

ICTUS ISCHEMICO in ETÀ GIOVANILE

I predittori del rischio di recidiva trombotica a lungo termine:
Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS)

Una recente analisi dei dati dell'IPSYS, studio multicentrico italiano sulla patologia ischemica cerebrale in soggetti di età compresa tra i 18 e i 45 anni, ha consentito di identificare alcuni predittori del rischio di ricorrenza ischemica età-specifici e di definire uno score (IPSYS score) per la stima di tale rischio nei singoli pazienti

➤ **Alessandro Pezzini¹, Mario Grassi², Corrado Lodigiani³, Rosalba Patella⁴, Carlo Gandolfo⁵, Andrea Zini⁶, Maria Luisa DeLodovici⁷, Maurizio Paciaroni⁸, Massimo Del Sette⁹, Antonella Toriello¹⁰, Rossella Musolino¹¹, Rocco Salvatore Calabrò¹², Paolo Bovi¹³, Alessandro Adami¹⁴, Giorgio Silvestrelli¹⁵, Maria Sessa¹⁶, Anna Cavallini¹⁷, Simona Marcheselli¹⁸, Domenico Marco Bonifati¹⁹, Nicoletta Checcarelli²⁰, Lucia Tancredi²¹, Alberto Chiti²², Elisabetta Del Zotto²³, Alessandra Spalloni⁴, Alessia Giossi²⁴, Irene Volonghi²⁴, Paolo Costa¹, Giacomo Giacalone¹⁶, Paola Ferrazzi³, Loris Poli¹, Andrea Morotti¹, Maurizia Rasura⁴, Anna Maria Simone⁶, Massimo Gamba²⁵, Paolo Cerrato²⁶, Giuseppe Micieli¹⁷, Maurizio Melis²⁷, Davide Massucco⁵, Valeria De Giuli¹, Licia Iacoviello²⁸, Alessandro Padovani¹, a nome degli investigatori dell'Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS)**

1. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia, Brescia ; 2. Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Unità di Statistica Medica e Genomica, Università di Pavia, Pavia; 3. Centro Trombosi, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milano; 4. Stroke Unit, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; 5. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Genova; 6. Stroke Unit, Clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile "S. Agostino Estense", AUSL Modena; 7. Unità di Neurologia, Ospedale di Circolo, Università dell'Insubria, Varese; 8. Stroke Unit, Divisione di Medicina Cardiovascolare, Università di Perugia, Perugia; 9. Unità di Neurologia, Ospedale S. Andrea, La Spezia; 10. U.O.C. Neurologia, A.O. Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno; 11. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche, Clinica Neurologica, Università di Messina, Messina; 12. Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina; 13. UO Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Borgo Trento, Verona; 14. Stroke Center, Dipartimento di Neurologia, Ospedale Sacro Cuore Negrar, Verona; 15. Stroke Unit, U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera "C. Poma", Mantova; 16. Stroke Unit, U.O. Neurologia, IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano; 17. Stroke Unit e Neurologia d'Urgenza, Fondazione Istituto "C. Mondino", Pavia; 18. Neurologia d'Urgenza e Stroke Unit, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milano; 19. Stroke Unit, U.O. Neurologia, Ospedale "S. Chiara", Trento; 20. U.O.C. Neurologia, Ospedale Valduce, Como; 21. U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Sant'Anna, Como; 22. Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; 23. U.O. Recupero e Rieducazione Funzionale, IRCCS Fondazione Don Gnocchi, Milano; 24. U.O. Neurologia, Istituto Clinico "S. Anna", Brescia; 25. Stroke Unit, Neurologia Vascolare, Spedali Civili di Brescia, Brescia; 26. Dipartimento di Neuroscienze, Stroke Unit, Università di Torino, Torino; 27. Stroke Unit, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari; 28. Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale, Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo, NEUROMED, Pozzilli

