

CAPITOLO 4

Sistema informativo eventi doping-correlati

L'attivazione del Sistema Informativo è stata attuata mediante espletamento delle Fasi operative esposte di seguito ed in ordine di successione cronologica.

- A) Attivazione informatica del sito RSDA contenuto all'interno del sito della Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni.
- B) Reclutamento degli agenti di Reporting.

A) Attivazione del sito RSDA

Nel sito della Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni (www.simlaweb.com), nella Sezione Informazione Scientifica – sotto sezione Ricerca Scientifica, è stato attivato il sito del sistema informativo RSDA.

La prima pagina relativa al sistema Informativo esplicita le finalità del progetto rimandando ai siti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità relativamente a quanto già realizzato nel 2004-2006.

Proseguendo nella visione del sito sono illustrate le modalità di adesione al progetto specificamente rivolte ai Medici legali, agli Anatomopatologi e ai Medici dello Sport istituzionalmente coinvolti in attività accertative su sportivi deceduti o viventi.

Sezione eventi morte doping

L'adesione al progetto implica la segnalazione degli eventi mortali mediante la Scheda di Reporting su persona deceduta, scaricabile nella sezione apposita. A beneficio degli Agenti di Reporting è disponibile nella medesima sezione una sintetica trattatistica sugli argomenti di riferimento.

Sezione eventi avversi doping

Le modalità di segnalazione di Eventi avversi Doping-correlati da parte di Medici dello Sport, che operano nelle U.O. di Medicina dello Sport, sono descritte anch'esse nel sito della Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni (www.simlaweb.com) - Sezione Informazione Scientifica – sotto sezione Ricerca Scientifica. L'adesione al progetto implica la segnalazione delle reazioni avverse mediante la compilazione della Scheda di Reporting scaricabile nella sezione apposita. Nella medesima sezione è proposta una sintetica trattatistica di riferimento.

B) Reclutamento degli agenti di Reporting

Il reclutamento degli agenti di Reporting è avvenuto mediante le modalità di seguito esposte.

- Promozione dell'informazione relativa al progetto mediante sensibilizzazione dei Direttori degli Istituti di Medicina Legale e di Anatomia Patologica, dei Direttori delle Unità Operative di Medicina dello Sport nonché del Presidente della Federazione Medico Sportiva Italiana.
- Attivazione informatica del sito RSDA.

4.1 Eventi Morte-Doping

La morte causata da Doping è un evento abitualmente denunciato per competizioni sportive di alto livello (Tab. 4.1) (1).

La scarsità di dati desumibili dalla letteratura internazionale e la carenza di sistemi istituzionali di rilevamento epidemiologico non consentono stime affidabili sulla dimensione del fenomeno, anche e soprattutto con riferimento all'attività sportiva dilettantistica. Contribuiscono a delineare il fenomeno la pericolosità intrinseca di tutte le pratiche dopanti, nonché la notevole disomogeneità dei protocolli d'indagine nelle morti improvvise dell'atleta.

La questione non è di facile approfondimento anche sotto il profilo patogenetico, potendo trovare una soluzione solo a condizione di intraprendere programmi prospettici di ricerca interdisciplinare, comprensivi dell'apporto della Epidemiologia, della Farmaco-Tossicologia, della Anatomia Patologica, della Medicina Legale e della Tossicologia Forense.

Il presente apporto si limiterà, pertanto, ad offrire un contributo conoscitivo sulle cognizioni note e sulle problematiche da esse suscitate, proponendo in particolare un approccio metodologico ai decessi da Doping.

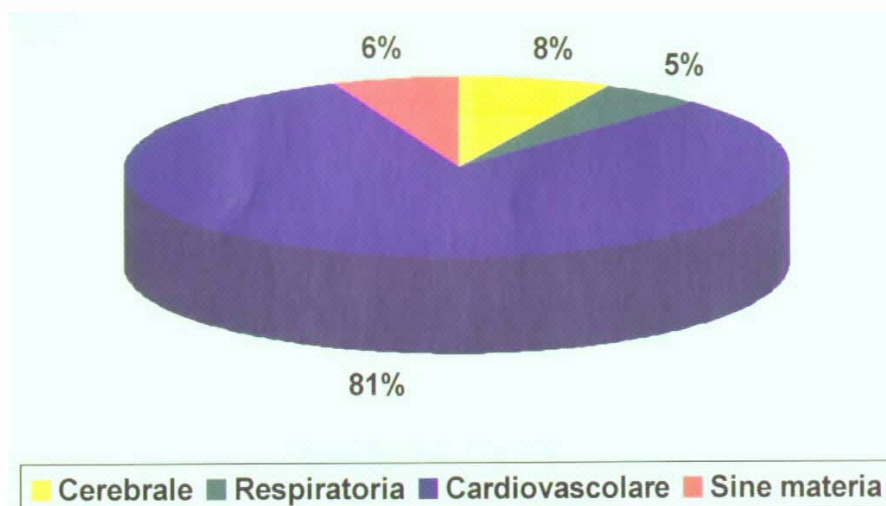
Tab. 4.1 - Atleti di eccellenza deceduti per Doping in competizioni sportive (da Wadler e Hainline, modificata)

Nome	Sport	Anno	Sostanza
Howard Dick	Track	1960	Amfetamine
Jensen Knud	Ciclismo (Danimarca)	1960	Amfetamine
Lipscomb Big Daddy	Football (USA)	1963	Eroina
Simpson Tommy	Ciclismo	1967	Amfetamine
Furlow Terry	Pallacanestro (USA)	1980	Cocaina
Ylvisaker Billy	Polo	1983	Cocaina
Lindbergh Pelle	Hockey	1985	Alcol
Bias Len	Pallacanestro (USA)	1986	Cocaina
Rogers Don	Football (USA)	1986	Cocaina
Sconosciuto	Sollevamento pesi (GB)	1987	Steroidi anabolizzanti
Dressel Birgit	Eptathlon (Germania Occ.)	1987	Steroidi anabolizz., narcotici
Jackson Hernell	Pallacanestro (USA)	1987	Cocaina
Singh David	Body building (GB)	1987	Steroidi anabolizzanti
Croudip David	Football (USA)	1988	Cocaina
Marshall Rico	Football (USA)	1988	Cocaina

4.1.1 Morte improvvisa dell'atleta

Per morte improvvisa si intende un decesso che interviene entro 1-6 ore dall'inizio della sintomatologia, per cause naturali, in soggetto apparentemente sano o il cui stato di malattia non facesse presagire un esito repentino. La morte improvvisa può essere di origine cerebrale, respiratoria e cardiovascolare (2). La morte improvvisa cardiovascolare è di gran lunga la più frequente. Nell'esperienza del progetto di ricerca sanitaria finalizzato "Morte Improvvisa Giovanile" della Regione Veneto, la morte improvvisa cardiovascolare è risultata responsabile dell'81.5% dei casi, seguita da quella cerebrale (7.5%) e respiratoria (5%), mentre rimaneva "sine materia" nel 6% dei casi (Fig. 4.1).

