

EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI



Luca Coppeta
Cristiana Ferrari

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione
Università degli Studi di Roma, Tor Vergata

EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI

- LE RADIAZIONI IONIZZANTI RAPPRESENTANO UN FATTORE DI RISCHIO AMPIAMENTE STUDIATO IN AMBITO DI RAPPORTO ESPOSIZIONE-EFFETTO.
- LA MAGGIOR PARTE DELLE EVIDENZE SONO BASATE SU ESPOSIZIONI NEI:
 - SOPRAVVISSUTI DI HIROSHIMA E NAGASAKY
 - PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI
 - ESPOSIZIONI LAVORATIVE (MINATORI)
 - INCIDENTI NUCLEARI



ESPLOSIONI ATOMICHE

Life Span Study: oltre 120.000
soggetti seguiti dal 1950 al 2002

Principale fonte di evidenze per

- Effetti stocastici
- Rischio oncogeno
- Effetti genetici
- Effetti teratogeni
- Rischio cardiovascolare



SERIE DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTI CON R.I.

- Court-Brown e Doll nel 1957 poterono dimostrare un aumento della frequenza di **leucemie** nelle cause di morte di pazienti trattati con roentgenterapia per **spondilite anchilosante**.

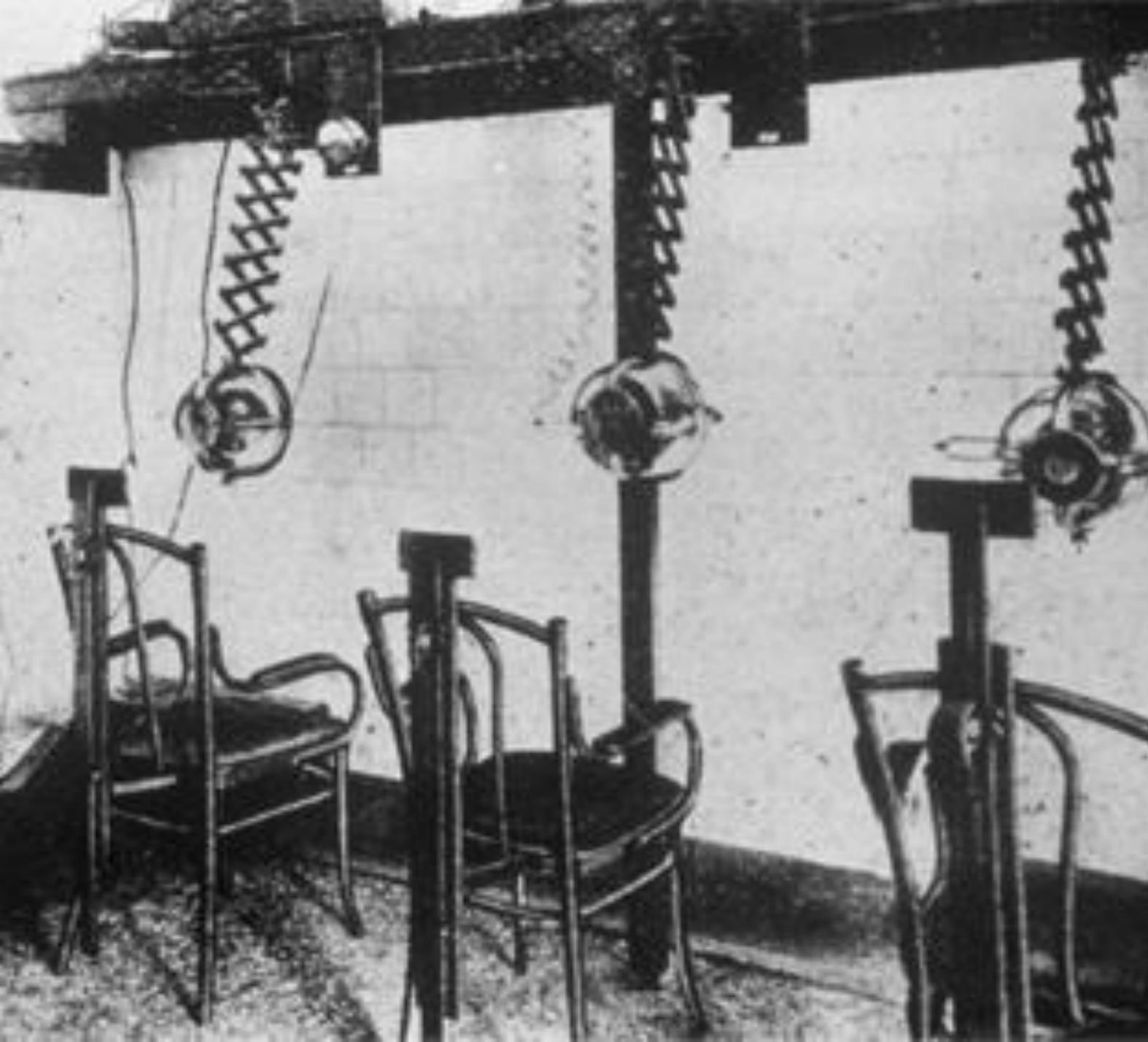
LEUKAEMIA AND APLASTIC ANAEMIA IN PATIENTS IRRADIATED FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS

W. M. COURT-BROWN, O.B.E., M.B., B.Sc., F.F.R.
and R. DOLL, O.B.E., M.D., F.R.C.P.

LONDON

HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE

1957



RADIOTERAPIA PER LA TINEA CAPITIS

► I soggetti sottoposti a terapia epilante in età pediatrica per il trattamento della tinea capitis (fino al 1959 anno di scoperta della griseofulvina) manifestarono negli anni successive un **eccesso di tumori tiroidei e basocellulari**, oltre che del SNC

ED I LAVORATORI..

- Solo un mese dall'annuncio della scoperta dei raggi X da parte di Roentgen (gennaio 1896) un costruttore e sperimentatore di tubi sotto vuoto mostrò lesioni alla cute e alle mani che oggi indichiamo come dermatite subacuta da raggi X.





LA SERIE DEI RADIOLOGI

- Il dottor EA Codman, nel 1902, pubblicò una revisione sistematica delle 88 lesioni da raggi x pubblicate
- Successive coorti hanno evidenziato eccessi di rischio per leucemia, tumori cutanei e della mammella nei radiologi

LA RADIOATTIVITÀ NATURALE...

- I minatori che lavoravano nelle miniere di cobalto della Sassonia e nelle miniere di peclenda in Cecoslovacchia, entrambe contenenti grosse percentuali di uranio, soffrivano di cancro ai polmoni con una percentuale **trenta volte più elevata** che il resto della popolazione
- oggi è noto che questi lavoratori erano vittime di **esposizione interna al gas Radon ed ai suoi figli**, prodotti di decadimento dell'uranio (attività da 100.000 Bq/m³ fino a 500.000 Bq/m³)



LE «RADIUM DIAL PAINTERS»

- Le prime lesioni professionali da **incorporazione di sostanze radioattive** furono scoperte attorno agli anni '20 quando si manifestarono **necrosi e tumori ossei di mascella e mandibola, deformità facciali e sanguinamento gengivale (RADIUM JAW)** di giovani operaie che durante la prima guerra mondiale erano state addette a dipingere le lancette ed il quadrante di orologi luminescenti con vernici contenenti sali di Radio



LE «RADIUM GIRLS»

- esse avevano ingerito le vernici facendo la punta ai piccoli pennelli inumidendoli con le labbra, gesto frequentemente ripetuto durante il lavoro.

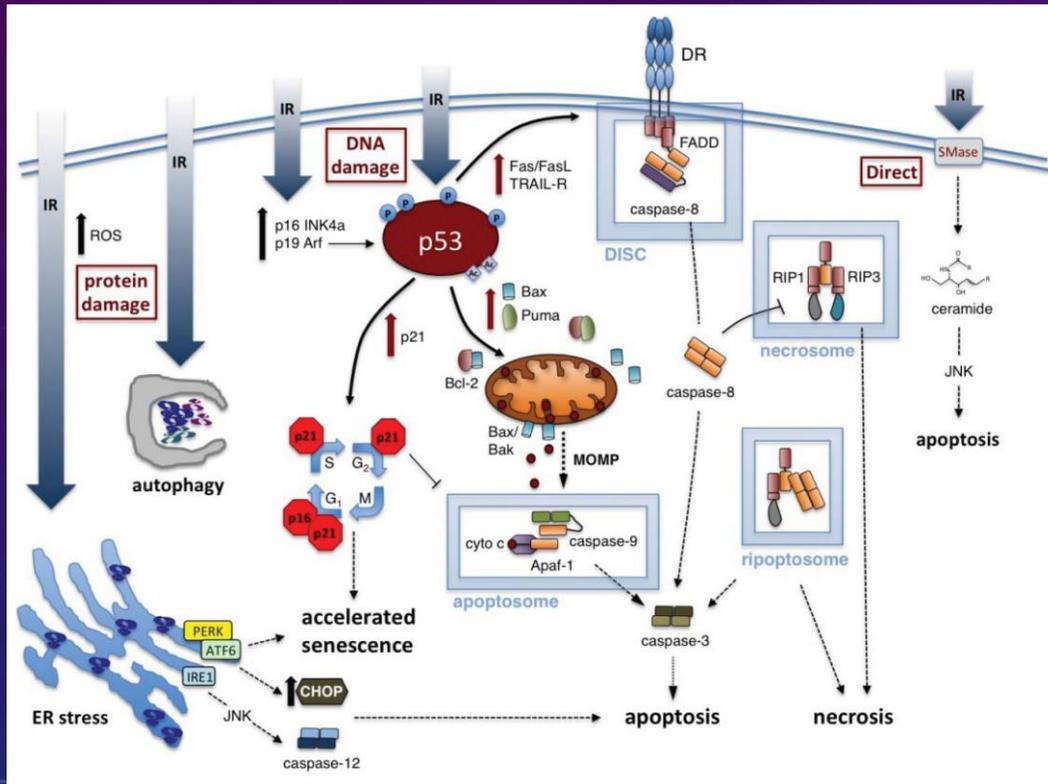




INCIDENTE DI CHERNOBYL (1986)

- Quasi a 4000 casi in eccesso di **tumore alla tiroide** nei soggetti che avevano meno di 18 anni al momento della esposizione.
- Un incremento 10-30 volte rispetto al periodo precedente il disastro.
- Questi tumori sono da attribuirsi all'assunzione di **iodio-131** avvenuta nei giorni immediatamente successivi all'incidente

EFFETTI BIOLOGICI DELLE RI

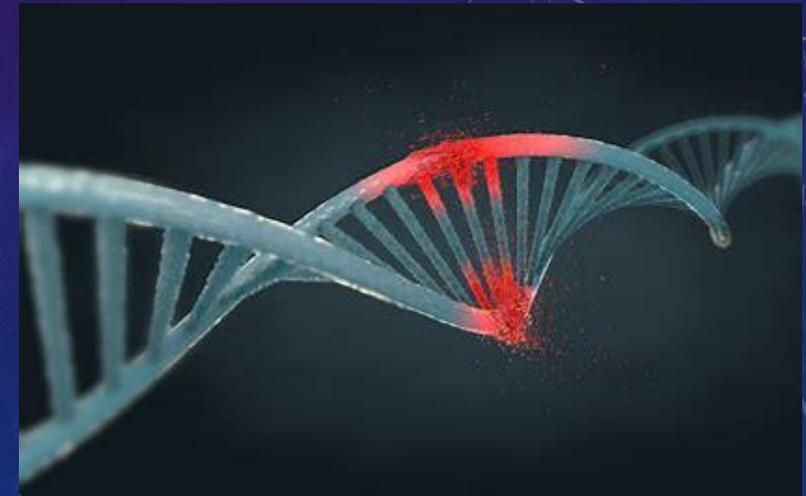


- Danni a carico delle **membrane cellulari**
- Danni a carico degli **organuli citoplasmatici** (mitocondri, lisosomi)
- Danni a carico delle **macromolecole cellulari**
- Danni a carico del **DNA**
 - diretti
 - indiretti (mediati da radicali liberi)

Le radiazioni non hanno una specificità di azione ma colpiscono in **maniera casuale** qualsiasi bersaglio cellulare

LA TEORIA DEL BERSAGLIO – IL DANNO GENOMICO

- Esistono tuttavia chiare evidenze che indicano nel DNA il **bersaglio cellulare critico** per gli effetti biologici:
 - **maggiore efficacia** radiobiologica di **radionuclidi incorporati nel DNA del nucleo** cellulare
 - Maggior radiosensibilità del nucleo cellulare attraverso l'utilizzo di impianti d'irradiazione a **microbeam**
 - Evidenza che **mutazioni genetiche che comportano un difetto dei meccanismi di riparazione** del danno al DNA aumentano la frequenza di patologie radioindotte (neoplasie)