I dati della letteratura relativi alla prognosi a lungo termine dei pazienti con ictus ischemico (IS) in età giovanile sono limitati. Gli studi disponibili sono, infatti, derivati per lo più da coorti di pazienti reclutate presso singoli centri, spesso costituite da un numero esiguo di soggetti, e appaiono caratterizzati da una estrema eterogeneità metodologica, il che rende difficile confrontarne i risultati. In particolare, non esistono dati consistenti riguardo a quali fattori siano in grado di influenzare il rischio di recidive trombotiche successive all'evento indice [1]. Gli obiettivi dello studio sono stati dunque, i seguenti: 1) identificare i predittori di ricorrenza

ischemica a lungo termine dopo un primo IS occorso in età giovanile e 2) definire uno strumento applicabile a ogni singolo paziente per la stima individuale di tale rischio.

METODI

► Soggetti e disegno dello studio

L'acronimo IPSYS identifica un network italiano di Centri neurologici italiani (riquadro sotto) con specifico interesse per lo studio dell'IS in età giovanile. Il protocollo dello studio prevede il reclutamento di soggetti colpiti da un primo

CENTRI E INVESTIGATORI IPSYS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia, Brescia (Alessandro Pezzini, Paolo Costa, Andrea Morotti, Loris Poli, Valeria De Giuli, Alessandro Padovani); U.O di Recupero e Rieducazione Funzionale, IRCCS Fondazione Don Gnocchi, Milano (Elisabetta Del Zotto); U.O Neurologia, Istituto Clinico "S. Anna", Brescia (Alessia Giossi, Irene Volonghi); Stroke Unit, Neurologia Vascolare, Spedali Civili di Brescia, Brescia (Massimo Gamba, Nicola Gilberti, Mauro Magoni); Centro Trombosi (Corrado Lodigiani, Paola Ferrazzi, Elena Banfi, Luca Librè, Lidia Luciana Rota) e Neurologia d'Urgenza e Stroke Unit (Simona Marcheselli), IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; Stroke Unit, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma (Alessandra Spalloni, Rosalba Patella, Maurizia Rasura); Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, Policlinico Universitario, Messina (Rocco Salvatore Calabrò, Placido Bramanti); Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche Clinica Neurologica, Università di Messina, Messina (Paolo La Spina, Rossella Musolino); Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Genova (Cinzia Finocchi, Maurizio Balestrino, Chiara Bruno, Davide Massucco, Carlo Gandolfo); Unità di Neurologia, Ospedale S. Andrea, La Spezia (Elisabetta Traverso, Elisa Giorli, Massimo Del Sette); Unità di Neurologia, Ospedale di Circolo, Università dell'Insubria, Varese (Maria Luisa DeLodovici, Elena Pinuccia Verrengia, Federico Carimati, Giorgio Bono); Stroke Unit, Clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile "S. Agostino Estense", AUSL Modena (Anna Maria Simone, Andrea Zini, Guido Bigliardi, Maria Luisa Dell'Acqua, Livio Picchetto, Roberta Pentore, Silvia Olivato, Paolo Frigio Nichelli); Stroke Center, Dipartimento di Neurologia, Ospedale Sacro Cuore Negrar, Verona (Alessandro Adami); U.O Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Borgo Trento, Verona (Monica Carletti, Giampaolo Tomelleri, Paolo Bovi); Dipartimento di Neuroscienze, Stroke Unit, Università di Torino, Torino (Paolo Cerrato); Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale, Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo, NEUROMED, Pozzilli (Licia Iacoviello, Augusto Di Castelnuovo, Giovanni de Gaetano); Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Unità di Statistica Medica e Genomica, Università di Pavia, Pavia, (Mario Grassi); U.O.C. Neurologia, A.O Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno (Antonella Toriello, Nicola Pugliese); Stroke Unit, Divisione di Medicina Cardiovascolare, Università di Perugia, Perugia (Maurizio Paciaroni, Valeria Caso, Cataldo D'Amore, Giancarlo Agnelli); U.O.C Neurologia, Ospedale Valduce, Como (Nicoletta Checcarelli, Mario Guidotti); U.O Neurologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Sant'Anna, Como (Lucia Tancredi, Marco Arnaboldi); Stroke Unit, U.O Neurologia, IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano (Maria Sessa, Giacomo Giacalone, Elisa Zanoli); Stroke Unit e Neurologia d'Urgenza, Fondazione Istituto "C. Mondino", Pavia (Anna Cavallini, Alessandra Persico, Giuseppe Micieli); U.O Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa (Alberto Chiti, Giovanni Orlandi); Stroke Unit, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari (Piernicola Marchi, Maurizio Melis); Stroke Unit, U.O Neurologia, Azienda Ospedaliera "C. Poma", Mantova (Giorgio Silvestrelli, Alessia Lanari, Alfonso Ciccone); Stroke Unit, U.O Neurologia, Ospedale "S. Chiara", Trento (Marco Domenico Bonifati).

