



*48° Corso della Scuola Superiore di Radioprotezione "Carlo Polvani"*

**La gestione delle emergenze radiologiche e nucleari:  
aspetti di radiobiologia**

**5-7 novembre 2012**

**ENEA, Centro Ricerche Casaccia, Roma**

# **La Sindrome Acuta da Radiazioni**

**Giuseppe De Luca**

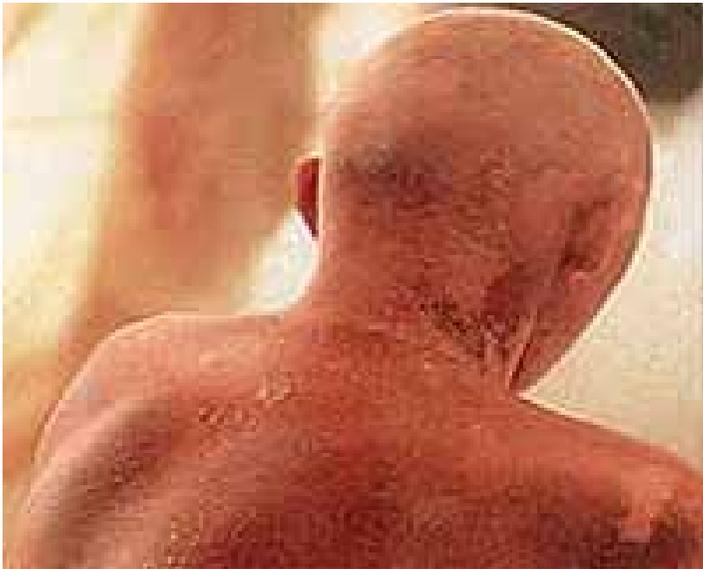
**ISPRA**

# Sindrome Acuta da Radiazioni

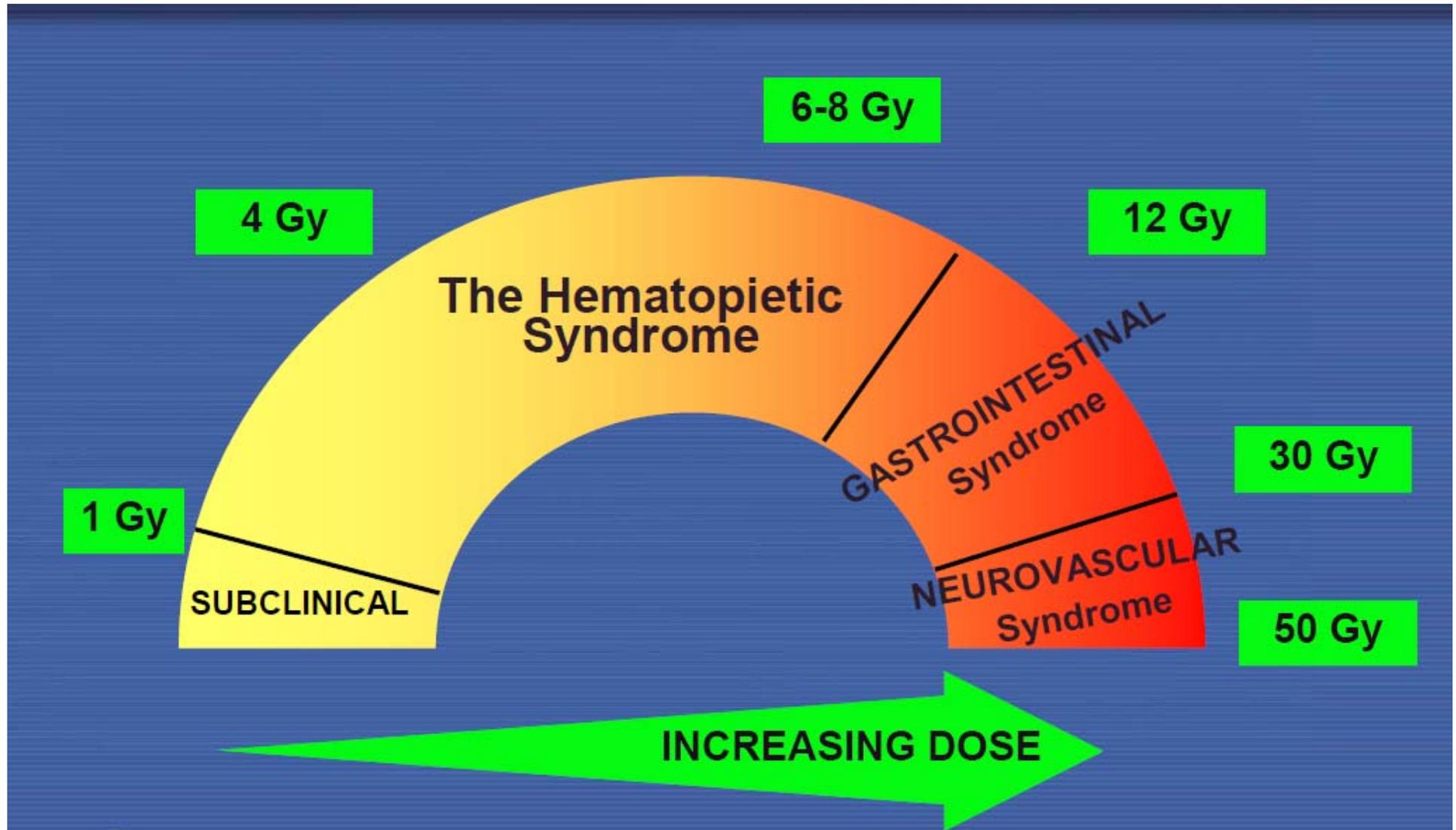


- La **Sindrome Acuta da Radiazioni (SAR)**, nota anche come **Malattia da raggi**) si manifesta negli **individui esposti ad alte dosi (> 1 Gy) di radiazioni ionizzanti al corpo intero o a parti estese del corpo con ratei di dose relativamente elevati** (esposizione acuta)
- Le conoscenze relative a questa patologia derivano principalmente da **osservazioni cliniche e da studi epidemiologici su individui esposti a dosi elevate ed elevatissime di radiazioni** quali i **sopravvissuti** alle esplosioni atomiche di **Hiroshima e Nagasaki**; gli **abitanti delle isole Marshall** esposti al fallout radioattivo in occasione di un test atomico in atmosfera nel 1954; da vittime di incidenti nucleari e radiologici quali quello di **Chernobyl** del 1986 e di **Tokai-Mura** del 1999 e dai numerosi pazienti oncologici sottoposti a radioterapia

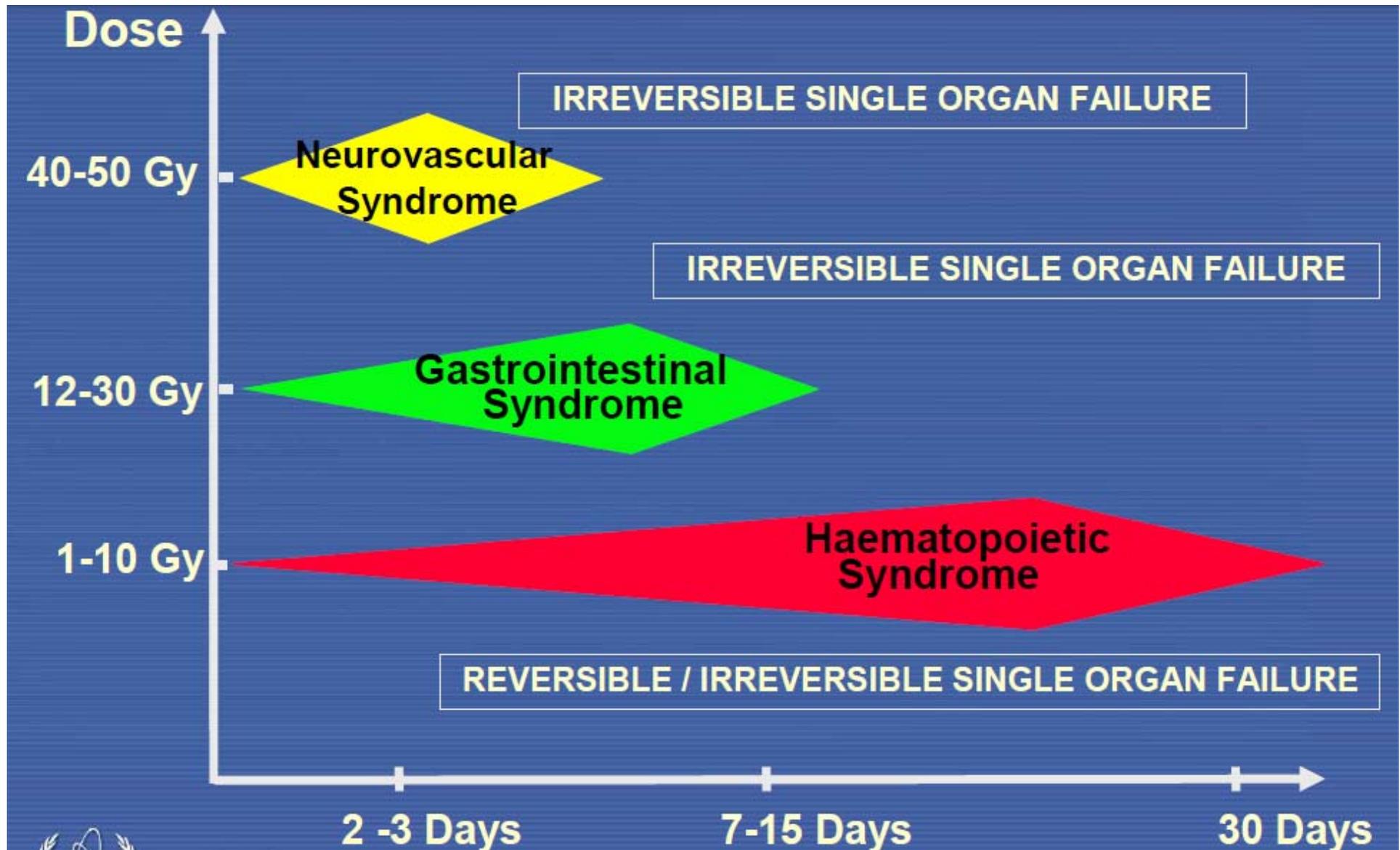
# Sindrome Acuta da Radiazioni



- **Sindrome** è il termine utilizzato comunemente in medicina per indicare un **insieme di sintomi e segni clinici espressione dell'interessamento di vari organi e tessuti**: in particolare la **SAR** è una combinazione di sintomi e segni clinici associati con l'esposizione acuta a dosi elevate di radiazioni ionizzanti (almeno  $> 1$  Gy)
- Si distinguono classicamente **tre sottosindromi separate e dose-correlate** che concorrono a costituire la SAR:
  1. **Sindrome ematologica**
  2. **Sindrome gastroenterica**
  3. **Sindrome neuro- ( o cerebro-) vascolare**A queste tre classiche sottosindromi è stata più di recente aggiunta una **quarta**:
  4. **Sindrome multioorganica** (**MOF**: Multiple Organ Failure, **MODS**: Multiple Organ Dysfunction Syndrome) caratterizzata dallo sviluppo di disfunzioni progressive in due o più organi o sistemi che può condurre gradualmente alla totale disfunzione praticamente di ogni organo



**Si distinguono classicamente tre sottosindromi separate e dose-correlate che concorrono a costituire la SAR**



**Evoluzione temporale delle sottosindromi della SAR in funzione della dose**

# Phases of Radiation Injury

Dose Range, Gy	Prodrome	Manifestation of Illness	Prognosis (without Therapy)
0.5-1.0	Mild	Slight decrease in blood cell counts	Almost certain survival
1.0-2.0	Mild to moderate	Early signs of bone marrow damage	Highly probable survival (>90% of victims)
2.0-3.5	Moderate	Moderate to severe bone marrow damage	Probable survival
3.5-5.5	Severe	Severe bone marrow damage; slight GI damage	Death within 3.5-6 wk (50% of victims)
5.5-7.5	Severe	Pancytopenia and moderate GI damage	Death probable within 2-3 wk
7.5-10.0	Severe	Marked GI and bone marrow damage, hypotension	Death probable within 1-2.5 wk
10.0-20.0	Severe	Severe GI damage, pneumonitis, altered mental status, cognitive dysfunction	Death certain within 5-12 d
20.0-30.0	Severe	Cerebrovascular collapse, fever, shock	Death certain within 2-5 d

J K Waselenko et al. Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group *Ann Intern Med.* 2004;140:1037-1051.

# Decorso clinico della SAR

## Irradiazione



- Le **manifestazioni cliniche della SAR** possono essere cronologicamente suddivise in quattro fasi principali:
  1. **Fase o periodo prodromico**
  2. **Fase di latenza**
  3. **Fase dei sintomi clinici manifesti**
  4. **Fase del recupero (o del decesso)**

# Fase prodromica



- La **fase prodromica** inizia in genere **nel giro di alcune ore dall'assorbimento di una dose di radiazioni  $\geq 1$  Gy**
- I sintomi caratteristici di questa fase sono la **nausea, il vomito**, a volte la diarrea. Vi possono essere inoltre febbre, ipotensione e astenia generalizzata
- Possono già comparire **segni subclinici di interessamento ematologico** quali la **linfopenia**, a volte accompagnata da granulocitosi ed anche **segni cutanei** quali un eritema precoce
- La **gravità dei sintomi** e soprattutto la **rapidità** della loro comparsa è **correlata con la dose assorbita**

# Decorso clinico della SAR

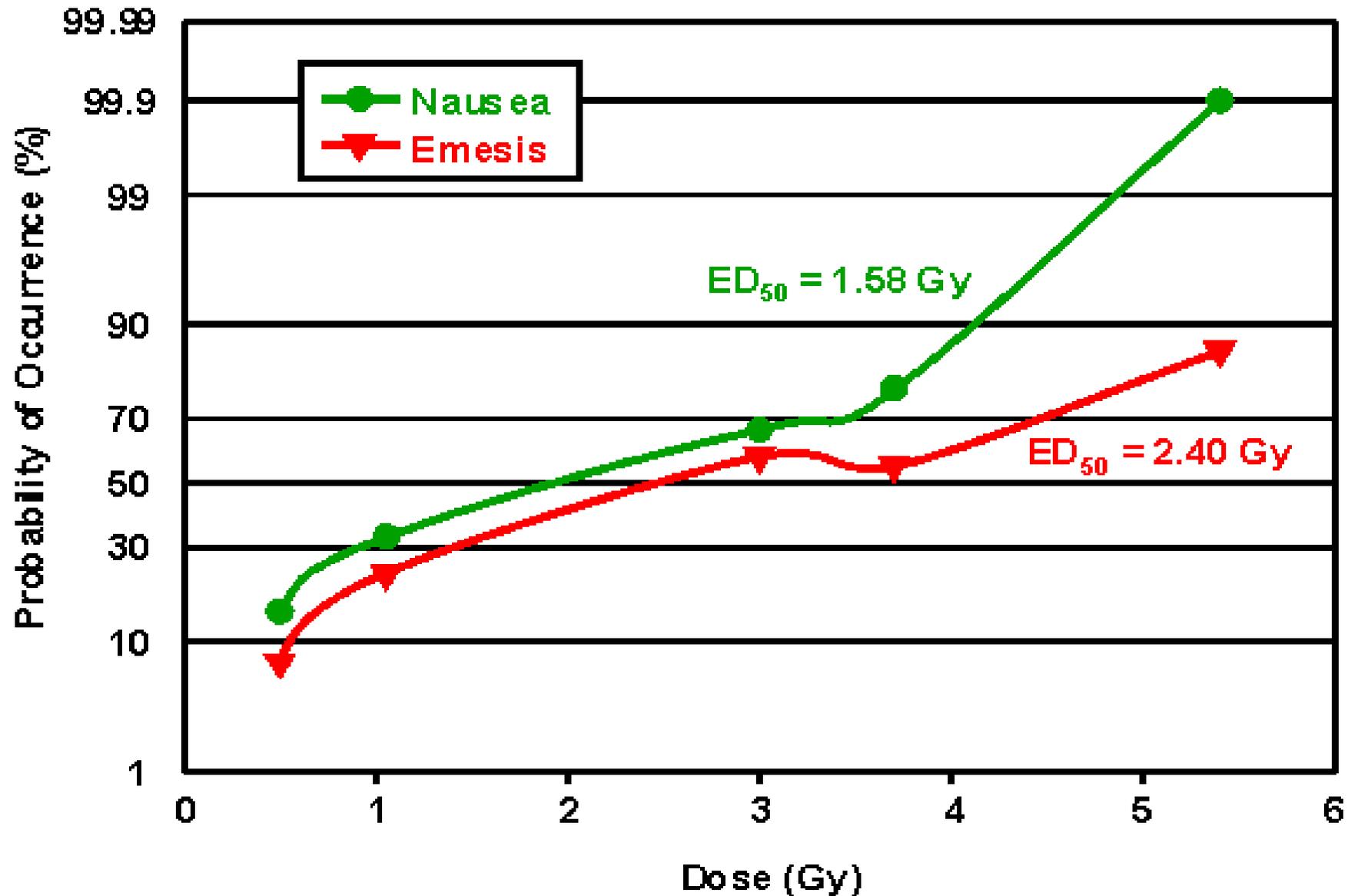
## Irradiazione



- I **sintomi della fase prodromica della SAR** sono tipici dell'**infiammazione sistemica**: in pratica l'irradiazione al corpo intero determina un'importante **risposta infiammatoria** e i classici sintomi prodromici sono conseguenti alla produzione endogena di **ROS** e di **citochine proinfiammatorie**