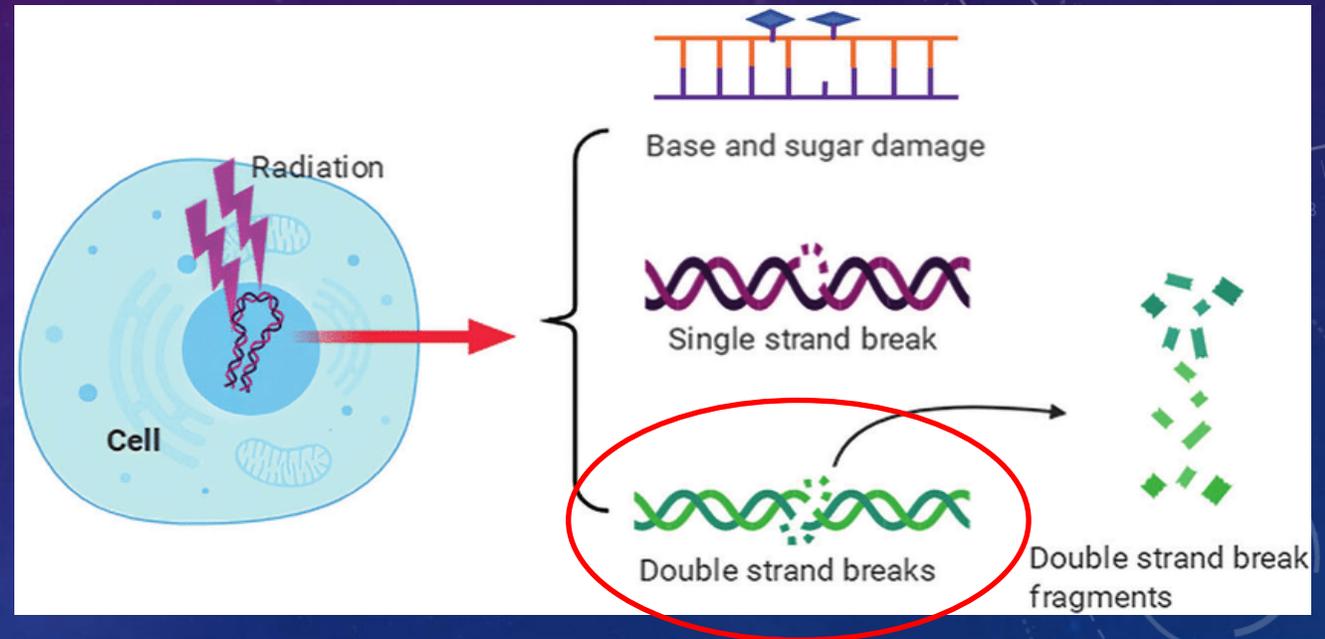
DANNO AL PATRIMONIO GENETICO

modificazioni o **perdita di basi azotate** per rottura dei legami glicosidici (1000 – 2000 per Gy);

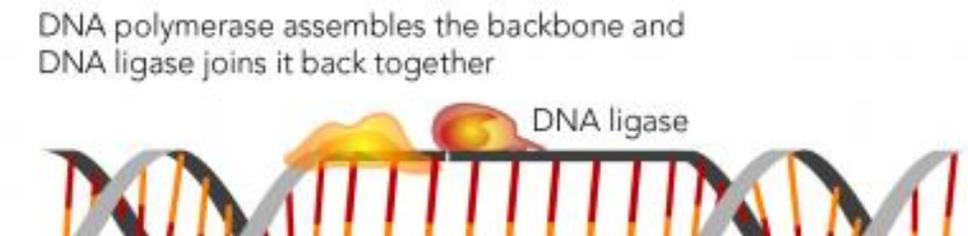
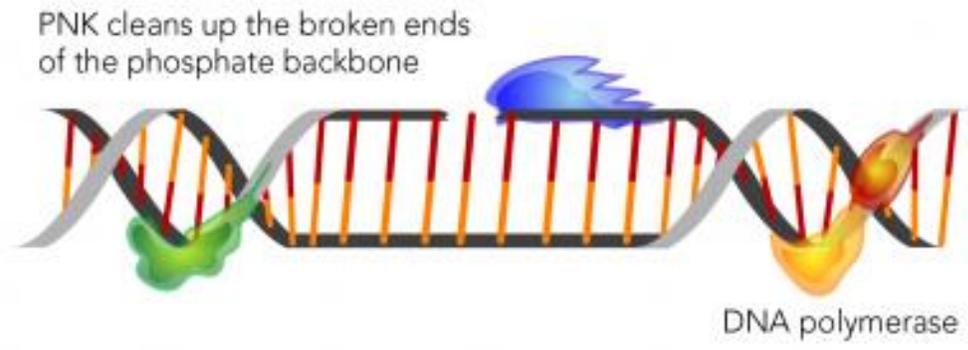
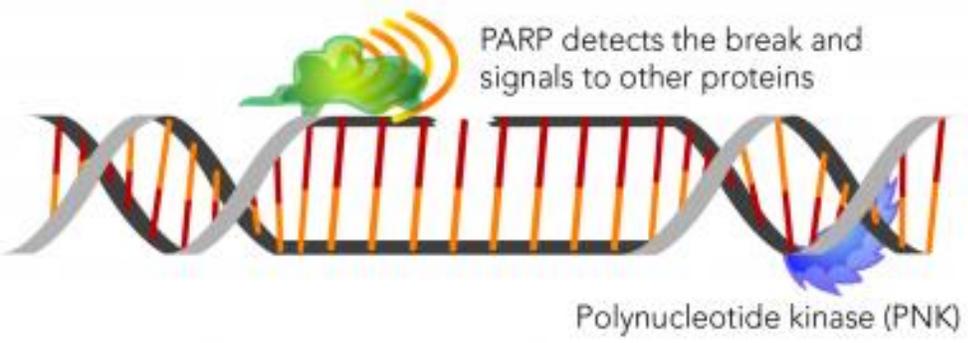
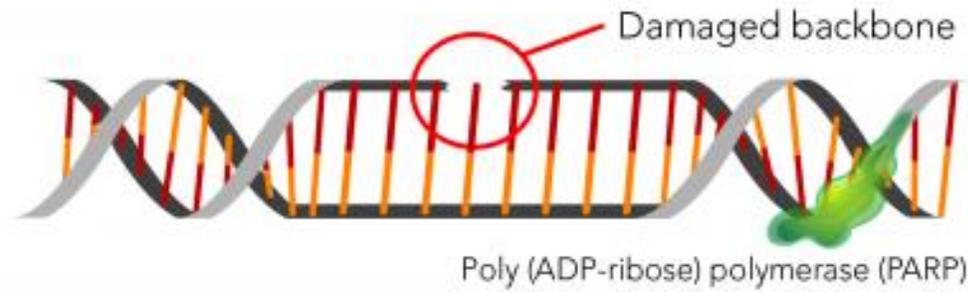
rottura dei legami idrogeno tra coppie di basi complementari appaiate (40/Gy);

rottura dello scheletro pentosofosfato dei filamenti del DNA (1000/Gy);

rottura di filamenti nucleotidici e successiva formazione di legami crociati all'interno di una stessa molecola di DNA o tra due molecole di DNA.



Single-Strand Break Repair (SSBR)



DANNO AL SINGOLO FILAMENTO

Al fine di riparare il danno di una delle due eliche di DNA, ci sono numerosi meccanismi tramite i quali si può realizzare la riparazione del DNA. Questi includono

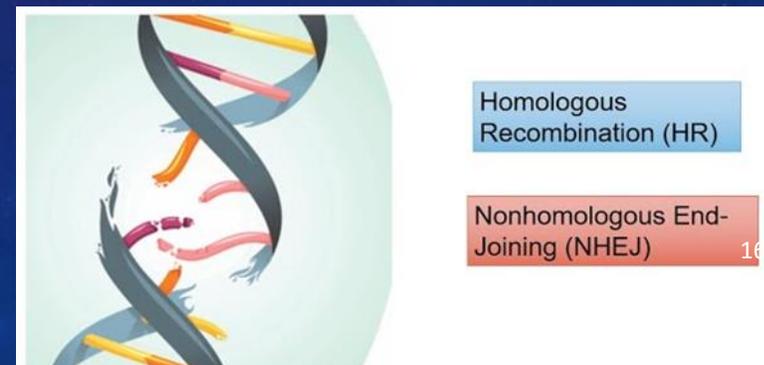
- **Reversione diretta del danno** (non serve lo «stampo»)
- Riparazione per **escissione di base** (DNA glicosilasi, DNA liasi, DNA polimerasi)
- Riparazione per **escissione di nucleotidi** (Danni di grande entità e distorsioni es. UV)
- **Mismatch Repair** (MMR), che corregge errori di replicazione

ROTTURA DEL DOPPIO FILAMENTO

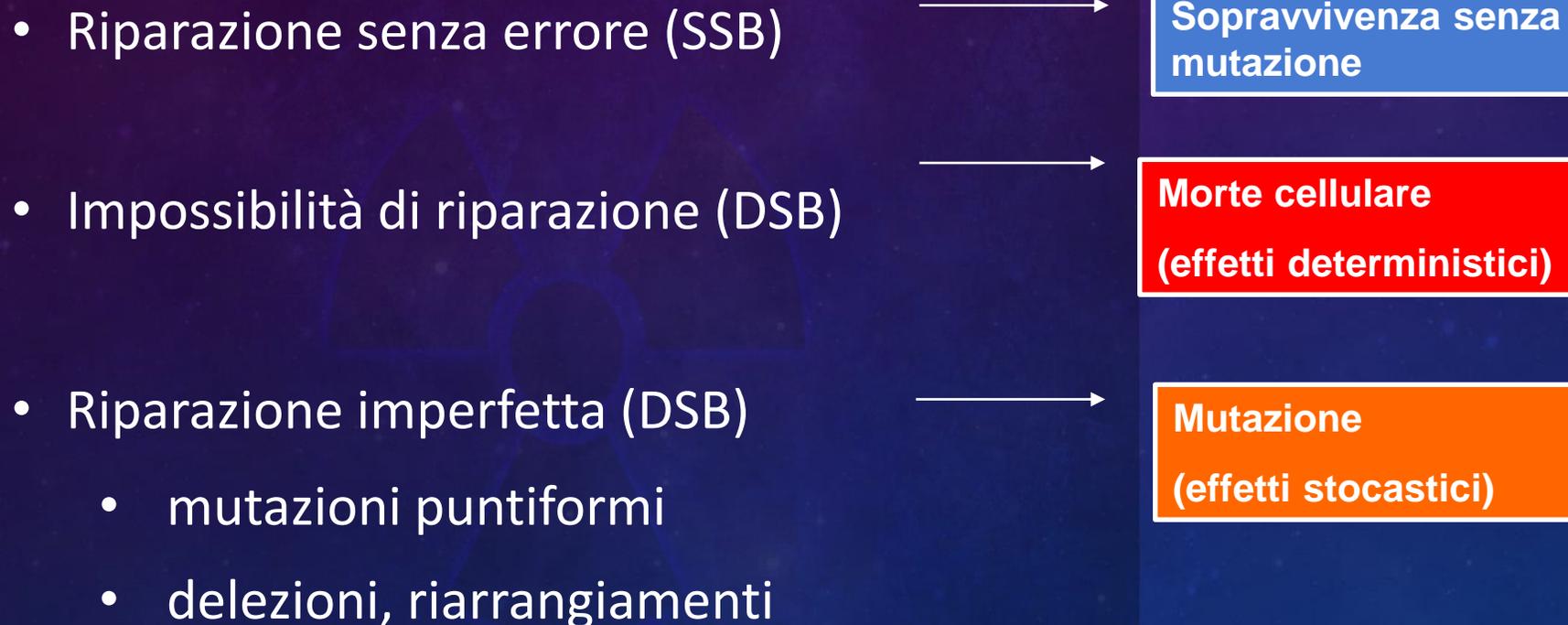
Le **Double-Strand-Break (DSB)** sono rotture di entrambi i filamenti della doppia elica. Esistono due possibili meccanismi di riparazione

- '**riparazione per ricombinazione**' (o riparazione assistita da stampo, o ricombinazione omologa)
- '**Non-Homologous End-Joining**' (saldatura delle estremità non omologhe)

La **fedeltà di riparazione** dopo irradiazione del DNA è un determinante critico. La riparazione delle DSB è per sua natura **soggetto ad errori**



CONSEGUENZE DEL DANNO GENOMICO

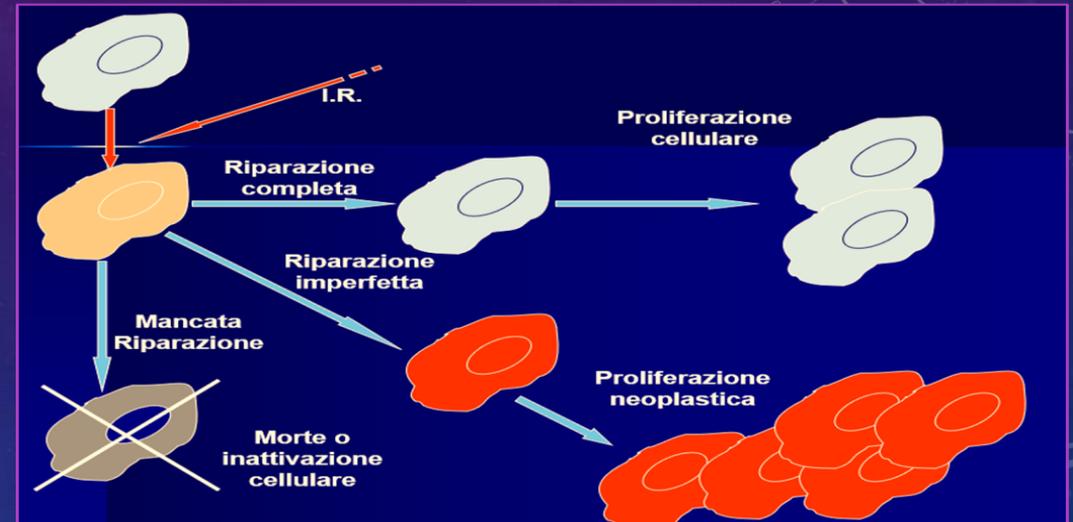


La **linearità** approssimativa della risposta cellulare alle dosi implica una **proporzionalità semplice tra la dose ed il rischio di cancro** connesso con l'esposizione.

