

Or. Pinali
Kuffner *21/9/2012*
N. 2105/2012 con.
Dott. Giovanni Sicuranza
Medico - Chirurgo
Specialista in Medicina Legale
cell 338-2190804
e-mail: giovanni.sicuranza@gmail.com

TRIBUNALE ORDINARIO DI REGGIO EMILIA

SEZIONE LAVORO

Giudice Relatore: Dott. Maria Rita Serri
(R.G. 948/11)

RELAZIONE DI CONSULENZA TECNICA D'UFFICIO NELLA CAUSA PROMOSSA DA

MINISTERO DELLA
SALUTE

vs

Avv. Paola Soragni

Avv. Antonio Mancini

L'Ill.mo Giudice del Tribunale di Reggio Emilia, Dott. Maria Rita SERRI, nominava il sottoscritto, Dott. Giovanni Sicuranza, quale Consulente Tecnico d'Ufficio (C.T.U.) nella causa promossa dalla Sig.ra contro la parte citata in epigrafe. Prestato il giuramento di rito (23.03.2012 alle ore 12.00), il Giudice ha accordato il termine di 90 giorni dal giorno della visita per il deposito della relazione peritale.

Rammento che, in occasione del giuramento, venivo informato che CTP della Parte Attorea sarebbe stato il dott. Lusetti, mentre nessun CTP risultava nominato dal Ministero della Salute, né allora, né alla data dell'inizio delle operazioni peritali.

Il quesito al quale ero chiamato a rispondere è così dettagliato in atti: "accertare se la patologia HCV è verosimilmente derivata dal prodotto emoderivato partobulin somministrato nel 1988 e, in caso affermativo, se e a quale categoria di cui la tabella allegata al DPR 834/81 sia da ascrivere la patologia epatica sofferta dalla ricorrente".

Fissato l'inizio delle operazioni peritali presso il mio Studio in via de' Carracci 9, Casalecchio di Reno (BO), alle ore 11.30 del 24.04.2012, questo si è svolto in tale data, orario e sede e in assenza dei Consulenti Tecnici di Parte.

Risulta che la sig.ra è nata a Bibbiano (Reggio Emilia), il 17.05.1953, e risiede a Sant'Ilario D'Enza in via Pietro Nenni n. 20; riconosciuta tramite Carta d'Identità in corso di validità (AR 8688003, rilasciata dal Sindaco del Comune di Residenza).

[Signature]

Documentazione acquisita

(presente in atti)

Dalla disamina della documentazione prodotta, si riporta il seguente excursus clinico.

In data 10.06.1988, presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale di Parma, la sig.ra ... si sottopone, con somministrazione intramuscolo di immunoglobuline e due revisioni di cavità uterina, a interruzione volontaria della gravidanza.

Dall'8 al 14 luglio 1988, ricovero presso la medesima Clinica Ostetrica e Ginecologica per "iperpiressia leucopenia sospetta epatite in p. di recente sottoposta a IVG".

Dal 14 al 27 luglio 1988, trasferimento presso il Reparto Divisione Infettivi, medesimo nosocomio, con diagnosi di dimissione di "Epatite acuta virale di tipo non A e non B"; dalla lettera di dimissione " il quadro clinico iniziale caratterizzato da astenia, dispepsia, ittero ed epatomegalia è attualmente quasi completamente risolto. Elevati sono risultati in ingresso i valori delle transaminasi ... e della bilirubinemia ..., attualmente in via di normalizzazione ... L'ecografia addominale, effettuata prima della dimissione, ha mostrato lieve epatomegalia, ad ecostruttura omogenea ... lieve splenomegalia ...".

Presenti inoltre fotogrammi relativi ad esame ecografico addominale del 15.01.2001 e un referto relativo ad esame ecografico, rilasciato dal dott. Ruzzi, presso il Poliambulatorio "Sanità Amica", privo di data. Il contenuto evidenzia un fegato "modicamente ingrandito, l'ecostruttura è finemente disomogenea".

Il referto, relativo a esami ematici eseguiti il 23.06.2011, rilasciato presso l'Arcispedale "S. Maria Nuova" di Parma, è sostanzialmente nella norma.

(richiesta in sede di visita al fine di

un inquadramento della minorazione epatica attuale)

In data 23.06.2011, presso l'Arcispedale "S. Maria Nuova" di Reggio Emilia, veniva refertato un esame emato-chimico che mostrava positività alla ricerca di anticorpi anti virus Epatite C;

in data 07.12.2011 il dott. Ruzzi, presso "Sanità Amica", refertava un'ecografia addome, segnalando in particolare, a carico del fegato: "modicamente ingrandito, l'ecostruttura è finemente disomogenea con tenue rinforzo degli spazi periportalari a conferma di lievi note di epatopatia cronica con modeste note di fibrosi ...";

Professione.

Dal 1972, circa, al 1983: impiegata presso azienda di famiglia; quindi casalinga.

Anamnesi fisiologica.

Nulla di rilevante ai fini della presente trattazione.

Gravidanze: due a termine (1980, 1991; figli in buona salute).

Il vissuto.

In merito alla somministrazione di immunoglobulina intramuscolo, dichiara di avere inizialmente rifiutato la somministrazione del farmaco in quanto poco prima aveva visto

un servizio televisivo che correlava le immunoglobuline a rischio di HIV-AIDS. I familiari l'hanno convinta a farla.

Dimessa la mattina, è tornata, previ accordi con un Medico di Reparto, nel pomeriggio per essere sottoposta a iniezione. Al ritorno, ha trovato un altro Sanitario, che, sostenendo che il farmaco non era disponibile, mandava il marito a prendere il farmaco alla farmacia di fronte all'Ospedale (*si veda a tale proposito la dichiarazione allegata dal marito, da me richiesta in corso di visita di CTU - Allegato I*). A questo punto veniva effettuata l'iniezione intramuscolo di una fiala di Portobilum.

Dopo circa due settimane, per comparsa di febbre, astenia, difficoltà alla digestione, ricovero; durante la degenza comparsa di ittero e urine scure.

In sede di visita, esibisce una confezione di Portobulin intramuscolo, 250 mcg, che afferma essere quella acquistata in farmacia e che, da allora, porta spesso con sé; la confezione si presenta consunta, compatibilmente con acquisizione non recente.

Le verifiche e la posizione del Ministero della Salute.

Con verbale n. 1444/CMO2°/98, del 7 aprile 2000, la Commissione Medica Seconda, Centro Militare di Medicina Legale di Bologna, esprime il giudizio diagnostico di "Infezione da HCV senza attuali segni clinico-strumentali di alterata funzionalità epatica". Esclude nesso causale tra vaccinazione e infezione e ascrivibilità tabellare A. La domanda è tempestiva.

Avverso tale giudizio, tramite patronato Inca-Cgil, la sig.ra [redacted] effettua ricorso. Con Posizione n. 31132, il Ministero della Salute respinge il ricorso per le considerazioni dell'Ufficio Medico Legale nel parere in data 28 novembre 2003; le considerazioni vertono essenzialmente sui seguenti elementi: "nelle stime dell'Istituto Superiore di Sanità, che fanno riferimento al rilascio di circa 3 milioni di dosi per siero profilassi antitetanica per adulto praticata per via intramuscolare, non vi è rilevanza statistica di malattia epatica nei ricevimenti immunoglobuline antitetaniche intramuscolo. Gli esperti del sopra citato Istituto hanno fornito di ciò una spiegazione ipotizzando che bassi dosaggi, la via di somministrazione e l'occasionalità della stessa, non abbiano un ruolo significativo riguarda il rischio di trasmissione di HCV tramite immunoglobuline intramuscolo, non venendo raggiunta la concentrazione di virus (in termini di carica virale) sufficiente a provocare l'infezione"; inoltre, si cita un lavoro del Professor Piazza, Direttore dell'Istituto di Malattie Infettive dell'Università di Napoli, del 1999, che ha evidenziato sufficiente sicurezza della somministrazione per via intramuscolare dell'immunoglobulina, con riferimento ai dati epidemiologici negli ultimi cinquant'anni e alle dichiarazioni del Centro per il Controllo delle Malattie di Atlanta e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

La posizione della Parte Attorea.