Fig. 4.1 - Distribuzione delle cause di morte improvvisa in età giovanile (<35 anni) nell'esperienza del Progetto Regione Veneto (da Thiene et al, 2)



La morte improvvisa cardiovascolare è riconducibile ad un arresto cardiocircolatorio repentino legato ad eventi meccanici o aritmici. L'arresto cardiaco meccanico si verifica allorché la progressione ematica subisce un'improvvisa interruzione per la chiusura acuta di una grande arteria (esempio l'arteria polmonare per tromboembolia del tronco e dei rami) o per adistolia da tamponamento cardiaco, complicante, ad esempio, la rottura dell'aorta ascendente. L'arresto cardiaco aritmico è invece conseguente ad un repentino sovrvertimento del ritmo cardiaco, per cui la gittata cardiaca crolla a tal punto da causare una marcata ipoperfusione cerebrale, con danno ischemico irreversibile e morte. L'esperienza raccolta dallo studio di arresti cardiaci, in pazienti durante monitoraggio Holter o ECG (registrato durante manovre rianimatorie), ha evidenziato che l'arresto cardiaco è riconducibile a fibrillazione ventricolare in circa il 70%, a tachicardia ventricolare in circa il 10%, ad asistolia in circa il 15% e a dissociazione elettromeccanica in circa il 5%.

A differenza della popolazione di atleti di età >35 anni, in cui la causa dell'arresto cardiaco è quasi sempre la malattia coronarica aterosclerotica, spesso complicata da trombosi (3), è ampia la lista di substrati patologici identificati all'autopsia quale causa di arresto cardiaco in giovani atleti (4-6). Sebbene l'arresto cardiaco sia per lo più attribuibile ad una aritmia fatale, l'evento morte improvvisa è raramente indotto da disordine meramente funzionale. Un ampio spettro di malattie cardiovascolari, congenite ed acquisite, possono costituire il substrato organico di una disfunzione elettrica a rischio di morte improvvisa. L'anomalia di base è clinicamente silente e come tale viene spesso scoperta per la prima volta solo all'esame autoptico. Sebbene asintomatiche, la maggior parte delle malattie sono potenzialmente diagnosticabili in vita con appropriate metodiche di immagine e/o di indagine elettrofisiologica, con ovvie implicazioni in termini di prevenzione della morte improvvisa.

In uno studio condotto nella Regione Veneto è stata calcolata una prevalenza della morte improvvisa pari a 0,8/100.000 anno, nel giovane di età <35 anni, e doppia (1,6/100.000 anno) nel giovane atleta competitivo, ad indicare il ruolo dell'esercizio fisico quale trigger nel precipitare l'arresto cardiaco in presenza di un sottostante substrato (7). La Tab. 4.2 elenca lo spettro di patologie responsabili di morte improvvisa in età giovanile (atleti a confronto con non-atleti) nell'esperien-

za del Centro Regionale per lo studio della morte improvvisa. Le malattie cardiovascolari rappresentano comunque le cause principali, e, per lo più, il meccanismo sottostante è aritmico.

Tab. 4.2 - Cause di morte improvvisa a confronto nel giovane e nell'atleta <35 anni, 1979 -1996 (da Corrado et al, modificata, 7)

Causa	Totale	Atleti	Non-atleti
Cardiomiopatia aritmogena del VD	29 (10,8%)	11 (22,4%)	18 (8,2%)*
Aterosclerosi coronarica	45 (16,7%)	9 (18,4%)	36 (16,4%)
Anomalie congenite delle coronarie	7 (2,6%)	6 (12,2%)	1 (0,5%)°
Patologia del tessuto di conduzione	24 (8,9%)	4 (8,2%)	20 (9,1%)
Prolasso mitralico	26 (9,7%)	5 (10,2%)	21 (9,5%)
Cardiomiopatia ipertrofica	17 (6,3%)	1 (2,0%)	16 (7,3%)
Miocardite	22 (8,2%)	3 (6,1%)	19 (8,6%)
Ponte miocardico	7 (2,6%)	2 (4,1%)	5 (2,3%)
Embolia polmonare	4 (1,5%)	1 (2,0%)	3 (1,4%)
Dissezione aortica	12 (4,5%)	1 (2,0%)	11 (5,0%)
Cardiomiopatia dilatativa	10 (3,7%)	1 (2,0%)	9 (4,1%)
Altro	66 (24,5%)	5 (10,2%)	61 (27,7%)
TOTALE	269	49	220

*p=0.008 in confronto agli atleti

°p<0.001

Nel gruppo di giovani non-atleti, la malattia coronarica aterosclerotica rappresenta il substrato più frequente, seguita da prollasso mitralico, patologie del tessuto di conduzione, miocardite, cardiomiopatia aritmogena ed ipertrofica, dissezione aortica. Di contro, nel gruppo di giovani atleti, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro risulta essere la causa principale, seguita da malattia coronarica aterosclerotica, anomalie congenite delle coronarie, prollasso mitralico, patologia del tessuto di conduzione e miocardite.

Qualora si compari la prevalenza dei vari substrati cardiovascolari, causa di morte improvvisa nei due gruppi (atleti e non-atleti), solo la cardiomiopatia aritmogena e le anomalie congenite delle coronarie risultano più frequenti negli atleti (22% vs 8% e 12% vs 0,5%, rispettivamente). Ciò sta ad indicare che queste due malattie sono particolarmente prone all'arresto cardiaco durante lo sforzo; a differenza dell'aterosclerosi coronarica, delle patologie del tessuto di conduzione, della miocardite e di altre patologie che si manifestano con uguale frequenza a riposo, durante o subito dopo sforzo fisico (7).