MUTAZIONI

- La cellula mutata può andare incontro a:
 - **morte programmata**
 - le mutazioni sono incompatibili con la sopravvivenza cellulare a lungo termine
 - **morte riproduttiva**
 - la cellula sopravvive fino alla fine del proprio ciclo vitale ma non è più in grado di dividersi
 - **sopravvivenza**
 - la cellula mutata può dividersi e trasmettere le mutazioni acquisite alle cellule figlie

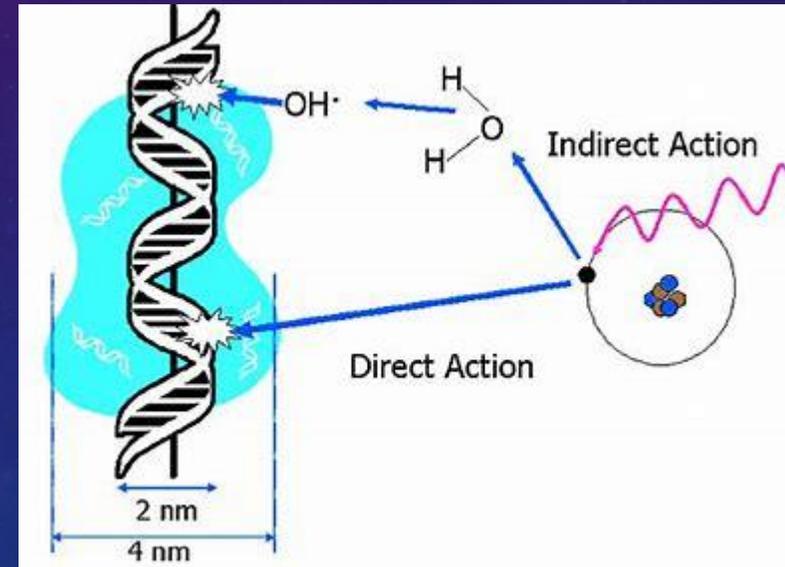
→ neoplasie



EFFETTI DIRETTI ED INDIRETTI

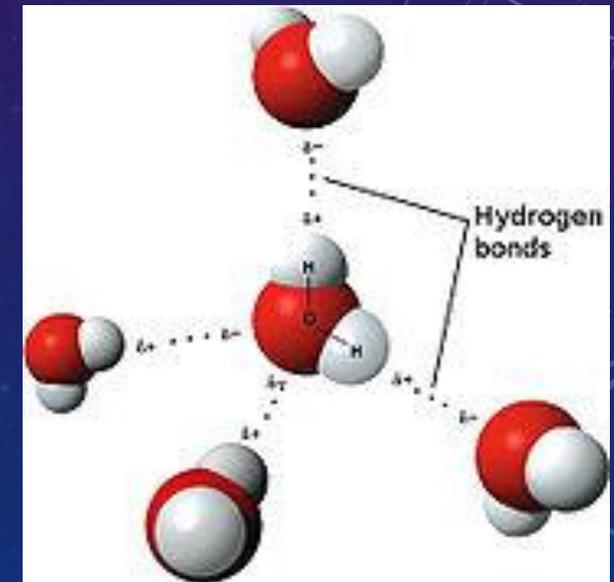
Il danno genomico può:

- **Diretto** (30%) a carico delle molecole biologiche (R.I. ad alto LET)
- **Indiretto** (70%) mediato dalla radiolisi dell' acqua



IONIZZAZIONE SECONDARIE

- L'acqua occupando oltre l'80% del volume cellulare è il principale costituente del materiale biologico pertanto il più probabile bersaglio di impatto
 - La ionizzazione delle molecole di acqua porta a reazioni rapide con la formazione di specie radicali fortemente reattivi (**Radiolisi dell'acqua**)
 - I radicali liberi (H_2O^+ , H_2O^- , H^+ , OH^-) possono
 - ionizzare direttamente le macromolecole
 - oppure possono ricombinarsi in specie più stabili (es H_2O_2)
- effetto radiomimetico**



DIMOSTRAZIONE DELL'EFFETTO INDIRETTO

È possibile ridurre l'effetto delle radiazioni ionizzanti in vari modi:

- disidratando il tessuto (es. semi secchi, privi di H₂O);
- congelandolo (blocco il movimento delle molecole di H₂O);
- introducendo sostanze riducenti le quali attenuano l'azione dell'H₂O₂.

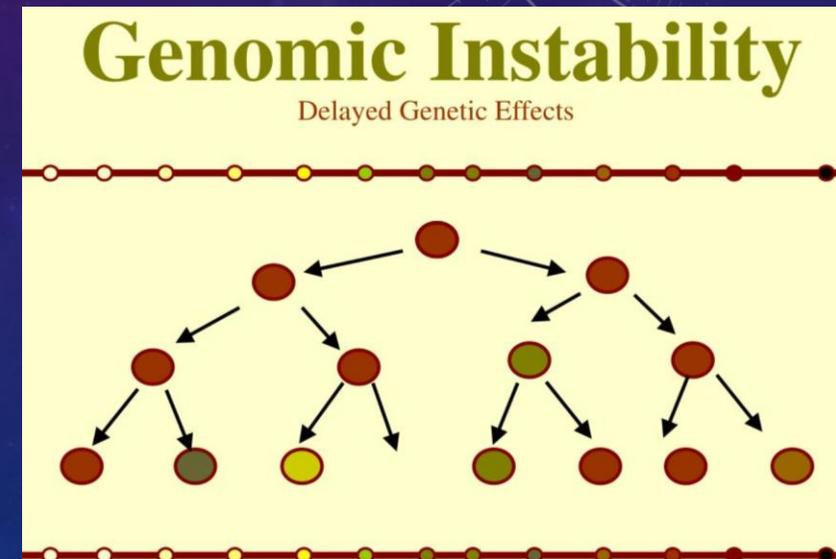
L'ossigeno è un radiosensibilizzante, ovvero provoca un potenziamento degli effetti delle radiazioni a parità di dose (effetto "ossigeno").

EFFETTI «NON TARGETED»

- Si definiscono «Reazioni Epigenetiche» le **risposta cellulari** dopo irradiazione che sembrano risultare in **una modificazione genomica** e/o in un effetto cellulare **senza la ovvia evidenza di un danno direttamente indotto al DNA**
 - Instabilità genomica
 - Effetto By-stander
 - Risposta adattativa

INSTABILITÀ GENOMICA

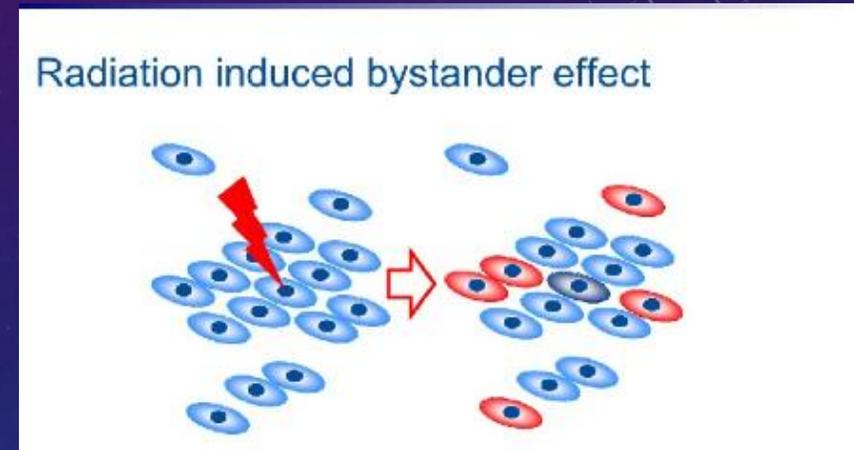
- Il danno genetico radio indotto viene espresso entro i primi 2 cicli cellulari
- il termine “instabilità genomica indotta” descrive in modo generale una serie di fenomeni con cui il **danno genomico e le sue conseguenze cellulari sono espressi persistentemente dopo irradiazione su molti cicli cellulari**
- si manifesta sotto forma di frequenze accresciute di **aberrazioni cromosomiche, di mutazioni geniche ed apoptosi/morte cellulare**



EFFETTO BY-STANDER

Il termine si riferisce alla espressione di:

- morte cellulare/apoptosi
- mutazioni geniche/cromosomiche
- instabilità genomica
- modificazioni nelle proteine



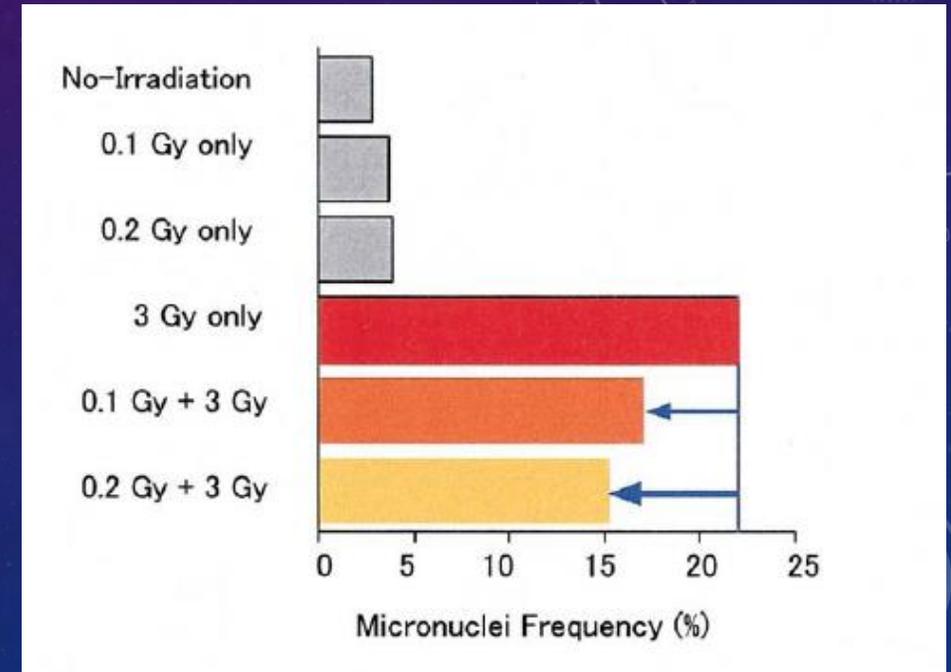
in cellule **non direttamente irradiate**, meccanismo quindi mediato da molecole di segnalazione che attraverso gap junction o mezzo di coltura **può essere trasmesso da cellule irradiate a quelle non irradiate circostanti**

RISPOSTE ADATTATIVE

L'esposizione ad una piccola dose di radiazioni condiziona la cellula e la rende più resistente ad una seconda esposizione. Tale effetto è funzione

- a) della dose condizionante
- b) del tempo
- c) del sistema cellulare

Varia enormemente a seconda del sistema e non è un fenomeno generale



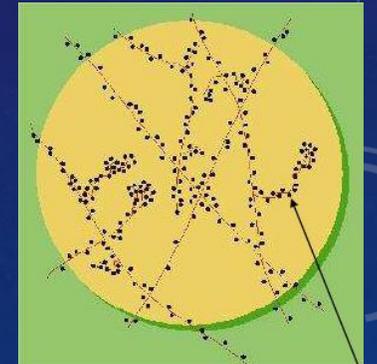
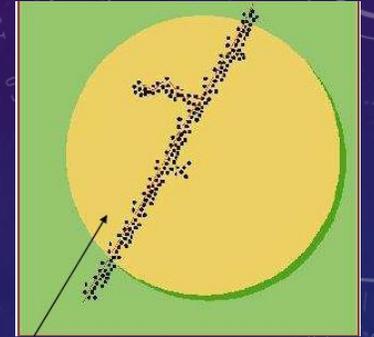
MODULATORI DEL DANNO RADIOINDOTTO



TIPO DI RADIAZIONE

- ▶ Le radiazioni ad **alto LET (alfa, neutroni)** cedono **notevoli quantità di energia in un breve percorso**, presentano un *maggiore effetto biologico*
- ▶ Le ionizzazioni di radiazioni a **basso LET (raggi x e gamma)** in considerazione del fatto che **l'energia si distribuisce su molte cellule** determinano danni *meno significativi* .

Radiazioni ad alto e basso LET hanno diversa efficacia biologica (EBR) nell'indurre danno cellulare

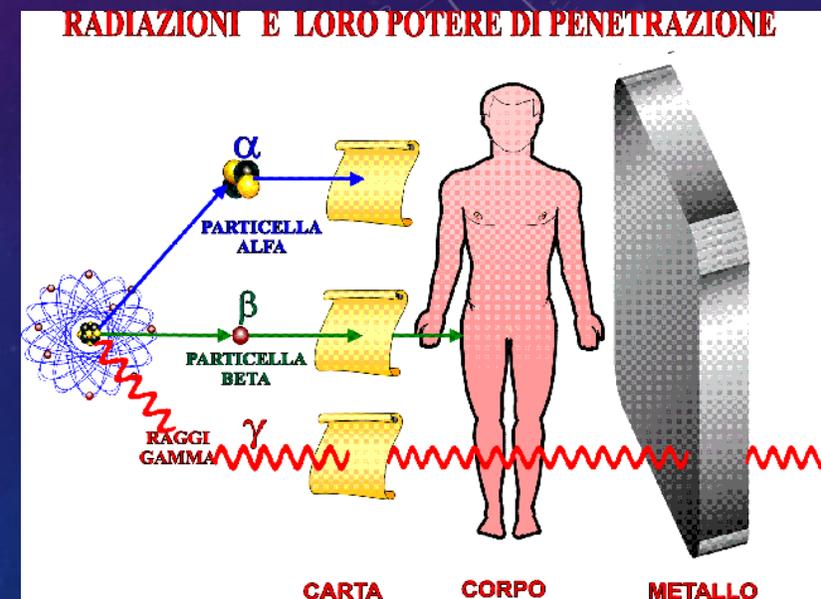
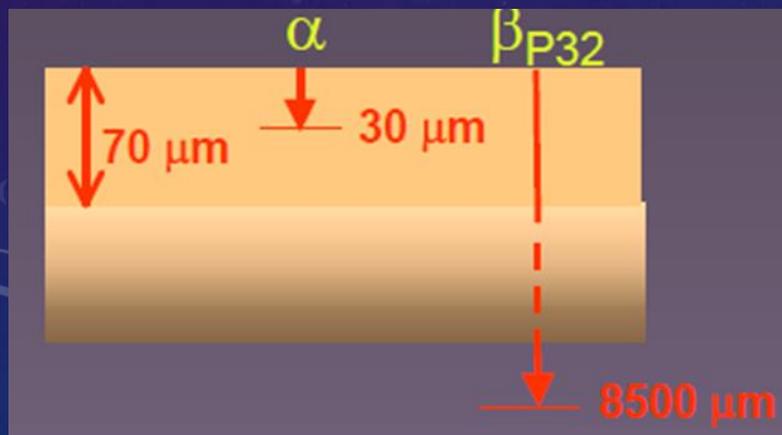


POTERE DI PENETRAZIONE DELLE R.I.