TABELLA 1 Caratteristiche cliniche e demografiche del gruppo di studio

VARIABILI	ASSENZA DI RICORRENZA EVENTI VASCOLARI (N =1.704)	RICORRENZA EVENTI VASCOLARI (N =163)	HR (95 %CI)	P-VALUE
Età (anni, media±DS)	36,7±7,1	37,1±7,1	1,01 (0,99-1,04)	0,21
Maschi (n, %)	869 (50,9)	83 (50,9)	0,98 (0,72-1,33)	0,89
Ipertensione (n, %)	382 (22,4)	45 (27,6)	1,34 (0,95-1,89)	0,09
Diabete mellito (n, %)	62 (3,6)	9 (5,5)	1,66 (0,85-3,26)	0,14
Fumo (n, %)	632 (37,0)	76 (46,6)	1,40 (1,03-1,91)	0,03
Ipercolesterolemia (n, %)	417 (24,4)	46 (28,2)	1,18 (0,84-1,65)	0,35
1 fattore di rischio maggiore o più di uno (n, %)	1.000 (58,6)	114 (69,9)	1,23 (1,05-1,44)	0,011
Storia di emicrania* (n, %)				
Assente	1.221 (75,2)	112 (70,0)	1	-
MO	282 (17,3)	29 (18,1)	1,15 (0,76-1,73)	0,50
MA	120 (7,3)	19 (11,9)	1,70 (1,05-2,77)	0,03
Contraccettivi orali ^o (n, %)	284 (35,1)	23 (28,8)	1,25 (0,77-2,03)	0,38
Storia familiare di ictus (n, %)	434 (25,4)	60 (36,8)	1,65 (1,20-2,28)	0,002
Pervietà forame ovale (n, %)	516 (30,3)	48 (29,4)	1,00 (0,71-1,40)	0,10
Fibrillazione atriale (n, %)	32 (1,9)	3 (1,8)	1,06 (0,34-3,32)	0,92
Elevato consumo di alcolici (n, %)	145 (8,5)	12 (7,4)	0,89 (0,49-1,60)	0,69
Terapia dimissione (n, %)				
Antiaggreganti	1.260 (76,8)	119 (73,9)	0,89 (0,62-1,26)	0,50
Anticoagulanti orali	346 (21,1)	39 (24,2)	1,14 (0,79-1,63)	0,49
Antipertensivi	382 (22,4)	45 (27,6)	1,34 (0,95-1,89)	0,09
Statine	282 (16,5)	39 (23,9)	1,62 (1,13-2,33)	0,009
Sospensione terapie (n, %)	172 (10,2)	28 (17,2)	1,51 (1,00-2,26)	0,049
Antiaggreganti	47 (3,5)	18 (14,8)	3,40 (2,08-5,55)	<0,001
Anticoagulanti orali	104 (29,1)	9 (23,0)	0,72 (0,37-1,14)	0,34
Antipertensivi	4 (1,0)	4 (8,8)	9,96 (3,69-26,93)	<0,001
Statine	23 (8,1)	2 (5,1)	0,96 (0,24-3,88)	0,96
FV_{G1691A} (n, %)				
GG	1.604 (96,0)	154 (95,0)	1	-
AG	66 (4,0)	8 (5,0)	0,83 (0,41-1,68)	0,60
AA	0	0 (0,0)	-	-
PT_{G20210A} (n, %)				
GG	1.597 (96,6)	153 (94,4)	1	-
AG	55 (33,2)	9 (5,6)	0,71 (0,36-1,39)	0,32
AA	1 (0,2)	0 (0,0)	-	-
Anticorpi anti-fosfolipidi (n, %)	98 (5,7)	22 (13,5)	2,74 (1,75-4,30)	<0,001