Per Cent of Patients Who Vomit After Exposure

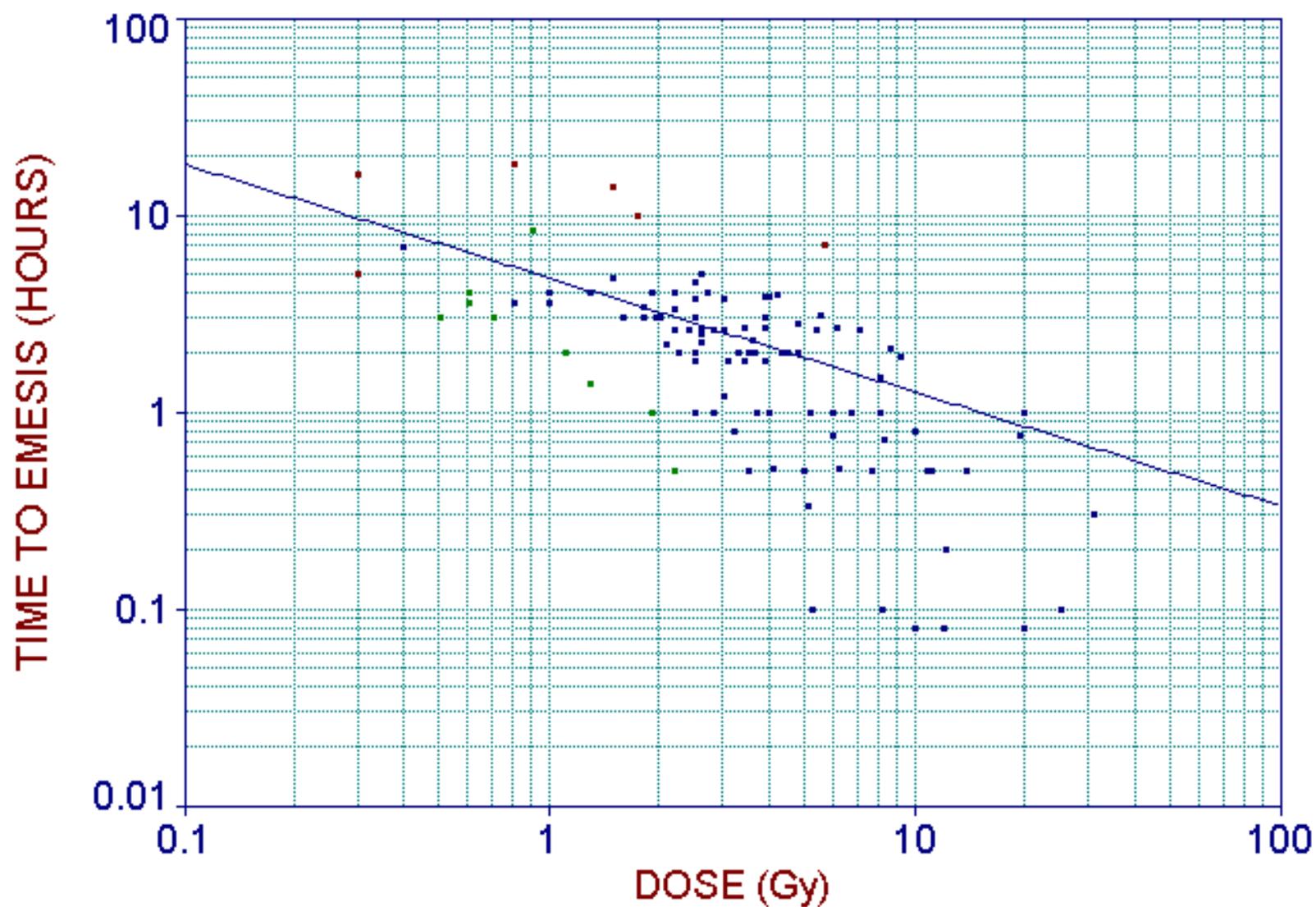
## ORAU Low-Dose Experiments 1964-1975



Vomiting induced by exposure to ionizing radiation vomits occurs in a fraction of exposed humans (Goans *et al.*, in press).

# TIME TO EMESIS POST-ACCIDENT

REACT/S ACCIDENT REGISTRY (N = 108)



---

**Table. Estimation of dose related to onset of vomiting  
(for single acute exposures only)**

---

<b>Vomiting post incident</b>	<b>Estimated dose</b>
<10 min	>8 Gy (800 rad)
<30 min	6–8 Gy (600–800 rad)
<1 h	4–6 Gy (400–600 rad)
1–2 (h)	2–4 Gy (200–400 rad)
>2 h or not at all	<2 Gy (200 rad)

---

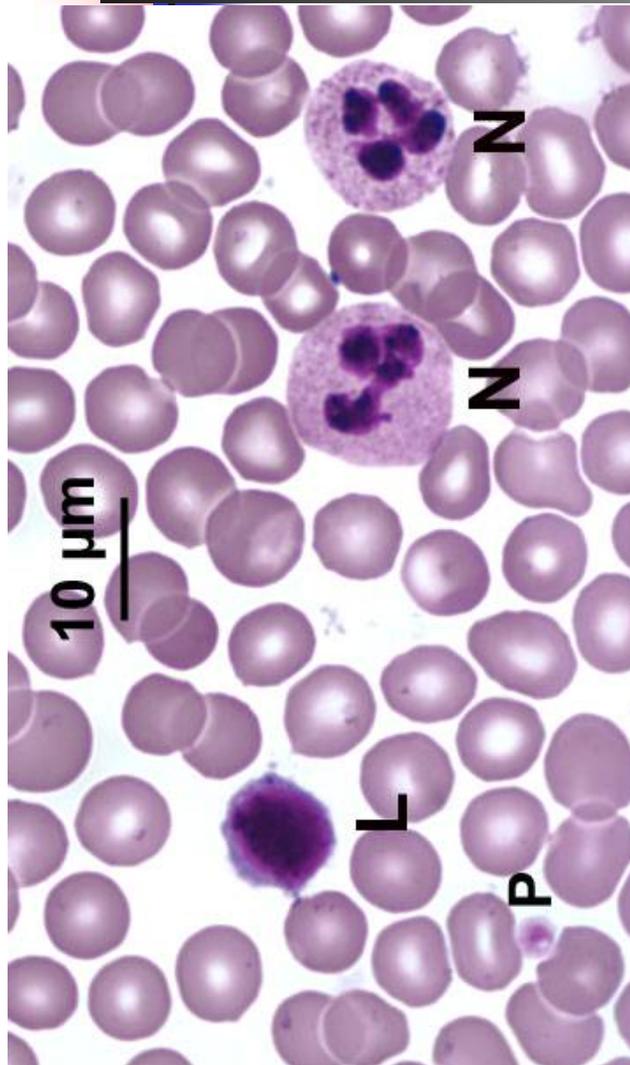
# Decorso clinico della SAR

## Irradiazione



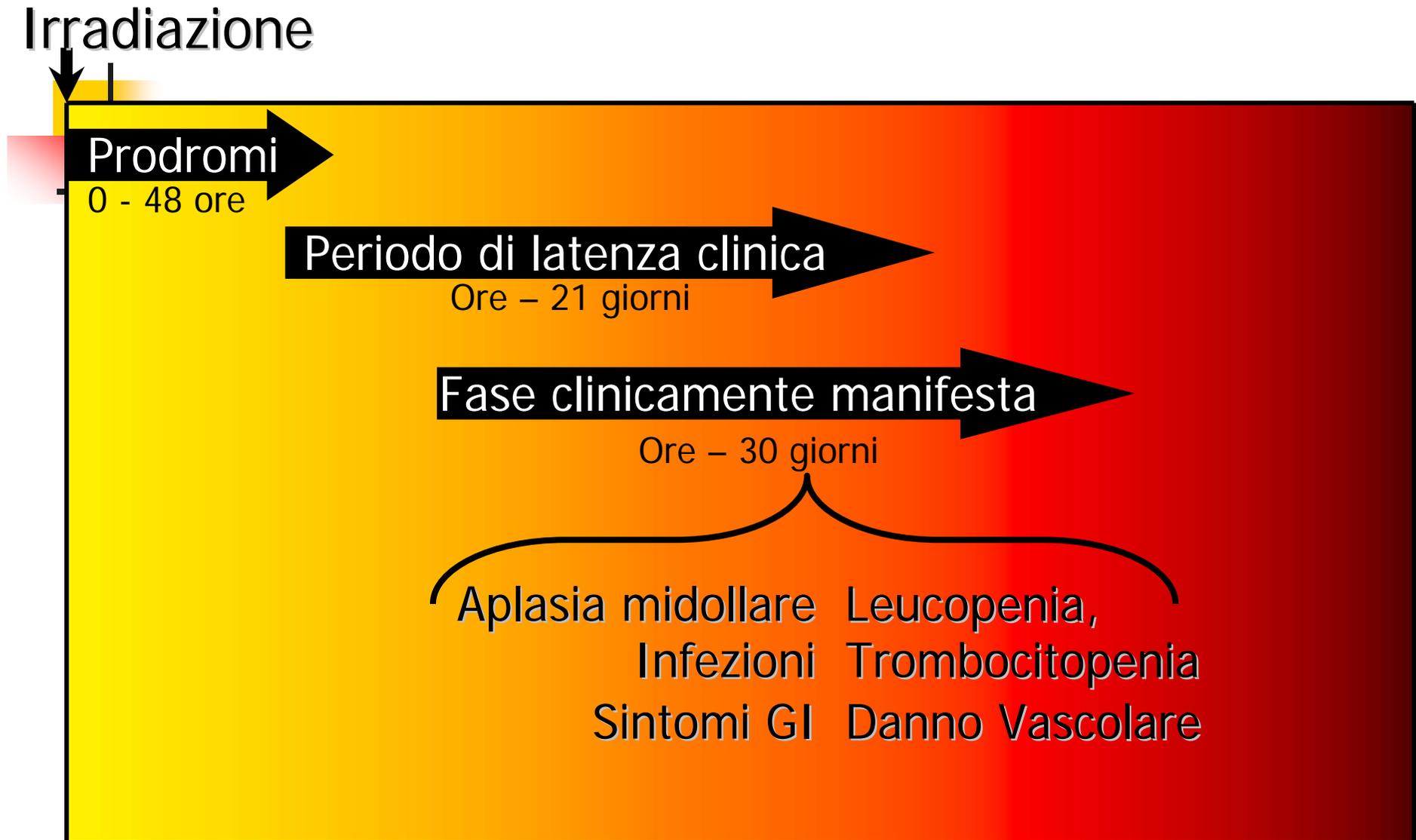
- La successiva fase di latenza, di durata variabile (in genere una settimana), è caratterizzata dalla **transitoria attenuazione, fino alla scomparsa, dei sintomi della fase prodromica**
- Alla precoce risposta infiammatoria sistemica del periodo prodromico, segue infatti una **reazione antiinfiammatoria** (mediata da IL 12, IL 10, TGF $\beta$ ) che disinnesci temporaneamente i meccanismi dell'infiammazione
- La reazione antiinfiammatoria non può però essere definitivamente efficace anche a causa del **graduale sviluppo della mielosoppressione** radioindotta per cui si transita alla successiva **fase dei sintomi clinici manifesti**