$\alpha \rightarrow 10 \text{ cm in aria o un foglio di carta}$

$\beta \rightarrow 4 \text{ m in aria, 4 mm in acqua}$

fotoni \rightarrow il coefficiente di attenuazione varia a seconda dell'energia incidente e dipende dalla densità e dal numero atomico del materiale assorbente.



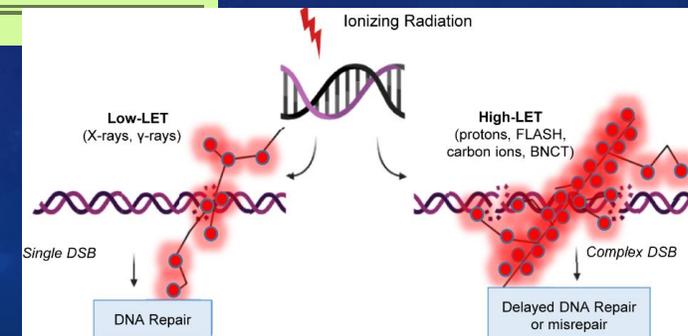
DOSE DI RADIAZIONI

Dose	Definizione	Unità	Correzione	
Dose Assorbita	Energia media assorbita nell'unità di massa (J/kg)	Gray (Gy)		Effetti Deterministici
Dose Equivalente	Dose assorbita media in un tessuto od in un organo T ponderata in base al tipo ed alla qualità della radiazione	Sievert (Sv)	Wr (Fattore di peso per la radiazione specifica)	Effetti stocastici
Dose Efficace	Somma delle dosi equivalenti ponderate nei tessuti e negli organi	Sievert (Sv)	Wt (fattore di peso per il tessuto)	Rischio individuale di morte, effetti ereditari, riduzione della durata e della qualità di vita

LINEAR ENERGY TRANSFERT ED EBR

- A parità di dose assorbita le radiazioni ad alto LET (corpuscolate) hanno **maggiori valori di efficacia biologica** (EBR) nell'indurre un rischio stocastico

Radiation type and energy range	Quality factor, Q
Photons, all energies	1
Electrons, all energies	1
Neutrons, thermal	5
Neutrons, fast	20
Alpha particles, all energies	20



FATTORI DI PESO PER ORGANI E TESSUTI

Gonadi	0,08
Midollo osseo (rosso)	0,12
Colon	0,12
Polmone (vie respiratorie toraciche)	0,12
Stomaco	0,12
Mammelle	0,12
Vescica	0,04
Fegato	0,04
Esofago	0,04
Tiroide	0,04
Pelle	0,01
Superficie ossea	0,01
Cervello	0,01
Ghiandole salivari	0,01
Rimanenti organi o tessuti	0,12

La sommatoria di W_t è unitaria

FRAZIONAMENTO DELLA DOSE

La **modalità di somministrazione della dose** determina una variazione degli effetti biologici

In linea generale la maggior parte dei tessuti **mostra un effetto benefico in caso di frazionamento della dose**, in modo che le dosi totali, per un determinato end-point, sono maggiori se la dose è frazionata .

Due principali fattori contribuiscono a questo effetto:

- la sostituzione delle cellule colpite, attraverso il **ripopolamento o migrazione**
- la **riparazione dei danni sub-letali**

Modalità di irraggiamento	dose totale* Gy
1 frazione	20
5 frazioni in 4 giorni	36
5 frazioni in 28 giorni	42

EFFETTI DEL FRAZIONAMENTO DELLA DOSE

- Al contrario, per le reazioni che si manifestano **tardivamente** o seguito di **basse dosi** (cataratta o malattie cardiocircolatorie), il rateo di erogazione della dose non modifica la bassa incidenza.
- Addirittura per alcuni effetti (fertilità maschile) la dose soglia tende a essere inferiore per esposizioni frazionate / protratte rispetto alle esposizioni singole (**effetto inverso del frazionamento**)
- Il frazionamento **non è determina una variazione del rischio di effetti stocastici**

RADIOSENSIBILITÀ DEI TESSUTI

- Le cellule **maggiormente radiosensibili** sono quelle:
 - in piena attività mitotica
 - midollo osseo
 - epiteli
 - tumori (radioterapia)
 - le linee cellulari meno differenziate
 - tessuti embrionari

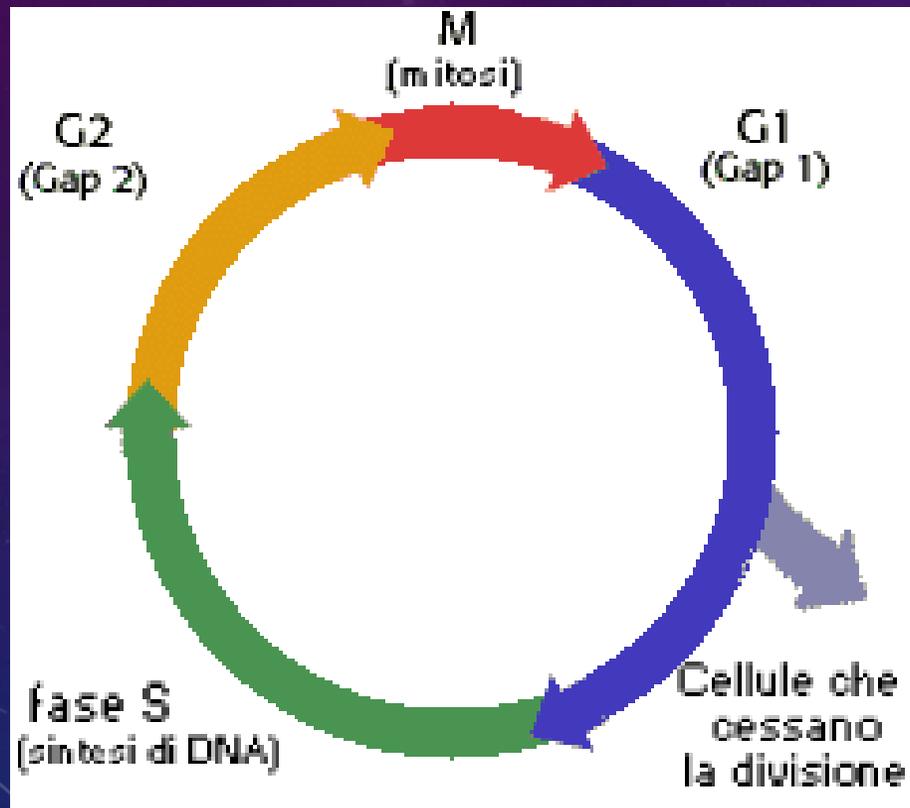


Jean A. Bergonie

L. M. Tribondeau

(Legge di Bergonie e Tribondeau: 1906)

EFFETTO DELLA FASE DEL CICLO CELLULARE.



Le cellule sono maggiormente sensibili agli effetti della radiazioni ionizzanti durante la fase **M (mitosi)** ed il termine della **fase G2** ed all'inizio della **fase S**

Le cellule **quiescenti** sono scarsamente sensibili alle R.I.

L'iperplasia rende le cellule più resistenti

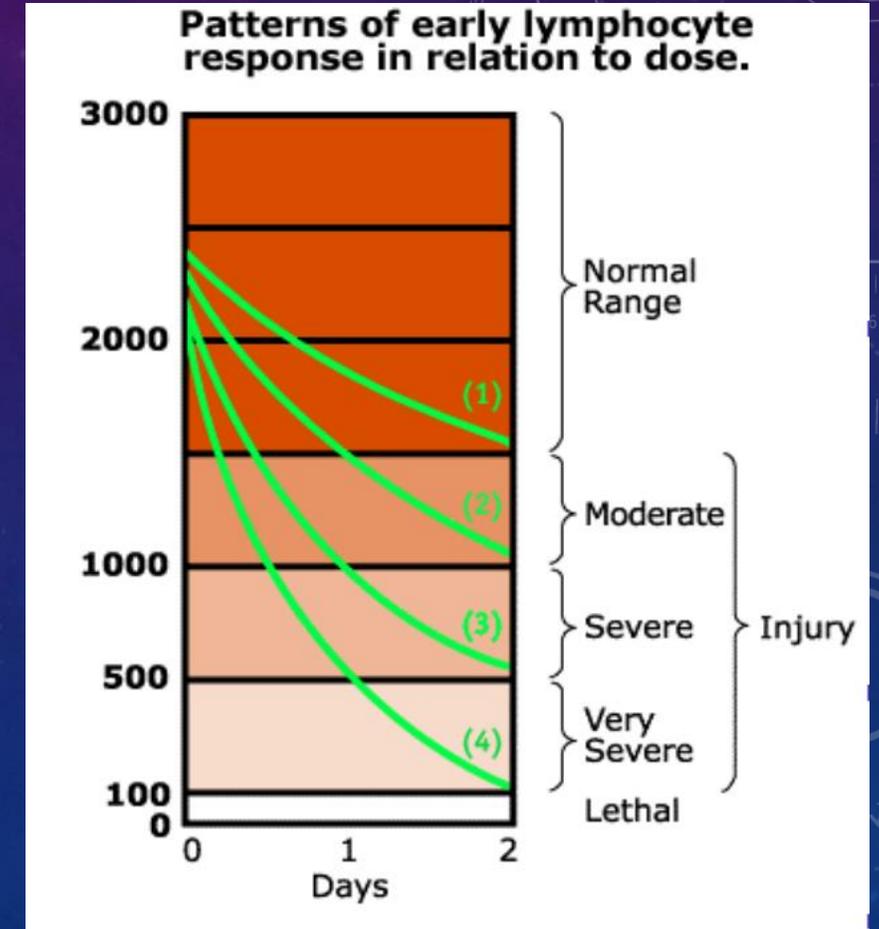
RADIOSENSIBILITÀ CELLULARE

Eccezione alla legge di B e T sono:

- Linfociti
- Oociti
- Cellule staminali midollari

I linfociti sono tra le cellule più sensibili agli effetti delle R.I. tanto da poter essere utilizzate come Indicatore Biologico di Esposizione “in vivo”.

La loro conta scende rapidamente (entro 24 – 48h) in conseguenza ad una esposizione acuta > 0,25 Gy, seguendo caratteristica cinetica (curva di deplezione linfocitaria).



RADIOSENSIBILITÀ DEI TESSUTI

MOLTO RADIOSENSIBILE



- Tessuto linfatico
- Midollo osseo
- Epiteli
- Gonadi
- Tessuti embrionali
- Cristallino
- Sist. cardiocircolatorio

MEDIAMENTE RADIOSENSIBILE



- Pelle
- Endoteli
- Polmoni
- Reni
- Fegato

SCARSAMENTE RADIOSENSIBILE



- SNC
- Muscoli
- Osso e cartilagine
- Tessuto connettivo

CLASSIFICAZIONE DEI EFFETTI BIOLOGICI

- Effetti somatici **deterministici (reazioni tissutali)**
- Effetti somatici **stocastici**
- Effetti **genetici** stocastici
- Effetti sul **prodotto del concepimento**

EFFETTI DETERMINISTICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI (REAZIONI TISSUTALI)

EFFETTI DETERMINISTI (REAZIONI TISSUTALI)

- Sono dovute **all'irradiazione del corpo intero o localizzata in alcuni tessuti**, la quale produce **inattivazione cellulare o alterazioni funzionali tali da non poter essere compensate** dalla proliferazione delle cellule sopravvivenenti.
- La deplezione cellulare risultante può causare una **perdita di funzione clinicamente rilevabile** in un tessuto od organo oppure una **reazione infiammatoria**

EFFETTI DETERMINISTI (REAZIONI TISSUTALI)

Esiste una **dose soglia** al di sotto della quale l'alterazione è troppo piccola per produrre un effetto funzionale clinicamente rilevabile del tessuto o dell'organo (effetto clinicamente **silente**)

Meccanismi del danno deterministico:

- **danno diretto sulle cellule (cell-killing)**
- **Infiammazione**
- **stimolazione della matrice connettivale**
- **danno a carico dell'endotelio**