La cardiomiopatia ipertrofica, considerata causa principale di morte improvvisa dell'atleta negli Stati Uniti (4, 6), risulta invece causa rara di arresto cardiaco durante o subito dopo attività sportiva in Italia, ove la prevalenza è di tre volte maggiore nei giovani non-atleti rispetto agli atleti (7). A differenza di quanto accade negli Stati Uniti, in Italia sussiste l'obbligatorietà della visita annuale per l'idoneità all'attività agonistica, comprensiva di esame anamnestico-clinico, elettrocardiogramma a 12 derivazioni, test sottomassimale da sforzo e eventuali esami di secondo livello, quali l'ecocardiogramma ed il test da sforzo massimale. Tale sistema consente nel nostro paese l'identificazione precoce degli atleti che ne risultano affetti, con conseguente loro inidoneità all'attività sportiva.

L'aterosclerosi coronarica è la causa principale di morte improvvisa nell'atleta adulto-anziano. Infatti, la malattia aterosclerotica multivascolare, spesso associata a cicatrici postinfartuali e/o complicata da trombosi occlusiva, è il reperto più frequentemente descritto nei maratoneti o jog-

gers di età >35 anni deceduti improvvisamente (3). In tale popolazione, l'instabilità elettrica del miocardio, causa dell'arresto cardiaco, può essere conseguente alla cicatrice postinfartuale, all'ischemia miocardica acuta, all'aumentata domanda di ossigeno o all'occlusione trombotica del lume. Viceversa, nell'atleta giovane è eccezionale il riscontro di cicatrici postinfartuali e la malattia coronarica è per lo più monovasale, non complicata da trombosi occlusiva (8). Trattasi, infatti, di una placca aterosclerotica fibrocellulare in genere singola, con localizzazione tipica a livello del primo tratto del ramo discendente anteriore, caratterizzata da un'abbondante proliferazione intimale di cellule muscolari lisce (cosiddetta aterosclerosi "accelerata" o giovanile). L'arresto cardiaco sembra precipitato da un vasospasmo con occlusione ed ischemia transitoria. La mancanza di sintomi premonitori e la scarsa sensibilità del test da sforzo sottomassimale (nel rivelare l'ischemia) spiegano l'eccezionalità dell'identificazione in vivo dei giovani atleti coronaropatici a rischio di morte improvvisa.

Le **anomalie congenite delle coronarie** rappresentano una delle cause più frequenti di morte improvvisa dell'atleta, sia in casistiche italiane che nord-americane (4-7,9). In questo gruppo, a parte il decorso intramiocardico (o ponte coronarico) del ramo discendente anteriore, meritano particolare attenzione le anomalie di origine di una coronaria dal seno di Valsalva controlaterale, la coronaria destra da sinistra o la coronaria sinistra da destra; in altre parole, entrambe le coronarie originano da uno stesso seno del Valsalva. In queste condizioni, la coronaria anomala, pur nascendo dall'aorta, presenta un'origine ad angolo acuto e decorre tra aorta e arteria polmonare, con decorso spesso intraparietale aortico nel suo tratto iniziale. Ne consegue un lume coronarico schiacciato, spesso a "fessura", il quale, assieme alla compressione esercitata sulla coronaria a decorso anomalo interarterioso, dall'espansione delle grandi arterie durante la sistole, contribuisce al ridotto apporto di sangue nel territorio miocardico da essa irrorato durante lo sforzo fisico. Al pari dell'aterosclerosi coronarica, i test di screening non invasivi attualmente disponibili (in particolare quelli considerati utili per svelare un'ischemia miocardica latente, ovvero l'ECG e il test da sforzo) non si rivelano idonei alla identificazione precoce dei soggetti affetti da questa patologia. Comunque, sintomi premonitori quali palpitazioni, sincope e/o angina durante o subito dopo lo sforzo, dovrebbero rappresentare un campanello d'allarme per il medico sportivo e indirizzarlo ad escludere tramite metodiche di imaging (ecocardiografia, risonanza magnetica o eventualmente angiografia) l'esistenza di anomalie coronariche (9).

La **cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro** rappresenta la seconda causa di morte improvvisa nel giovane e la prima nell'atleta di età <35 anni in Italia (7,10,11). Un tempo misconosciuta, sia in ambito clinico che patologico-forense, oggi è riportata in diverse casistiche quale causa di arresto cardiaco, specialmente durante attività fisica. Trattasi di una cardiomiopatia la cui prevalenza nella popolazione generale è stimata pari a 1:6000, con eredo-familiarità riportata fino al 50% dei casi (11). Ad oggi sono stati identificati nove loci cromosomici e tre geni malattia, due dei quali nella variante classica autosomica dominante (il recettore rianodinico cardiaco tipo 2 e la desmoplakina, proteina di giunzione intercellulare). La diagnosi macroscopica si basa sul reperto, regionale o diffuso, di sostituzione fibroadiposa transmurale del ventricolo destro, con assottigliamento di parete che risulta transilluminabile e aneurismi in regione diaframmatica, puntale o infundibolare nel 50% dei casi. L'instabilità elettrica del miocardio a rischio di morte improvvisa è facilmente spiegata dal substrato istopatologico della malattia, caratterizzata da un'estesa e progressiva sostituzione del miocardio del ventricolo destro da parte di tessuto fibroso e adiposo. Ciò determina una disomogenea conduzione dello stimolo elettrico che predispone all'insorgen-

za di tachiaritmie ventricolari maligne da rientro (10). La particolare propensione della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro a precipitare l'arresto cardiaco aritmico durante sforzo fisico è legata a fattori emodinamici e neuromorali. In particolare, l'esercizio fisico comporta un aumento sproporzionato del postcarico ventricolare destro con dilatazione della cavità, che può pertanto innescare aritmie ventricolari attraverso un meccanismo di "stretch" parietale. Inoltre, la progressione della malattia, dall'epicardio all'endocardio, potrebbe risultare in una denervazione simpatica funzionale e/o strutturale, con aumentata sensibilità alle catecolamine e aritmogenicità durante stimolazione simpatica. A differenza della malattia coronarica, aterosclerotica e non, la maggior parte degli atleti deceduti improvvisamente e trovati affetti da cardiomiopatia aritmogena presenta sintomi e/o segni premonitori, quali familiarità per morte improvvisa, palpitazioni, episodi sincopali, alterazioni elettrocardiografiche della depolarizzazione o ripolarizzazione e aritmie (7). L'aumentata consapevolezza della esistenza di queste malattie negli anni recenti e la conoscenza e diffusione dei criteri diagnostici dovrebbero pertanto consentire, per lo meno nel nostro paese dove vige l'obbligatorietà della visita medico sportiva annuale per l'attività agonistica, l'identificazione sempre più frequente degli atleti affetti da cardiomiopatia aritmogena con conseguente non idoneità e prevenzione dell'arresto cardiaco durante sforzo.