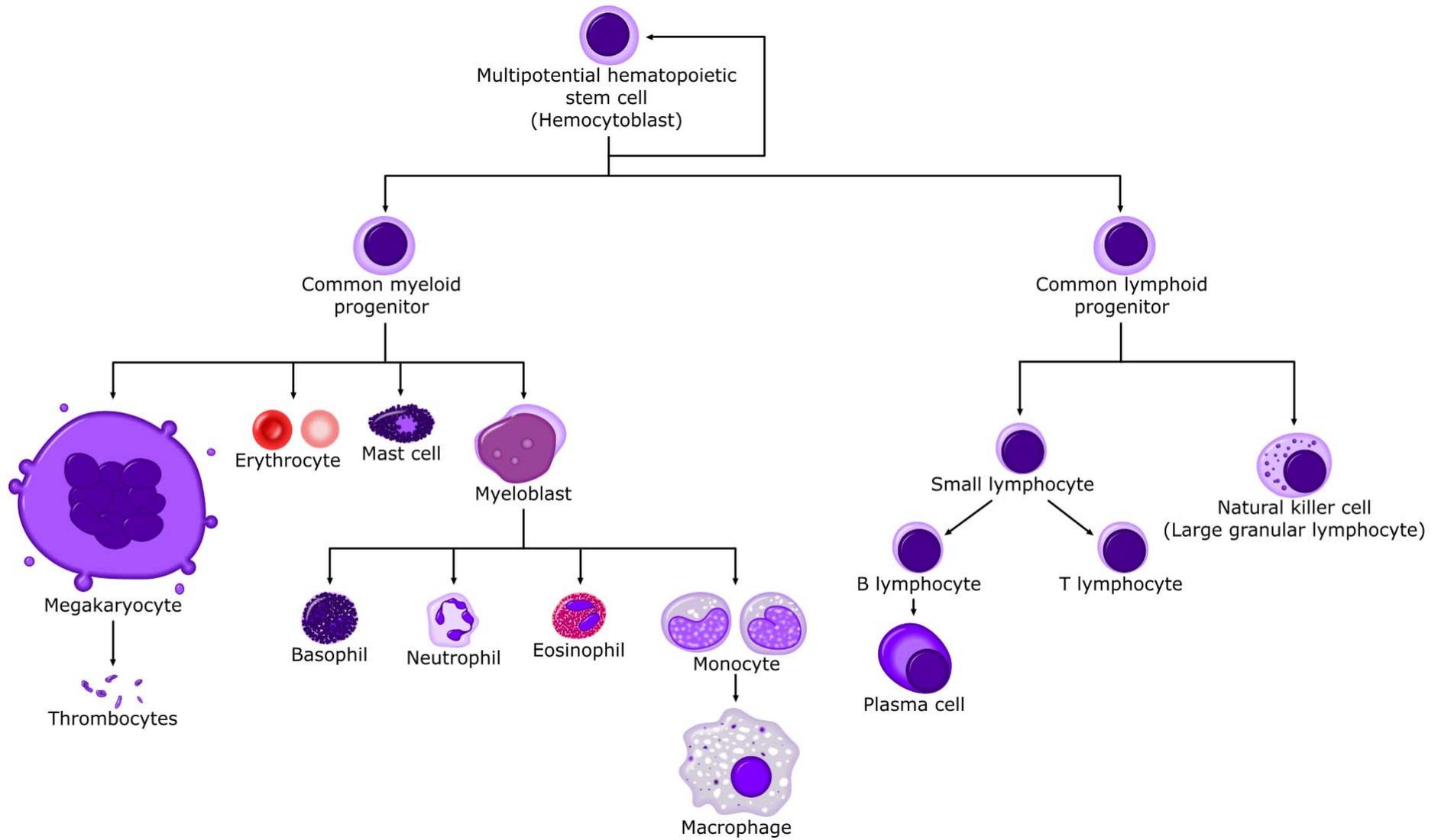
# Fase clinicamente manifesta



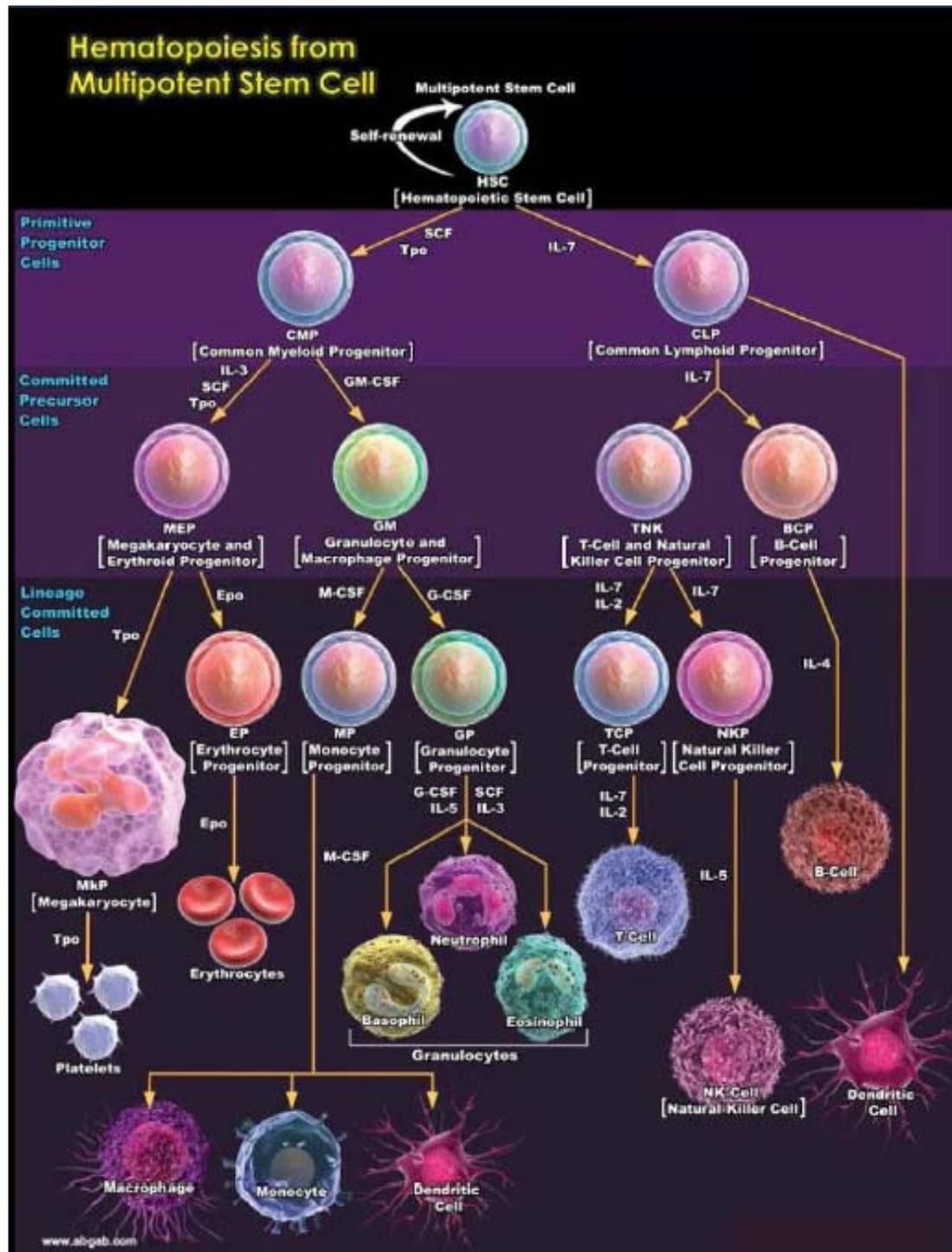
- Verso la fine della prima settimana (ma la fase di latenza può essere più breve o più lunga principalmente in funzione della dose assorbita) ha inizio la **fase dei sintomi clinici manifesti**
- In questa fase **diventano evidenti i segni e sintomi a carico del sistema emopoietico ed eventualmente - in caso di elevatissime dosi assorbite – dei sistemi gastroenterico e cerebrovascolare**
- Oltre a **sintomi aspecifici** quali: astenia, apatia, confusione mentale ecc., compaiono quindi i **segni della compromissione dei vari organi e tessuti** a seguito dell'esposizione a dosi crescenti di radiazioni:
  - **sistema emopoietico**: riduzione del numero di elementi del sangue circolante conseguente all'**aplasia midollare (leucopenia, piastrinopenia, ecc.)**. A seguito della leucopenia e trombocitopenia possono manifestarsi **gravi complicanze** cliniche quali **infezioni ed emorragie**
  - **sistema gastroenterico**: **vomito, diarrea** grave, perdita di liquidi, **disidratazione**, ecc.
  - **sistema cerebrovascolare**: **febbre, cefalea**, perdita di coscienza, ecc.

# Decorso clinico della SAR

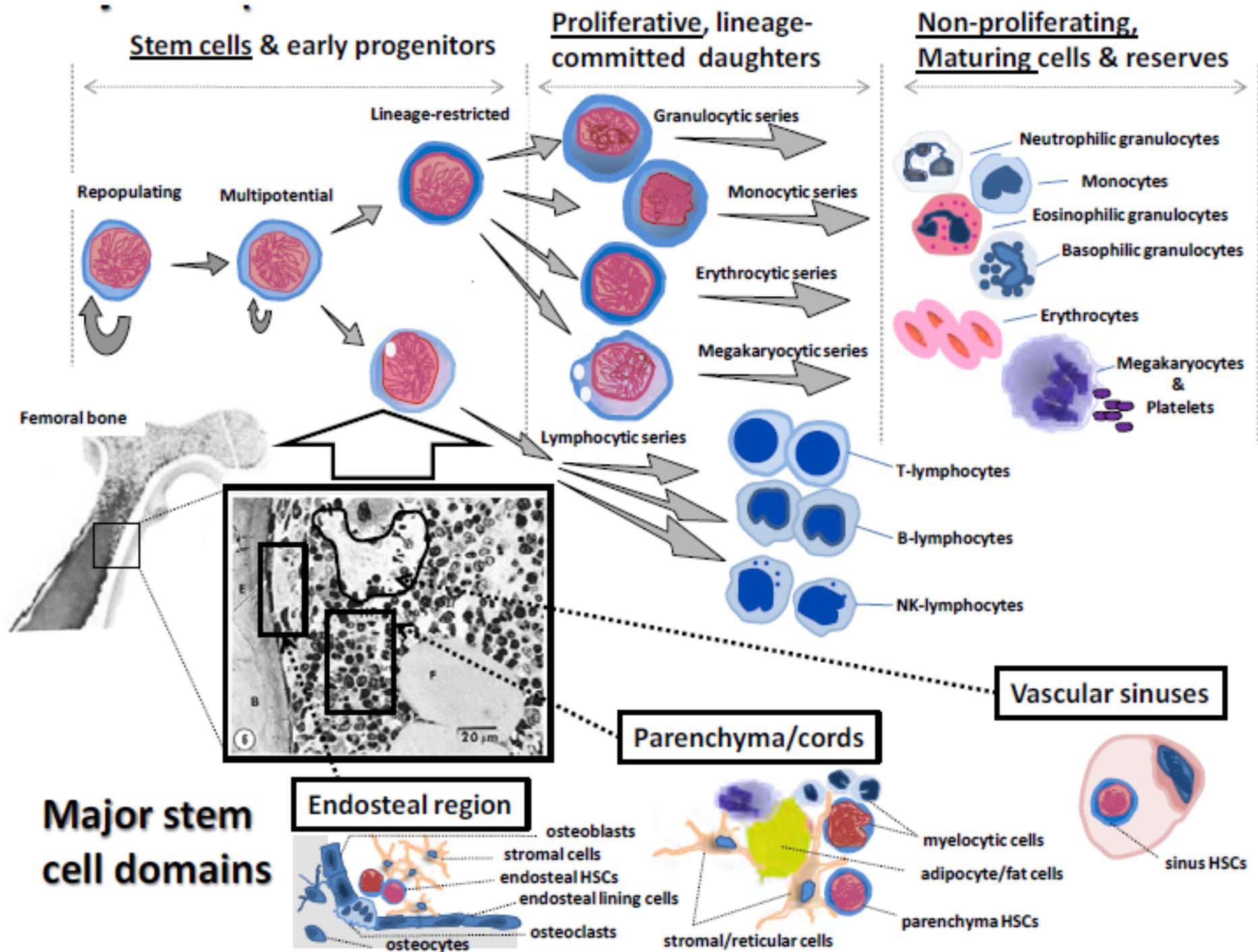




# Sindrome emopoietica



- Il tessuto emopoietico (il midollo osseo e il timo, insieme con i tessuti linfatici secondari (linfonodi) e terziari (tonsille, milza, placche del Peyer, ecc.) è il **sistema più critico e più sensibile** in caso di **esposizione a dosi elevate di radiazioni** che portano allo sviluppo di una SAR
- In intima connessione strutturale e funzionale con il sistema immunitario, esso ha la **funzione di mantenere un numero stabile di elementi circolanti nel sangue periferico** oltre che di garantire il corretto funzionamento del sistema immunitario
- Per mantenere il sistema in equilibrio un **individuo adulto deve produrre** ogni giorno circa  $2 \cdot 10^{11}$  eritrociti,  $1 \cdot 10^{11}$  leucociti e  $1 \cdot 10^{11}$  piastrine, per un **totale quotidiano di  $4 \cdot 10^{11}$  cellule**
- Il sistema è organizzato in modo **rigidamente gerarchico** secondo una progressione che, **a partire da cellule staminali pluripotenti o multipotenti e cellule progenitrici**, via via perde una o più opzioni di sviluppo, con cellule progenitrici orientate verso una linea cellulare, che poi continuano la loro differenziazione in cellule mature del sangue periferico



- La **radiosensibilità** del tessuto emopoietico è **elevata**: iniziali segni di compromissione funzionale si apprezzano a livello subclinico già a dosi relativamente basse (**iniziale depressione della funzione midollare** intorno ad **1 Gy**)
- Per l'uomo la dose letale 50/60 (**LD 50/60**) in assenza di adeguate cure mediche si aggira tra **3,3 – 4,5 Gy**; se invece è garantito un adeguato sostegno terapeutico (terapia antibiotica, fluidi, sangue e derivati, medicazioni antidiarroiche e nutrizione) è tra **6 – 7 Gy**
- La vera e propria **mielosoppressione radioindotta** risulta in una transitoria o persistente (in dipendenza della dose) **linfopenia**, **neutropenia e trombocitopenia** conseguenti sia alla morte in interfase che alla morte riproduttiva (blocco della divisione cellulare) di cellule staminali e cellule progenitrici emopoietiche, che alla morte apoptotica di altri tipi cellulari (es.: linfociti)
- I **segni clinici principali** dell'ipoplasia/aplasia midollare radioindotta sono:
  - **Leucopenia** (Linfopenia; Neutropenia e spesso pancitopenia) cui conseguono frequenti **complicanze infettive/sepsi**
  - **Piastrinopenia** con complicanze **emorragiche**
  - **Anemia**
  - Ridotta capacità di riparazione delle ferite

## Elementi del sangue circolante

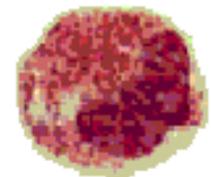
**Eritrociti**



**Neutrofili**



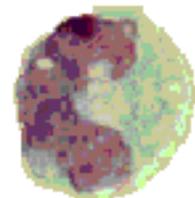
**Eosinofili**



**Linfociti**



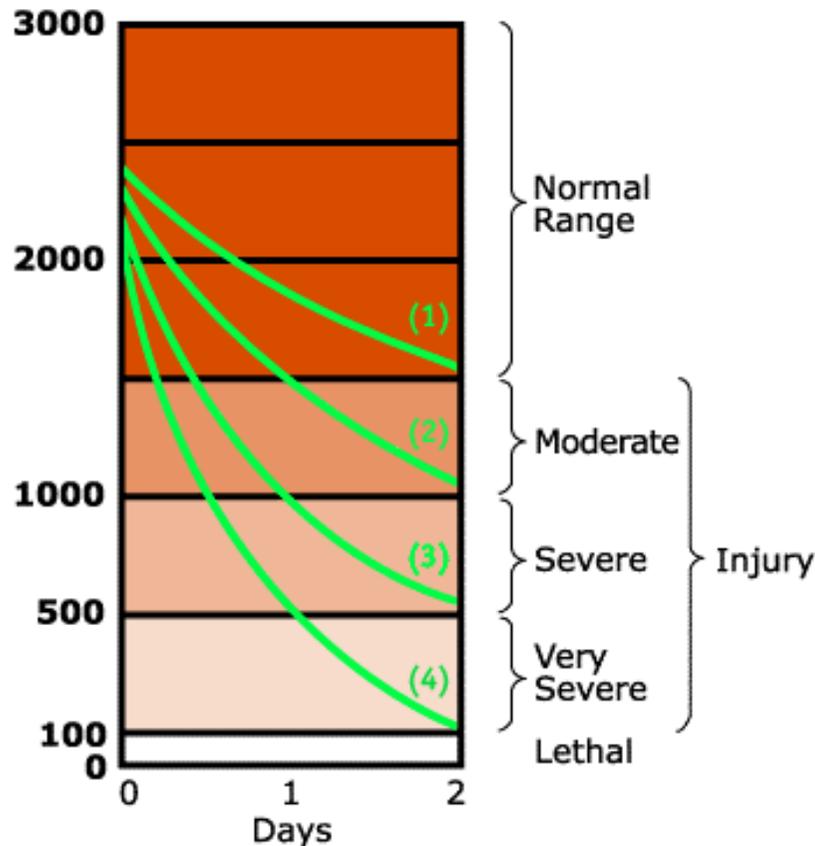
**Monociti/  
Macrofagi**





## Linfocita

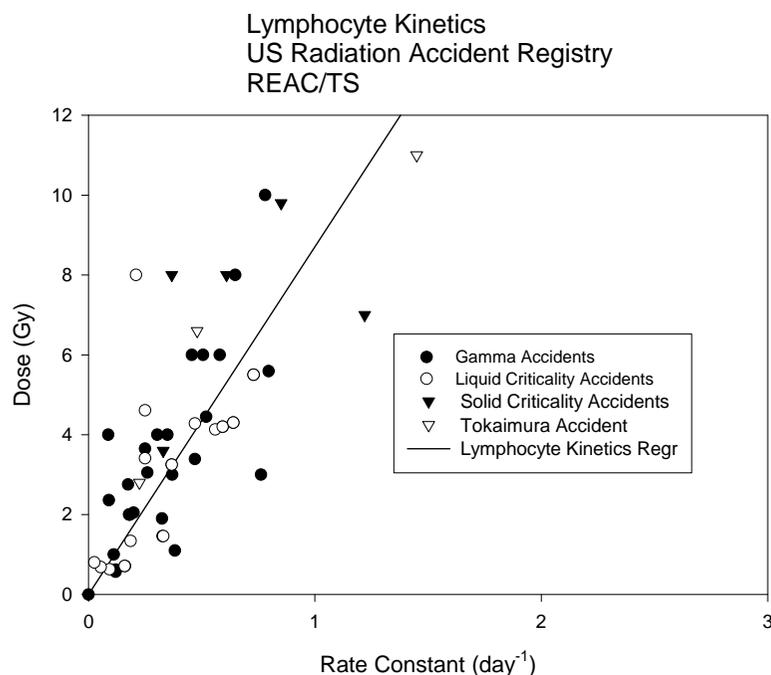
Patterns of early lymphocyte response in relation to dose.