L'Avvocato Paola Soragni, evidenziando che la Partobulin era prodotta dalla Immuno, nota casa farmaceutica coinvolta nello scandalo del "sangue infetto", ritiene che la patologia epatica sofferta sia da addebitarsi alla somministrazione di Partobulin e sia da ascrivere alla 8ª categoria della tabella allegata al DPR 834/1981. In particolare "Si consideri che immunoglobulina è stata somministrata nel 1988 la sostanza ematica non era ancora pastorizzata. Le tecniche di produzione e di elaborazione del sangue umano erano molto arretrate rispetto all'attuale. Nel 1988 non erano stati ancora introdotti test di screening del virus CV e dei metodi di attivazione del plasma. Non da

ultimo, la casa farmaceutica Immuno è stata in passato notoriamente produttrice di prodotti emoderivati poi ritirati dal mercato perché infetti”.

Relazione medico-legale del Dott. Lusetti, redatta il 28.07.2011, in cui, a sostegno del nesso di causa tra somministrazione intramuscolo di immunoglobuline e epatopatia HCV-relata, si citano “alcune sentenze del 2008 del Tribunale di Venezia” e si chiede il riconoscimento del danno “alla 8^a ottava categoria tabella A”.

La Parte Attorea esibisce inoltre:

- 1) documentato tratto dal sito www.personaedanno.it dal titolo “Malpractice medica / Contagio, farmaci. 2010/05/07: Contagio Epatite C da emoderivati. C'è ancora chi ne dubita?”; l'articolo, abbondante di bibliografia, che verifico in parte, è a firma di Quirino Mescia, che, a una ricerca su internet, risulta essere Avvocato; in tale articolo, con riferimento alla Sentenza 28/2009 della Corte Costituzionale, si evidenzia il nesso di causa tra epatopatia HCV-relata e somministrazione di immunoglobuline antitetaniche intramuscolari prodotte prima del 1995;
- 2) Sentenza 591/98 della Corte di Appello di Venezia, che, sulla base di CTU, riconosce valido il nesso tra somministrazione nel 1993 di vaccino intramuscolo e epatopatia HCV-relata;
- 3) Relazione di C.T.U. redatta il 26.10.2008 dal dott. Nicola Dentale, Dirigente medico dell'Unità Operativa di Malattie Infettive presso il Policlinico “S. Orsola-Malpighi”, per la Corte di Appello di Venezia, che ammette “su base probabilista” il nesso di causa tra immunoglobuline antitetaniche intramuscolo, lotto del 1992, e l'epatopatia HCV-relata; fornita bibliografia, che verifico in parte.

Sintomatologia.

Riferisce astenia, “coliche addominali”, alvo irregolare con alternanza di diarrea e stitichezza.

ESAME OBIETTIVO.

Vigile, collaborante, buone condizioni generali.

170 cm x 60 kg.

Addome: normoconformato, trattabile, dolente alla palpazione profonda in sede ipocondriaca destra ed epigastrica; non segni evidenti riconducibili a epatomegalia.

CONSIDERAZIONI E VALUTAZIONE MEDICO-LEGALI.

I fatti.

10 giugno 1988.

Per la sig.ra _____, a prescindere dall'esito della presente Relazione, è una data importante: è il giorno dell'interruzione volontaria di gravidanza, presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale di Parma.

Dopo un iniziale rifiuto, proprio in quel giorno le veniva somministrata terapia a base di immunoglobuline umane antiRH, in particolare Partobulin 250 mcg, per via intramuscolare (si rinvia anche alla sezione “Il vissuto”). Erano eseguite, inoltre, due successive revisioni di cavità uterina.



In data 8 luglio, e fino al 14 luglio 1988, ricovero presso la medesima Clinica Ostetrica e Ginecologica per "iperpiressia leucopenia sospetta epatite in p. di recente sottoposta a IVG".

Dal 14 al 27 luglio 1988, trasferimento presso il Reparto Divisione Infettivi, medesimo nosocomio, con diagnosi di dimissione di "Epatite acuta virale di tipo non A e non B"; dalla lettera di dimissione " il quadro clinico iniziale caratterizzato da astenia, dispepsia, ittero ed epatomegalia è attualmente quasi completamente risolto. Elevati sono risultati in ingresso i valori delle transaminasi ... e della bilirubinemia ..., attualmente in via di normalizzazione ... L'ecografia addominale, effettuata prima della dimissione, ha mostrato lieve epatomegalia, ad ecostruttura omogenea ... lieve splenomegalia ...".

"Nel settembre 1990 positività anti-HCV", come risulta da Verbale della Commissione Medicina Seconda, Centro Militare di Medicina Legale di Bologna.

Più di recente, un referto rilasciato in data imprecisata dal dott. Ruzzi, presso il Poliambulatorio "Sanità Amica", ma verosimilmente riferito ad esame ecografico addominale del 15.01.2001, mostra un fegato "modicamente ingrandito, l'ecostruttura è finemente dosomogena".

Esami ematici, eseguiti il 23.06.2011, e refertati presso l'Arcispedale "S. Maria Nuova" di Parma, risultano sostanzialmente nella norma.

La patologia.

L'epatite da virus A (HAV) e l'epatite da virus E (HEV) causano epatiti acute che non cronicizzano. I virus che possono cronicizzare, determinando epatiti croniche, sono i virus B (HBV), C (HCV) e D (HDV).

Possono aversi epatiti croniche da virus epatitici minori: l'Epstein Barr Virus, (cercare gli anticorpi IgG anti Capside Virale o VCA-IgG), il Cytomegalovirus, l'Herpes virus, il Cocksackie-virus, l'Adenovirus.

Storia naturale delle epatiti croniche virali.

I virus epatitici causano infezioni acute o croniche e conseguentemente malattie acute autolimitantesi o croniche.

Sia l'epatite acuta che la cronica sono determinate non dalla sola infezione, ma dalla situazione immunologica del soggetto nei confronti del virus.

Esempio: nel caso del virus di Hepstein Barr (HBV), la malattia epatica è causata dal tentativo di eliminare il virus da parte del sistema immunitario mediante la necrosi degli epatociti infettati. Se il tentativo è efficace, la malattia acuta guarisce, se è inefficace, la malattia cronicizza.

I pazienti affetti da epatite cronica, in genere, non ricordano un episodio di malattia acuta. Se l'infezione cronicizza senza che il virus danneggi il fegato, il soggetto rimane infettato dal virus, ma non è malato: è il caso del portatore "sano". Se l'infezione cronicizza, accompagnandosi a danno epatico persistente, si ha l'epatite cronica.

Istologicamente si hanno quadri di infiammazione e di necrosi epatocitaria.

Vi sono tre possibilità istologiche: quella dell'epatite cronica persistente, quella dell'epatite lobulare e quella dell'epatite attiva.

1) **Epatite Cronica Persistente:** si ha l'infiltrazione degli spazi portali da parte di cellule mononucleate, senza estensione dell'infiammazione nel lobulo.

2) **Epatite Cronica Lobulare:** si ha l'infiltrazione degli spazi portali e dei lobuli con necrosi epatica focale.

3) **Epatite Cronica Attiva:** si ha infiltrazione degli spazi portalì con cellule mononucleate e con plasmacellule, estensione dell'infiltrato infiammatorio alla limitante esterna (piecemeal-necrosis) od al lobulo, con setti attivi incompleti o completi, capaci di evolvere in setti completi porto-portalì o porto-centralì di connettivo fibroso con vari aspetti di nodularità.