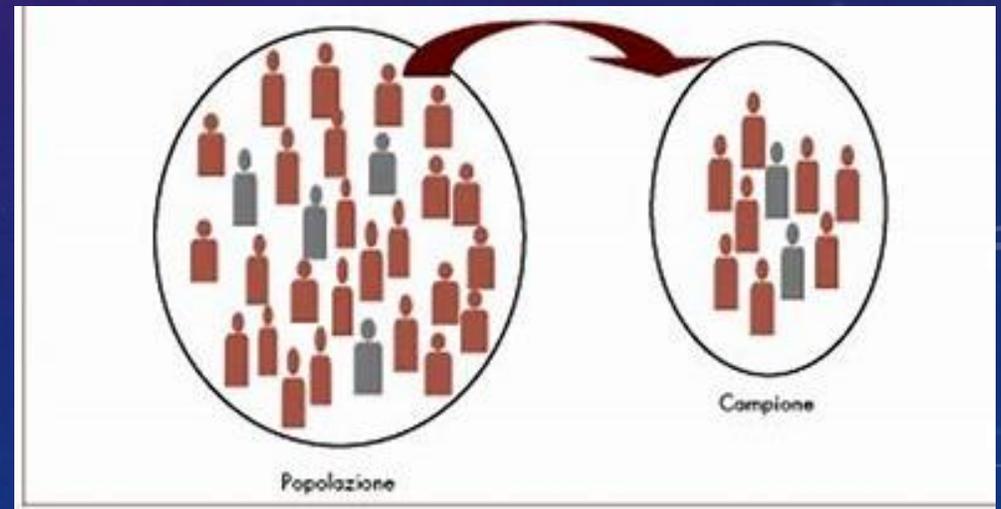
Dose soglia (ED1) quantità di radiazione necessaria a causare uno specifico effetto nell'1% degli individui esposti alla radiazione

CONCETTO DI SOGLIA DI EFFETTO

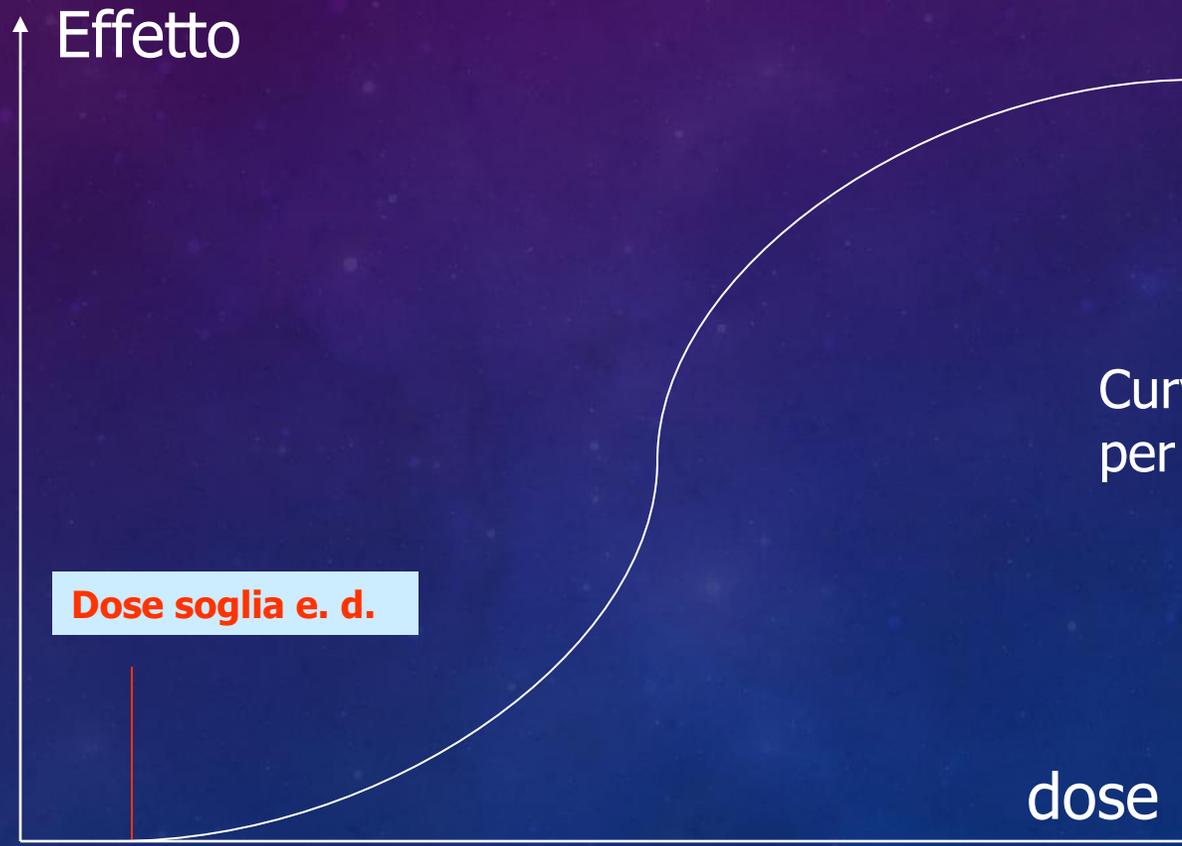
Il concetto di soglia oltre che dalla sensibilità del tipo cellulare è **profondamente influenzato** da una serie di fattori :

- Dimensione del campione
- Tempo di osservazione
- Sensibilità del metodo utilizzato

Allungando il periodo di osservazione la frequenza di lesioni tardive **umenta esponenzialmente** nella vita dei soggetti= sono necessari **lungi periodi di follow-up**



CURVA DOSE EFFETTO PER LE REAZIONI TISSUTALI

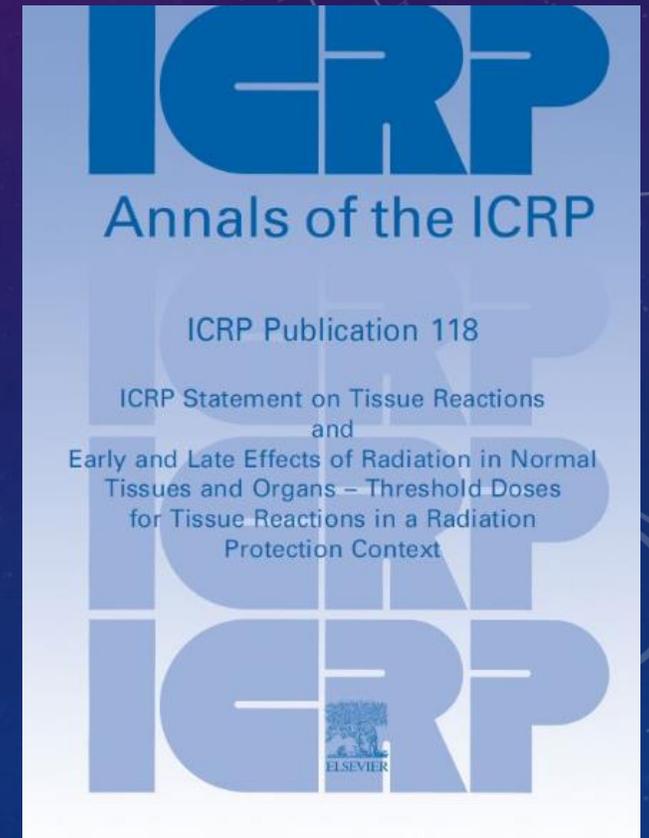


Curva dose effetto
per reazioni tissutali

REAZIONI TISSUTALI

Si riconosce che le **gli effetti non stocastici** (precoci e tardivi) non sono necessariamente predeterminati, bensì esse possono essere **modificate dopo l'irradiazione dall'intervento di diversi modificatori della risposta biologica.**

Quindi si considera più appropriato fare riferimento a questi effetti come **reazioni** (precoci o tardive) del tessuto o dell'organo.



REAZIONI TISSUTALI

Precoci

Infiammatorie (es eritema)

**Conseguenti a perdita
cellulare** (es. necrosi)

Ritardate

Generiche
(lesione indotta direttamente
nel tessuto es cataratta)

Conseguenziali
(conseguenza di lesioni
precoci: es fibrosi)

CARATTERISTICHE DELLE REAZIONI TISSUTALI

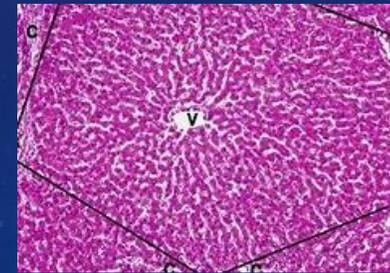
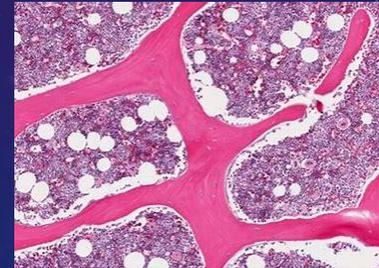
- Compaiono al **superamento della dose-soglia** caratteristica di ogni effetto e per ogni tessuto
- Il superamento della dose-soglia comporta **l'insorgenza dell'effetto in una percentuale costante di irradiati**, sia pure in funzione della variabilità individuale
- Il **periodo di latenza è solitamente breve** (giorni, settimane), talvolta l'insorgenza è tardiva (anni)
- **Probabilità e la gravità delle manifestazioni cliniche aumenta proporzionalmente alla dose**

CINETICA DELLE REAZIONI TISSUTALI

La cinetica di replicazione influenza i tempi di manifestazione del danno

Alcuni tessuti, come tipicamente **il midollo osseo**, hanno delle cellule progenitrici (staminali) a divisione rapida ed in essi il danno si manifesta come un effetto immediato.

Altri tessuti, come il **fegato**, hanno invece tipicamente dei bassi ratei di rinnovamento cellulare e il danno viene espresso sotto forma di effetti tardivi, quando le cellule si dividono.



CINETICA DELLE TISSUTALI

Alcuni organi (fegato) hanno **unità funzionali in parallelo** e pertanto la perdita di funzione di una o più di esse può facilmente essere compensata dalle unità residue.

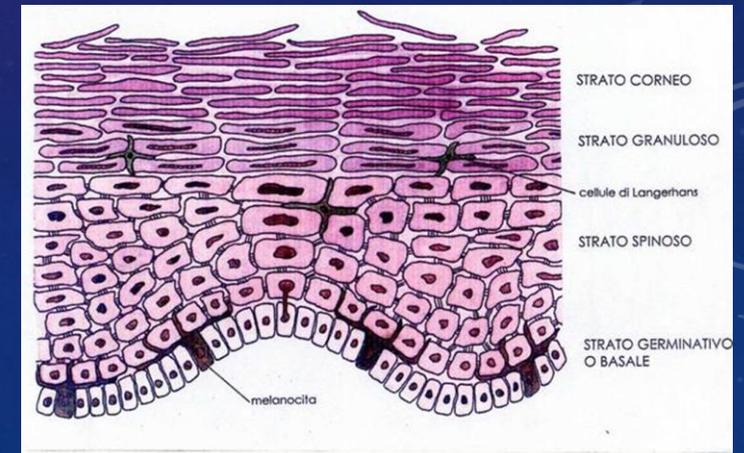
Altri tessuti (midollo) sono composti **da unità funzionali in serie** e pertanto ogni danno porta a precoci manifestazioni.

REAZIONI CUTANEE DI MAGGIOR INTERESSE RADIOBIOLOGICO - **RADIODERMITE**

Quadro clinico conseguente ad una esposizione acuta della cute ad una dose >2 Gy (terapia radiante o esposizione accidentale)

Le cellule più precocemente danneggiate sono quelle degli strati vitali (**strato germinativo e spinoso**) con conseguente ipoplasia dell'epidermide, ma successivamente sono coinvolti il derma ed i tessuti sottocutanei.

La **sequenza clinica è caratteristica** e dipende dalla dose di esposizione.



RADIODERMITE

Reazione eritematosa precoce e fugace con possibile intenso prurito per impegno stromale con produzione di mediatori infiammatori (istamina)

(eritema precoce)

Scomparsa dell'eritema, il quadro clinico si mantiene asintomatico 7-21 giorni

(fase di latenza)

Esordio del quadro clinico conclamato che in base alla intensità della esposizione può evolvere da una fase eritematosa (eritema secondario) verso la formazione di una epidermite secca, essudativa (flittene), ulcero-necrotica.

