

20. Danno da irradiazione

III edizione print edition

Luigi Barbieri



(vedi singoli sotto-capitoli)

20. Danno da irradiazione.....	637	20.3.3. Patogenesi a livello cellulare.....	645
20.1. IRRADIAZIONE.....	639	20.3.4. Sensibilità differenziale dei diversi tessuti alle radiazioni.....	647
20.1.1. Radiazione elettromagnetica.....	639	20.3.5. Effetti complessivi dell'esposizione a radiazioni.....	648
20.1.2. Assorbimento atmosferico della radiazione solare e cosmica.....	640	20.3.6. Modalità di esposizione.....	648
20.2. RADIAZIONI ECCITANTI: LE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE.....	641	20.3.7. Contaminazione con radionuclidi.....	649
20.2.1. Radiazioni ultraviolette e tumori.....	642	20.3.8. Contaminazione della biomassa da parte di fallout nucleare: 14C.....	650
20.3. RADIAZIONI IONIZZANTI.....	643	20.3.9. Pan-irradiazione.....	651
20.3.1. Unità di misura delle radiazioni ionizzanti.....	644	20.3.10. Effetti ritardati delle radiazioni ionizzanti.....	652
20.3.2. Patogenesi del danno da radiazioni ionizzanti.....	645	20.3.11. Localizzazione dei più frequenti tumori da radiazioni.....	653
		20.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	654



20.1. Irradiazione

Definizione di irradiazione

L'irradiazione è definita come l'emissione di energia da parte di un altro corpo, la sua trasmissione attraverso un mezzo, ed il suo assorbimento da parte di un corpo: comprende l'intero spettro elettromagnetico nonché particelle cariche e non emesse da elementi radioattivi

20.1.1. RADIAZIONE ELETTROMAGNETICA

 La radiazione elettromagnetica è l'insieme delle onde prodotte dall'oscillazione o dall'accelerazione di cariche elettriche

Tali onde sono costituite da due componenti, una elettrica e una magnetica, e costituiscono il cosiddetto spettro elettromagnetico, di cui la regione della luce visibile è solo una parte

 Classificando la radiazione in base a frequenze decrescenti (che equivale ad andare da lunghezze d'onda molto piccole a lunghezze d'onda più grandi) si riconoscono:

- raggi gamma
- raggi X duri e molli (rispettivamente più e meno energetici)
- radiazione ultravioletta
- luce visibile
- radiazione infrarossa
- microonde
- onde radio

20.1.2. ASSORBIMENTO ATMOSFERICO DELLA RADIAZIONE SOLARE E COSMICA

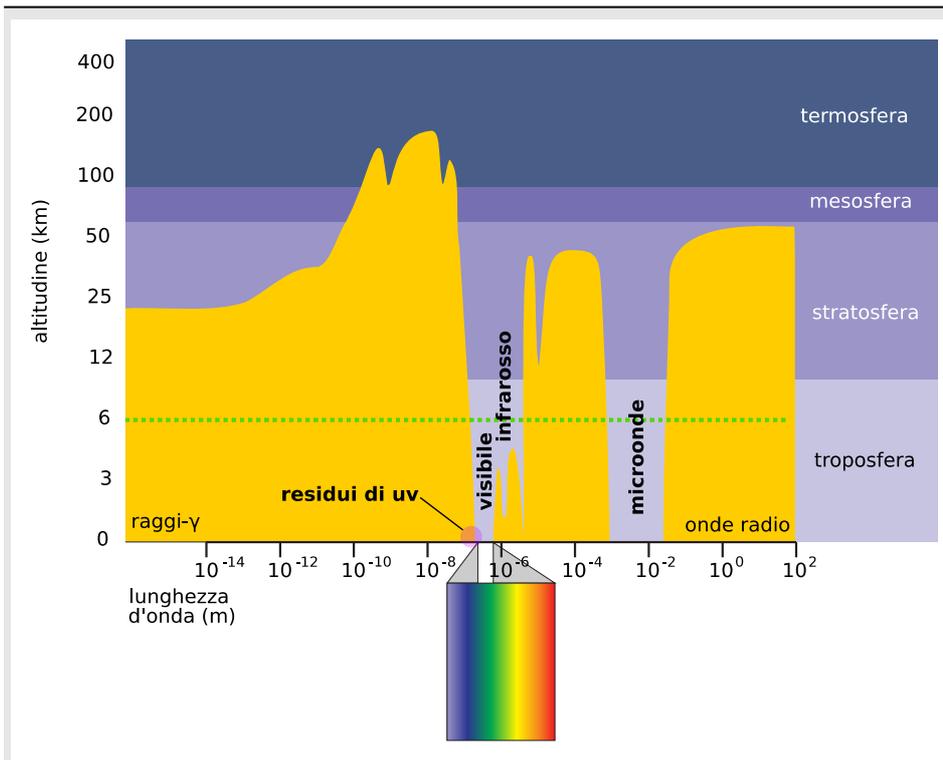


Figura 20.1. Capacità di penetrazione delle radiazioni attraverso l'atmosfera terrestre