La **cardiomiopatia ipertrofica**, infine, causa principale di morte improvvisa dell'atleta negli Stati Uniti con una prevalenza fino al 50% delle morti sul campo (4,6), risulta invece eccezionale causa di arresto cardiaco negli atleti del nostro paese. Come sopraesposto, ciò trova spiegazione nella obbligatorietà per legge della visita annuale per l'idoneità sportiva che consente l'identificazione precoce di alterazioni elettrocardiografiche, tali da richiedere (come esame di secondo livello) un ecocardiogramma, dal cui esito possono conseguire l'esonero dall'attività agonistica e la prevenzione dell'arresto cardiaco durante sforzo.

Trattasi di una cardiomiopatia la cui prevalenza nella popolazione generale è stimata pari a 1:500. È spesso geneticamente determinata con trasmissione autosomica dominante. Sono state descritte numerose mutazioni di geni che codificano per proteine del sarcomero cardiaco, quali la catena pesante della beta miosina, la troponina T, l'alfa-tropomiosina, la proteina C legante la miosina (12). I reperti macroscopici principali consistono in aumento del peso del cuore, ipertrofia del ventricolo sinistro, per lo più asimmetrica con rapporto spessore setto/parete libera >1,3 e frequente placca endocardica fibrosa subaortica settale, da frizione con il lembo anteriore della mitrale. L'instabilità elettrica del miocardio a rischio di morte improvvisa riconosce nel disarrangiamento spaziale dei miociti ("disarray") il substrato ideale che, assieme alla fibrosi interstiziale e/o sostitutiva, costituisce il marker istopatologico della malattia. Altri meccanismi, chiamati in causa nella instabilità elettrica a rischio di morte improvvisa, consistono in aritmie parossistiche sopraventricolari (fibrillazione atriale), ipotensione da inappropriata vasodilatazione in risposta all'esercizio e ischemia miocardica. In particolare, il frequente riscontro istopatologico di danno ischemico acuto e cronico del miocardio, in giovani vittime di morte improvvisa, avvalorava l'ipotesi che l'ischemia miocardica giochi un ruolo nella instabilità elettrica dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (13).

Tra gli altri substrati cardiovascolari a rischio di morte improvvisa nel giovane e nell'atleta, un cenno meritano la **miocardite** e le **patologie del tessuto di conduzione**. È noto che aritmie ventricolari possono manifestarsi in pazienti con miocardite e cuore altrimenti normale (14,15). L'arresto cardiaco si può verificare sia nelle fasi attive che croniche della malattia, come conseguenza di aritmie ventricolari maligne che insorgono in un substrato miocardico instabile, costi-

tuito da infiltrato infiammatorio, edema interstiziale, necrosi miocitaria e fibrosi. Sintomi e segni premonitori possono consistere in episodi sincopali, palpitazioni ed extrasistoli ventricolari, nonché in sindrome similinfluenzale nei giorni immediatamente precedenti l'arresto cardiaco. L'aspetto macroscopico del cuore non è caratteristico e il peso può essere normale. All'istologia possono essere presenti solo infiltrati infiammatori focali, sparsi, talora non più di tre foci ad un ingrandimento di 6x, non necessariamente associati a necrosi miocitaria. L'infiltrato può essere polimorfo o linfomonocitario. Sono stati descritti, peraltro, casi di morte improvvisa da miocardite a cellule giganti e da miocardite allergica eosinofila. Oltre a indagini di biologia molecolare per la ricerca di genomi virali, risulta fondamentale l'esame tossicologico per escludere eventuali miocarditi da farmaci o agenti tossici esogeni (15).

Le patologie del tessuto di conduzione, riportate come causa di morte improvvisa prevalentemente a riposo, possono risultare quale substrato dell'arresto cardiaco anche in giovani sportivi. La diagnosi ECG intravitali di preeccitazione ventricolare, tipo sindrome di Wolff-Parkinson-White, impone lo studio seriato post-mortem del tessuto di conduzione e degli anelli laterali, alla ricerca della via anomala di conduzione atrio-ventricolare (fascicolo di Kent) (16).

4.1.2 Morte da doping

La tematica rientra nel novero più generale della *morte improvvisa dell'atleta* e della correlata *metodologia d'indagine anatomo-patologica e medico-legale* perseguita nei casi d'interesse diagnostico, clinico o giudiziario.

Le ricerche sviluppatesi nel settore hanno prodotto la sensibilizzazione di Anatomico-Patologi e Medico-Legali verso la necessità di attuare approfondite indagini cardiopatologiche, neuropatologiche e chimico-tossicologiche. La carenza di queste ultime trova conferma nelle casistiche autopsiche su giovani atleti deceduti per morte improvvisa. Recenti studi casistici (6, 17-19) hanno dimostrato la presenza di una causa cardiaca evidente nella prevalenza dei casi, con indagini chimico-tossicologica solo nei casi di autopsia negativa, peraltro priva di documentazione sulla tipologia dei campioni esaminati, delle metodiche utilizzate e delle sostanze ricercate (Tab. 4.3 e 4.4). L'esame della letteratura scientifica dimostra che tra tutti i dopanti, gli steroidi anabolizzanti costituiscono la classe farmacologica correlata al maggior numero di casi di morte da agenti dopanti. Uno studio longitudinale finlandese, con follow-up di 12 anni, su 62 sollevatori di pesi, assuntori di steroidi, ha rilevato un netta prevalenza della mortalità in tali atleti rispetto al gruppo di controllo (12,9% vs 3,1%) con "rischio di morte" 4,6 volte superiore (Tab. 4.5) (20). Relativamente ai dopanti Stimolanti spicca la carenza di segnalazioni di decessi documentati in sede scientifica. Ciò potrebbe trovare riscontro nell'ampia diffusione degli steroidi, a fronte di un apparente declino delle amfetamine.