(fase di stato)

<i>Effetti</i>	<i>Dose soglia approssimativa (Gy)</i>	<i>Tempo di insorgenza</i>
Eritema transitorio precoce	2	2-24 h
Reazione eritematosa principale	6	≈ 1,5 settimane
Epilazione temporanea	3	≈ 3 settimane
Epilazione permanente	7	≈ 3 settimane
Desquamazione secca	14	≈ 4-6 settimane
Desquamazione umida	18	≈ 4 settimane
Ulcerazione secondaria	24	> 6 settimane
Eritema tardivo	15	8-10 settimane
Necrosi dermica ischemica	18	>10 settimane
Atrofia dermica (prima fase)	10	>52 settimane
Teleangectasia	10	>52 settimane
Atrofia dermica (fase tardiva)	>15?	>52 settimane



RADIODERMITE



25. A radiation induced lesion on the thigh about 25 days after irradiation.

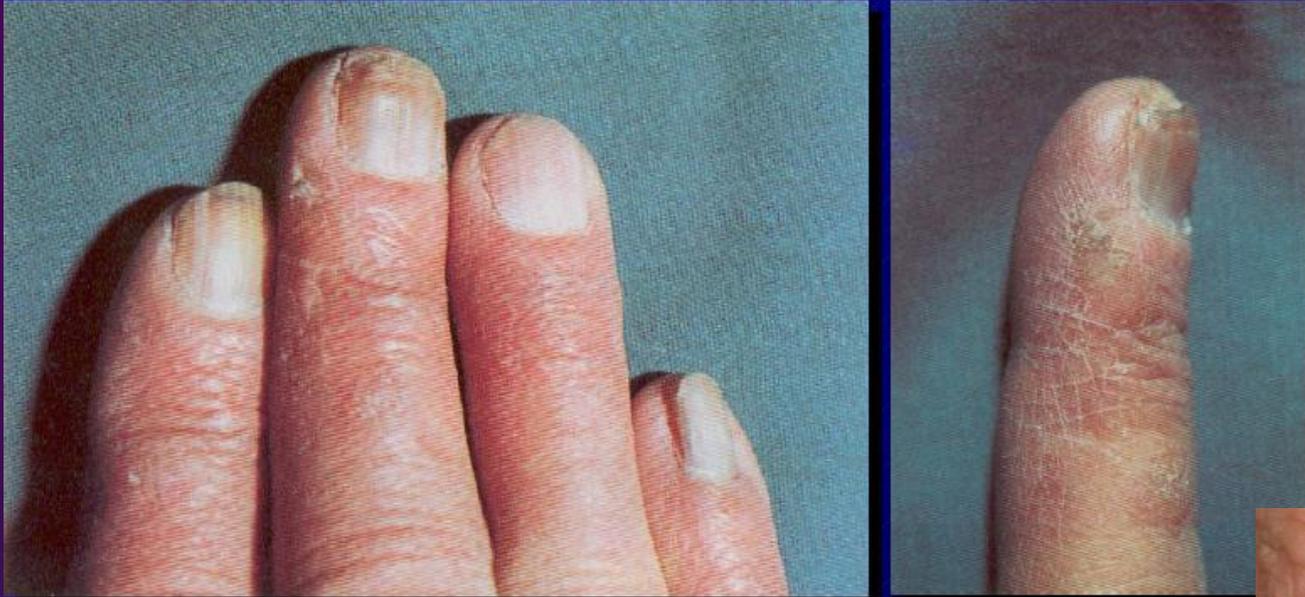
RADIODERMATOSI (CUTE DA RADIOLOGO)



Precancerosi che consegue ad **esposizioni protratte** ad elevate dosi di radiazioni (tipiche dell'epoca "eroica" della radiologia: veterans' hand).

- **invecchiamento precoce** della cute
- **assottigliamento** generalizzato del sottocute
- **ipercheratosi** irregolare
- **perdita degli annessi**
- **Teleangectasie**
- **onicopatia.**





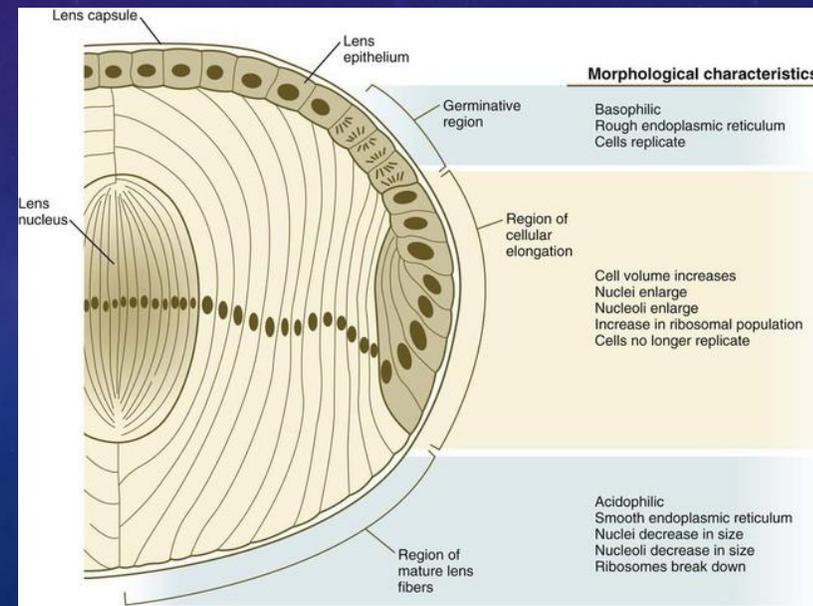
Frequente **degenerazione neoplastica** epiteliomatosa del quadro cutaneo.



PATOLOGIA DETERMINISTICA OCULARE

LA CATARATTA

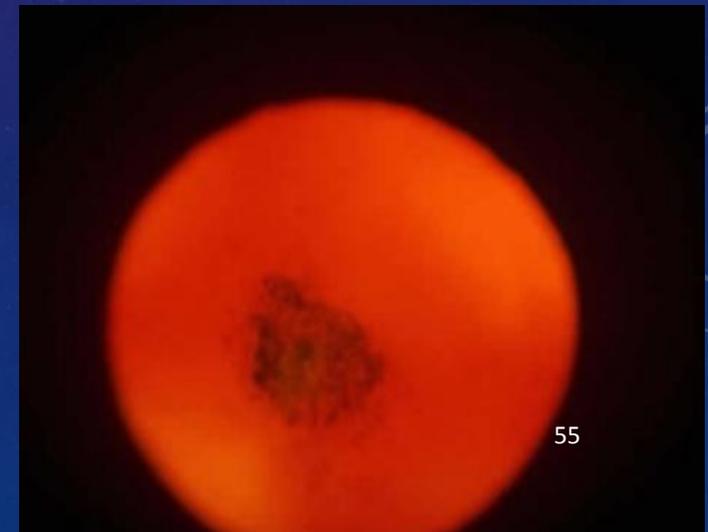
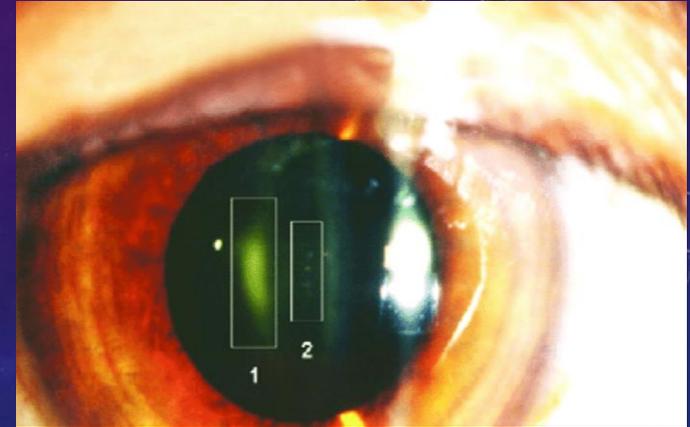
L'International Commission on Radiological Protection dal 2012 annovera il cristallino **tra i tessuti più radiosensibili**, per la presenza di **cellule in continua proliferazione** a livello della zona equatoriale .



PATOLOGIA DETERMINISTICA OCULARE

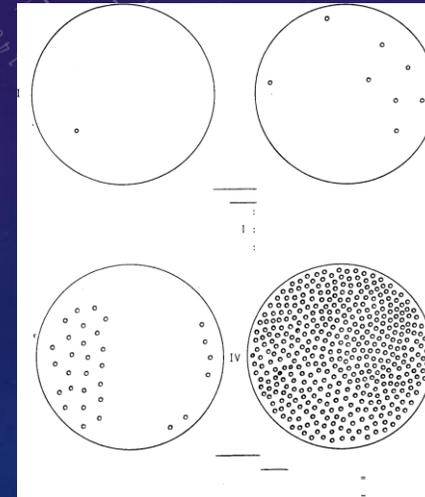
LA CATARATTA

- Per quanto riguarda la cataratta del cristallino indotta da esposizioni acute, croniche o frazionate, studi recenti indicano **valori di circa 0,5 Gy**, con un intervallo di confidenza al 90-95% che comprende la dose zero (possibile assenza di soglia).
- Questo valore è **inferiore di un fattore 10** rispetto a quello dedotto da studi precedenti.
- Limite professionale **150mSv → 20mSv**



CATARATTA DA RADIAZIONI

- Morfologicamente è localizzata in sede **sottocapsulare posteriore** e deve essere clinicamente differenziata da analoghe opacità dovute ad altri agenti professionali (IR, Visibile, C.E.M., calore) o extraprofessionali (farmaci: cortisone).
- Le iniziali alterazioni sono date da **opacità punctate** al polo posteriore che possono confluire successivamente in **opacità maggiori** fino ad una **completa opacizzazione**



Non è possibile diagnosticare una “cataratta da radiazioni” se non in base alla dose ricevuta dal cristallino, essendo le opacità da raggi **morfolologicamente**₅₆ **indistinguibili** da altre forme precedentemente elencate

PATOLOGIA DETERMINISTICA EMATOLOGICA

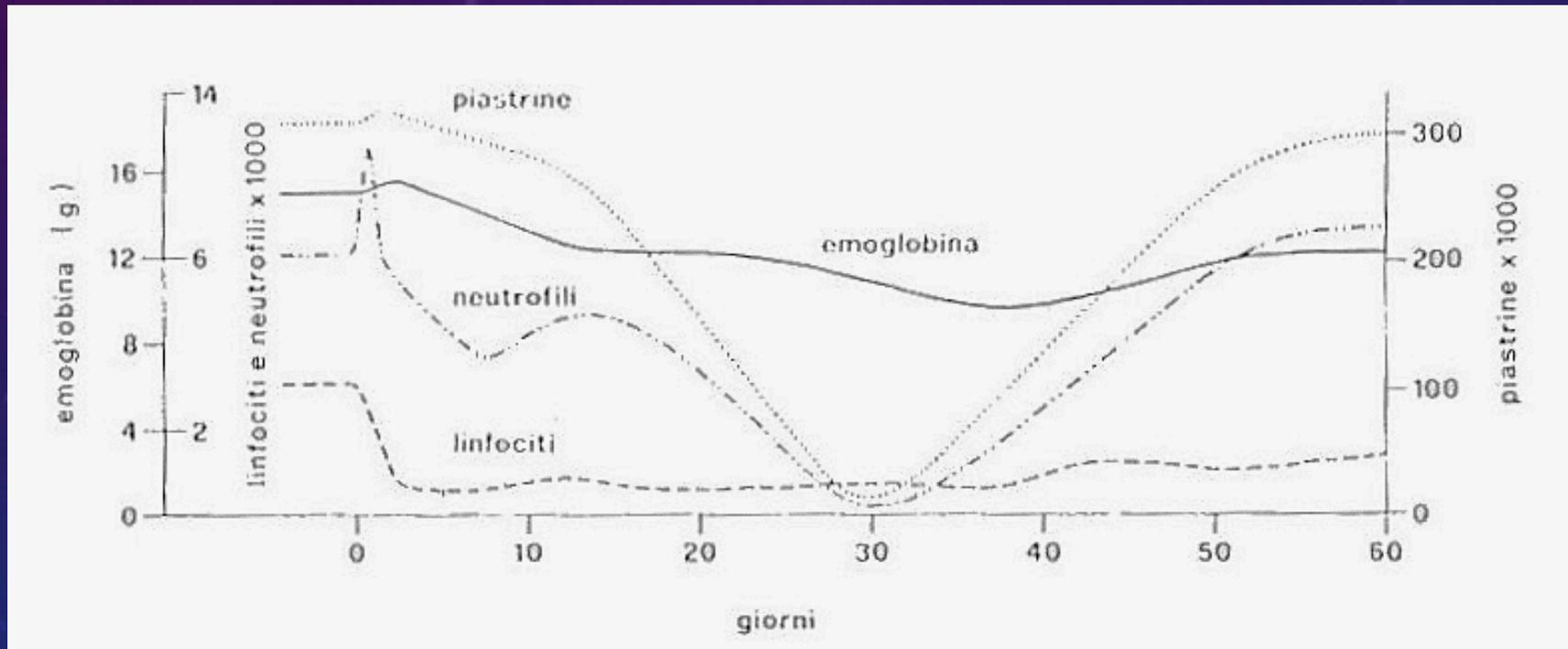
IL TESSUTO EMOPOIETICO E' ESTREMAMENTE SENSIBILE ALL'AZIONE DELLE LE RADIAZIONI IONIZZANTI CHE ESERCITANO UN EFFETTO **DEPRESSIVO E CITOTOSSICO** A CARICO DI TUTTI GLI ELEMENTI DELLA SERIE EMATICA;

LE CELLULE MAGGIORMENTE SENSIBILI SONO QUELLE **STAMINALI** DEL MIDOLLO OSSEO CHE POSSONO APPARIRE RIDOTTE A DISTANZA DI 48 ORE DA UNA ESPOSIZIONE ACUTA DI **2-10 Gy**;

LA MANCANZA DEI PRECURSORI DETERMINA **PROGRESSIVA RIDUZIONE DEGLI ELEMENTI CIRCOLANTI** IN ACCORDO CON LA LORO CINETICA DI RICAMBIO (CURVE DI DEPLEZIONE);

PER QUANTO CONCERNE LE CELLULE EMATICHE CIRCOLANTI, **IL TIPO CELLULARE MAGGIORMENTE RADIOSENSIBILE E' RAPPRESENTATO DAI LINFOCITI** CHE VENGONO RIDOTTI GIA' PER DOSI **>0,25-0,5 Gy**

PATOLOGIA DETERMINISTICA EMATOLOGICA



SINDROME ACUTA DA RADIAZIONI (PANIRRADIAZIONE) SAR

- E' l'effetto deterministico **più grave** dell'esposizione a R.I.
- Segni e sintomi isolati **non sono specifici**, ma presentandosi collettivamente divengono assai **suggestivi**
- Una combinazione di segni e sintomi compare in fasi successive ore e giorni dopo l'esposizione



About a third of Hiroshima's population was killed within a week of the bombing. Many more have since died through radiation sickness

In a nuclear explosion ,ARS may be accompanied by flash burns,as pictured above,due to thermal radiation.