La capacità di penetrazione delle radiazioni elettromagnetiche attraverso l'atmosfera terrestre dipende dalla lunghezza d'onda

Il grafico rappresenta l'altitudine a cui si ha l'assorbimento massimale delle radiazioni al variare della lunghezza d'onda: le uniche onde elettromagnetiche che penetrano fino al livello della troposfera (biosfera) sono:

- i raggi uv (in minima parte)
- la luce visibile
- i raggi infrarossi
- le microonde

20.2. Radiazioni eccitanti: le radiazioni ultraviolette

👉 Le radiazioni ultraviolette causano patologie cutanee acute o croniche, e/o lesioni oculari come le cherato-congiuntiviti

Il pigmento melaninico degli strati cellulari di cheratinociti della cute ha una funzione protettiva contro gli effetti delle radiazioni ultraviolette (UV). Perciò le popolazioni caucasiche (di razza bianca) risultano più sensibili ai danni cutanei indotti dalle radiazioni ultraviolette, rispetto alle popolazioni con pelle scura

👉 Il tipo più frequente di danno è l'ustione solare, che provoca dilatazione capillare e che può, se molto intensa, giungere alla vescicolazione ed alla desquamazione con possibili esiti necrotici

La guarigione avviene per riformazione dell'epidermide da parte dei cheratinociti che proliferano a partire dallo strato basale non danneggiato

👉 L'esposizione alle radiazioni UV è uno dei fattori più comuni responsabili di danno cutaneo (foto-dermatite) insieme ad altri fattori, quali l'esposizione ad allergeni vegetali, o malattie quali il lupus eritematoso sistemico

20.2.1. RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE E TUMORI

Vedi cap. 2

👉 Le radiazioni UV sono un fattore predisponente allo sviluppo di neoplasia cutanea

La radiazione UV può danneggiare il DNA delle cellule dell'epidermide

Altri tipi cellulari non sono raggiunti dalla radiazione UV a causa dello scarso potere di penetrazione di questa radiazione

Dimerizzazione della timina

👉 Il danno caratteristico delle radiazioni ultraviolette è costituito dalla dimerizzazione di due timine adiacenti. Per difenderci da questi danni con la specie umana si sono evoluti due sistemi:

- la pigmentazione cutanea che assorbe i raggi UV, riducendone l'impatto
- un sistema enzimatico capace di riconoscere e riparare specificamente i dimeri di timina

Parecchi tumori cutanei maligni dei soggetti di razza caucasica sono causati dall'esposizione a questo tipo di radiazioni, in particolare il melanoma, il carcinoma basocellulare ed il carcinoma spinocellulare

👉 In una rara malattia ereditaria autosomica recessiva, lo *xeroderma pigmentosum*, c'è un difetto su base genetica di una endonucleasi, necessaria per la escissione dei dimeri di timina del DNA danneggiato

I bambini con questa malattia sviluppano gravi anomalie dell'epidermide, e poi carcinomi spinocellulari multipli. La protezione della cute dai raggi solari ritarda l'insorgenza di questi tumori

20.3. Radiazioni ionizzanti

☞ Le radiazioni ionizzanti sono presenti normalmente nell'ambiente; provengono dalla radiazione solare e dalla radioattività insita nella crosta terrestre dovuta agli elementi radioattivi che ne fanno parte
Gli esseri umani sono esposti a circa 2 millisievert all'anno da radiazione naturale nel suolo e nei raggi cosmici

☞ Gli individui possono essere esposti anche a sorgenti artificiali di radioattività:

- diagnostica per immagini
- radioterapia
- incidenti nucleari

☞ Le radiazioni ionizzanti di interesse medico sono:

- raggi X e raggi γ
- particelle α , β e neutroni

20.3.1. UNITÀ DI MISURA DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

Tabella 20.1. Unità di misura delle radiazioni ionizzanti

unità	definizione
roentgen	Un roentgen è l'unità di misura dell'energia radiante da una sorgente. L'unità si riferisce alla quantità di ionizzazione che si produce nell'aria
rad	Un rad misura l'assorbimento di energia radiante. Definisce l'energia espressa in erg assorbita da un tessuto: 1 rad = 100 erg/g
gray	Corrisponde a 100 rad oppure a 1 joule/Kg di tessuto
rem	Unità introdotta per quantificare gli effetti biologici prodotti da un rad di una radiazione ad alta energia. Infatti particelle a bassa energia producono più danni di una uguale dose assorbita di radiazioni X, e questa unità di misura basata sugli effetti è più direttamente utile in biomedicina
sievert	Rappresenta una dose in gray moltiplicata per un fattore di qualità Q, in modo che gli effetti di un sievert di una irradiazione siano paragonabili a quelli di un gray di raggi gamma

☞ Poiché le diverse radiazioni hanno un diverso potere di penetrazione nei tessuti, e i diversi tessuti hanno diversa sensibilità alle radiazioni, le dosi sono corrette matematicamente come dosi-equivalenti espresse in sievert (Sv)

20.3.2. PATOGENESI DEL DANNO DA RADIAZIONI IONIZZANTI

-  Per produrre danno, le radiazioni ionizzanti devono essere assorbite dai tessuti
Il loro effetto consiste nel rimuovere elettroni da molecole del tessuto da loro attraversato
La patogenesi del danno da radiazione va considerata
- a livello cellulare
 - a livello di tessuto

-  Gli effetti complessivi sono molto diversi dipendendo dalle modalità di irradiazione:
- irradiazione *total body*
 - irradiazione locale

20.3.3. PATOGENESI A LIVELLO CELLULARE

-  Le radiazioni hanno due effetti principali a livello cellulare:
- effetto somatico acuto, associato con possibile uccisione cellulare acuta per apoptosi o necrosi dipendentemente dalla gravità del danno indotto
 - induzione di danno genetico
-

Effetto somatico acuto: radiolisi dell'acqua

-  La morte cellulare acuta indotta dalle radiazioni è causata dagli effetti acuti della radiolisi dell'acqua, di gran lunga il bersaglio più probabile delle radiazioni
La produzione di specie attivate dell'ossigeno dalla radiolisi dell'acqua da origine a:
- perossidazione lipidica
 - danno di membrana
 - interazione con altre molecole cellulari

Danno genetico

-  Il danno genetico alla cellula può essere causato
- dall'assorbimento diretto di energia da parte del DNA
 - dall'interazione del DNA con le specie di radicali provenienti dalla radiolisi dell'acqua

-  Il danno genetico si esprime come:
- mutazione
 - incapacità di replicazione

Le mutazioni sono implicate nella morte cellulare ritardata e nello sviluppo di neoplasie

L'incapacità di replicazione conduce alla morte mitotica: la cellula sopravvive sino a che non va incontro a mitosi, a questo punto i danni non consentono un corretto sviluppo dei processi replicativi portando la cellula a morte

20.3.4. SENSIBILITÀ DIFFERENZIALE DEI DIVERSI TESSUTI ALLE RADIAZIONI

☞ Molti danni al DNA, pur consentendo la sopravvivenza di una cellula che non si replica, impediscono una corretta mitosi, uccidendo quindi le cellule nel momento in cui entrano in replicazione

In generale, i tipi cellulari a elevata velocità di rinnovamento (con mitosi frequenti) sono i più sensibili, e quelli con basso ricambio i meno sensibili

Le cellule dei tumori maligni sono in replicazione ed inoltre hanno capacità di riparo del DNA ridotte: sono quindi spesso molto sensibili alla terapia radiante

Tabella 20.2. Sensibilità dei tessuti alle radiazioni ionizzanti

molto sensibili	● cellule emopoietiche ● tessuto linfatico	● spermatogoni ● follicoli ovarici
sensibili	● mucosa gastrointestinale ● cellule endoteliali ● follicoli piliferi ● mammella	● pancreas ● vescica ● cuore e polmoni
relativamente resistenti	● osso e cartilagine ● muscolo scheletrico	● tessuto nervoso

20.3.5. EFFETTI COMPLESSIVI DELL'ESPOSIZIONE A RADIAZIONI

☞ L'estensione e la gravità del danno dipendono

- dalla dose
- dalla durata dell'esposizione
- dalla sensibilità dei singoli tipi cellulari all'irradiazione

20.3.6. MODALITÀ DI ESPOSIZIONE

☞ Ci sono tre tipi principali di esposizione alle radiazioni ionizzanti:

- esposizione lenta, cumulativa di tutto il corpo. È quanto accade con l'esposizione alla radioattività naturale, o a basse emissioni industriali o a sorgenti medicali. Una sorgente radioattiva naturale assai importante è il **radon**, un gas radioattivo che diffonde naturalmente da rocce dure quali il granito, e può raggiungere concentrazioni elevate in alcuni edifici ipogei (da qui l'obbligo di ventilazione per le cantine)
- esposizioni improvvise di tutto il corpo. Accade per esposizioni a sorgenti industriali o militari
- esposizioni localizzate ad alto dosaggio. Di solito è la conseguenza di esposizioni terapeutiche a radiazioni ionizzanti per la terapia dei tumori
- esposizioni conseguenti all'ingestione di alimenti contaminati da radioisotopi (es.: I^{131} , che, concentrandosi nella tiroide, favorisce lo sviluppo di neoplasie di questa ghiandola)

☞ Circa il 10% della radioattività deriva da uso medico delle radiazioni

20.3.7. CONTAMINAZIONE CON RADIONUCLIDI

L'effetto della contaminazione con radionuclidi dipende essenzialmente da:

- destino biologico del radionuclide una volta entrato nel corpo

La pericolosità ambientale di una contaminazione dipende da

- ingresso nella catena alimentare
- vita media del radionuclide

I principali radionuclidi per quantità e qualità che contaminano la popolazione e l'ambiente in caso di incidente nucleare sono:

- **iodio I^{131}** : la sua pericolosità deriva dal fatto che viene concentrato nella tiroide sino a 1,000 volte. Ha vita media breve (8 d) e quindi scompare completamente nel giro di 1 anno
- **cesio Cs^{137}** : ha una emivita di 30,17 y e quindi persiste nell'ambiente per secoli prima di decadere a livelli di radioattività comparabili con la radiazione di fondo. La sua pericolosità sta nel fatto che viene concentrato da alcuni esseri viventi (es.: funghi) e può entrare nella catena alimentare. Nel corpo umano ha una distribuzione simile a quella del potassio
- **stronzio Sr^{90}** : ha una emivita di 28.8 y e quindi persiste nell'ambiente per secoli prima di decadere a livelli di radioattività comparabili con la radiazione di fondo. La sua pericolosità sta nel fatto che viene concentrato nelle ossa essendo dello stesso gruppo chimico del calcio. La sua mobilizzazione dalle ossa è molto lenta (anni) per cui una contaminazione con stronzio è particolarmente dannosa
- **plutonio Pu^{239}** : ha una vita media lunghissima 24,200 y, il che significa che continuerà ad essere radioattivo per un milione di anni: una contaminazione è quindi permanente

In caso di contaminazione ambientale la somministrazione di ioduro di potassio (KI) saturando la tiroide di iodio, e accelerandone il ricambio permette una discreta protezione