- (1) 1 Gy
- (2) 4 Gy
- (3) 6 Gy
- (4) 7.1 Gy

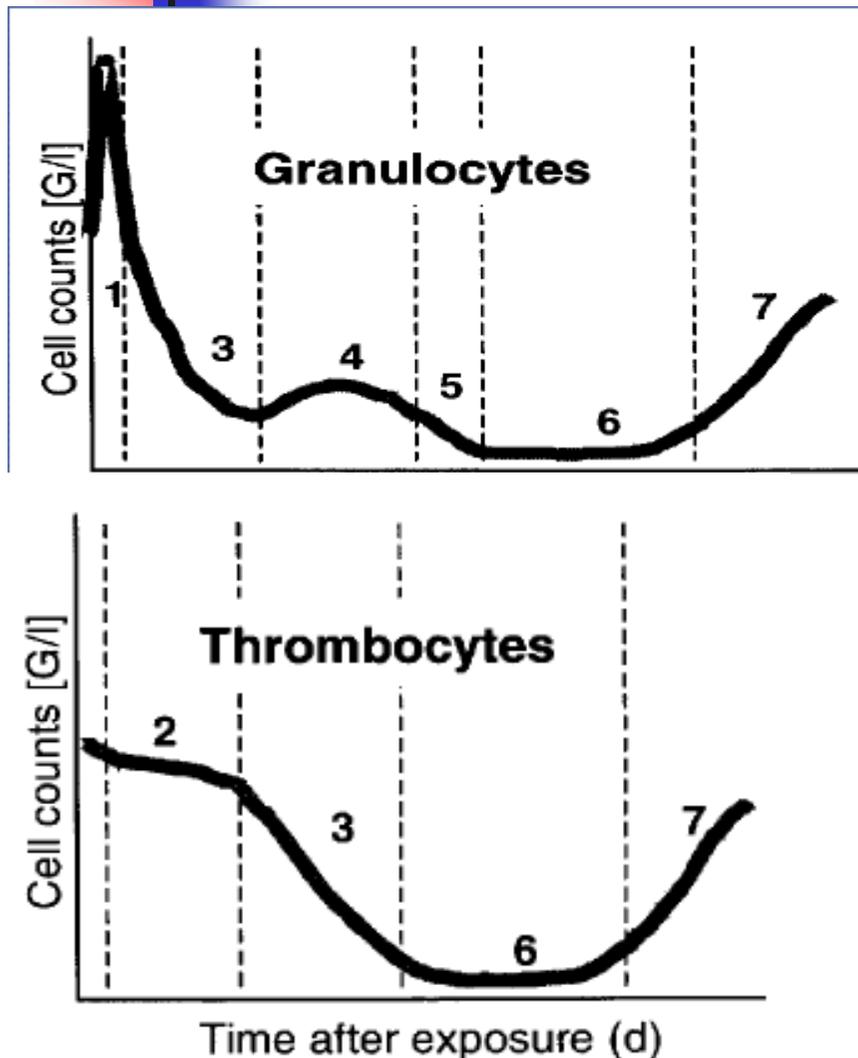
- I **linfociti** sono la popolazione cellulare circolante che per prima risente degli effetti dell'esposizione ad elevate dosi di radiazioni
- Una **diminuzione del numero di linfociti circolanti** si può osservare già **entro le prime 24 ore** dall'esposizione: la **rapidità e la gravità della caduta** sono direttamente **proporzionali alla dose** assorbita secondo una relazione che può essere rappresentata graficamente (**Curva o Nomogramma di Andrews**)
- Un'iniziale riduzione della conta linfocitaria si può apprezzare **già per esposizione a dosi di 0,25 – 1 Gy**; a circa **1,5 Gy** la caduta si attesta intorno al **50%**; a **3 Gy** i linfociti scendono a **1000/mm<sup>3</sup>** e a **4-5 Gy** la conta scende a meno di **500/mm<sup>3</sup>**. A dosi **> 6 – 7 Gy** consegue una **scomparsa dei linfociti circolanti**
- La deplezione linfocitaria può quindi fornire una **stima grossolana ma semplice e sensibile della gravità dell'esposizione alle radiazioni** entro 24-48 ore dall'esposizione stessa
- **Ad esempio**: un soggetto la cui conta linfocitaria è **> 1500/mm<sup>3</sup>** dopo 48 ore dall'esposizione può avere ricevuto una dose significativa, ma la prognosi complessiva è buona; d'altra parte un soggetto la cui conta linfocitaria precipita a meno di **500/mm<sup>3</sup>** in 24 ore deve essere considerato a rischio per la vita

# Cinetica della deplezione linfocitaria

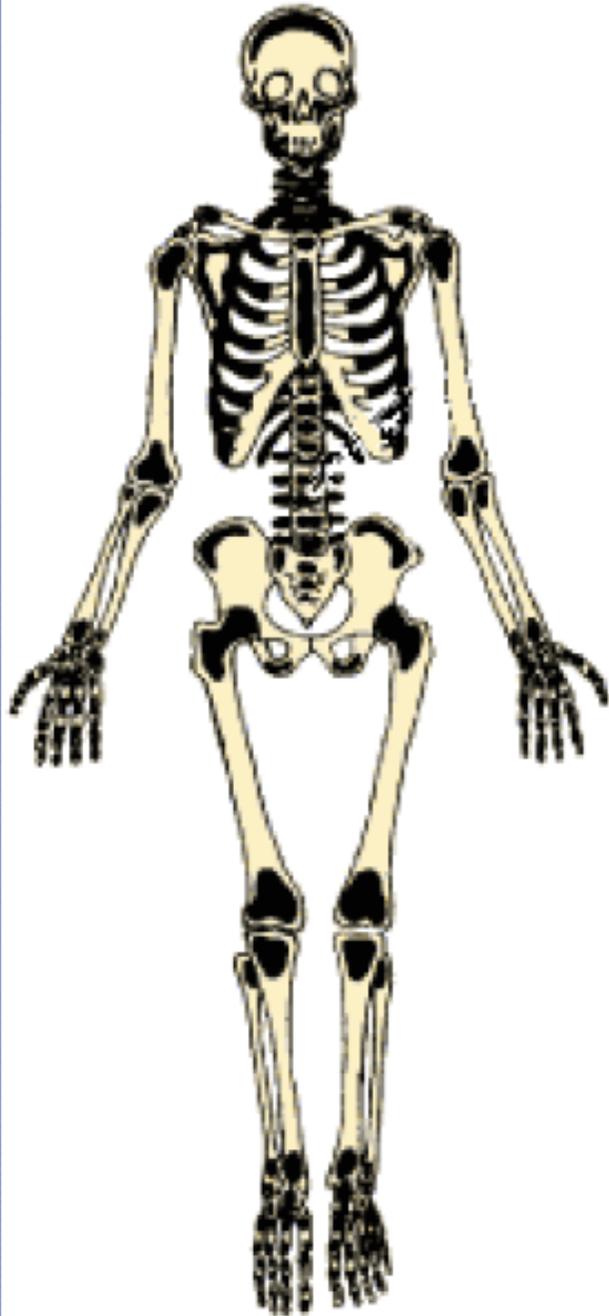


- Analizzando la **cinetica della deplezione linfocitaria** in occasione di diversi eventi accidentali si è potuto calcolare che il numero di linfociti al tempo  $t$  dopo l'irradiazione è dato da:  **$L(t) = L(t_0) e^{-kt}$**  in cui  $L(t_0)$  è il numero di linfociti prima dell'incidente e  $k = \text{costante } \alpha^*$  dose, quindi  **$L(t) = L(t_0) e^{-\alpha Dt}$**
- Attraverso successive conte dei linfociti nel tempo si può ricavare  $k$  e - nota la costante  $\alpha$  - stimare la dose iniziale
- **Alla rapida deplezione linfocitaria, seguono** - con tempi di insorgenza variabili, dipendenti dalla dose di esposizione e dall'emivita degli elementi circolanti - **la riduzione dei granulociti neutrofili** (neutropenia) e **delle piastrine** (trombocitopenia) circolanti

# Cinetica della deplezione granulocitaria



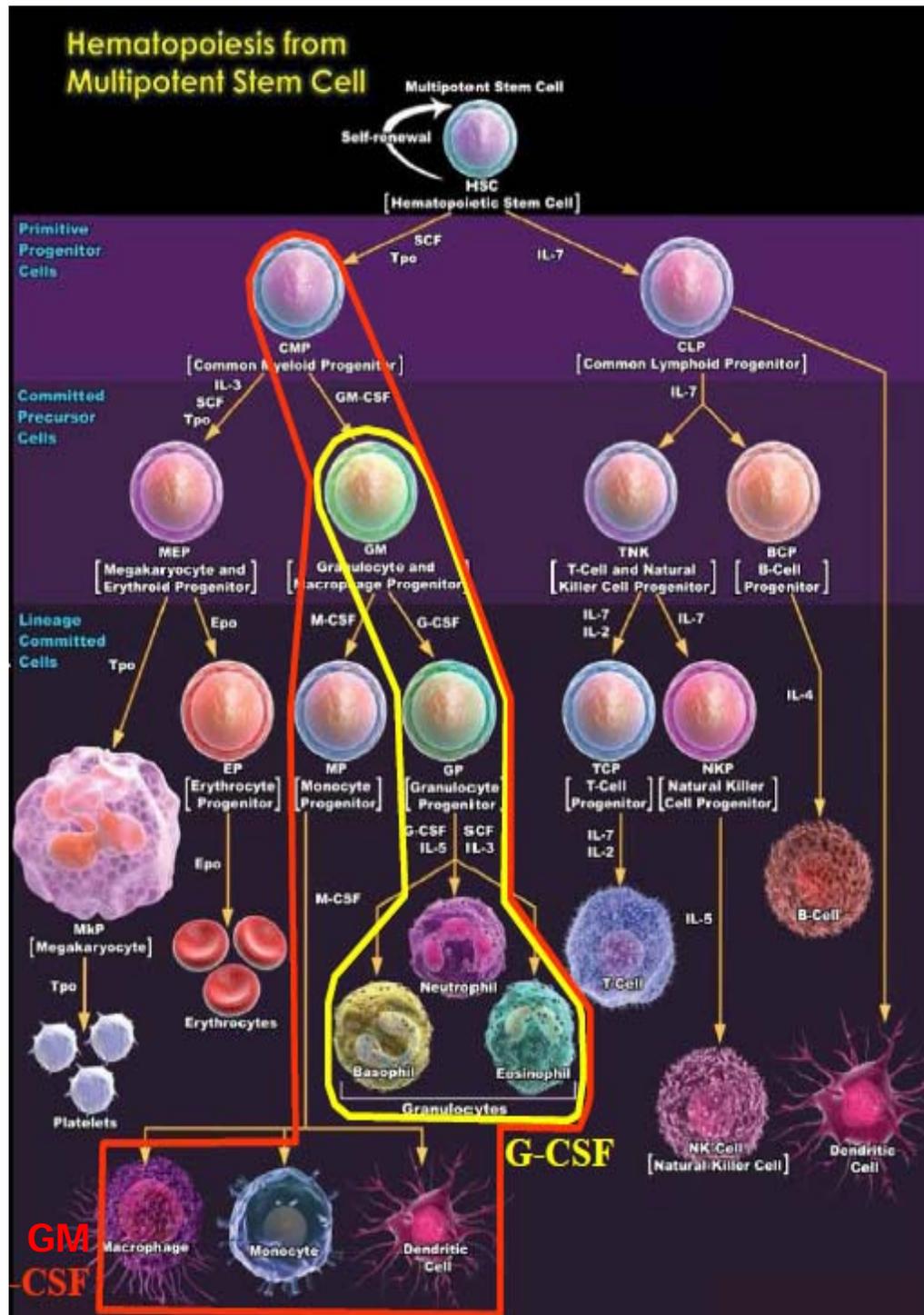
- Anche la **cinetica della deplezione granulocitaria** è considerata un attendibile strumento per la dosimetria biologica
- Il parametro clinico più rilevante dopo un'irradiazione uniforme correlato con la gravità della SAR, è rappresentato dal **d500**, ovvero dal giorno in cui la conta assoluta di neutrofili circolanti scende al di sotto di  $500/\text{mm}^3$
- d500 correla molto bene con la dose di un'irradiazione relativamente uniforme al corpo intero e l'intervallo di tempo per raggiungere d500 dopo un'esposizione  $\geq \text{LD50/60}$  (6 -7 Gy) è di 9-14 giorni
- Se il paziente ha un **d500 $\approx$ 14**, la **dose** è verosimilmente **intorno a 5-6 Gy** ed è presumibile una mielosoppressione grave



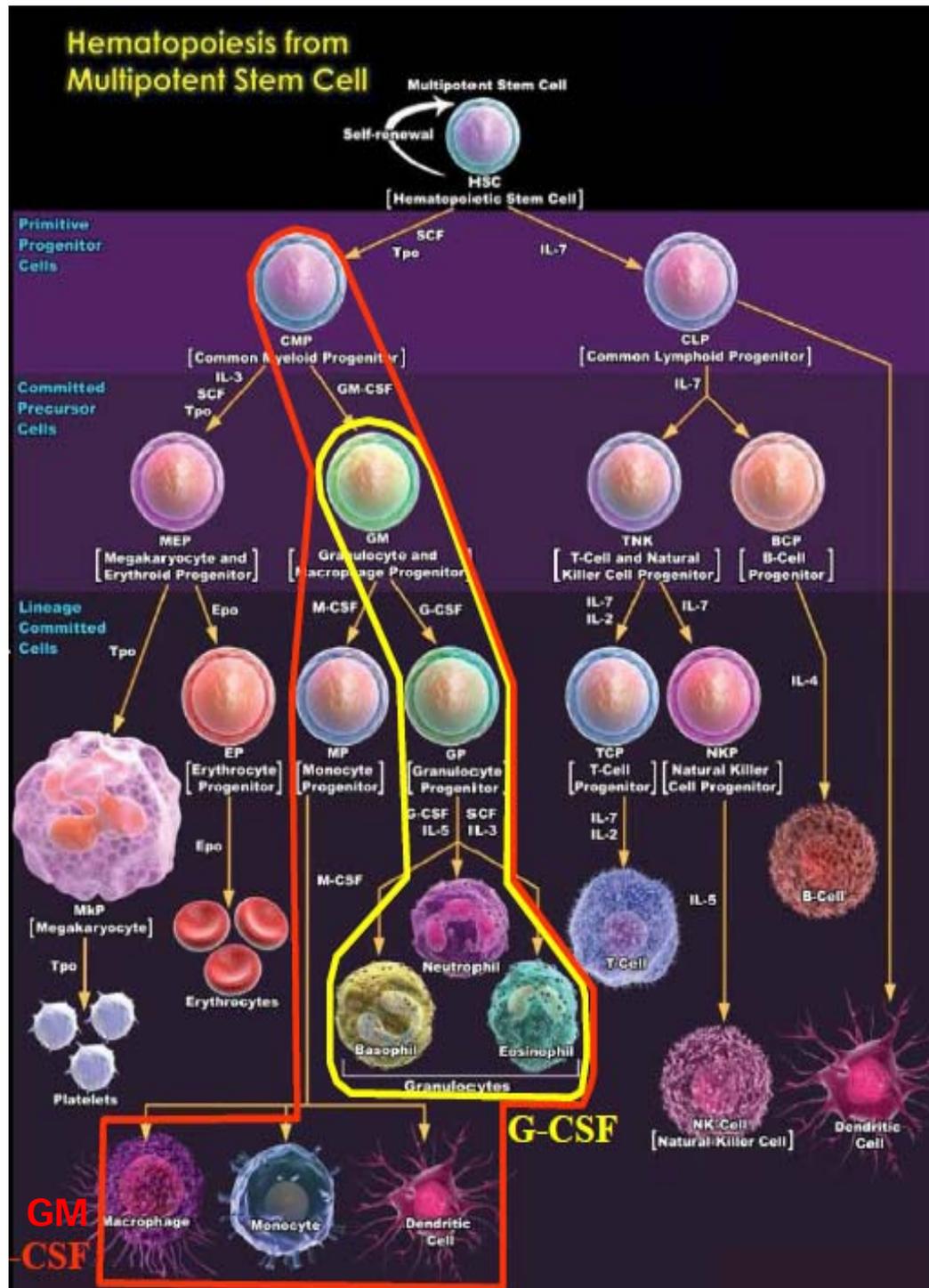
**Distribuzione dell'emopoiesi nell'individuo adulto**

## Fase del recupero (o del decesso) - Emopoiesi residua

- Una **dose** assorbita di **15-20 Gy** è considerata **letale per tutte le cellule staminali ematologiche** nel volume irradiato
- Tuttavia, anche dopo dosi molto elevate di radiazioni, è quasi sempre possibile la **rigenerazione spontanea** del compartimento delle cellule staminali e progenitrici emopoietiche in quanto **l'irradiazione stessa non è quasi mai del tutto uniforme**
- Grazie alla **relativa disomogeneità dell'irradiazione** con aree midollari relativamente risparmiate, **alcune cellule staminali emopoietiche possono infatti sopravvivere** e - a partire da esse - si può avviare la c.d. **emopoiesi residua** che è il meccanismo per cui le cellule staminali midollari non irradiate o meno irradiate possono garantire il **recupero funzionale attraverso ricolonizzazione del volume irradiato**