Tali quadri istologici non sono correlabili con la prognosi, potendovi essere nel decorso della malattia periodi di quiescenza e di riaccensione. L'andamento è monitorizzato dalle transaminasi.

La fase successiva è la fase cirrotica in cui la riserva funzionale epatica è intaccata; non si hanno sintomi; è presente epatosplenomegalia.

La fase seguente è quella della cirrosi scompensata in cui sono presenti asciti o tutti dei seguenti segni: ascite, varici esofago-gastriche ed encefalopatia.

Presentazione clinica delle epatiti croniche virali.

Il paziente è per lo più asintomatico. Si può avere il sospetto di epatite cronica per le alterazioni di uno o più esami biochimici collegati alla funzione epatica: aumento delle transaminasi (sia ALT che AST), della gammaGT, della frazione gamma-globulinica del siero, oppure una riduzione delle piastrine o del tempo di protrombina. Raramente si sospetta un'epatite cronica in corso di indagini ecografiche o radiologiche. Il quadro ecografico è infatti aspecifico e non esiste indagine radiologica mirata.

Segni chiari di malattia epatica sono: ittero, ascite, epatomegalia, splenomegalia, ematemesi o melena da varici esofagee o gastriche, ma tali segni compaiono in fase di cirrosi scompensata.

Segni aspecifici sono: astenia, febbre, dimagrimento (dopo negatività di indagini per altri organi).

La positività per HBsAg o per anti-HCV in corso di screening per motivi non epatici debbono indurre il medico ad un approfondimento diagnostico.

L'iter diagnostico sarà:

esami di laboratorio necessari al primo approccio diagnostico:

transaminasi (ALT, AST), gammaGT, fosfatasi alcalina, dosaggio delle proteine sieriche (quadro proteico elettroforetico), Tempo di Protrombina, emocromo con conta delle piastrine.

Negli stadi iniziali si avranno: aumento delle transaminasi (AST e ALT), delle gammaGT, senza altre anomalie biochimiche.

Negli stadi più avanzati: ipoalbuminemia, ipoprotrombinemia, piastrinopenia, aumento della frazione gammaglobulinica del siero.

Nello stadio della cirrosi le transaminasi (ALT e AST) sono normali.

Determinazione dell'etiologia.

Come abbiamo detto le epatiti croniche non sono esclusivamente virali; guideranno il medico specialista Gastroenterologo i dati clinici ed anamnestici e gli esami ematologici che egli prescriverà:

- n Dosaggio dell'HBsAg
- n Dosaggio dell'anti-HCV
- n autoanticorpi
- n ANA (anticorpi anti-nucleo)
- n Anticorpi anti muscolo liscio (AML)
- n Anticorpi antimitocondrio (AMA)



- n ferritinemia
- n colesterolemia
- n trigliceridemia
- n ceruloplasminemia
- n alfa-1-antitripsinemia.

E' importante ricordare la frequente sovrapposizione tra infezioni virali e fenomeni immunitari. Ad esempio nelle epatiti Delta positive è presente l'autoanticorpo LKM; nelle epatiti C sono presenti gli autoanticorpi anti-fegato e rene (anti-LKM) e gli anticorpi antinucleo (ANA). C'è la possibilità che il virus slatentizzi una predisposizione genetica all'autoimmunità.

Accertata l'epatopatia e riconosciutane l'etiologia, in alcuni casi è indicata la biopsia epatica. Essa verifica il tipo di danno, la sua entità, la presenza o meno di fibrosi. L'indicazione ad eseguire questa manovra invasiva si sta riducendo ai casi in cui è realmente necessario valutare lo stadio istologico di malattia o quando si vuole monitorare la risposta alla terapia antivirale per vedere se la componente di fibrosi tende a ridursi. Ma spesso si procede alla somministrazione di terapia senza necessità di valutazione istologica.

Terapia antivirale.

La Lamivudina è indicata nelle Epatiti B (profilassi per i trapiantati).

La Ribavirina riduce le transaminasi (aminotrasferasi) nei pazienti con epatite cronica, ma ha un effetto antivirale irrilevante.

Gli unici farmaci efficaci sono gli Interferoni. Essi sono glicoproteine prodotte da alcuni stipiti cellulari in seguito alla stimolazione da parte di virus, macromolecole e batteri. Sono di tre tipi:

- n alfa o leucocitario, prodotto dai leucociti;
- n beta o fibroblastico, prodotto dai fibroblasti e dalle cellule epiteliali;
- n gamma od immune, prodotto dalle cellule immunocompetenti.

L'uso nel campo delle epatiti virali croniche è dei primi due.

L'interferone (IFN) alfa è stato il più usato. Ha azione antivirale ed immunomodulante. Attiva una serie di enzimi cellulari, tra cui le oligoadenilato-sintetasi, che inibiscono la replicazione virale. Aumenta l'attività delle cellule Natural Killer e stimola i T linfociti.

EPATITE CRONICA C

Presenza di anti-HCV o del genoma virale HCV-RNA nel siero. L'anti-HCV si misura con metodiche immunoenzimatiche commerciali di seconda generazione. Per ridurre il rischio di false positività si esegue il test RIBA II (immunoblot).

L'HCV-RNA si misura dopo amplificazione genomica, con tecnica della Polymerase Chain Reaction (PCR). L'HCV-RNA nel siero indica infezione in atto. Buona correlazione tra HCV-RNA serico ed epatico ed anti-HCV (95%). Nel 5% dei casi la presenza del genoma HCV-RNA non è accompagnata da anti-HCV (periodo "finestra").

Storia naturale.

L'Incubazione dura 6-12 settimane.

La maggioranza dei contagiati sviluppa un'infezione asintomatica; solo il 5% dei soggetti ha sintomi clinici. Vi è tendenza alla cronicizzazione; il 50% delle epatiti post-trasfusionali evolve verso la cronicità. Oltre il 25% dei pazienti con epatite cronica C sviluppa cirrosi. Il 10% delle cirrosi sviluppa epatocarcinoma.

Decorso clinico e sierologico.

Infezione primaria. Contagio e poi, entro pochi giorni, fase viremica.

L'epatite compare in 3-5 settimane; più tardiva nelle forme sporadiche (intese come forme ad etiologia diversa), *precoca nelle post-trasfusionali*. Variabilità clinica dell'epatite C è notevole: in genere anitterica, aumento delle transaminasi è ridotto rispetto alle epatiti A e B acute.

Risposta anticorpale dopo 20 settimane dall'infezione (5 mesi) e dopo qualche settimana dall'esordio. ***Tempo di comparsa anticorpale ha comunque un "range" da 2 a 52 settimane*** (12 mesi). Questo anticorpo è assente nella fase di incubazione e nella fase precoce di malattia acuta (periodo finestra). Perciò un test negativo in paziente con epatite acuta ad etiologia indefinita non consente di escludere un'epatite C ("periodo finestra"). Occorre ripetere il test dopo qualche settimana o eseguire il test HCV-RNA.

Infezione cronica.

Segue ad un'infezione primaria sintomatica o asintomatica. La viremia persiste. La risposta anticorpale verso tutti gli antigeni virali permane.

La positività anticorpale si correla con la presenza di HCV-RNA nel siero e nel fegato (95%).

Decorso dell'epatite cronica C è subdolo ed asintomatico. Le transaminasi fluttuano nel corso degli anni. Talora si ha un andamento con recidive acute. Nelle fasi iniziali aumento delle AT è minimo (x 2 volte). Nel corso degli anni arriva ad aumenti x2 sino a x8 volte il valore massimo. GammaGT sieriche tendono ad essere più elevate che nelle epatiti croniche B e D. Vi è correlazione tra HCV-RNA del siero ed epatopatia.