20.3.8. CONTAMINAZIONE DELLA BIOMASSA DA PARTE DI FALLOUT NUCLEARE: ^{14}C

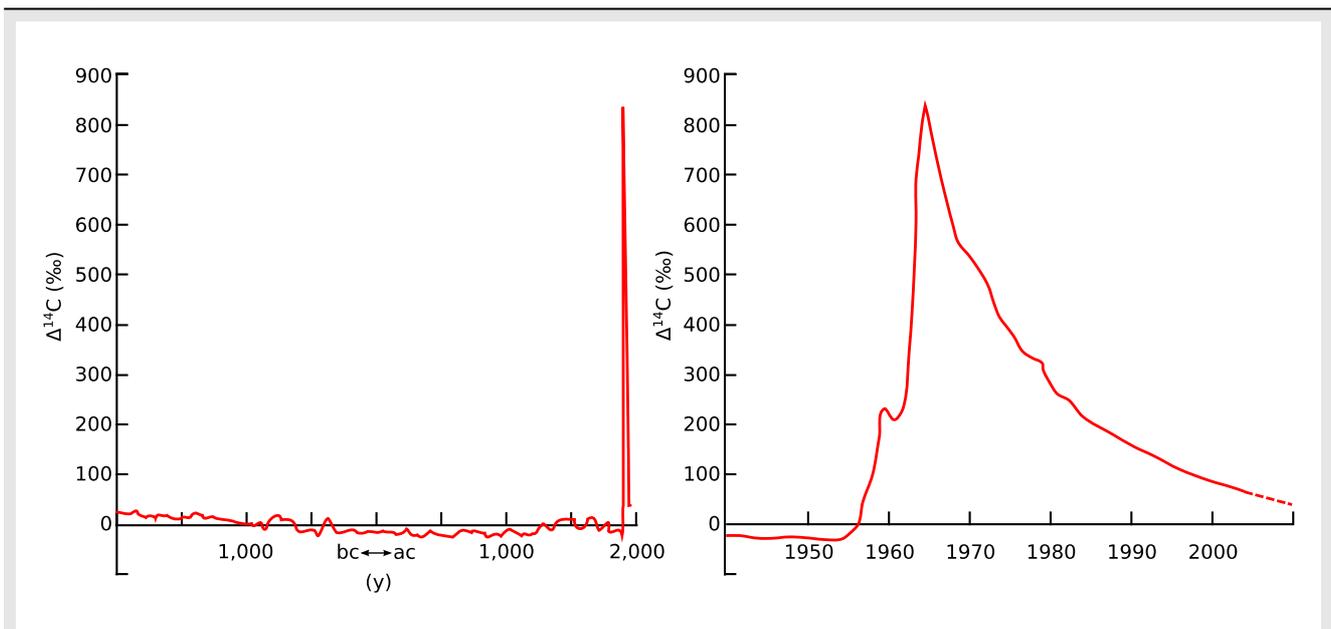


Figura 20.2. Livelli di ^{14}C nella biomassa. Dati originali da Levin (2004) e Stuiver (1977). bc: prima di Cristo; ac: dopo Cristo

I livelli di ^{14}C nell'atmosfera sono rimasti stabili per lunghi periodi di tempo, con l'eccezione di una ampia aggiunta di ^{14}C negli anni 1955-1963 per effetto dei test atomici militari di superficie. I valori riportati danno indicazione della permanenza nella biomassa di un isotopo stabile (emivita >5,300 y). Il carbonio nel suo ciclo entra a far parte di pool non bio-disponibili (mineralizzazione, etc.), riducendo quindi la quota che rimane nel ciclo biologico

20.3.9. PAN-IRRADIAZIONE

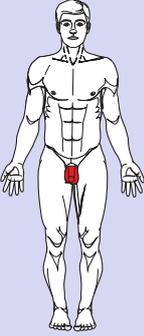
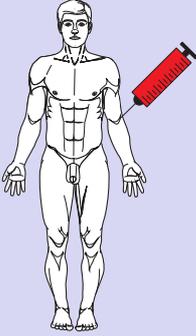
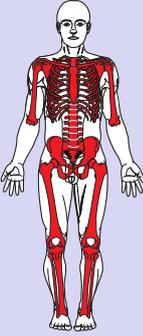
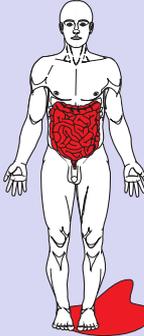
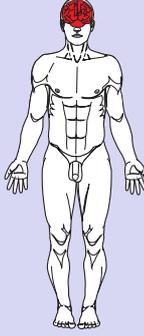
>0.5 Gy	0.5-2 Gy	2-6 Gy	3-10 Gy	>10 Gy
				
mutazioni	mal da raggi	sindrome emopoietica	sindrome gastro-intestinale	sindrome cerebrale
danni genetici alla linea germinale, neoplasie	letargia, nausea, anoressia leucopenia transitoria	ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia, anemia caduta dei capelli	necrosi dell'epitelio intestinale: nausea, diarrea	necrosi emorragica cerebrale, convulsioni, delirio e coma
nessun effetto generale	non è mortale	morte nel 50% dei casi per infezione	esito dose-dipendente: <3 Gy: guarigione (mesi) <5 Gy: morte (settimane) >8 Gy: morte (giorni)	morte (ore)

Figura 20.3. Effetti della pan-irradiazione. Liberamente tratto da Stevens (1995). Gy: Gray

20.3.10. EFFETTI RITARDATI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

☞ Nel medio periodo:

- danno ai vasi sanguigni, che mostrano proliferazione intimale, ialinizzazione e talora necrosi fibrinoide a parecchia distanza di tempo dall'irradiazione
- queste modificazioni causano danno ischemico secondario in molti tessuti
- quindi i fibroblasti proliferano e si ha cicatrizzazione

☞ Nel lungo periodo:

- neoplasie
- sterilità o danni genetici alla prole

Queste conseguenze sono state studiate accuratamente nei sopravvissuti alle esplosioni nucleari di Hiroshima e Nagasaki e nelle persone trattate per tumori (leucemie dei bambini soprattutto) dove sono insorti tumori secondari nel 20 % dei casi

20.3.11. LOCALIZZAZIONE DEI PIÙ FREQUENTI TUMORI DA RADIAZIONI

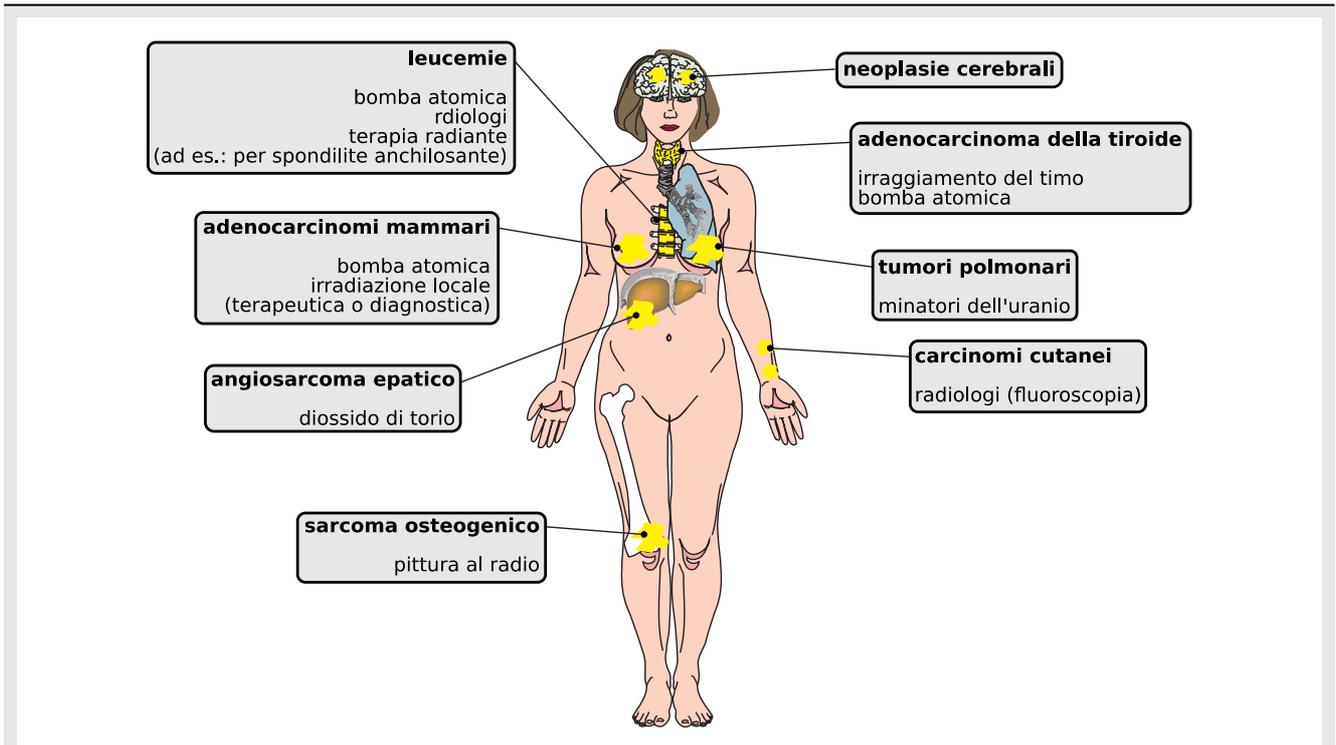


Figura 20.4. Radiazioni e tumori. I più frequenti tumori maligni indotti da radiazioni ionizzanti

20.4. Principali fonti utilizzate

Coggle, J. E. (1983) *Biological effects of radiation. II ed. International Publications Service, Taylor & Francis, New York. Pp. 247*

Hahn, S.M., Glatstein, E. (2001) *Radiation injury. In: Braunwald, E, Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XV ed. McGraw-Hill, New York. Pp. 2585-2590*

Levin, I., Kromer, B. (2004) *The tropospheric $^{14}\text{CO}_2$ level in mid latitudes of the northern hemisphere (1959-2003). Radiocarbon 46, 1261-1272*

Stevens, A., Lowe, J., Scott, I. (2009) *Core pathology. III ed. Elsevier Saunders, Philadelphia*

Stuiver, M., Polach, H. (1977) *Discussion: reporting of ^{14}C data. Radiocarbon 19, 355-363*