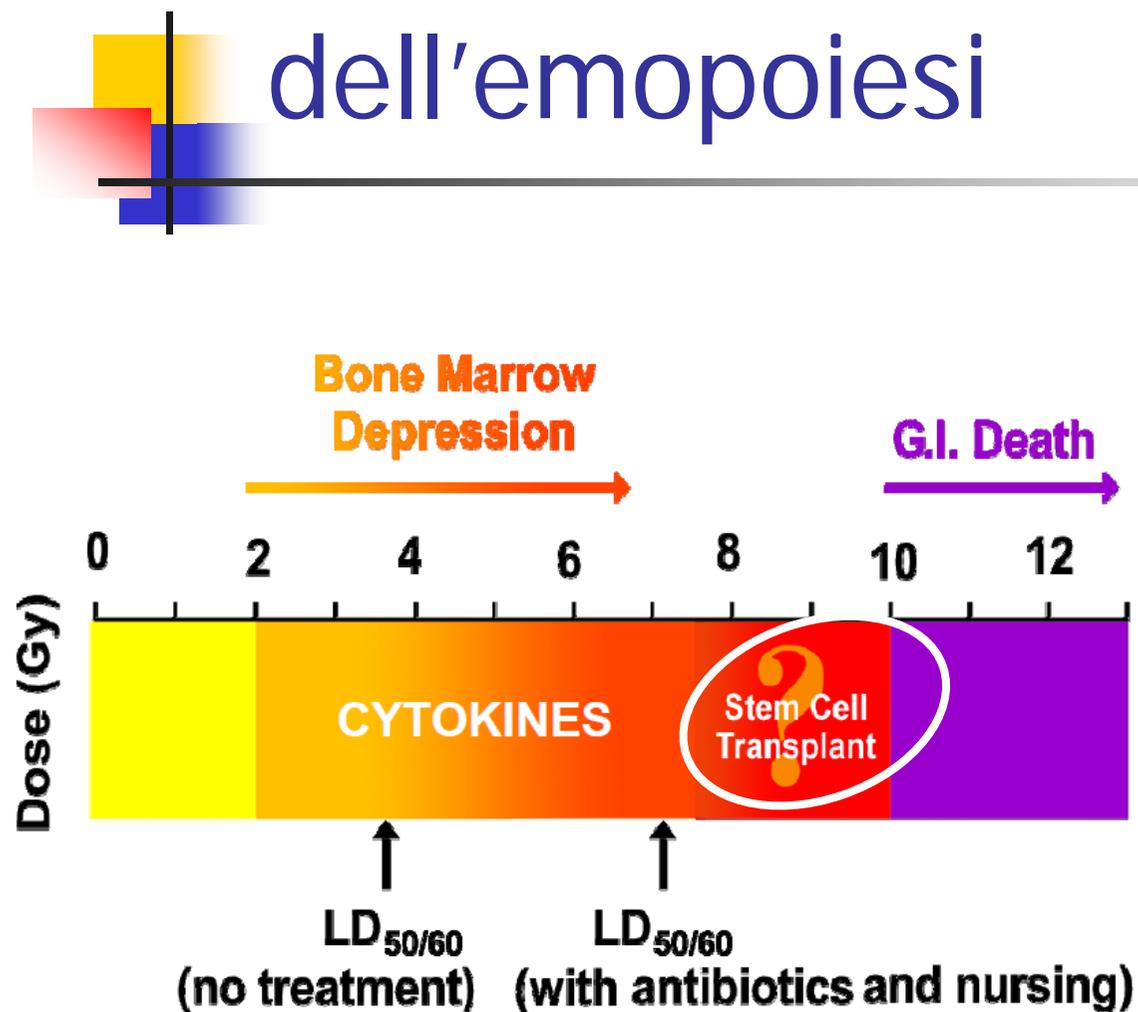
- Un'adeguata **terapia medica** (con la somministrazione in particolare di **fattori di crescita emopoietici**) può favorire il **recupero** dalla sottosindrome emopoietica della SAR
- La contemporanea presenza di problematiche non ematologiche (ad es. di natura traumatica, ecc.) può invece complicare non poco la situazione clinica e peggiorare significativamente la prognosi
- Nell'impostare la **strategia terapeutica per la sindrome ematologica** della SAR il primo quesito da affrontare è: "***il danno al sistema emopoietico è reversibile o irreversibile?***"
- Nel **primo caso** la strategia terapeutica si basa sull'ipotesi dell'**emopoiesi residua**
- Nel **secondo caso** l'ipotesi è invece quella di una completa **eradicazione dell'emopoiesi**



# 1. Danno reversibile dell'emopoiesi

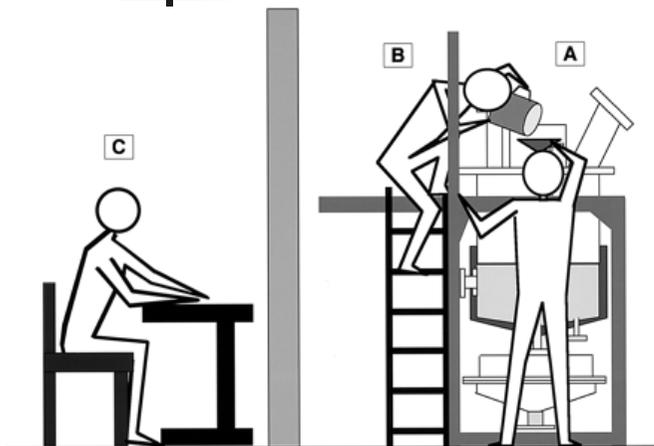
- **Terapia sostitutiva e di supporto** (trasfusioni, terapia antibiotica, isolamento)
- **Terapia di stimolo alla rigenerazione cellulare** (citochine: **G-CSF, GM-CSF, EPO**)

## 2. Danno irreversibile dell'emopoiesi



- **Terapia sostitutiva e di supporto** (trasfusioni, terapia antibiotica, isolamento)
- Ipotesi di **trapianto di cellule staminali (SCT)**: da tenere in conto i rischi di rigetto oltre alla necessità di preventivo condizionamento con immunosoppressione profonda
- L'obiettivo del SCT dovrebbe essere il **"traghettamento" dal periodo di pancitopenia alla fase del recupero spontaneo** tramite ricolonizzazione da parte delle cellule staminali autologhe sopravvissute
- Molto **meno probabile il ripopolamento allogeno** da parte delle cellule trapiantate dopo irradiazione letale di tutto il tessuto midollare

# Gestione clinica della SAR nelle vittime dell' incidente di Tokaimura



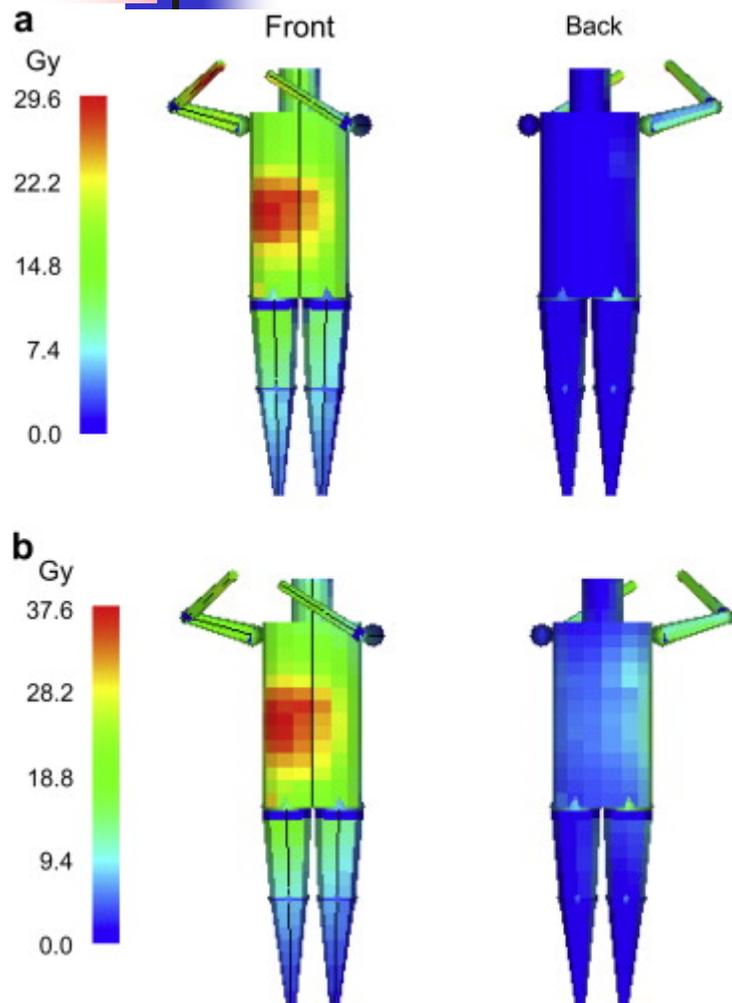
- Nell'incidente di Tokaimura del 1999 **tre lavoratori** di un impianto per la fabbricazione del combustibile nucleare furono coinvolti in un **incidente di criticità** subendo un irraggiamento da parte di un flusso misto di rad.  $\gamma$  e n



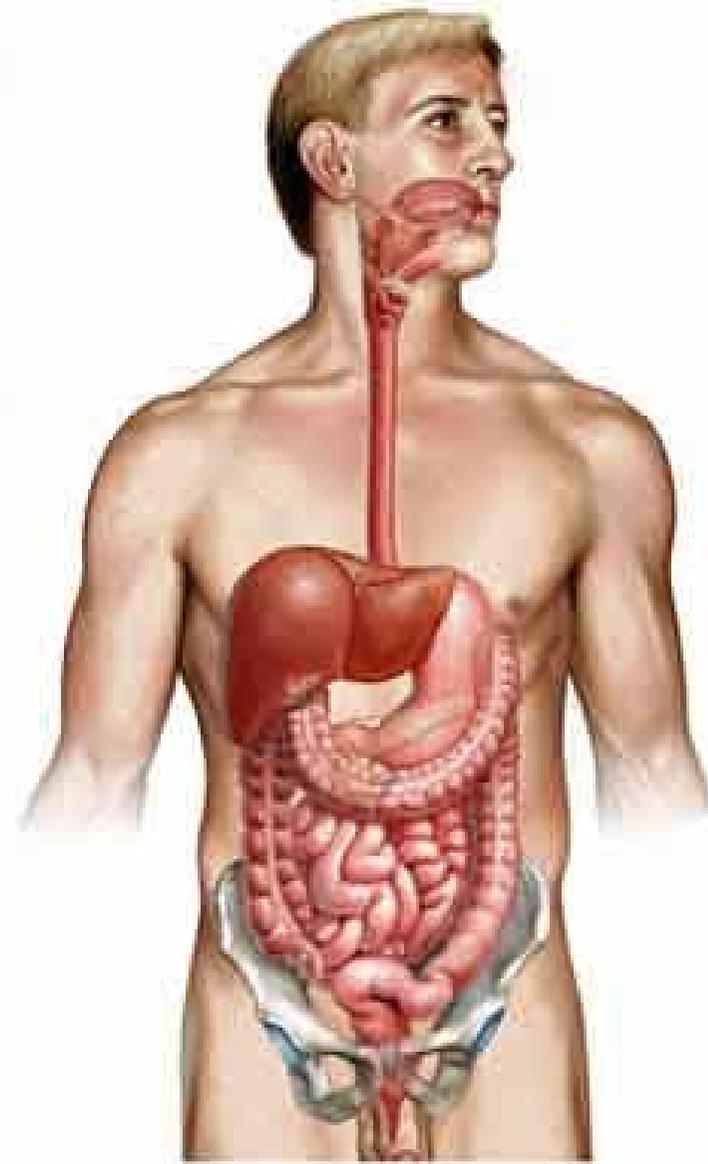
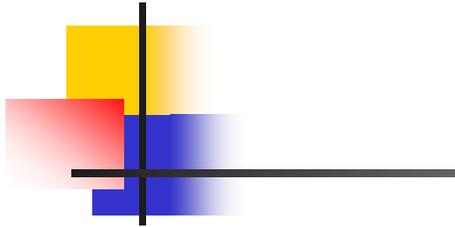
	Dose da <b>neutroni</b> (Gy)	Dose da <b>rad. <math>\gamma</math></b> (Gy)	Dose <b>equivalente</b>
<b>A</b>	5,4	8,5	17-24
<b>B</b>	2,9	4,5	8-12
<b>C</b>	0,81	1,3	2,6 – 2,8

(Dosimetria citogenetica)

# Gestione clinica della SAR nelle vittime dell' incidente di Tokaimura

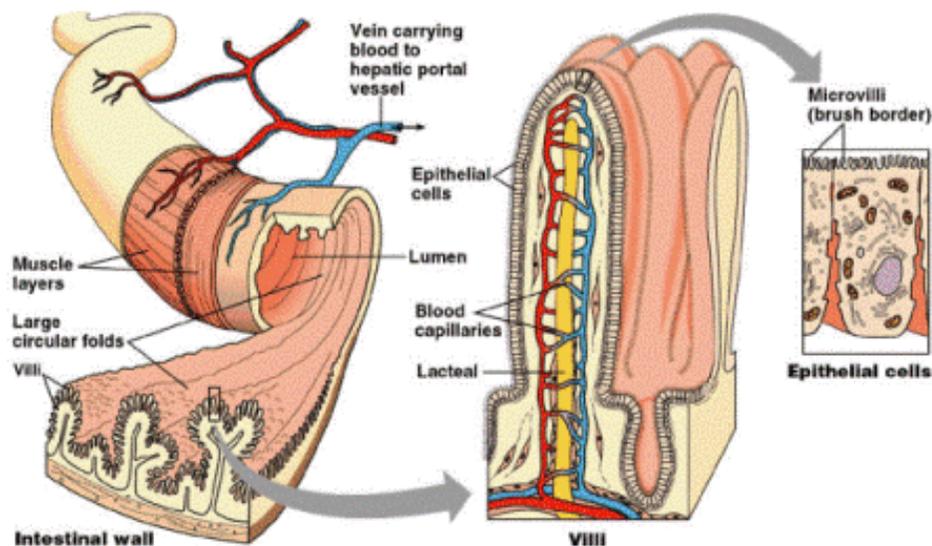


- I due lavoratori maggiormente irraggiati (A e B) morirono entrambi: il primo dopo 82 giorni e il secondo dopo 210 giorni dall'incidente, dopo aver ricevuto – rispettivamente in 7° e 10° giornata – un **trapianto di cellule staminali da donatore (PBSC per il paz. A; UCBSC per il paz. B)** e dopo essere stati sottoposti a provvedimenti terapeutici molto avanzati per il sostegno delle funzioni respiratoria e cardiocircolatoria
- In entrambi i casi il **trapianto allogenico attecchì con successo** senza GVHD e con discreta risposta leucocitaria
- La sopravvivenza di questi pazienti ben al di là del periodo dell'aplasia midollare ha dimostrato che **la mielosoppressione radioindotta** di per sé può essere considerata **gestibile e superabile**, mentre la causa del decesso è da attribuirsi ad una **sindrome multiorganica** dovuta al coinvolgimento e alla compromissione funzionale di un ampio spettro di organi e tessuti



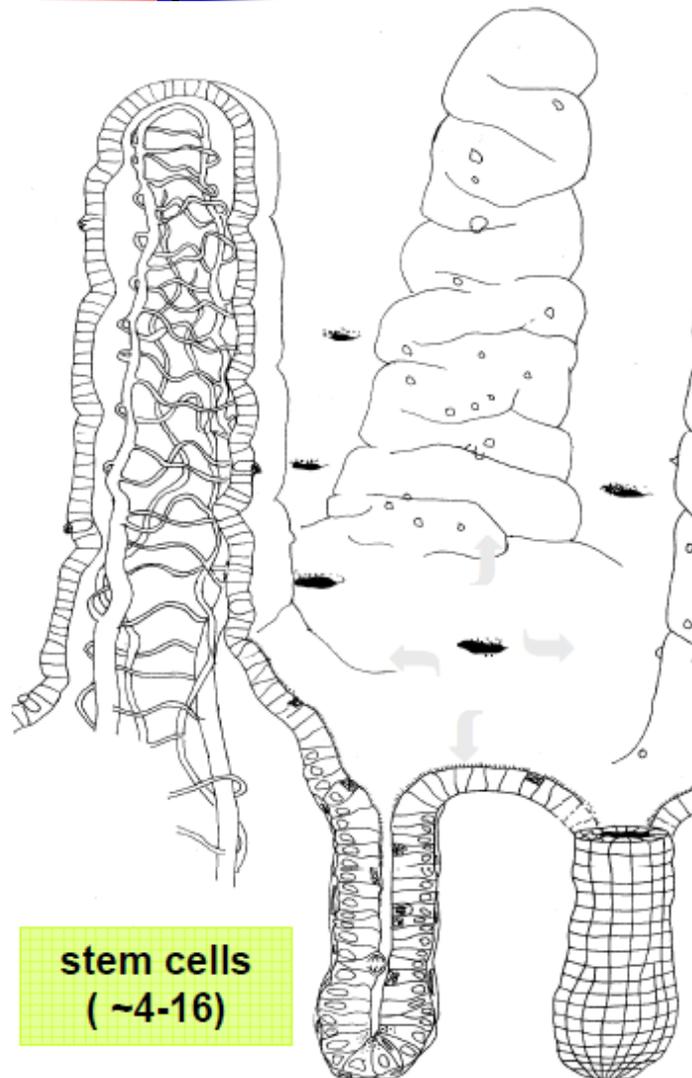
Sindrome gastroenterica

# Sindrome gastroenterica



- Quando la dose di radiazioni assorbita supera i 6 - 8 Gy inizia a manifestarsi la compromissione del sistema gastroenterico (**sindrome gastroenterica**)
- Il lume del tubo gastroenterico è completamente rivestito da un **epitelio** di natura diversa a seconda del tratto, ma contiene anche una varietà di altre cellule che compongono lo **stroma tessutale** e inoltre una ricca **rete microvascolare**, un'altrettanto ricca **rete nervosa** ed un gran numero di **cellule del sistema immunitario**, tanto da essere considerato il **secondo organo del sistema nervoso** e il **maggior organo del sistema immunitario**