La crioglobulinemia mista essenziale si accompagna spesso ad infezione da HCV. La relazione tra l'anomalia proteica (crioglobulinemia) e l'infezione virale non è nota. In un terzo degli alcolisti si trovano l'anti-HCV o l'HCV-RNA.

Il nesso di causa.

Importante chiarire la prospettiva in cui calare la presente valutazione.

In estrema sintesi, siamo in ambito Sociale-Previdenziale, in cui, come da acclarata giurisprudenza, la graduazione del nesso di causa è di tipo "debole" rispetto all'ambito del Procedimento Civile e, ancora più, Penale.

Non si tratta, cioè, di evidenziare un nesso di causa di "elevata probabilità" o di "quasi certezza", ma di "compatibilità".

Occorre, in ultima analisi, calare la graduazione del nesso di causa nella "verosimiglianza", cioè se è "verosimile che".

La posizione del Ministero della Salute.

Esclusione del nesso di causa tra epatopatia HCV-relata e somministrazione di immunoglobuline intramuscolo.

Nel caso di specie, ho sopra riportato le motivazioni, che qui è utile ripetere:

"nelle stime dell'Istituto Superiore di Sanità, che fanno riferimento al rilascio di circa 3 milioni di dosi per siero profilassi antitetanica per adulto praticata per via intramuscolare, non vi è rilevanza statistica di malattia epatica nei ricevimenti immunoglobuline antitetaniche intramuscolo. Gli esperti del sopra citato Istituto hanno fornito di ciò una spiegazione ipotizzando che bassi dosaggi, la via di somministrazione e l'occasionalità della stessa, non abbiano un ruolo significativo riguarda il rischio di trasmissione di HCV tramite immunoglobuline intramuscolo, non venendo raggiunta la concentrazione di virus (in termini di carica virale) sufficiente a provocare l'infezione";

inoltre, si cita un lavoro del Professor Piazza, Direttore dell'Istituto di Malattie Infettive dell'Università di Napoli, del 1999, che ha evidenziato sufficiente sicurezza della somministrazione per via intramuscolare dell'immunoglobulina, con riferimento ai dati epidemiologici negli ultimi cinquant'anni e alle dichiarazioni del Centro per il Controllo delle Malattie di Atlanta e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Il farmaco.

Il 10 giugno 1988 veniva somministrata terapia a base di immunoglobuline umane antiRH, Partobulin 250 mcg, per via intramuscolare.

Ecco il farmaco, presunto "*primum movens*", nella scheda farmacologica tratta dal sito: <http://www.medicinelab.net/farmaci/partobulin.htm>

PARTOBULIN

BAXTER SpA

PRINCIPIO ATTIVO:

Proteine (con un contenuto di gammaglobuline di almeno il 90%) 100-170 mg con immunoglobulina umana (IgG) anti-D (Rh0) 1250 U.I. corrispondente a 250 mcg

ECCIPIENTI:

Glicina 60 mg; cloruro di sodio 3 mg

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA:

Concentrato di immunoglobuline anti-D (Rh0) per uso intramuscolare.

INDICAZIONI:

Profilassi dell'immunizzazione anti-D (Rh0) nelle donne Rh-negative (Rh0, d) e nelle donne Du positive. La sensibilizzazione ha luogo soprattutto dopo il parto ma può avvenire anche durante la gravidanza. Episodi sensibilizzanti sono potenzialmente costituiti anche da amniocentesi, versione cefalica esterna, trauma addominale, emorragia ante parto gravidanza ectopica o prelievo di villi corionici, nonché da aborto sia spontaneo sia volontario. Profilassi dell'immunizzazione anti-D (Rh0) nei soggetti negativi (Rh0, d) a seguito di trasfusioni incompatibili di sangue Rh-positivo (D) o di concentrati a base di eritrociti.

CONTROINDICAZIONI:

Intolleranza al sangue e agli emoderivati dovuta a ipersensibilità alle immunoglobuline omologhe. Risposta allergica legata ad uno qualsiasi dei componenti.

EFFETTI COLLATERALI:

Si possono osservare dolore e irritazione nella regione dell'iniezione, ciò può essere peraltro evitato ripartendo al somministrazione di dosi elevate in sedi diverse. Occasionalmente si possono osservare ipertermia, reazioni cutanee e brividi. Raramente sono stati riportati: nausea, vomito, ipotensione, tachicardia e reazioni di tipo allergico o anafilattico, compreso lo shock.

PRECAUZIONI D'IMPIEGO:

Il prodotto non deve essere somministrato per via intravascolare (rischio di shock). Le iniezioni devono essere effettuate per via intramuscolare, avendo cura di ritirare lo stantuffo della siringa prima di eseguire l'iniezione, al fine di assicurarsi che l'ago non sia all'interno di un vaso sanguigno. Reali risposte allergiche alle immunoglobuline normali di origine umana somministrate per via intramuscolare in base alle istruzioni prescritte sono rare. In caso di shock, il trattamento deve seguire le indicazioni della terapia per lo shock. Un'intolleranza verso le immunoglobuline può verificarsi nei rarissimi casi di carenza di IgA, quando, il paziente presenta anticorpi verso le IgA. In

caso di sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico e' necessario interrompere immediatamente l'iniezione. Al termine della somministrazione i pazienti devono essere tenuti in osservazione per almeno 20 minuti.

AVVERTENZE SPECIALI:

Questo prodotto e' preparato a partire da sangue o plasma di origine umana che puo' contenere agenti infettivi conosciuti o ad oggi sconosciuti. I procedimenti di produzione applicati nei centri di raccolta, i tests di laboratorio ed il procedimento di frazionamento sono atti a ridurre il rischio di trasmissione di infezioni virali. Essi comprendono metodiche per lo screening dei donatori, la selezione delle donazioni per il materiale di partenza e la rimozione ed inattivazione di agenti virali nel corso della produzione. Ciononostante, un rischio teorico di trasmissione virale tramite questo prodotto sussiste. Gli studi di convalida, le ricerche cliniche e i controlli farmacoepidemiologici hanno dimostrato che questo prodotto, come pure altri prodotti ottenuti con procedimenti analoghi o simili, e' sicuro.

USO IN GRAVIDANZA:

Questo preparato e' stato utilizzato in gravidanza, e non si conoscono effetti che possano risultare dannosi ne' al decorso della gravidanza stessa, ne' al feto ne' al nascituro (categoria A).

INTERAZIONI:

VACCINI CON VIRUS VIVI ATTENUATI:

la somministrazione di immunoglobuline puo' influire negativamente per un periodo di almeno 6 settimane e fino a 3 mesi sull'efficacia di vaccini da virus vivi attenuati quali i vaccini anti-morbillo, anti-parotite o anti-rosolia e anti-varicella.

INTERFERENZE CON PROVE SEROLOGICHE:

dopo l'iniezione di immunoglobuline il rialzo transitorio dei vari anticorpi introdotti passivamente nel sangue del paziente puo' dar luogo a dei risultati falsamente positivi nei tests serologici. I risultati della tipizzazione del sangue ed i tests anticorpali incluso il test di Coombs o dell'antiglobulina, vengono influenzati significativamente dalla somministrazione delle immunoglobuline anti-D (Rh0)

POSOLOGIA:

IN CASO DI GRAVIDANZA,

PARTO E INTERVENTI GINECOLOGICI:

Profilassi post-parto: 1250 U.I. (250 mcg) rappresentano la dose ottimale standard senza dover ricorrere a precedenti test per l'infiltrazione delle cellule HbF (test di Kleihauer-Betke). L'iniezione dev'essere somministrata alla madre non appena possibile dopo il parto, ed in ogni caso entro 72 ore dal parto. Profilassi ante parto e post-parto: 1250 U.I. (250 mcg) alla 28-^a settimana di gravidanza; in alcuni casi esistono presupposti per iniziare la profilassi prima. Un'ulteriore dose di 1250 U.I. (250 mcg) deve essere somministrata non appena possibile dopo il parto, ed in ogni caso entro 72 ore dal parto, nel caso in cui il nascituro sia positivo all'Rh0 D. Dopo interruzione di gravidanza, gravidanza extrauterina o mola idatiforme Prima della 12^a settimana di gravidanza: 600 U.I. (120 mcg) al piu' tardi entro 72 ore dall'evento; dopo la 12^a settimana: 1250 U.I. (250 mcg) immediatamente o al piu' tardi entro 72 ore dall'evento; dopo amniocentesi o biopsia di villi corionici; 1250 U.I. (250 mcg) immediatamente o al piu' tardi entro 72 ore dall'intervento.