I dati essenziali dei casi pubblicati in letteratura sono stati riassunti nella Tab. 4.6 (21-31).

Tab. 4.3 - Cause di morte non traumatica in atleti di college e scuole medie superiori statunitensi (da Maron et al, modificata, 6)

Morti sportive non traumatiche	Totali	Maschi	Femmine
	(N.142)	(N.125)	(N.12)
Atleti affetti da patologie cardiovascolari	105	92	8
Cardiomiopatia ipertrofica	51	50	1
Probabile Cardiomiopatia ipertrofica	5	5	0
Arterie coronarie anomale	16	14	2
Miocarditi	7	7	0
Stenosi aortica	6	6	0
Cardiomiopatia dilatativa	5	5	0
Aterosclerosi coronarica	3	2	1
Rottura aortica	2	2	0
Cardiomiopatia non specificata	2	2	0
Stenosi subaortica	2	2	0
Aneurisma coronarico	1	0	1
Prolasso mitralico	1	1	0
Cardiomiopatia ventricolo destro	1	0	1
Rottura malformazione vascolare cerebellare	1	0	1
Emorragia subaracnoidea	1	0	1
Sindrome Wolff-Parkinson-White	1	1	0
Atleti privi di patologie cardiovascolari	30	27	3
Ipertermia	13	12	1
Rabdomiolisi e anemia falciforme	7	6	1
Asma	4	3	1
Elettrocuzione da fulmine	3	3	0
Sindrome Arnold-Chiari II	1	1	0
Aspirazione emorragia gastrointestinale	1	1	0
Anafilassi indotta da sforzo	1	1	0
Atleti deceduti per cause ignote	7	6	1

Tab. 4.4 - Cause di morte durante attività sportiva non agonistica (da Fornes e Lecomte, modificata, 19)

	N. (31)	Maschi (29)	Femmine (2)
Patologie cardiovascolari	29	27	2
Coronaropatia	9	8	1
Cardiomiopatia ipertrofica	5	5	
Cardiomiopatia aritmogena VD	5	5	
Rottura aneurisma aortico	3	3	
Ponte miocardico (discendente anteriore)	2	2	
Miocarditi	2	1	1
Arterie coronarie anomale	1	1	
Stenosi aortica	1	1	
Fibrosi miocardica idiopatica	1	1	
Patologie non cardiovascolari	2	2	0
Ictus	2	2	0
Sport	31	29	2
Corsa	13	13	
Ciclismo	4	4	
Calcio	3	3	
Basket	2	2	
Ginnastica	2	2	
Nuoto	2	1	1
Altro (Rugby, Sci, Pallamano, Go-Kart, Tennis)	5	4	1

Tab. 4.5 - Studio longitudinale. Mortalità precoce nei sollevatori di pesi (da Parssinen et al, modificata, 20)

	Casistica N.	Mortalità* %
Controlli	1094	3,1
Assuntori di steroidi	62	12,9
Cause di decesso		
Insufficienza epatica	19	
Linfoma	11	
Infarto Miocardico Acuto	3	
Suicidio	3	
Altro	26	

* 12 anni follow-up

Tab. 4.6 - Morte da dopanti in giovani atleti/case reports

AUTORI	N. CASI	ETÀ	SESSO	CAUSA DI MORTE/ QUADRI ANATOMO-PATOLOGICI	DATI TOSSICOLOGICI
Frankle et al. 1988 (21)	1	34	M	Ictus cerebrale. Occlusione tromboembolica arteria cerebrale media sinistra	Storia anamnestica di abuso di steroidi
Luke et al. 1990 (22)	1	21	M	Infarto miocardico. Ipertrofia ventricolo sinistro, fibrosi miocardica regionale, ipertrofia renale, epatosplenomegalia	Storia anamnestica di abuso di steroidi
Lyndberg et al. 1991 (23)	1	28	M	Morte improvvisa cardiaca. Fibrosi miocardica regionale, aterosclerosi.	Storia anamnestica di abuso di steroidi
Ferenchick 1992 (24)	1	22	M	Infarto miocardico. Occlusione trombotica coronaria sinistra e discendente anteriore	Storia anamnestica di abuso di steroidi
Kennedy et al. 1993 (25)	1	18	M	Morte improvvisa cardiaca. Fibrosi miocardica	Positività urinaria per oxymesterone
Kennedy et al. 1993 (26)	1	24	M	Morte improvvisa. Emorragia cerebrale. Infarto miocardico, fibrosi miocardica regionale, ipertrofia ventricolare sinistra, miocardite	Positività urinaria per oxymesterone
Gaede et al. 1993 (27)	1	36	M	Embolia polmonare massiva	Storia anamnestica di abuso di steroidi
Dickerman et al. 1995 (28)	1	20	M	Morte improvvisa cardiaca. Cardiomiopatia ipertrofica	Abuso di steroidi (cicli di 700 mg/settimana)
Madea et al. 1996 (29)	2	40	M	Morte improvvisa cardiaca. Cicatrice pregresso infarto, miocardico a tutto spessore, lieve ipertrofia ventricolare sinistra, coronarosclerosi lieve	Storia anamnestica di abuso di steroidi
		28	M	Morte improvvisa cardiaca. Cardiomegalia, fibrosi miocardica disseminata, coronarosclerosi, arteriosclerosi aortica, epatosplenomegalia da stasi	Storia anamnestica di abuso di steroidi
Hausmman et al. 1998 (30)	1	20	M	Morte improvvisa cardiaca. Cardiomiopatia ipertrofica, fibrosi miocardica, necrosi miocellulare focale, disseminata	Positività urinaria per nandrolone e clembuterolo
Fineschi et al. 2001 (31)	2	32	M	Morte improvvisa cardiaca. Cardiomiopatia ipertrofica, infarto miocardico datato (15 gg)	Positività urinaria per nandrolone
		29	M	Morte improvvisa. Cardiomiopatia ipertrofica	Positività urinaria per stanozololo

È evidente che la morte improvvisa anche nelle casistiche di atleti dopati è di natura prevalentemente cardiovascolare e riconosce un meccanismo fisiopatologico per lo più aritmico. I casi riportati dimostrano la sussistenza di due principali meccanismi farmacotossicologici, comprendenti

l'induzione di :

- fenomeni trombotici e tromboembolici, correlatamente ad un effetto diretto tra anabolizzanti steroidei e sistema della coagulazione;
- danno miocardico diretto ed indiretto, mediato da processi infiammatori;
- alterazioni aterogene, già esplicitate nella precedente trattazione.