Note: HRs (95 % CI) e p-values ottenuti con modello univariato di Cox. MO, emicrania senz'aura; MA, emicrania con aura; *84 dati mancanti; ^onei soggetti di sesso femminile (25 mancanti)

TABELLA 2

Modello di analisi multivariata secondo Cox stratificato per categorie TOAST per l'identificazione di predittori di endpoint primario

	ENDPOINT COMPOSITO		ISCHEMIA CEREBRALE	
	HR (95% CI)	P-VALUE	HR (95% CI)	P-VALUE
Età	1,00 (0,97 - 1,02)	0,80	1,00 (0,97 - 1,02)	0,80
Genere (femmine)	0,88 (0,63 - 1,23)	0,48	0,87 (0,62 - 1,24)	0,46
Ipertensione	1,12 (0,75 - 1,67)	0,57	0,96 (0,63 - 1,48)	0,88
Diabete mellito	1,49 (0,71 - 3,12)	0,29	1,49 (0,68 - 3,26)	0,31
Fumo	1,34 (0,96 - 1,85)	0,08	1,23 (0,88 - 1,74)	0,21
Ipercolesterolemia	1,15 (0,79 - 1,66)	0,45	1,24 (0,85 - 1,81)	0,25
Storia di emicrania *				
Assente	1	-	1	-
MO	1,16 (0,76 - 1,78)	0,47	1,28 (0,83 - 1,97)	0,26
MA	2,02 (1,21 - 3,36)	0,007	1,98 (1,15 - 3,39)	0,012
FV _{G1691A}	1,12 (0,53 - 2,36)	0,75	0,87 (0,37 - 2,04)	0,75
PT _{G20210A}	1,15 (0,57 - 2,33)	0,68	1,27 (0,62 - 2,58)	0,50
Storia familiare di ictus	1,44 (1,02 - 2,04)	0,034	1,61 (1,13 - 2,30)	0,007
Pervietà forame ovale	0,65 (0,41 - 1,04)	0,08	0,67 (0,41 - 1,09)	0,11
Fibrillazione atriale	0,57 (0,17 - 1,92)	0,37	0,63 (0,18 - 2,11)	0,46
Elevato consumo alcolici	0,96 (0,52 - 1,76)	0,90	1,04 (0,56 - 1,90)	0,89
Sospensione terapie				
Antiaggreganti	2,92 (1,65 - 5,15)	<0,001	2,89 (1,60 - 5,20)	<0,001
Anticoagulanti orali	1,06 (0,50 - 2,27)	0,86	1,00 (0,45 - 2,25)	0,98
Antipertensivi	5,80 (1,58 - 21,25)	0,007	6,67 (1,79 - 24,83)	0,004
Statine	0,60 (0,13 - 2,62)	0,50	0,68 (0,15 - 3,00)	0,62
Anticorpi anti-fosfolipidi	2,36 (1,45 - 3,82)	<0,001	2,40 (1,46 - 3,94)	<0,001