A SEGUITO DI TRASFUSIONE DI SANGUE RH0 INCOMPATIBILE:

somministrare da 500 U.I. a 1250 U.I. per ogni 10 ml di sangue trasfuso, il più presto possibile dopo l'intervento, per diversi giorni. Note: e' prassi corretta effettuare subito

dopo il parto la determinazione dell'Rh0 del neonato mediante prelievo di sangue dal cordone ombelicale; nel caso di reperto Rh0 (D) e' opportuno, ma non indispensabile, praticare subito il test di Kleihauer per accertare la quantita' di emazie fetali passate nel circolo materno, onde accertare la dose minima utile di Partobulin da somministrare per ottenere l'effetto profilattico. Quando il tests di Kleihauer mostrasse un passaggio di piu' di 25 ml di sangue fetale (1% degli eritrociti fetali) sarebbe opportuno somministrare un totale di 5000 U.I. oppure 50 U.I. per ml di sangue fetale. Queste evenienze di passaggi massivi di sangue dal feto alla madre sono molto rare e in genere rappresentano meno dell'1% dei casi.

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE:

Il Partobulin deve essere somministrato lentamente per via intramuscolare profonda. Nel caso che la somministrazione intramuscolare sia controindicata a causa di disturbi della coagulazione, puo' essere somministrato per via sottocutanea. In tal caso e' consigliabile esercitare un'accurata compressione manuale sulla sede di iniezione. Nel caso in cui siano necessarie dosi totali elevate (≥ 5 ml) e' consigliabile ripartire la somministrazione in sedi diverse.

SOVRADOSAGGIO:

Non si conoscono effetti del prodotto dovuti a sovradosaggio.

SCADENZA E NORME DI CONSERVAZIONE:

Validita': 3 anni. Conservare a temperatura tra +2-°C e +8-°C. Il Partobulin deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione. La soluzione non deve essere utilizzata se si presenta torbida o contiene depositi. Evitare il congelamento.

Riprendiamo le avvertenze speciali, ovvero, come da aggettivo, avvertenze di primaria importanza, specifiche per il prodotto: "Questo prodotto e' preparato a partire da sangue o plasma di origine umana che puo' contenere agenti infettivi conosciuti o ad oggi sconosciuti. I procedimenti di produzione applicati nei centri di raccolta, i tests di laboratorio ed il procedimento di frazionamento sono atti a ridurre il rischio di trasmissione di infezioni virali. Essi comprendono metodiche per lo screening dei donatori, la selezione delle donazioni per il materiale di partenza e la rimozione ed inattivazione di agenti virali nel corso della produzione. Ciononostante, un rischio teorico di trasmissione virale tramite questo prodotto sussiste. Gli studi di convalida, le ricerche cliniche e i controlli farmacoepidemiologici hanno dimostrato che questo prodotto, come pure altri prodotti ottenuti con procedimenti analoghi o simili, e' sicuro".

Dunque, la somministrazione intramuscolo di questo farmaco e' sicura. E, tuttavia, un rischio teorico di trasmissione virale sussiste.

Il rischio teorico e' un rischio generalmente inteso, a differenza del reale (ex post, a rischio concretizzato) e di quello percepito dalla popolazione (reale o teorico; oppure inesistente, o accentuato, o sminuito per disinformazione o per attese di tipo psicologico).

E' un rischio che, sia pure a livello ipotetico, non e' escluso.

Attenzione: la scheda farmacologica e' aggiornata, riguarda, cioe', un prodotto su cui sono effettuati maggiori controlli rispetto al 1988.

Il dato temporale e' elemento importante di questa valutazione.

Andiamo a scoprirne i motivi, insieme alla capacita' delle immunoglobuline intramuscolo di trasmettere agenti infettivi.

L'idoneità lesiva. L'emivita.

Il principale argomento di contestazione dell'idoneità lesiva delle immunoglobuline intramuscolo nel veicolare agenti patogeni nell'organismo è, come visto anche nel caso di specie, l'ipotesi che i bassi dosaggi e la via di somministrazione non consentano di raggiungere la concentrazione di virus (carica virale) sufficiente a provocare l'infezione.

Tale ipotesi è suggestiva, e meritevole di attenzione, soprattutto se confrontata con la maggiore epidemiologia di riscontro di epatopatie in caso di somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa.

Tuttavia, rischia di diventare sentiero unico che conduce a una spiegazione, escludendo dal percorso deduttivo altre ipotesi.

Mi spiego con un esempio e mi perdoni l'Ill.mo Giudice, dott. Serri, se apparentemente fuori luogo e banale.

Se nel mio studio entra un vandalo (immunoglobulina intramuscolo), piuttosto di cento (immunoglobulina endovenosa), a parte il fatto che già dieci persone nel mio studio sono folla, il primo sarà in grado di provocare ugualmente danni, anche se in misura molto minore (probabilità) rispetto ai secondi; e, sia pure allertata la guardia privata a difesa, questa accorrerà in modo proporzionale al numero dei vandali e proporzionale, sempre che arrivi in tempo, sarà la capacità di difesa del mio immobile.

In termini più pregnanti alla presente trattazione, la carica virale è un elemento da tenere presente nelle ipotesi, ma lo è anche l'emivita del farmaco.

L'emivita è un'indicazione suggestiva della potenzialità del farmaco di provocare danni all'organismo, direttamente, o mediati dalla persistenza di agenti nocivi (infettivi).

Per molto tempo le uniche preparazioni di gammaglobuline aspecifiche e specifiche ad alto titolo disponibili sono state soltanto per uso intramuscolare (IMIG) e ciò comportava un certo numero di svantaggi:

- livelli plasmatici efficaci soltanto dopo 4-7 giorni,
- dose massima somministrabile limitata dalla massa muscolare,
- possibile dolenzia alla somministrazione,
- possibile distruzione proteolitica a livello intramuscolare.

Attualmente sono disponibili preparazioni di gammaglobuline intravenose (IVIG), che presentano minori svantaggi: sono preparazioni che differiscono per il metodo di preparazione, l'impiego di additivi ed il pH. Hanno una ben definita concentrazione proteica compresa tra 0,5 e 10 g; oltre il 90% di queste proteine è costituito da molecole intatte di IgG e minime quantità di IgA e IgM. Con la somministrazione endovena il picco delle IgG viene raggiunto immediatamente dopo l'infusione.

Le IMIG e IVIG hanno tuttavia la stessa emivita (18-32 giorni) delle IgG native.

L'emivita ($T/2$) è il tempo necessario per diminuire la quantità di un farmaco nell'organismo del 50% durante l'eliminazione. Quindi la conoscenza dell'emivita di un farmaco è molto importante per consentire una somministrazione adeguata, evitando di incappare in un sovradosaggio.

L'emivita è un valore indipendente dalla concentrazione del farmaco e dall'attività metabolica del nostro corpo. Se il $T/2$ è corto, la diminuzione della concentrazione sarà veloce, viceversa più l'emivita è lunga, più la diminuzione della concentrazione è lenta.