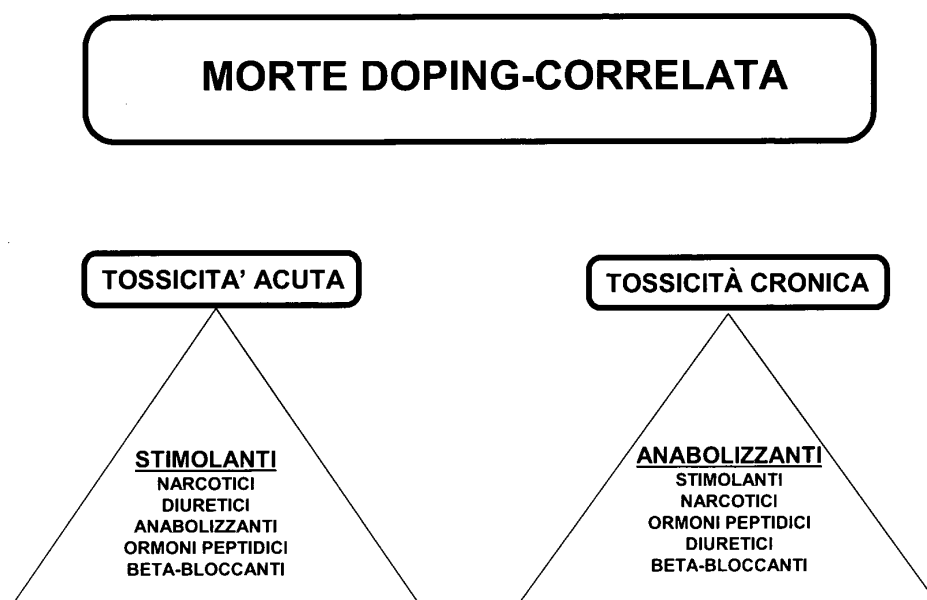
I dati emergenti dalla letteratura inducono a ritenere che il fenomeno rappresenti in realtà una "entità" sommersa, "ad iceberg", dalla quale emergono in modo pressochè esclusivo solo isolati "case report", per altro non accuratamente studiati sotto il profilo chimico-tossicologico, idoneo a svelare recenti e/o remote esposizioni a sostanze dopanti.

I rilievi epidemiologici in materia risultano, pertanto, chiaramente deficitari. Del resto i test anti-doping effettuati dai laboratori accreditati dal CIO (International Olympic Committee) forniscono, anch'essi, dati insufficienti ad estrapolazioni statistiche e a stime accurate del fenomeno "doping", in ragione dell'esiguo numero di atleti testati, della complessità delle indagini chimico-tossicologiche e del piccolo numero di laboratori accreditati.

4.1.3 Doping e patogenesi della morte

L'ambito appare delineato dalla ipersollecitazione di apparati, in primis quello cardio-circolatorio, per effetto farmacotossicologico dei diversi agenti dopanti, con eventuale scatenamento di patologie latenti, talora letali, ed induzione di danno (tossicità) acuto e/o cronico: il primo legato a singole assunzioni in dosaggi elevati, il secondo a reiterate e lunghe esposizioni (>3 mesi) con dosaggi medio-bassi (Fig. 4.2).

Fig. 4.2 - Principali classi di sostanze dopanti ed Effetto farmacotossicologico acuto e cronico



Le conoscenze farmacotossicologiche in materia di doping sono, peraltro, ostacolate dalle difficoltà di attuazione di studi sperimentali controllati.

L'utilizzo di farmaci, finalizzato al miglioramento delle performances sportive, presenta, quindi, connotazioni peculiari in ordine a: dosaggi più elevati di quelli terapeutici; schemi posologici incongrui; assenza di condizioni patologiche utili a prevederne gli effetti farmacodinamici; esasperate condizioni fisiologiche dell'atleta, spinte al massimo delle capacità individuali; imprevedibili interazioni farmacologiche, riferibili anche a sostanze derivanti da mercati clandestini, spesso estranee alla farmacopea ufficiale (32).

Tali fattori concorrono nell'incrementare il rischio di "reazioni avverse", talora letali, non adeguatamente "notificate" nella pratica clinica anche in ragione della difficile formulazione diagnostica di consumo di farmaci in "soggetti sani" e della dissimulazione del consumo di agenti dopanti. Gli **stimolanti** compongono una classe eterogenea accomunata dalla capacità di indurre una stimolazione diretta o indiretta del sistema simpatico, mediante stimolazione noradrenergica/dopaminergica o inibizione della ricaptazione delle catecolamine (Tab. 4.7). Ad essa afferiscono droghe stupefacenti (amfetamina, cocaina, crack), farmaci (efedrina e pseudoefedrina) e sostanze di cosiddetto uso voluttuario (nicotina, caffeina) (32).

Tab. 4.7 - Principali reazioni avverse letali da stimolanti, distinte per apparati

Reazioni Avverse	Amfetamine	Cocaina	Amine Simpaticomimetiche
Apparato cardiovascolare			
– ipertensione	X	X	
– infarto miocardico acuto	X	X	X
– aritmie	X	X	
– vasculite	X	X	X
– dissezione aortica		X	
– emorragie cerebrovascolari	X	X	
– ischemia cerebrale	X		X
– ↑ coagulabilità ematica (CID)	X	X	X
– trombosi/embolia	X		
Sistema nervoso			
– ipertermia maligna	X		
– disturbi comportamentali (psicosi paranoide, allucinazioni)	X	X	X
Apparato emopoietico			
– aplasia midollare	X		
Apparato gastroenterico			
– epatite acuta fulminante	X		
Apparato urinario			
– insufficienza renale acuta	X		
Apparato muscolo-scheletrico			
– rabdmiolisi	X		X