# Sindrome gastroenterica

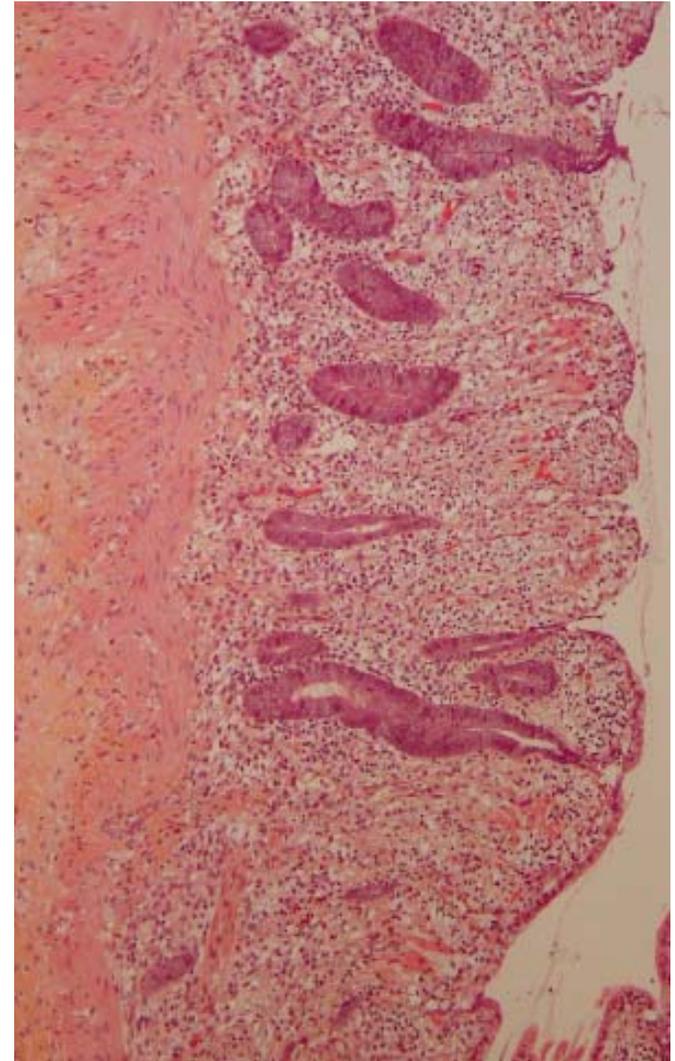


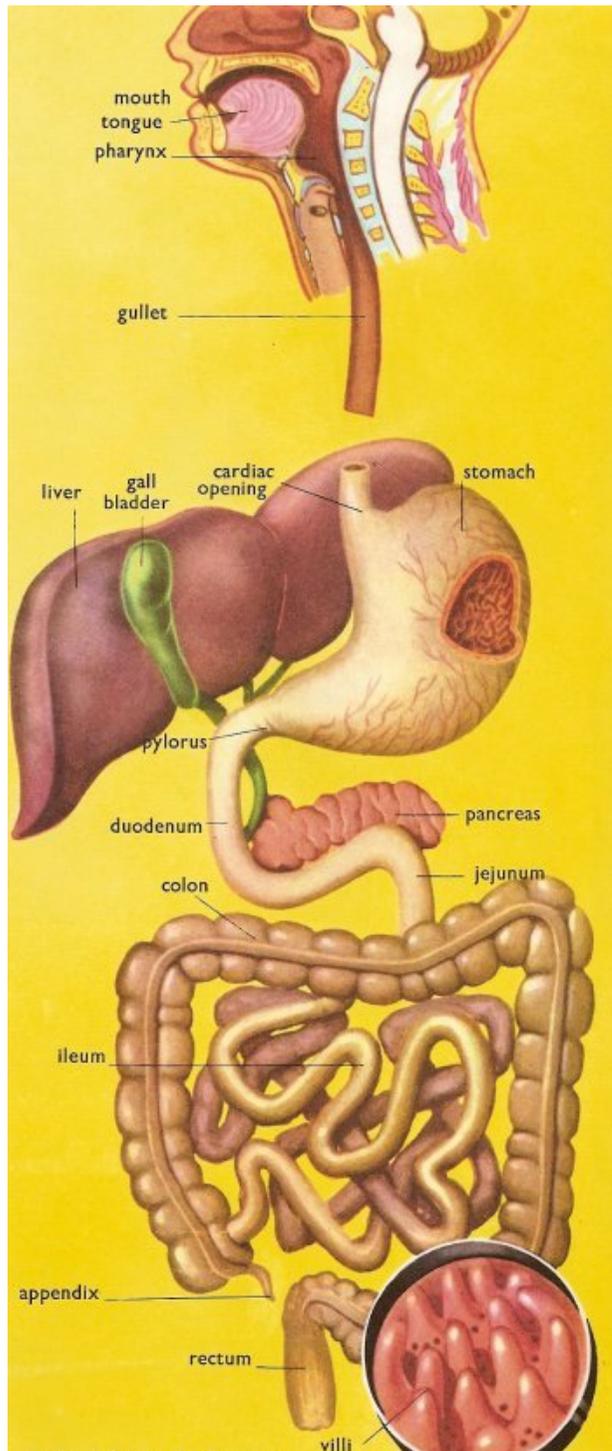
- Il **rivestimento epiteliale** del tubo gastroenterico sviluppa complessivamente un'area che corrisponde a circa 200 volte l'intera superficie cutanea ed è il **compartimento cellulare dell'organismo con il più rapido tasso di rinnovamento**
- Le cellule epiteliali proliferano nelle cripte, migrano lungo i villi e alla fine del loro ciclo vitale desquamano nel lume intestinale

# Sindrome gastroenterica



- Gli effetti dell'esposizione acuta ad elevate dosi di radiazioni del tubo gastroenterico si manifestano entro alcuni giorni, quando **le cellule dei villi non sono più adeguatamente rimpiazzate dalle cellule provenienti dal compartimento delle cellule progenitrici situate al fondo delle cripte**
- Non è chiaro se sia prevalente il ruolo dell'apoptosi rispetto a quello della morte riproduttiva

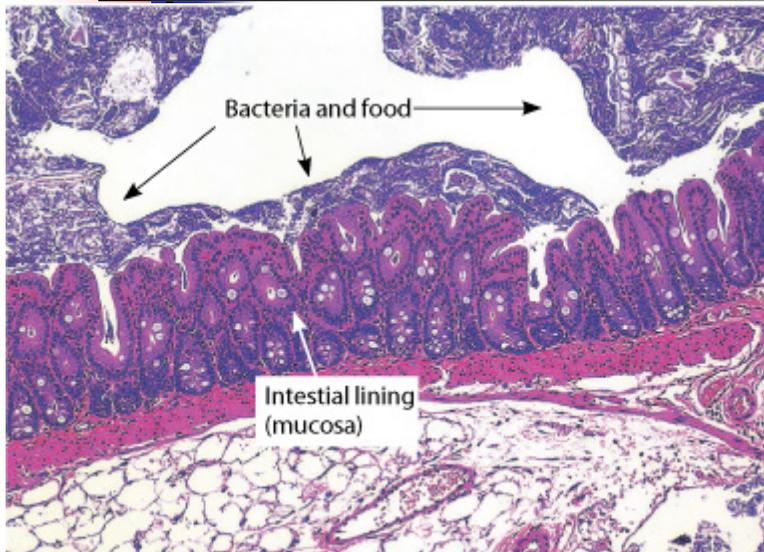




# Sindrome gastroenterica

- La gravità del danno conseguente all'esposizione del tubo gastroenterico alle radiazioni non dipende solamente dalla morte (apoptosi o morte riproduttiva) delle cellule staminali o progenitrici delle cripte
- Un significativo **contributo** è infatti anche dovuto a **modificazioni radioindotte di molte funzioni cellulari con l'innescò di vari processi reattivi orchestrati da una vastissima serie di molecole con funzioni di segnalazione intra- ed intercellulare e di regolazione cellulare** (citochine, chemochine, fattori di crescita cellulari) con il coinvolgimento di molti compartimenti cellulari tra loro interattivi (cellule endoteliali, sistema nervoso, cellule immunologiche)
- Anche le **ghiandole salivari, il fegato e il pancreas** che appartengono funzionalmente al sistema digestivo partecipano al processo

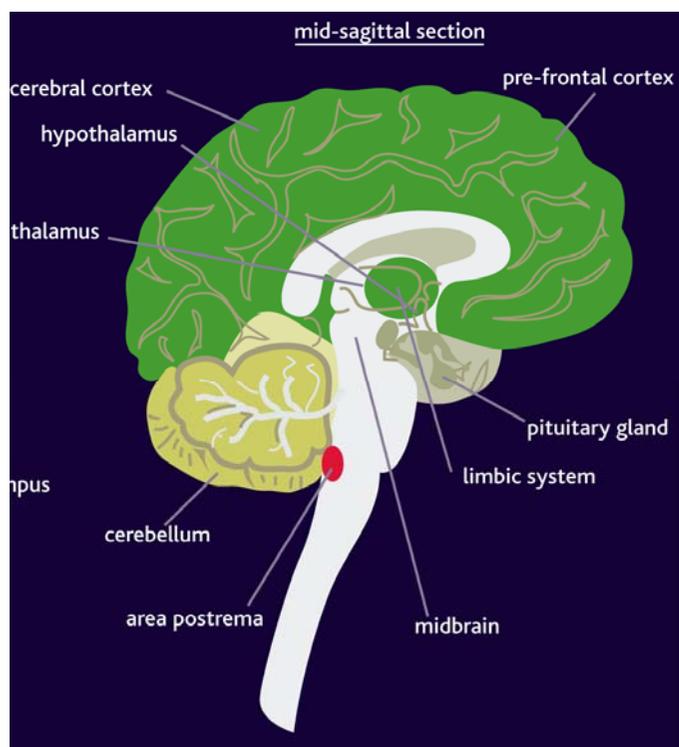
# Sindrome gastroenterica



- Alla fine il gravissimo danno a carico del rivestimento di cellule epiteliali del tubo gastroenterico fa **perdere** la loro **funzione di barriera biologica**, permettendo la libera **penetrazione nell'organismo dal lume intestinale di antigeni, enzimi digestivi e batteri** con conseguenti gravi **complicanze settiche e disidratazione per diarrea secretiva**
- Inoltre, le estese alterazioni della barriera mucosa trasformano l'intestino in un produttore di **mediatori chimici pro-infiammatori (citochine, ecc.)** che vengono rilasciati in circolo
- Un ulteriore importante ruolo nello sviluppo della sindrome gastrointestinale è dovuto alle **alterazioni della motilità** del tubo gastroenterico (grave diarrea)
- **L'intestino tenue è il tratto maggiormente compromesso** del tubo gastroenterico. Se un tratto piuttosto cospicuo dell'intestino è esposto all'irradiazione si sviluppa una sindrome rapidamente fatale con diarrea secretiva, invasione batterica a partire dal lume intestinale e emorragie intestinali

# Sindrome gastroenterica

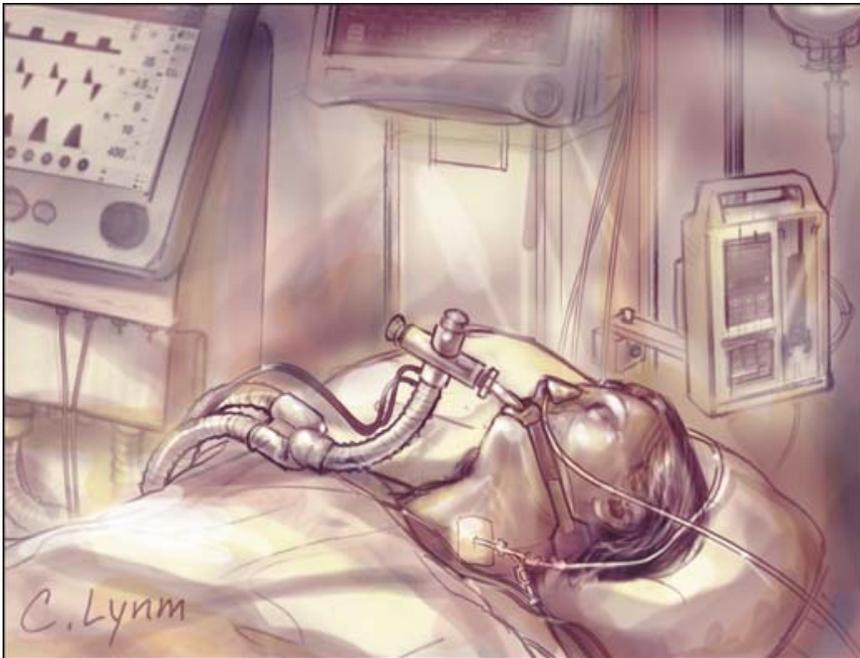
## Evoluzione clinica



- Poche ore dopo aver assorbito la dose di radiazioni richiesta per produrre una sindrome gastrointestinale nella vittima si manifestano i sintomi della **fase prodromica** con **grave nausea, vomito e diarrea persistenti per almeno 24 ore**. La precocità dei sintomi, la loro gravità e la durata dipendono direttamente dalla dose di radiazioni assorbita
- L'esatto **meccanismo del vomito radioindotto** non è stato pienamente chiarito, anche se studi su vari modelli sperimentali animali suggeriscono la possibilità che l'irradiazione stimoli attraverso **influenze sia umorali che nervose il "centro del vomito"** situato nell'area postrema dell'encefalo vicino al IV ventricolo
- Anche per la **diarrea precoce** della fase prodromica, le modificazioni indotte nella motilità intestinale sembrano da attribuire a **meccanismi neuromorali**

# Sindrome gastroenterica

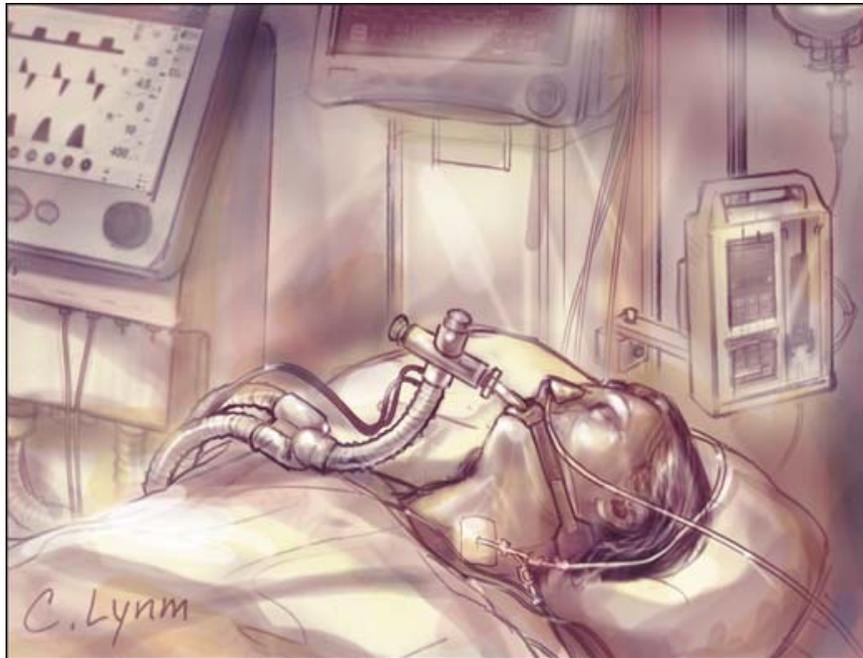
## Evoluzione clinica



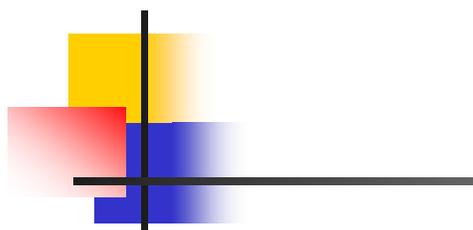
- La successiva **fase di latenza**, asintomatica, può durare al massimo 4-5 giorni
- La **fase dei sintomi clinici** è quindi caratterizzata dalla **ricomparsa di grave nausea, vomito incoercibile e diarrea profusa**. Altri possibili sintomi associati sono **febbre, profonda astenia, anoressia, stato letargico, leucopenia, piastrinopenia, emorragie gastrointestinali, infezioni, disidratazione e squilibrio idroelettrolitico**