2

Il periodo cronologico.

La sig.ra riceve la somministrazione intramuscolare di Partobulin nel giugno 1988.

Siamo in epoca in cui ancora non è ben definito il virus HCV, denominato allora non A e non B, per esclusione dagli altri due noti. E, di conseguenza, in un periodo in cui lo screening dei donatori e dei farmaci non poteva essere esaustivo nei confronti di tale virus.

In realtà i primi, più marcati controlli, sulle immunoglobuline intramuscolo erano iniziati nel 1985, ma per il virus HIV. Ovvio che, "scremando" i prodotti contaminati, si finiva per ridurre anche quelli infetti da HCV, ma in modo casuale e aspecifico.

I primi controlli mirati all'individuazione dell'HCV iniziarono nel 1989, per affinarsi nei primi anni novanta.

Dopo la somministrazione intramuscolo del caso di specie.

La "storica" Sentenza n. 28/2009 della Corte Costituzionale ha dichiarato l'illegittimità dell'art. 1 comma 3 della legge 210/92 nella parte in cui non prevede che l'indennizzo spetti anche *"ai soggetti che presentino danni irreversibili derivanti da epatite contratta a seguito di somministrazione di derivati del sangue"*.

Ma qui interessa per due elementi su cui si sofferma: fino al 1989, non adeguati controlli sulle immunoglobuline; inoltre, riporta un caso riconosciuto di trasmissione infettiva da somministrazione di immunoglobulina intramuscolo.

In Italia, in particolare, si assiste a un ritardo dei controlli.

L'articolo 10 della **Legge 107 del 1990** prevede che le officine di produzione degli emoderivati debbano essere presenti nel numero di una ogni 20 milioni di abitanti. La raccolta del sangue, il suo utilizzo e la produzione di emoderivati, sono attività in realtà non esenti da rischi infettivi.

Il primo e più importante strumento di prevenzione è rappresentato dall'intervista socio-psicologica cui vengono sottoposti i potenziali donatori – che devono essere obbligatoriamente volontari e, possibilmente, abituali. I test di controllo in laboratorio arrivano dopo. Durante la produzione i punti sensibili sono la dimensione dei pool di plasma e i cosiddetti "processi di inattivazione virale", cui viene sottoposto il plasma per ridurre la carica virale. Mischiare il sangue in pool sempre più grandi per le lavorazioni, è stata una delle cause principali della diffusione dei contagi.

È dal 1984 che la Commissione europea raccomanda di limitare il numero di unità per pool di lavorazione.

Tuttavia, ancora nell'agosto 1985 una circolare del ministero della Sanità ricordava che era stata formulata *"L'ipotesi che l'Aids sia sostenuta da un agente infettivo, presumibilmente di natura virale, che può essere trasmesso attraverso sangue infetto, derivati del sangue (ad es. concentrati del fattore VIII), secrezioni infette (ad es. il liquido seminale)"*.

Tutto questo, quando l'agente virale era stato identificato nel 1983 da Luc Montagnier dell'Istituto Pasteur di Parigi ed indicato con l'acronimo Lav (Virus Associato a Linfopatia) – isolato anche l'anno successivo da Robert Gallo che lo indicava con l'acronimo Htlv-III (Virus Linfotropo delle cellule T Umane tipo III), che in seguito verrà definitivamente denominato Hiv (Virus dell'Immunodeficienza Umana) – e le modalità del contagio erano già sufficientemente chiare.



Nel settembre 1986, la Direzione Generale del servizio farmaceutico in un telegramma alle aziende (Prot. 5272 Bis), riguardo alla riscontrata positività ai test di alcune immunoglobuline, decideva di far ritirare e distruggere delle immunoglobuline endovena risultate Hiv-positive, ma di mantenere in commercio quelle intramuscolo, per le quali impose l'apposizione sui foglietti illustrativi della seguente frase: "L'eventuale presenza dell'anticorpo anti Htlv III nella preparazione non è indice né di presenza di virus né di rischio di trasmissione dell'infezione. Gli anticorpi eventualmente trasferiti passivamente al ricevente possono portare, in caso di esame sierologico, a un risultato provvisoriamente positivo per la presenza dell'anticorpo che non deve essere considerato quindi come indice di infezione".

Al di là della audace definizione di "infetto non infettante", ancora oggi la presenza dei virus Hiv e Hcv si deduce ricercando i relativi anticorpi.

Dato che non era possibile affermare la sterilità dei prodotti emoderivati, per non allarmare medici e pazienti si è ricorso alla seguente dicitura: "Dopo le varie fasi d'inattivazione l'infettività residua è logaritmo uguale a zero". Il che può indurre a pensare a un prodotto sterile, mentre logaritmo zero indica un numero positivo maggiore di zero e minore o uguale a 1.

Ha contribuito alla diffusione dei virus anche la pratica di rinviare il ritiro dei farmaci a rischio fino all'esaurimento delle scorte.

Anche nel campo dei test di controllo i ritardi sono stati sistematici e tra la loro disponibilità sul mercato e l'inserimento nella normativa sono passati quasi sempre degli anni.

È il caso del test Elisa disponibile dal marzo 1985, raccomandato per il sangue a luglio ma reso obbligatorio per gli emoderivati nel marzo 1986; di Elisa II, commercializzato nel febbraio 1991 e adottato nel gennaio 1993; del test per l'Hbv, commercializzato nel 1972 e obbligatorio dal 1978, quando la maggior parte dei centri trasfusionali già lo utilizzava da anni; *del test per l'Hcv, sul mercato nel 1989 ma adottato nel 1993.*

Quanto sopra, evidenzia la fragile incompletezza dei controlli anche su immunoglobuline intramuscolo all'epoca dell'evento di interesse (1988).

Nota sul criterio cronologico: come spiegato nella discussione generica sulle epatopatie (vd. sopra), il periodo di poche settimane, tra somministrazione intramuscolare di Partobulin e prima comparsa di sintomi, è da ritenersi congruo al nesso di causa.

Il criterio di esclusione.

Occorre innanzitutto evidenziare che, durante la raccolta anamnestica in regime di ricovero presso il Reparto Divisione Infettivi dell'Ospedale di Parma (luglio 1998), si segnala: "Nel 1986 per la presenza di una splenomegalia viene ricoverata presso la Patologia Medica dove è sottoposta a una scintigrafia ed ecografia epatica ed esami di funzionalità epatica che sono risultati tutti negativi". Se la splenomegalia, riscontro comunque non specifico di patologia, può essere, come sopra visto, la conseguenza di un'epatopatia, tale dato associativo ha senso solo in caso di alterazione dell'anatomia e della funzionalità epatiche, elemento nel 1986 indagato ed escluso.

Possiamo dunque verosimilmente supporre che, almeno fino al 1986, la sig.ra non era affetta da evidenti epatopatie.

Inoltre, non risultano alla mia raccolta anamnestica, né nella documentazione agli atti, noti fattori di rischio. In particolare, la sig.ra asserisce:

familiarità: negativa per epatopatie; alcool: astemia; abuso di farmaci (paracetamolo) nel periodo 1988: no; sostanze stupefacenti in antecedenza al 1988: no; accesso nel periodo 1988 a cure odontoiatriche: no.

Il criterio di esclusione del caso di specie, in un nesso basato sulla graduazione del "verosimile", rafforza la correlazione tra somministrazione del farmaco Partobulin intramuscolo e l'epatopatia.

L'Ascrivibilità Tabellare ex D.P.R. 834/81.