Le reazioni avverse letali da **amfetaminici** sono legate solitamente ad una tossicità acuta, sebbene possano verificarsi anche a bassi dosaggi per fenomeni di idiosincrasia, con complicanze cardiovascolari (aritmie, infarto acuto del miocardio, accidenti cerebrovascolari) indotte dagli effetti emodinamici (tachiaritmie, vasocostrizione, ipertensione). In tale ambito assumono particolare significato concausale patologie preesistenti, manifeste o silenti, come le cardiomiopatie, le coronaropatie, le aritmie funzionali e l'asma, tutte caratterizzate da un deficit basale dell'ossigenazio-

ne del muscolo cardiaco, slatentizzabili per attivazione di un effetto cardiotossico aritmogeno. Nel determinismo delle reazioni avverse (ad esempio, l'ipertermia maligna) assumono particolare rilevanza le modificazioni fisiologiche indotte dall'esercizio sportivo (disidratazione da sudorazione profusa, da diminuito apporto di liquidi per diminuzione del senso della sete ed eventuale coassunzione di diuretici) capaci di alterare la funzionalità del centro termoregolatore (33).

L'assunzione di **cocaina**, di solito a scopo ricreazionale, può anche avvenire per la ricerca di effetti ergogenici simili a quelli dell'amfetamina, così come accade per altre sostanze oggetto di abuso (morfina, eroina, alcol etilico, derivati della cannabis), sprovviste di intrinseca attività dopante, ma comunque ricomprese nell'elenco degli agenti vietati. Le reazioni avverse, acute letali, sono essenzialmente di tipo cardiocircolatorio, pressochè sovrapponibili a quelle prodotte dagli amfetaminici. Ischemia e/o infarto miocardico, aritmie, miocardite, cardiomiopatia dilatativa, dissezione aortica e rottura di aneurismi cerebrali sono stati riportati nella letteratura quali complicanze da assunzione di cocaina. Particolarmente studiata è stata la relazione ischemia miocardica-cocaina, la cui patogenesi vede implicati fattori quali aumentata richiesta di ossigeno, vasocostrizione coronarica e aumentata aggregazione piastrinica con trombosi. Le aritmie, non secondarie all'ischemia miocardica da assunzione di cocaina, possono trovare spiegazione nell'azione simpaticomimetica di tale sostanza, nei suoi effetti di blocco del canale del sodio con prolungamento della durata del QRS e dell'intervallo QT, nell'aumento della concentrazione intracellulare del calcio con fenomeno di "triggered activity", e nella riduzione dell'attività vagale che potenzia gli effetti simpaticomimetici (34).

Le **amine simpaticomimetiche** (efedrina, pseudoefedrina e fenilpropilamina), impiegate nel trattamento del raffreddore, della rinite allergica e dell'asma (solo efedrina), sono sostanze amfetaminosimili, alle quali si accomunano nei potenziali danni letali, ma solo ad elevati dosaggi (32). Gli **anabolizzanti** sono responsabili di un ampio spettro di reazioni avverse (Tab. 4.8).

Tab. 4.8 - Principali reazioni avverse letali da steroidi anabolizzanti

STEROIDI ANABOLIZZANTI	– effetti endocrini e metabolici – epatopatia acuta – aumento dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari – gravi disturbi mentali – possibili effetti cancerogeni
-----------------------------------	--

Il loro uso è diffuso nella pratica dei cosiddetti "sport di forza" (atletica pesante, pesistica, culturismo, lancio, nonché in altri sport (canottaggio, pattinaggio, sci, football americano) in ragione di un presunto aumento della potenza muscolare. Tale effetto (peraltro oggi in forte discussione) si realizza per l'incremento della massa muscolare mediato dall'aumento della sintesi proteica (effetto anabolico) e della ritenzione idrica. Le reazioni avverse sono solitamente legate ad una tossicità cronica (atrofia testicolare, mascolinizzazione della donna, epatite acuta) e annoverano alterazioni psichiche, caratterizzate da aumento di aggressività, da psicosi franca e da rischio di suicidio o di abuso compensatorio di psicostimolanti. Alla sospensione dell'uso si può realizzare una sindrome depressiva da farmacodipendenza. È a tutt'oggi da verificare un effetto cancerogeno e di presunta maggior incidenza di neoplasie, quali l'adenocarcinoma epatico, prostatico, del colon e di Wilms (35).

Le reazioni avverse più significative si verificano a carico del miocardio ove sono stati dimostrati recettori androgenici specifici (25, 31). Studi sperimentali hanno dimostrato che la somministra-

zione prolungata di steroidi induce un insulto diretto sui miociti con danno mitocondriale e miocitolisi in caso di esposizione ad intensa attività fisica (36). In alcuni casi il riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrosi miocardica (29) induce l'ipotesi di un effetto diretto degli steroidi anabolizzanti sulle cellule miocardiche, già dimostrato a livello sperimentale. La valutazione di tali modelli sperimentali porterebbe infatti all'ammissione, anche per l'uomo, di una potenziale interazione tra anabolizzanti e sistema cardiovascolare nei soggetti sottoposti ad allenamento fisico (36). Altri studi hanno dimostrato un incremento delle attività degli enzimi lisosomiali, una diminuzione della frazione HDL del colesterolo, un aumento della frazione LDL ed una ridotta tolleranza glucidica probabilmente dovuta ad insulino-resistenza sistemica (24, 25). Tale profilo metabolico determina aumentata predisposizione alla malattia aterosclerotica precoce e maggior rischio di infarto acuto del miocardio. Gli studi sperimentali e clinici forniscono dati controversi relativamente alla induzione di ipertrofia cardiaca, di alterazioni della compliance ventricolare sinistra e di ipertensione arteriosa, forse non esclusivamente correlabili all'allenamento fisico di "potenza".

Le figure sono dimostrative di un quadro di cardiomegalia (Fig. 4.3), miocitolisi (Fig. 4.4; 4.5) e fibrosi miocardica (3/D), conseguite ad esposizione protratta a steroidi anabolizzanti, in un culturista di 31 anni incorso in morte improvvisa (caso osservato da S.D. Ferrara e G. Thiene).