# Sindrome gastroenterica

## Evoluzione clinica

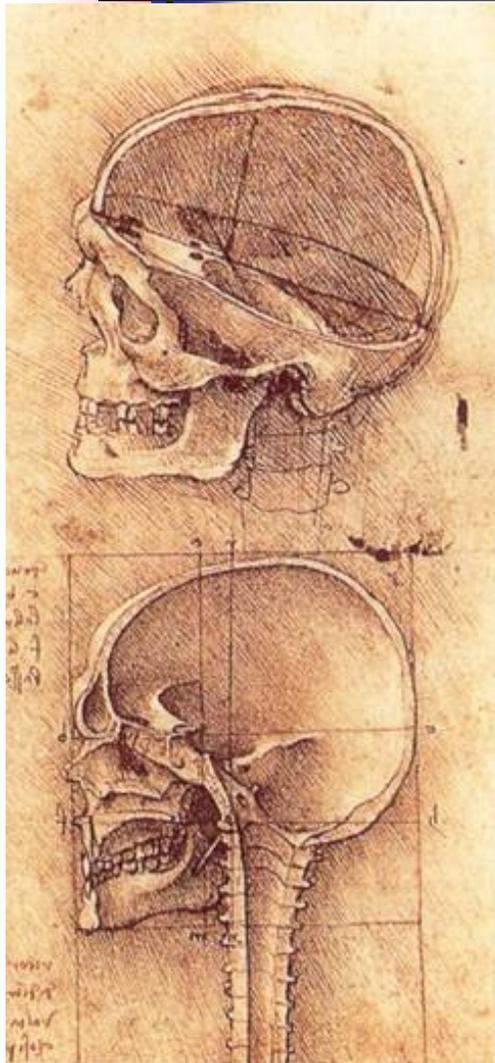


- **Senza supporto medico** la sindrome gastroenterica da radiazioni porta invariabilmente al **decesso** nel giro di **pochi giorni** (3-10 giorni)
- **Anche con cure mediche**, comunque, la **prognosi** della sindrome gastrointestinale è invariabilmente **infausta** e i **provvedimenti terapeutici** da mettere in atto hanno **funzione essenzialmente palliativa**: in particolare, la somministrazione di fluidi ed elettroliti può ritardare il decesso ma la terapia antibiotica non risulta efficace a contrastare la letalità della classica sindrome gastroenterica



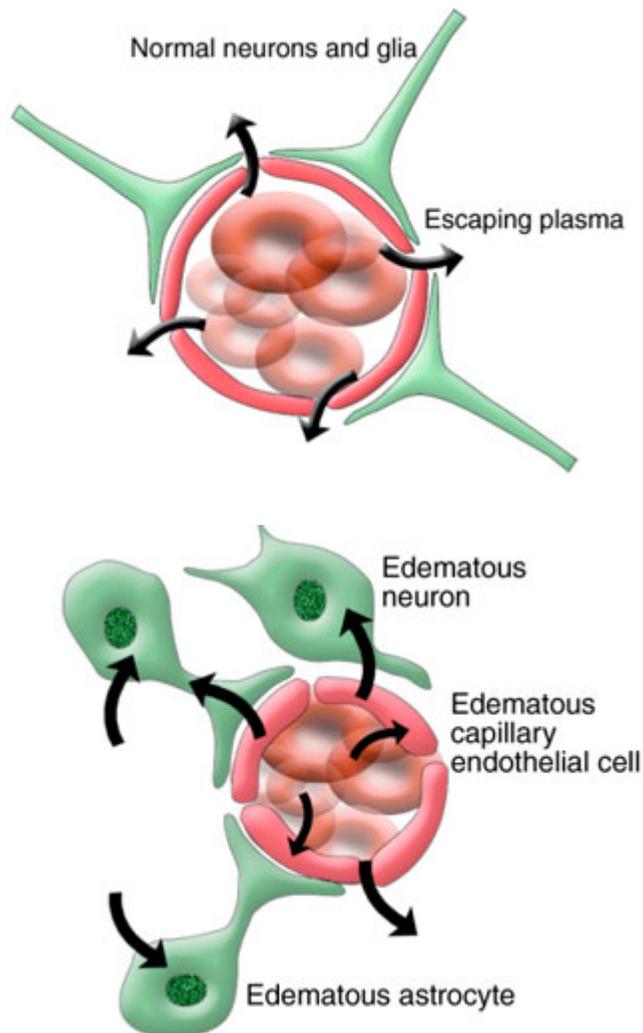
Sindrome cerebrovascolare

# Sindrome cerebrovascolare



- La **sindrome cerebrovascolare** della SAR si manifesta quando il SNC riceve **dosi  $\geq 20 - 50$  Gy**
- Per dosi di questa entità pressoché **immediatamente** (e comunque non oltre le 48 ore dall'irradiazione) compaiono i **sintomi della fase precoce**
- Alcuni dei **sintomi precoci (nausea, vomito)** sono espressione dell'effetto dell'irradiazione acuta sul centro del vomito, altri (**ipotensione, febbre, cefalea, deficit cognitivi e neurologici quali disorientamento, confusione, intensa prostrazione, disturbi dell'equilibrio e a volte convulsioni**) avvengono prima che si determini la grave compromissione del sistema emopoietico e gastrointestinale
- All'esame obiettivo si possono apprezzare: **edema papillare, atassia, ipo/areflessia tendinea**

# Sindrome cerebrovascolare



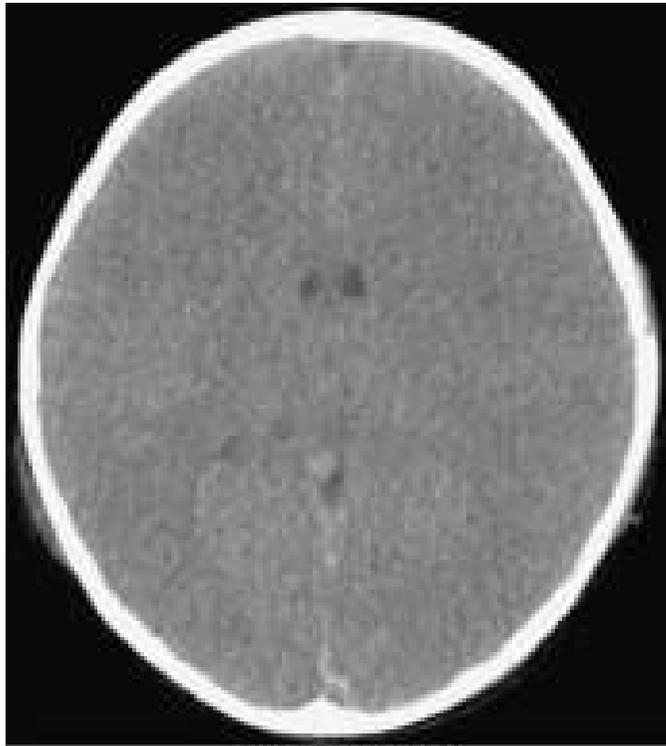
- In pratica le radiazioni ionizzanti provocano la **morte con il meccanismo dell'apoptosi** di diverse popolazioni cellulari (**cellule endoteliali, cellule progenitrici del compartimento gliale e oligodendrociti**) e innescano inoltre la **liberazione in cascata di mediatori chimici dell'infiammazione (citochine)** che determinano la produzione di **processi infiammatori reattivi e di stress ossidativo persistente**, con **danno tissutale secondario e conseguenti deficit neurologici**
- Gli effetti acuti sono principalmente conseguenti al **danno apoptotico delle cellule endoteliali del sistema vascolare cerebrale con danneggiamento della barriera ematoencefalica e conseguente edema cerebrale**
- Il danno del compartimento delle cellule endoteliali è prevalente rispetto al danno alle cellule dello stroma gliale (oligodendrociti)

# Sindrome cerebrovascolare



- Il **periodo di latenza**, ove osservabile, **dura poche ore (al massimo 12 ore)** ed è seguito dalla **fase dei sintomi clinici conclamati** con:  
disorientamento, shock, periodi di agitazione alternati a periodi di stupore, atassia, perdita di equilibrio, astenia profonda, letargia, convulsioni, disordini dell'equilibrio idroelettrolitico, edema cerebrale, meningite, distress respiratorio, vasculite e coma

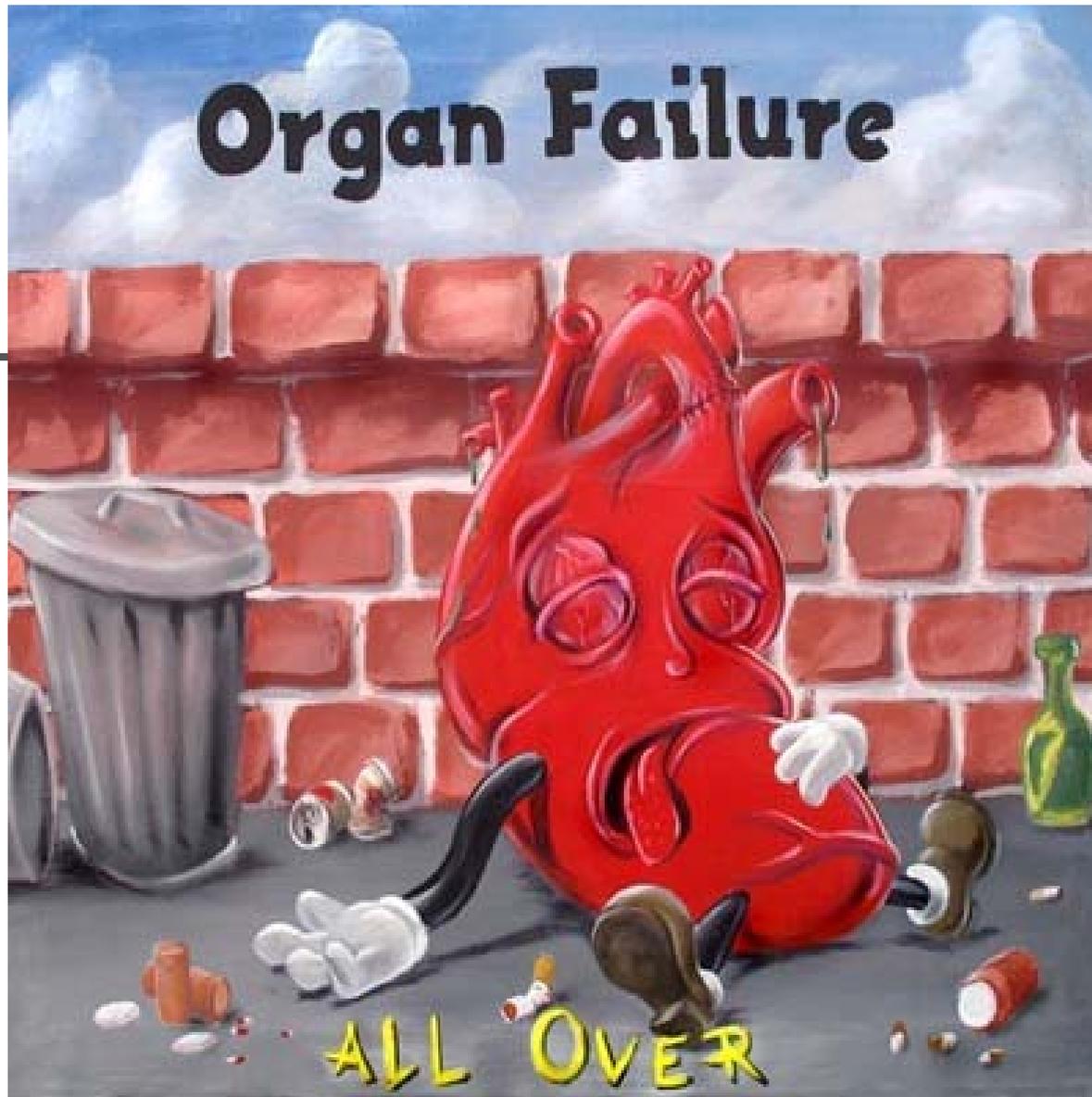
# Sindrome cerebrovascolare



© 2000 Elsevier Inc.

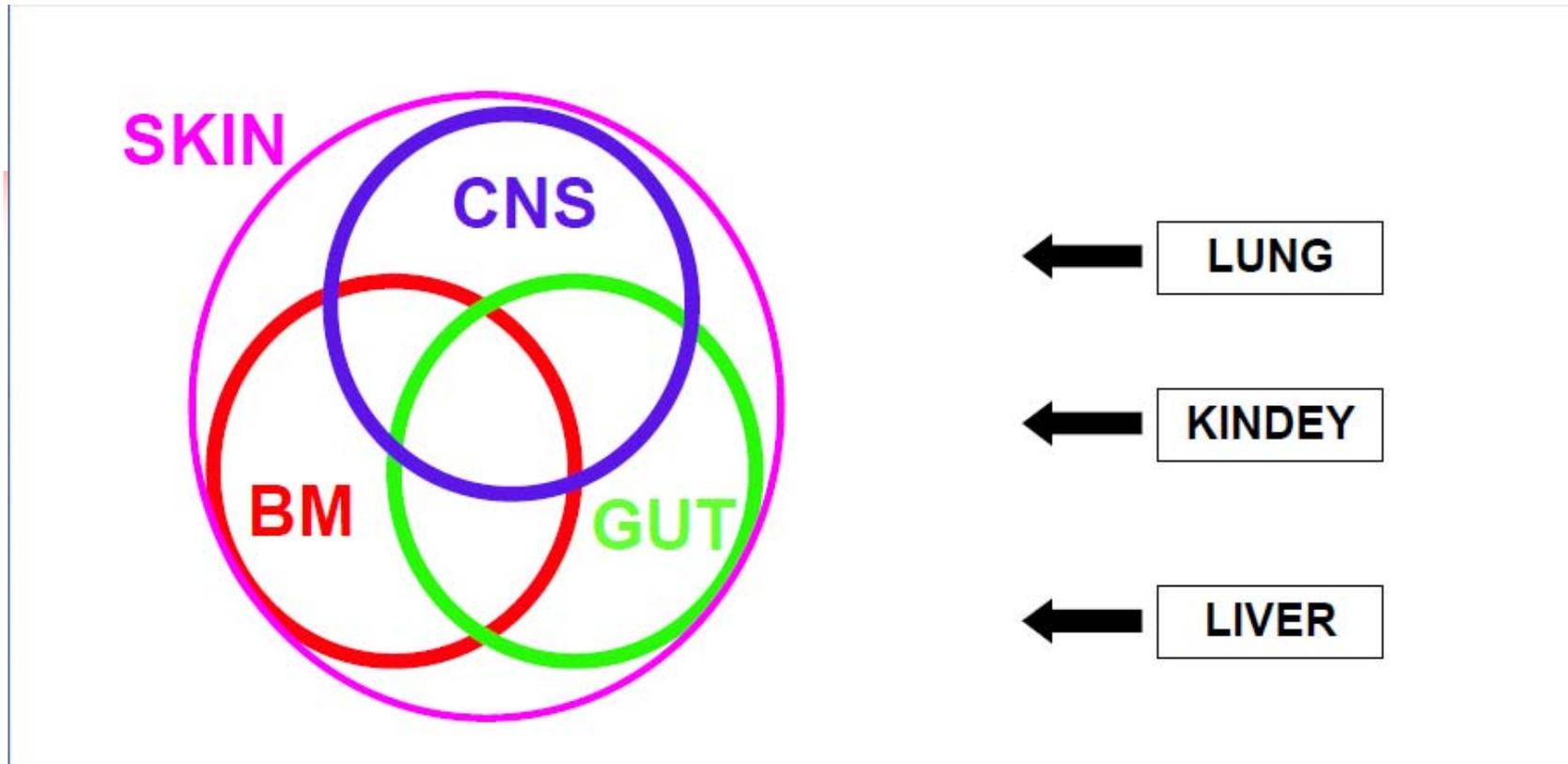
- Il danno vascolare e l'aumentata permeabilità capillare provocano un **edema cerebrale ingravescente** con aumento della pressione intracranica ed ulteriore danno tessutale, il risultato finale è il **danno irreversibile a carico del sistema nervoso centrale** con **coma e morte nel giro di poche ore / pochi giorni**