Per quanto concerne la L. 210/92, l'indennizzo è destinato a coloro che siano stati danneggiati in maniera irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazioni di emoderivati. La stessa Legge prevede inoltre all'art. 4 che la classificazione delle lesioni e delle infermità venga effettuata facendo riferimento all'anacronistica tabella A annessa al T.U. 915/1978 (modificata dalla tabella A allegata al DPR 834/81). L'applicazione della predetta tabella rappresenta senza dubbio una forzatura medico-legale poiché il DPR 915/1978 prevede esplicitamente che il conferimento di pensioni, assegni o indennità di guerra, compete esclusivamente a coloro che in guerra abbiano riportato ferite, lesioni o abbiano contratto infermità da cui sia derivata perdita o menomazione della capacità lavorativa generica: tale concetto, in riferimento alla legge 210/92 non può che creare indubbie storture.

In ogni caso la tabella A non prevede espressamente la voce "epatite virale" e anche volendo far uso di un criterio valutativo analogico le difficoltà non sono poche. Le voci da prendere in considerazione sono infatti:

- ✓ Per la prima categoria:
 - Tumori maligni a rapida evoluzione;
 - La fistola gastrica, intestinale, epatica, pancreatica, splenica, rettovescicale ribelle ad ogni cura e l'ano preternaturale;
- ✓ Per la seconda categoria:
 - Le affezioni gastro-enteriche e delle ghiandole annesse con grave e permanente deperimento organico;
- ✓ Per la settima categoria:
 - Colecistite cronica con disfunzione epatica persistente;
- ✓ Per l'ottava categoria:
 - Colecistite cronica o esiti di colecistectomia con persistente disepatismo.

Anche in questo caso numerosi problemi si creano nei casi in cui abbiamo esclusivamente il riscontro di una positività dell'HCV-RNA o addirittura solo di positività anticorpale.

Occorre aggiungere che l'indennizzabilità dell'HCV-RNA positività "tout court", si fonda su considerazioni di ordine giuridico e medico-legali.

Attuali conoscenze in materia hanno evidenziato la non assoluta correlabilità dei valori delle transaminasi (in particolare delle ALT) con lo stadio (e quindi il danno organico) dell'epatopatia da HCV. Viceversa, nel caso di un soggetto con test positivo per la ricerca degli anticorpi anti-HCV la determinazione dell'HCV-RNA consente in teoria di discriminare i pazienti con epatite cronica da quelli in cui la malattia si è risolta.



D'altro canto, uno studio condotto presso l'Università di Padova ha evidenziato come l'epatite C è attiva e progressiva istologicamente in più del 40% dei pazienti infettati dal virus che non presentano sintomi di rilievo clinico (Annali della Medicina Interna 2002; 137: 961-964, così come altri lavori del Dott. Puoti presenti in letteratura corrente).

Ciò posto, è necessario innanzitutto sottolineare che la Legge n.210/92 stabilisce (art. 4, par. 4) che il giudizio di classificazione delle lesioni e delle infermità deve essere espresso facendo riferimento alle tabelle allegate al DPR 30 dicembre 1981, n. 834: il quarto comma dell'art. 11 del D.P.R. 234 dicembre 1978, n. 915 sancisce ulteriormente che "le infermità non esplicitamente elencate nelle tabelle A e B debbono ascrivarsi alle categorie che comprendono infermità equivalenti".

L'anacronistica Tabella A del D.P.R. n.834/81, è suddivisa in otto categorie corrispondenti a percentuali via via crescenti di riduzione della capacità lavorativa generica: tali categorie prevedono un ampio numero di menomazioni.

Altrettanto noto è che la Tabella A non contempla le epatiti virali: facendo quindi riferimento alle diverse patologie elencate nell'ottava categoria di tale tabella si trovano, in qualche modo assimilabili all'epatite cronica, la "gastrite cronica" (voce n.18) e la "colecistite cronica" (voce n.22). Effettuando una valutazione per analogia e/o equivalenza tra le citate patologie "tabellate" e l'infezione cronica da HCV, non si può tuttavia non sottolineare come le predette patologie "tabellate" risultino caratterizzate da migliore prognosi e più elevate possibilità di successo della terapia (medica e/o chirurgica, nei rispettivi casi).

Non va sottovalutato, infine, ai fini della classificazione tabellare, il "danno psichico" ingenerato dalla patologia infettiva in argomento ed il "danno alla vita di relazione" causato dalla consapevolezza della malattia (includendovi sia la cognizione delle possibili complicanze a lungo termine sia la "coscienza" di essere portatore di una malattia infettiva a trasmissione parenterale) che danno origine ad un drastico abbassamento della qualità di vita: danno psichico ed alla vita di relazione ovviamente insussistenti nelle patologie citate "per analogia" (gastrite cronica e colecistite cronica).

Alla luce di quanto sopra esposto, pertanto, si ritiene che le epatopatie HCV-RNA positive con transaminasi normali debbano essere ascritte (quantomeno) all'ottava categoria della tabella A di legge alla pari di una "gastrite cronica" o di una "colecistite cronica".

Nel caso di specie, si ricorda l'alterazione eco-strutturale epatica emersa dai referti del dott. Ruzzi, presso "Sanità Amica", rispettivamente alle date 15.01.2001 (data presunta: vd. alla sezione "documentazione acquisita") e 07.12.2011.

Conclusioni: la documentazione sanitaria in atti, calata nella prospettiva della criteriologia medico legale del nesso di causa in ambito previdenziale, con particolare riferimento all'idoneità lesiva generica della somministrazione di immunoglobuline intramuscolo, rafforzata nel caso di specie dal criterio di esclusione, e dall'anno in cui il farmaco fu utilizzato, rende verosimile che la somministrazione del prodotto emoderivato Partobulin, nel 1988, abbia determinato la patologia HCV-relata.

Per criterio di analogia, la patologia epatica sofferta dalla Ricorrente è ascrivibile alla Categoria VIII della Tabella A al D.P.R. 834/81.

Casalecchio di Reno (BO), 03 giugno 2012

Dott. Giovanni Sicuranza

In data 03.06.2012 ho provveduto ad inoltrare alle Parti, via mail, la bozza di Relazione: all'Avvocato Soragni e al Dott. Lusetti per la parte attorea, e, in assenza di CTP nominato, esclusivamente all'Avvocatura del Ministero della Salute, Sede di Bologna, per la parte convenuta.

Osservazioni.

In data 14.06.2012 ricevo tramite mail, dalla Dott.ssa Paola Germani, le **Osservazioni del Ministero della Salute**, che allego alla mia Relazione, e alle quali fornisco sintetiche risposte. In misura più esaustiva queste, in gran parte, sono già state date nella bozza di Relazione, ora Relazione, a cui rinvio (vd. sopra).

Innanzitutto un particolare, solo apparentemente secondario: il Ministero della Salute, rammenta, a proposito del nesso di causa tra trasmissione del virus HCV e somministrazione di immunoglobulina intramuscolo, che il C.T.U. usa il termine "compatibilità". Non comprendo esattamente il significato di questa sottolineatura, ma ho già dato l'interpretazione della compatibilità nel paragrafo "*Il nesso di causa*", a cui rinvio. Non credo, infatti, sia argomento secondario nella valutazione del caso di specie, ma, anzi, che la capacità di *graduazione del nesso di causa*, in prospettiva a quanto viene richiesto di valutare, sia fondamentale. Infine, ricordo che nella conclusione, a scanso di equivoci, e conformemente al quesito, così mi esprimo: "**rende verosimile che la somministrazione del prodotto emoderivato Partobulin, nel 1988, abbia determinato la patologia HCV-relata**".

Il Ministero della Salute osserva che **non c'è rilevanza statistica** tra somministrazione di immunoglobuline antitetaniche intramuscolo e malattia epatica. Aggiunge, tra l'altro, tra i vari studi riportati, che "ai dati epidemiologici degli ultimi 50 anni: svariati milioni di individui hanno ricevuto immunoglobuline intramuscolo senza contrarre alcun tipo di infezione negli ultimi cinquanta anni".

Ho già evidenziato come questo dato non sia del tutto preciso.