Fig. 4. 3 - Ipertrofia e dilatazione biventricolare in cardiomegalia (900 gr)



Fig. 4.4 - Miocitolisi nelle trabecole sub-endocardiche (tricromica di Heidenhian x 12)

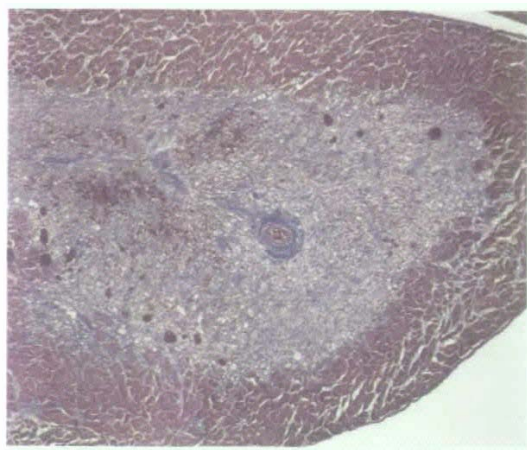


Fig. 4.5 - Particolare della miocitolisi (EE x 62)

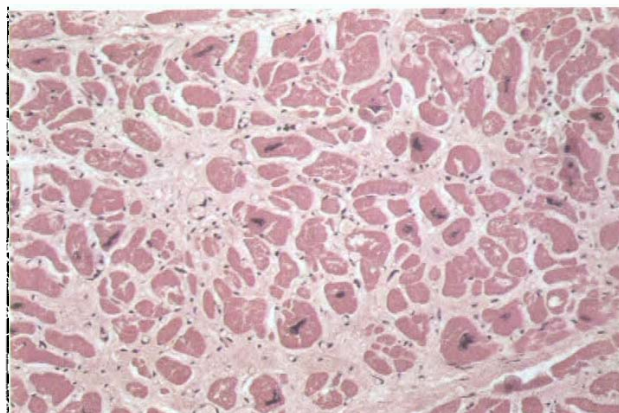
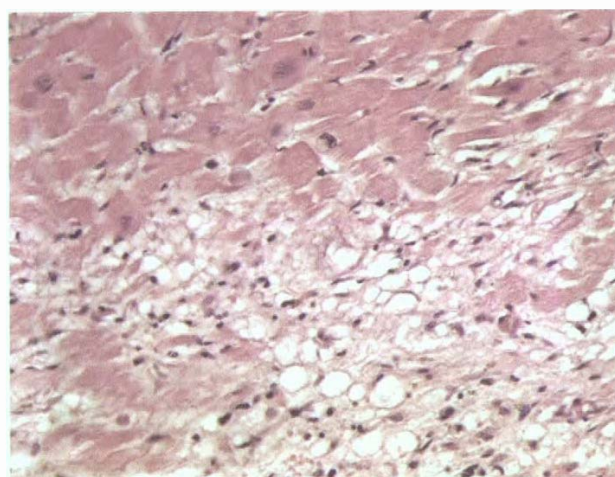


Fig. 4.6 - Miociti ipertrofici, con nuclei dismetrici e dismorfici. Fibrosi interstiziale sostitutiva. Infiltrati infiammatori (EE x 50)



L'**ormone somatotropo**, anabolizzante di sintesi (r-hGH, somatotropina ricombinante) assunto ad alte dosi per via parenterale, può generare una sindrome simile a quella "acromegalica", caratterizzata da ipertensione arteriosa, coronarosclerosi, ipertrofia miocardica con disfunzione contrattile precoce, degenerazione ed aritmie in grado di provocare la morte improvvisa (37).

Gli **analgesici narcotici**, costituiti dalla morfina e dai relativi analoghi sintetici (codeina, metadone, meperidina), sono impropriamente considerati dopanti, in quanto esplicano una compromissione delle performances psico-motorie. Il loro utilizzo, comunque bandito, è circoscritto a cosiddette "emergenze mediche", rappresentate dalla necessità di controllare sindromi dolorose. Tra le reazioni avverse rientra l'intossicazione acuta letale per inibizione dei centri cardio-respiratori bulbo-pontini. In merito, si segnala, tuttavia, che non sono annoverate in letteratura reazioni avverse acute da oppiacei, verificatesi in ambito sportivo.

I **beta-bloccanti**, impiegati per migliorare il coordinamento psico-motorio in prestazioni di destrezza quale il tiro con l'arco, non producono reazioni avverse in ragione del loro consumo occasionale e dei dosaggi relativamente bassi (32).

I **diuretici**, soprattutto gli inibitori dell'anidrasi carbonica, possono indurre fenomeni di grave disidratazione con processi di emocoagulazione, talora idonei ad innescare episodi tromboembolici.

L'**emodoping**, può indurre reazioni avverse, quali infezioni, reazioni emolitiche ed anafilattiche,

ipercoagulabilità indotta dall'increzione di serotonina, policitemia con aumentato rischio di ipertensione, cardiopatia congestizia, ictus cerebrale, embolia polmonare (38).

Le figure sono dimostrative di un quadro di cardiomegalia (Fig. 4.7), ateromasia coronarica (Fig. 4.8), fibro-adiposi sub-epicardica (Fig. 4.9), infarto polmonare (Fig. 4.10), conseguiti ad esposizione protratta a eritropoietina (EPO) in un ciclista di 31 anni incorso in morte improvvisa (caso osservato da S.D. Ferrara e G. Thiene).

Per quanto attiene le altre classi di agenti dopanti non sono state segnalate reazioni avverse letali. In conclusione, i meccanismi patogenetici dei decessi da agenti dopanti si esplicano principalmente a livello (Tab. 4.9):

- cardiovascolare, per processi di tossicità acuta o cronica a livello miocardico, coronarico o vascolare, responsabili di arresto cardiaco sia di natura aritmica, per ischemia miocardica acuta (aterogenesi precoce, vasospasmo, trombosi, vasculite o dissezione coronarica), miocardite e fibrosi miocardica, che di natura meccanica (dissezione aortica o embolia polmonare)
- cerebrovascolare, con processi emorragici da crisi ipertensive, od ischemici da episodi trombotici o da vasospasmo;
- nervoso centrale, con inibizione dei centri cardio-respiratori bulbo-pontini o per azione sui centri termoregolari.

Fig. 4.7 - Cardiomegalia con ipertrofia ventricolare



Fig. 4.8 - Placca eccentrica ateromasica non ostruttiva (?) in ramo discendente anteriore della coronaria sinistra