SINDROME ACUTA DA RADIAZIONI (PANIRRADIAZIONE) SAR

La complessità e gravità sono determinate da:

- La **dose** assorbita (Dose soglia: 1Gy)
- Il **rateo** di dose
- La **distribuzione spaziale** della dose
 - nel corpo (irradiazione parziale / irradiazione al
 - corpo intero)

STADI DELLA SINDROME ACUTA DA RADIAZIONI

WHOLE BODY DOSE GY	SYNDROME	TIME OF DEATH AFTER THE EXPOSURE-DAYS
0,25-1	SUBCLINICAL	-
1-6	BONE MARROW	30-60
6-10	GASTROINTESTINAL TRACT	10-20
>10	NEUROVASCULAR SYSTEM	1-5

Acute Radiation Syndromes

**Time when acute radiation
syndrome appears**

Time of exposure

Lapse of time

**Prodromal phase
- 48 hours**

**Incubation phase
0 - 3 weeks**

Onset phase

**Convalescent
phase (or death)**

Nausea and vomiting (1 Gy or more)

Headache (4 Gy or more)
Diarrhea (6 Gy or more)
Fever (6 Gy or more)
Disturbance of consciousness (8 Gy or more)

No symptom

Skin injury (3 Gy or more)
Hematopoietic disorders (infection, bleeding) (3 Gy or more)

Gastrointestinal tract disorders (8 Gy or more)

Nerve and blood vessel disorders (tens of Gy or more)

Increase in exposure doses

* Acute radiation syndromes observed in the case of a single whole-body exposure to radiation exceeding 1 Gy (1,000 mGy)

APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE

- Alcuni stadi dello sviluppo cellulare nella spermatogenesi sono molto radiosensibili, causando **infertilità transitoria dopo dosi <1Gy e permanente per dosi>3Gy**
- Per la fertilità maschile, la dose soglia tende a essere inferiore per esposizioni frazionate / protratte rispetto alle esposizioni singole (**effetto inverso del frazionamento**)

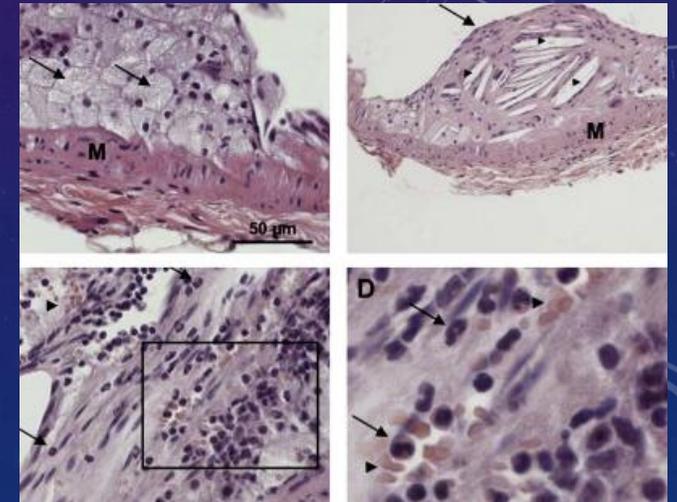
Cellula	Dose di radiazioni	Tossicità	Guarigione
Spermatogonia	≤1 Gy	Oligospermia	9–18 mesi
Spermatociti	1-3 Gy	Azoospermia	10–30 mesi
Spermatidi	>3 Gy	Azoospermia	>60 mesi

EFFETTI CARDIOVASCOLARI E CIRCOLATORI

Vi sono emergenti segnalazioni di eccessi di rischio dose-dipendente per

- *patologia cardiaca*
- *aterosclerosi*
- *Ictus cerebri ed altri eventi cerebrovascolari*

Nelle popolazioni esposte a R.I.



La ICRP sulla base dei dati del LSS riconosce tali effetti come attribuibili a basse dosi di esposizione (compatibili sia con modello di soglia che lineare) e adotta una **soglia cautelativa di 0,5 Sv**.

PREVENZIONE DEGLI EFFETTI DETERMINISTICI

- Il rispetto del principio di limitazione della dose (e della normativa vigente) **rende impossibile e pertanto consente di escludere lo sviluppo di effetti deterministici**
- Talune incertezze permangono per il cristallino e gli effetti cardiocircolatori

EFFETTI **STOCASTICI** DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI (TUMORI SOLIDI, LEUCEMIE)

EFFETTI STOCASTICI (TUMORI SOLIDI, LEUCEMIE)

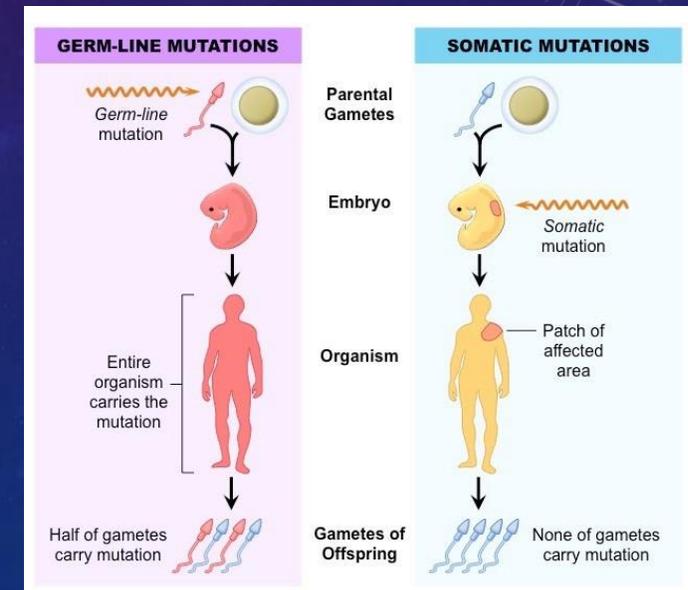
Gli effetti stocastici sono dovuti a una **modificazione di cellule normali** provocata da un evento di ionizzazione **non adeguatamente riparato** ma che **non abbia comportato la morte cellulare** (*mutazione non letale*)

La **probabilità** che una tale modificazione si verifichi in una popolazione di cellule di un tessuto è **proporzionale alla dose ricevuta**.

EFFETTI STOCASTICI (TUMORI SOLIDI, LEUCEMIE)

Vi sono due classi ben riconosciute di effetti stocastici:

- La prima riguarda le **cellule somatiche** e può condurre allo sviluppo di **tumori** nella persona esposta;
- La seconda si verifica nelle cellule dei **tessuti germinali** e può dare luogo a **disordini ereditari** nei discendenti delle persone irradiate (effetti genetici)



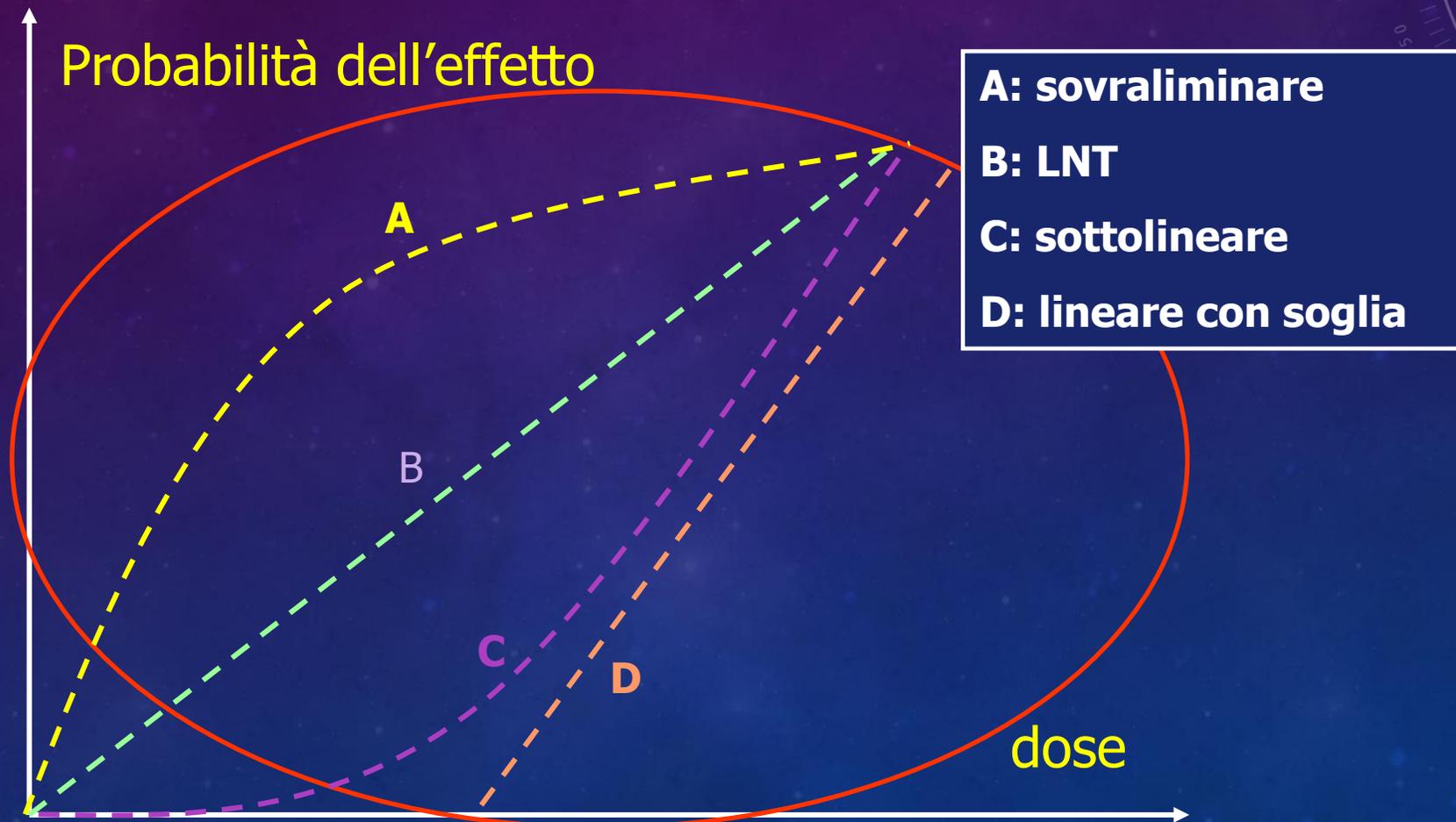
CARATTERISTICHE DEGLI EFFETTI STOCASTICI

- **Non è ammessa una dose-soglia** per la comparsa ;
- Sono a carattere **probabilistico**;
- Sono **distribuiti casualmente** nella popolazione esposta;
- La **frequenza di comparsa** aumenta al crescere della dose;
- Si **manifestano dopo anni** (talora decenni) dalla esposizione;
- **Non mostrano gradualità** di comparsa (effetti tutto o nulla);
- Sono **indistinguibili** dagli effetti nei non esposti

RELAZIONE CON LA DOSE



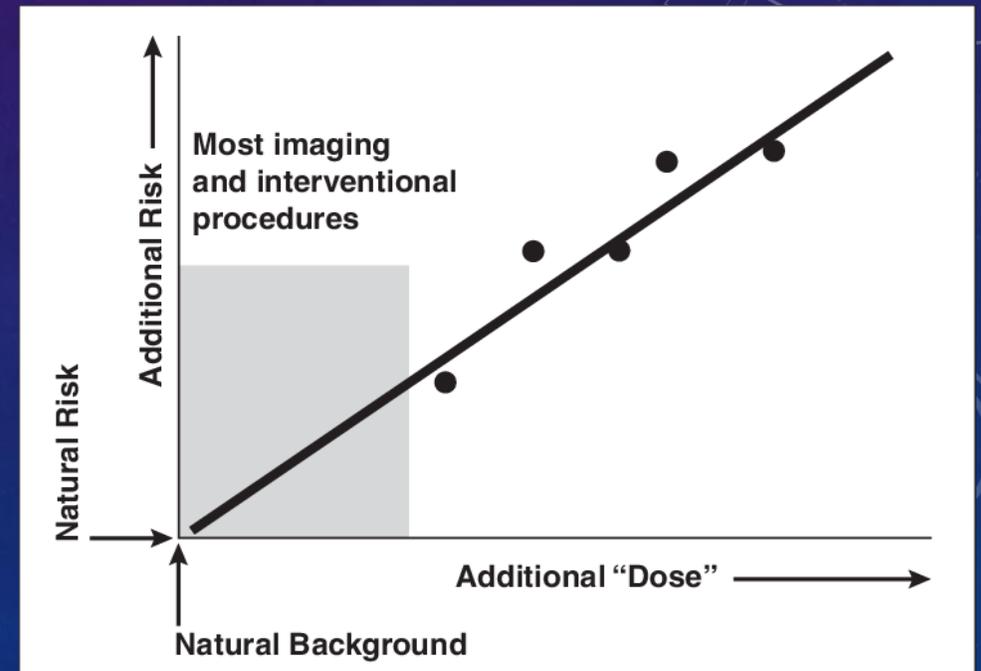
RELAZIONE CON LA DOSE – IPOTESI LNT



NEOPLASIE RADIOINDOTTE

- Per quanto riguarda le neoplasie, gli studi epidemiologici e sperimentali forniscono, anche se con incertezze, evidenze di rischio connesso con l'esposizione alle radiazioni a livelli di dose di circa **100 mSv o inferiori**