Rinvio ancora alle pagine precedenti, perché il Ministero aveva già la mia risposta a tale osservazione.

Qui rammento solo come, ancora oggi, nella scheda farmaceutica del Partobulin, già riportata ("Il farmaco"), il rischio non sia affatto escluso. Rammento, inoltre, **lo specifico periodo cronologico** in cui mi è stato chiesto di condurre le mie osservazioni. La sig.ra _____ riceve la somministrazione intramuscolare di Partobulin nel giugno 1988.

Come già scritto, in realtà i primi, più marcati controlli, sulle immunoglobuline intramuscolo erano iniziati nel 1985, ma per il virus HIV. Ovvio che, "scremando" i prodotti contaminati, si finiva per ridurre anche quelli infetti da HCV, ma in modo casuale e aspecifico.

I primi controlli mirati all'individuazione dell'HCV iniziarono nel 1989, per affinarsi nei primi anni novanta.

Inoltre ho richiamato la Sentenza n. 28/2009 della Corte Costituzionale, nella prospettiva in cui evidenzia, fino al 1989, non adeguati controlli sulle immunoglobuline; inoltre, riporta un caso riconosciuto di trasmissione infettiva da somministrazione di immunoglobulina intramuscolo.



Nel corso di ulteriori C.T.U., precedenti alla mia, e riportate nel fascicolo agli atti, è stato riconosciuto il nesso di causa tra immunoglobuline intramuscolo e malattie infettive.

Mi permetto di insistere su queste precedenti Relazioni di C.T.U. e Sentenze, oltre i dati statistico-epidemiologici, che certo non ignoro, né sottovaluto, per un motivo preciso: l'epidemiologia e la statistica, utili alla conoscenza medica, e per l'evoluzione della stessa, in ogni suo campo (prevenzione, terapia, etc.), concernono, quando applicati alla medicina legale, il *nesso di causa generale*. Questo, tuttavia, va calato nel caso specifico, ovvero *occorre verificare*, quando ciò sia fattibile, e *con attenzione alla graduazione del nesso di causa nei vari ambiti in cui si muove* (previdenziale, civile, assistenziale, penale), *la potenzialità del criterio generale, statistico-epidemiologico, nel caso di specie*.

Un esempio in negativo: ben nota, a livello epidemiologico-statistico (nesso di causa generale) la correlazione tra fumo di nicotina e neoplasia maligna polmonare; questo non significa che chiunque abbia una neoplasia polmonare sia un fumatore, oppure che, con elevata probabilità, o addirittura con certezza, il tumore sia insorto in uno specifico individuo, perché fuma. È altrettanto noto che lunghi e forti fumatori non hanno tale neoplasia, o possono contrarla per altri motivi, apparentemente meno evidenti (es. causa professionali).

Le C.T.U. e la Sentenza a cui faccio riferimento, assumono in questo modo rilevanza nella misura in cui, pur evidenziando il nesso di causa generale (epidemiologico-statistico), riescono ad individuare anche il nesso di causa individuale, afferente, cioè al caso particolare che si sta esaminando.

Nel caso della sig.ra il nesso di causalità generale, ovvero il criterio di idoneità lesiva – casi riconosciuti di trasmissione infettiva in somministrazione intramuscolo, il rischio di trasmissione virale ad oggi riportato nelle avvertenze della scheda farmacologica del Partobulin, le considerazioni sull'emivita del farmaco è stato integrato, reso specifico, con il nesso di causalità individuale, riguardante il caso della sig.ra - epoca dell'evento, con minori controlli su immunoglobuline in generale, criterio di esclusione.

Su quest'ultimo aspetto, il *criterio di esclusione*, per l'osservazione mossa dal Ministero della Salute, voglio precisare ulteriormente.

Bene fa il Ministero ad osservare che la sig.ra fu sottoposta, oltre a somministrazione di Partobulin, anche a ben due **revisioni di cavità uterina**; in particolare, evidenzia che "tale manovra chirurgica altamente invasiva ed effettuata su un organo notevolmente irrorato quale l'utero durante la gestazione, costituisce, a livello statistico e secondo letteratura internazionale, un fattore di rischio ben maggiore, rispetto ad un emoderivato con le caratteristiche ampiamente sopra descritte, per il contagio con il virus dell'HCV".

Non ho preso in considerazione i raschiamenti, perché, nel caso di specie, nulla documenta complicanze durante le manovre chirurgiche o nell'immediato post delle procedure. Non vi sono ferite, perdite ematiche, tali da ipotizzare che, un organo riccamente vascularizzato come l'utero gravidico, possa avere agito come fonte di trasmissione virale fino al fegato.

Le complicanze maggiori, e note, in queste procedure, sono, nell'immediato, rotture uterine, emorragie, sepsi (infezione massiva, generalmente di tipo batterico); nel post, aderenze cicatriziali (ad es. Sindrome di Asherman).

Il rischio maggiore di contagio virale riguarda il rapporto materno-fetale, durante la gestazione e durante il passaggio del nascituro nel canale del parto. Si tratta, cioè, di uno stato infettivo virale, latente o manifesto, che la madre trasmette al figlio.

Perché il raschiamento uterino?

Quando avviene un aborto spontaneo, può essere necessario intervenire in qualche modo per *prevenire emorragie e/o infezioni*. Nelle primissime fasi della gravidanza, sarà l'organismo stesso a espellere il tessuto fetale, senza necessità di alcuna pratica medica: è quello che accade la maggior parte delle volte, quando le donne non si accorgono neppure di essere incinte o, comunque, nel 50% circa dei casi di aborto spontaneo entro la decima settimana. Quando la gestazione è più avanzata la procedura più comune è, appunto, la revisione uterina (dilatazione e raschiamento-curettage). Procedura controllabile, consolidata da molti anni nella routine ostetrica, ben prima delle tecniche di sicurezza delle immunoglobuline, a cui ancora rinvio, per la cronologia, alle pagine precedenti.

All'epoca del caso specifico, tra la somministrazione intramuscolo di Partobulin e i raschiamenti uterini, è la prima a non avere ancora consolidato criteri standard di sicurezza, mentre la sterilità del campo chirurgico, e degli strumenti, è materia nota e in rapida evoluzione sulla spinta della necessità dei grandi campi di guerra (vd. Guerre Mondiali e precedenti).

Con questo, ovviamente, non si esclude in modo assoluto che il raschiamento possa causare (in condizioni di pregressa infezione della gestante, o di inadeguata sterilità strumentaria), un'infezione, anche HCV-relata, altrimenti si commetterebbe l'errore di non evidenziare ogni fonte evidenziabile di rischio.

Tuttavia, nel caso specifico, nel caso della sig.ra , non si documentano fattori di rischio intrinseci, come ad esempio uno stato infettivo pregresso da HCV, che tale manovre potrebbero avere disseminato nel fegato [anzi, ricordo che, per splenomegalia, un'indagine sulla funzionalità epatica, condotta poco tempo addietro, aveva escluso infezioni quantomeno in tale regione anatomo-topografica (per i dettagli, rinvio alla Relazione)]. Né durante la procedura, o il post-operatorio immediato, sono documentate complicanze.

A mio avviso, pertanto, operando secondo criterio di esclusione, e con i dati evidenziati nel corso della presente Relazione, è la somministrazione intramuscolo di immunoglobulina verosimile causa dell'epatite virale nel caso della sig.ra .

Infine, per quanto concerne l'osservazione sull'**Ascrivibilità Tabellare** mossa dal Ministero della Salute, ritengo di avere già ampiamente dettagliato, nella mia Relazione, gli aspetti valutativi a cui mi sono attenuto, *secondo criterio di analogia*, in Tabelle non aggiornate.

Casalecchio di Reno (BO), 26.06.2012

Dott. Giovanni Sicuranza