Note: MO, emicrania senz'aura; MA, emicrania con aura

evento cerebrovascolare acuto di tipo ischemico, di razza caucasica, i quali soddisfino i seguenti criteri: 1) età compresa tra i 18 e 45 anni, 2) infarto cerebrale obiettivato mediante CT o MRI encefalo [2]. Per la specifica analisi oggetto dello studio sono stati considerati i dati derivanti da 22 centri, relativi a un periodo di reclutamento compreso tra il gennaio 2000 e il gennaio 2012 e un follow-up esteso fino a gennaio 2013. IS è stato definito come la perdita improvvisa di funzioni cerebrali globali o focali che persistano per più di 24 ore da probabile causa vascolare, con esclusione delle ischemie cerebrali dovute a trombosi dei seni venosi, vasospasmo conseguente a emorragia subaracnoidea, chirurgia cardiaca, o conseguenza immediata di traumi e cause iatrogene. Per tutti i soggetti sono stati sistematicamente rilevati i fattori di rischio vascolare tradizionali ed età-specifici ed è stata considerata l'aderenza alla terapia di prevenzione secondaria durante il follow-up.

Outcomes

Nella presente analisi sono stati inclusi tutti i pazienti che non fossero deceduti entro 30 giorni dall'esordio dei sintomi e che avessero un follow-up di almeno un anno (in assenza di recidive). È stato definito evento ricorrente qualunque evento trombotico arterioso fatale o non fatale [IS, TIA, infarto miocardico (MI) o altro evento trombotico arterioso] occorso nel follow-up. L'endpoint primario dello studio è stato definito come l'occorrenza di qualunque evento trombotico arterioso (IS, TIA, IM o altro evento trombotico arterioso), mentre l'endpoint secondario come qualunque evento trombotico 1) a livello cerebrale (IS o TIA), e 2) in altra sede (MI o altro evento trombotico arterioso).

Analisi statistica

La durata del follow-up è stata calcolata in persone-mese usando il follow-up di ciascun paziente dalla valutazione

TABELLA 3 IPSYS score per il calcolo della probabilità di ricorrenza di eventi trombotici

	HR (P-VALUE)	COEFFICIENTE- β	SCORE
Indice cumulativo dei fattori di rischio*	1,21 (0,020)	0,192	0,2
Storia di MA	1,87 (0,011)	0,626	0,6
Storia familiare di ictus	1,63 (0,003)	0,489	0,5
Anticorpi anti-fosfolipidi circolanti	2,39 (<0,001)	0,869	0,9
Interruzione terapia medica ^o	3,33 (<0,001)	1,202	1,2

Note: *valori compresi tra 0 e 0,8 (presenza/assenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo di sigaretta o ipercolesterolemia); ^ofarmaci antiaggreganti o antipertensivi

baseline fino all'evento ricorrente o alla più recente valutazione. Abbiamo calcolato un indice cumulativo (da 0 a 4) basato sul numero di fattori di rischio tradizionali (ipertensione, diabete mellito, fumo e ipercolesterolemia). L'identificazione dei predittori di ricorrenza ischemica è stata ottenuta mediante modello di analisi di Cox con calcolo degli Hazard Ratios (HRs) e dei corrispondenti intervalli di confidenza (CIs) al 95 per cento. Abbiamo quindi creato uno score specifico (IPSYS score) basato su tali predittori al fine di poter stimare il rischio di ricorrenza ischemica di ciascun soggetto, selezionando i fattori stessi mediante il metodo proposto da Tibshirani [3]. I coefficienti- β diversi da zero di ogni variabile predittiva sono stati usati per generare tale score ponderato. Per testare la validità predittiva dell'IPSYS score abbiamo utilizzato il metodo delle curve ROC (receiver operating characteristic), con calcolo dell'area sottesa dalla curva (AUC), e il metodo *c statistic*. L'IPSYS score è stato infine validato mediante cross-validation interna alla coorte, ripetuta per K=10 volte su sottogruppi distinti di numerosità pari a n=187 soggetti [4,5]. Tutte le analisi sono state condotte mediante software R (versione 3.02, R Development Core Team, 2013).