# Organ Failure



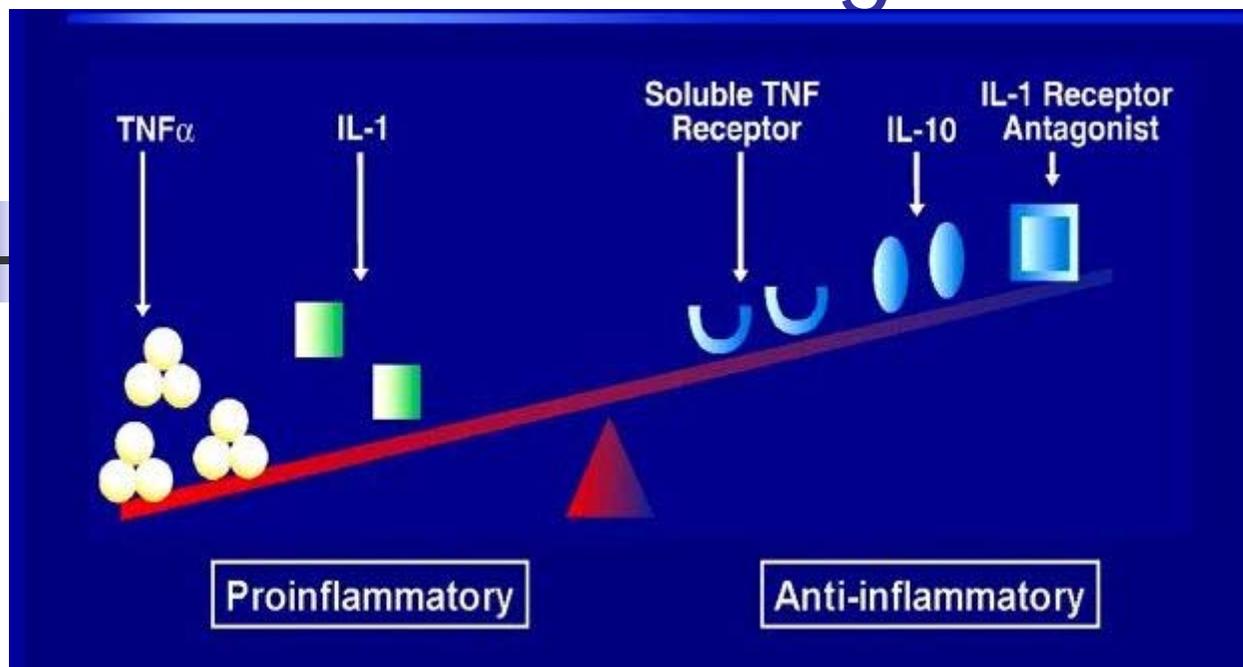
Sindrome multiorganica

# Sindrome multiorganica



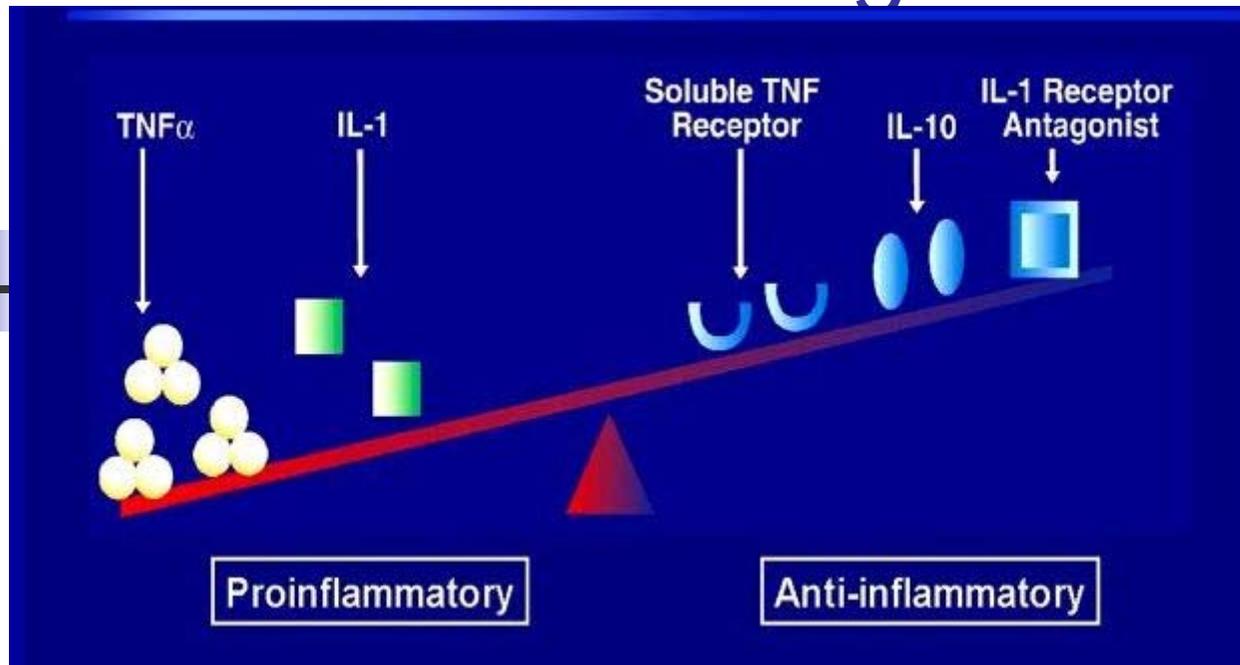
- La **Sindrome multiorganica** (**MOF**: Multiple Organ Failure, **MODS**: Multiple Organ Dysfunction Syndrome) deriva dal coinvolgimento e dalla **compromissione funzionale di un ampio spettro di organi** con progressiva disfunzione praticamente di tutti i tessuti
- In pratica, lo sviluppo dei sistemi di monitoraggio e di supporto clinico per i pazienti in condizioni critiche ha permesso di valutare che la **causa principale di morte** non è sempre rappresentata dalla patologia di base ma piuttosto da un **processo di progressiva disfunzione di diversi sistemi organici e tissutali tra loro interdipendenti**

# Sindrome multiorganica



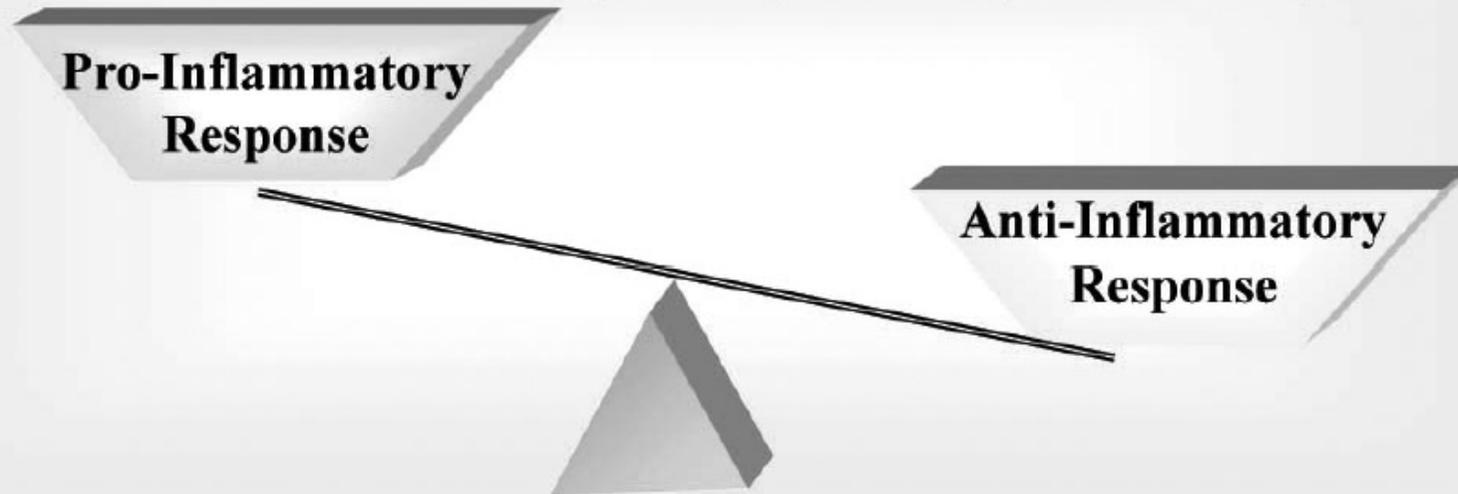
- Alla base dello sviluppo della sindrome multiorganica vi è la **produzione fuori controllo di mediatori biochimici dell'infiammazione**, conseguente ad una **risposta infiammatoria sistemica iperattiva** innescata da fattori esterni
- Le **complicanze infettive** rappresentano il più frequente fattore scatenante la risposta infiammatoria sistemica
- Altri possibili fattori scatenanti sono **emorragie, pancreatite acuta, disordini autoimmuni**

# Sindrome multiorganica

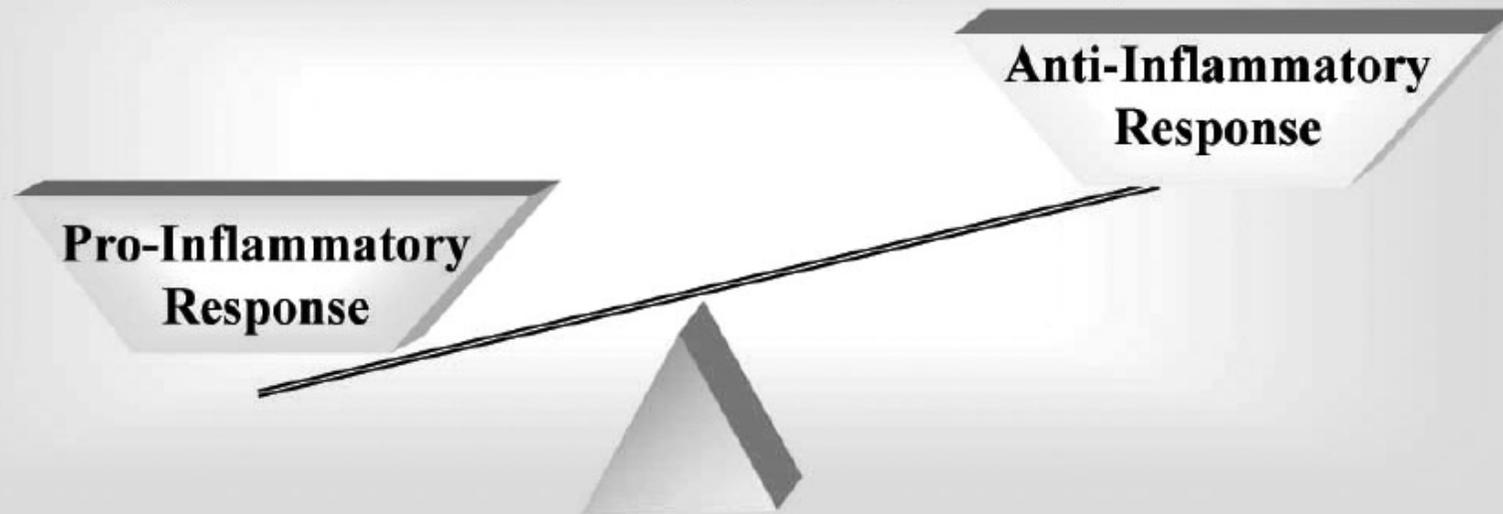


- La fisiopatologia della risposta infiammatoria è caratterizzata dal **rilascio intravascolare di citochine proinfiammatorie e mediatori vasoattivi** (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, enzimi macrofagici, ROS) che provocano danno tissutale e aumento della permeabilità vascolare
- La risposta infiammatoria a sua volta innesca una **risposta antiinfiammatoria** (IL-12, IL-10; TGF $\beta$ ) che dovrebbe bilanciare la risposta infiammatoria.
- L'eccesso sia dell'una che dell'altra componente provoca **da una parte iperproduzione di citochine infiammatorie con SIRS** (Systemic Inflammatory Response Syndrome), dall'altra un **eccesso di immunosoppressione (CARS: Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome)** che può a sua volta aumentare la suscettibilità alle infezioni

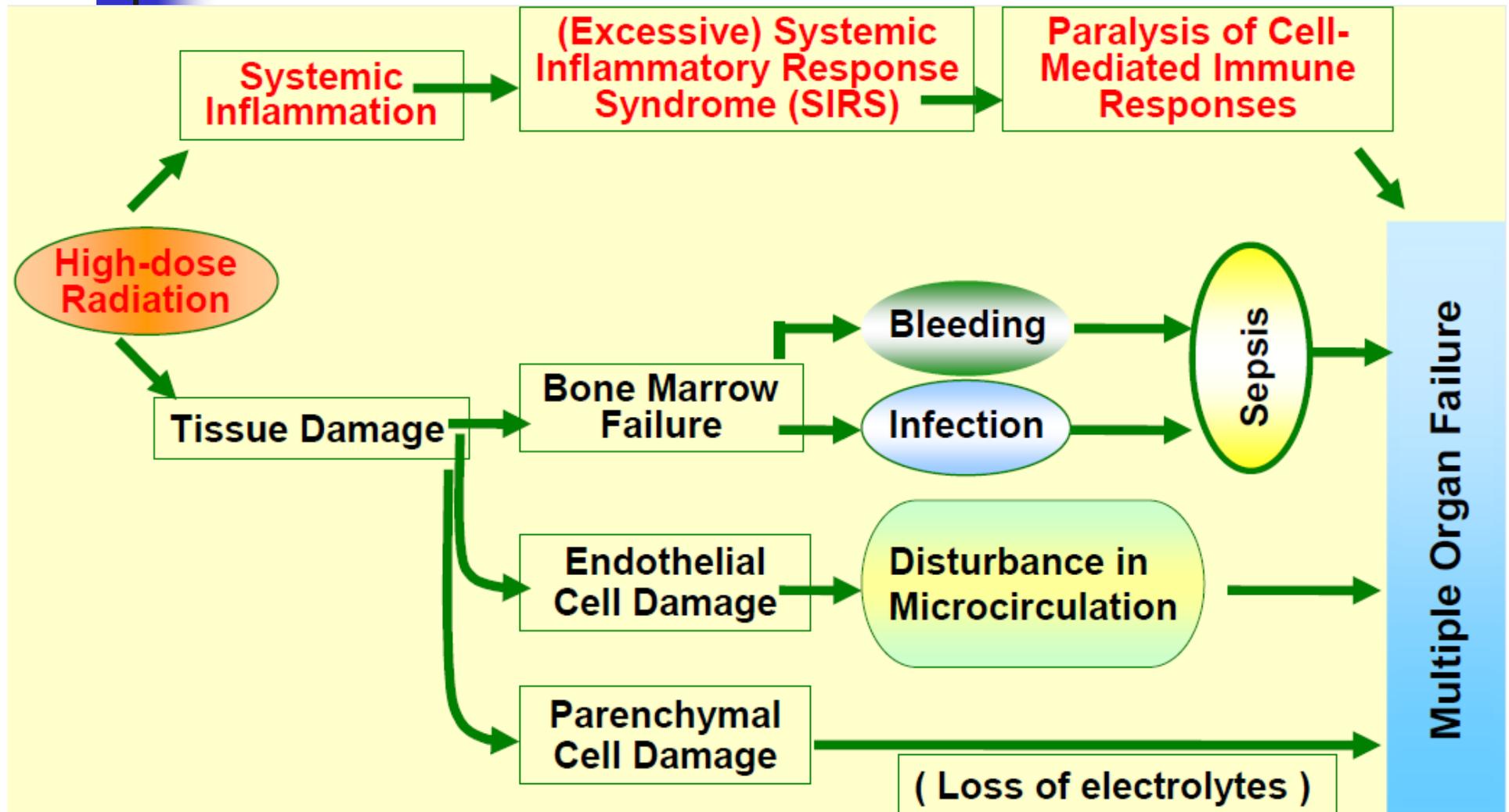
## **Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)**



## **Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS)**



# Sindrome multiorganica





**Grazie per l'attenzione!**

[giuseppe.deluca@isprambiente.it](mailto:giuseppe.deluca@isprambiente.it)