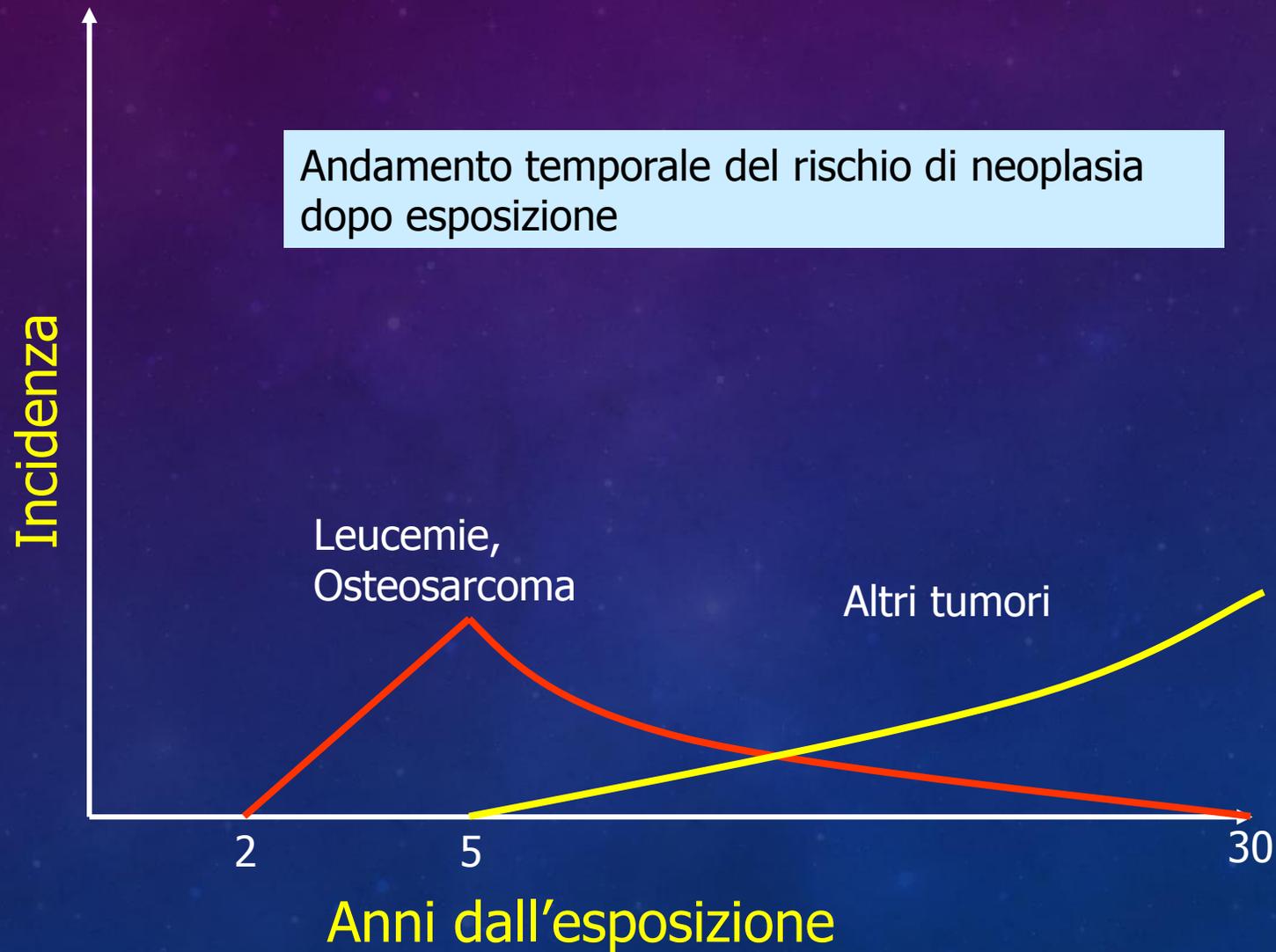
Al di sotto di tali valori non è possibile verificare l'associazione (confondenti) → **modello lineare**



EFFETTI STOCASTICI

- LA LINEARITA' DI COMPARSA DEGLI EFFETTI STOCASTICI (TUMORI) A BASSE DOSI (<100mSv) DI ESPOSIZIONE E' UN **MODELLO CONSERVATIVO DELLA ICRP MIRATO ALLA OTTIMIZZAZIONE DELLE ESPOSIZIONI.**
- ALCUNI AUTORI NEGANO L'EFFICACIA DELLE BASSE DOSI O ADDIRITTURA GLI ATTRIBUISCONO EFFETTI PROTETTIVI ("ORMESI DA RADIAZIONI"; RISPOSTA ADATTATIVA)

EFFETTI STOCASTICI



EFFETTI STOCASTICI

Population groups	leukemia	Thyroid gland	Lung	Breast	Bone	Skin
A- bomb survivors	+	+	+	+		
Ra-dial painters					+	
Early radiologist						+
U-miners			+			
Exposed in a nuclear accident		+				

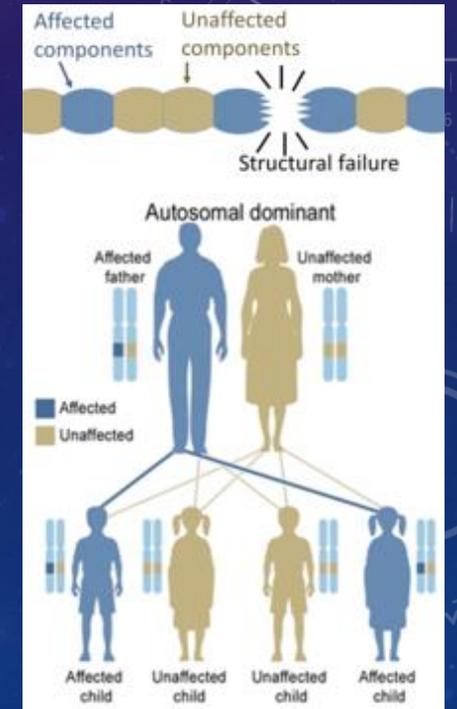
EFFETTI STOCASTICI - CONCLUSIONI

- qualsiasi dose fa aumentare il rischio di un cancro
- il rischio è additivo (dose cumulativa)
- il rischio per unità di dose è costante
- le variabili biologiche sono ininfluenti rispetto alla dose.

Coefficienti di rischio nominale corretti per il detrimento (10-2 Sv-1) per effetti stocastici a seguito di esposizione a radiazione a basso rateo di dose.

Popolazione esposta	Cancro		Effetti ereditari		Totale	
	Stima attuale ⁽¹⁾	Pub. 60	Stima attuale ⁽¹⁾	Pub. 60	Stima attuale ⁽¹⁾	Pub. 60
Intera popolazione	5,5	6,0	0,2	1,3	5,7	7,3
Adulti	4,1	4,8	0,1	0,8	4,2	5,6

EFFETTI **GENETICI** DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI (EFFETTI EREDITARI)



EFFETTI GENETICI DELLE RADIAZIONI

- **NON È STATO POSSIBILE FINO AD ORA EVIDENZIARE UN ECCESSO DI MALATTIE EREDITARIE NELLA PROGENIE DI SOGGETTI UMANI ESPOSTI A RADIAZIONI IONIZZANTI RISPETTO AI SOGGETTI NON ESPOSTI.**
- NELLA DISCENDENZA DEGLI ESPOSTI ALLE BOMBE DI HIROSHIMA E NAGASAKY (30000 SOGGETTI) NON È MAI STATO RILEVATO ALCUN INCREMENTO DI MALATTIE GENETICHE
- TALI EVIDENZE SONO STATE **SOLO SU SPECIE ANIMALI E VEGETALI** E, PRECAUZIONALMENTE, SI APPLICANO ALLA PROGENIE UMANA

EFFETTI **TERATOGENI** DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI



EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE IN UTERO

- I tessuti embrionari e fetali sono **estremamente sensibili** all'azione delle radiazioni
- I principali effetti osservati sono:
 - Morte embrionale, fetale o neonatale
 - Ritardo della crescita intrauterina
 - Malformazioni congenite
- L'effetto dipende da: dose e stadio di sviluppo

SENSIBILITÀ DELLA FASE DELLO SVILUPPO

ETA' GESTAZIONALE	STADIO	EFFETTO DELLE RADIAZIONI
0-9 GIORNI	PREIMPIANTO	TUTTO O NULLA
10 GIORNI 18 SETTIMANE	ORGANOGENESI	MALFORMAZIONI CONGENITE RITARDO DI CRESCITA
18-40 SETTIMANE	FETALE	RITARDO DI CRESCITA, MICROCEFALIA, RITARDO MENTALE

EFFETTI TERATOGENI – PERIODO ORGANOGENETICO

Il periodo più critico è quello dell' organogenesi

Gli effetti predominanti per **dosi > 0,5 Gy** sono:
Ritardo di crescita intrauterino, importanti malformazioni congenite, microcefalia e ritardo mentale.

Malformazioni radioindotte in strutture diverse dal Sistema Nervoso Centrale non sono comuni nell'uomo.

Dati sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche indicano che la microcefalia può risultare da **dosi di 0,1-0,2 Gy.**



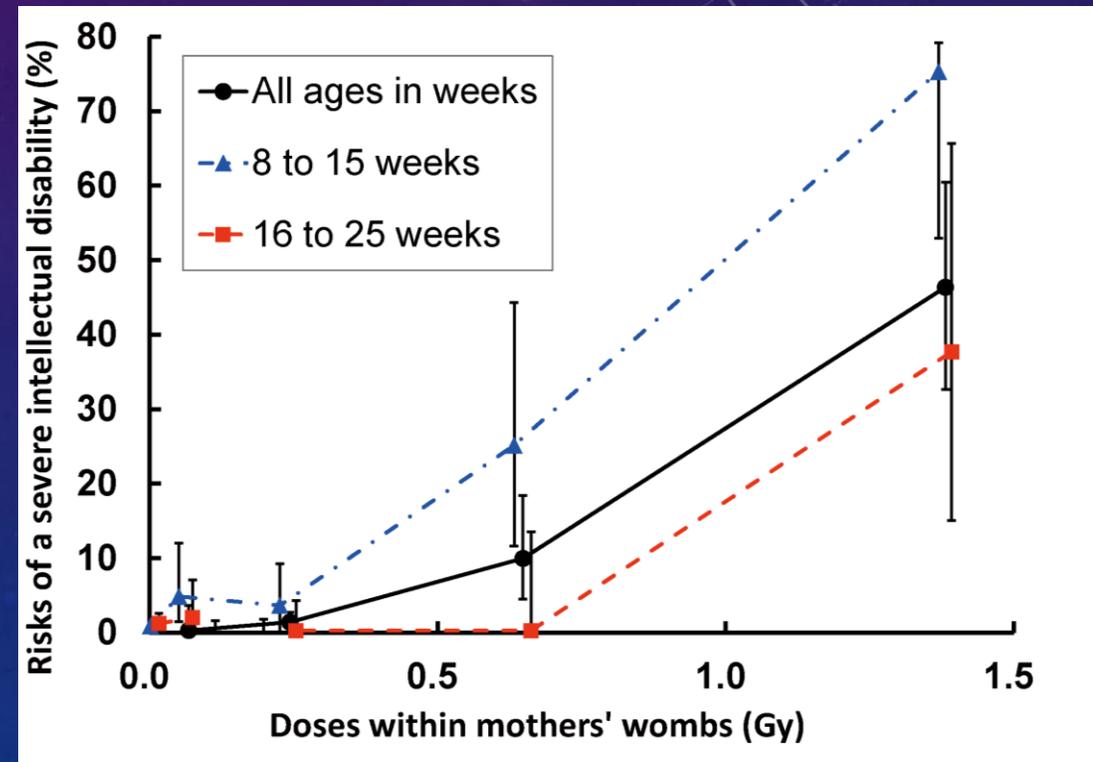
EFFETTI TERATOGENI – PERIODO ORGANOGENETICO

L'incidenza di **grave ritardo mentale** come funzione della dose è **lineare** senza soglia apparente a 8-15 settimane

L'incidenza è circa **4 volte inferiore** a 16-25 settimane.

Per le altre malformazione è riportata l'evidenza di una soglia.

L'irradiazione nel **periodo fetale** può determinare **ritardo di accrescimento**.



Dosi ad embrione/ feto (mSv)	Possibili effetti			Incremento del rischio di cancro da esposizione prenatale
	1-9 giorni	10gg - 18 settimane	Oltre 18 settimane	
Fino ad 1	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Non significativo
Da 1 a 100	Tutto o nulla	Nessuno	Nessuno	Lieve
Da 100 a 500	Tutto o nulla	Lieve aumento del rischio di malformazioni Moderato rischio di ritardo mentale	Lieve aumento del rischio di ritardo maturativo e di riduzione della crescita	Moderato
Oltre 500	Tutto o nulla	Grave per malformazioni congenite, ritardo di crescita, ritardo mentale	Moderato per di ritardo crescita difetti congeniti	Consistente

EFFETTI SUL PRODOTTO DEL CONCEPIMENTO

Data la **estrema sensibilità** di embrione e feto alle radiazioni ionizzanti è essenziale che **non sia esposto per tutta l'epoca gestazionale a dosi che eccedano 1 mSv**

Nella gestante deve essere evitata qualsiasi indagine che non sia indilazionabile

Allo stesso modo la lavoratrice gestante deve **dare immediato avviso al proprio datore di lavoro non appena ne venga a conoscenza** per essere allontanata e reimpiegata in attività compatibile

CONCLUSIONI

- Gli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti sono **gravi, complessi e solo parzialmente noti**.
- Il rispetto dei limiti di dose impedisce lo sviluppo di effetti deterministici ma permane il rischio di **tumori e lesioni tardive**
- Il sistema di protezione radiologica deve pertanto essere imperniato gerarchicamente sui principi universali di **giustificazione, ottimizzazione e limitazione delle dosi**



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!