RISULTATI

La coorte IPSYS per questa analisi è risultata composta da 1.906 pazienti. Di questi, 1.867 sono stati seguiti in follow-up per un totale di 86.491 persone-mese. Il follow-up medio dei pazienti che non hanno avuto eventi ricorrenti è stato di 42,0 mesi [range inter-quartile (IQR), 54,0]. Sono stati registrati eventi ricorrenti in 163 pazienti (2,26/100 persone-anno; 86 IS, 8 MI, 67 TIA e 2 altri eventi trombotici arteriosi). L'intervallo medio tra l'evento indice e l'evento ricorrente è stato di 22,0 mesi (IQR, 27,0). Le caratteristiche di base del gruppo di studio sono riassunte nella **Tabella 1**.

Il rischio cumulativo di eventi ricorrenti è risultato pari al 3,6 per cento (95 per cento CI, 2,9–4,6 per cento) a 1 anno, all'11,5 per cento (95 CI, 9,8–3,5) a 5 anni e al 14,7 per cento (95 CI, 12,2–17,9) a 10 anni, con sostanziali differenze a seconda dello specifico sottotipo ischemico (**Figure 1 e 2**).

Selezione delle variabili per il modello predittivo di rischio

Nell'analisi multivariata sono stati individuati 5 fattori in grado di predire in modo indipendente il rischio di ricorrenza

FIGURA 1. RISCHIO CUMULATIVO (CON INTERVALLI DI CONFIDENZA AL 95%) DI ENDPOINT PRIMARIO (A), ISCHEMIA CEREBRALE (B) E INFARTO MIOCARDICO E/O ALTRO EVENTO TROMBOTICO ARTERIOSO (C)

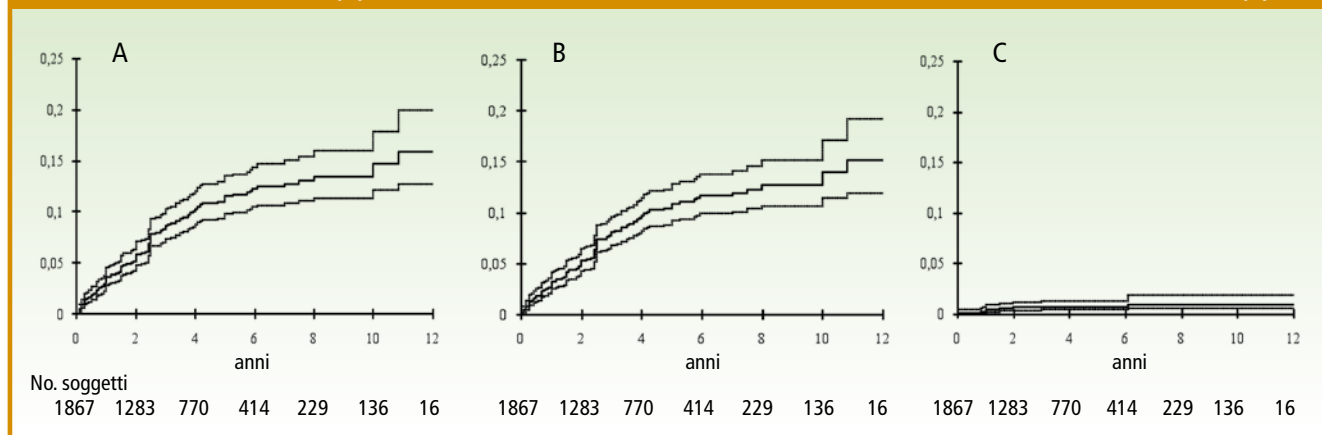
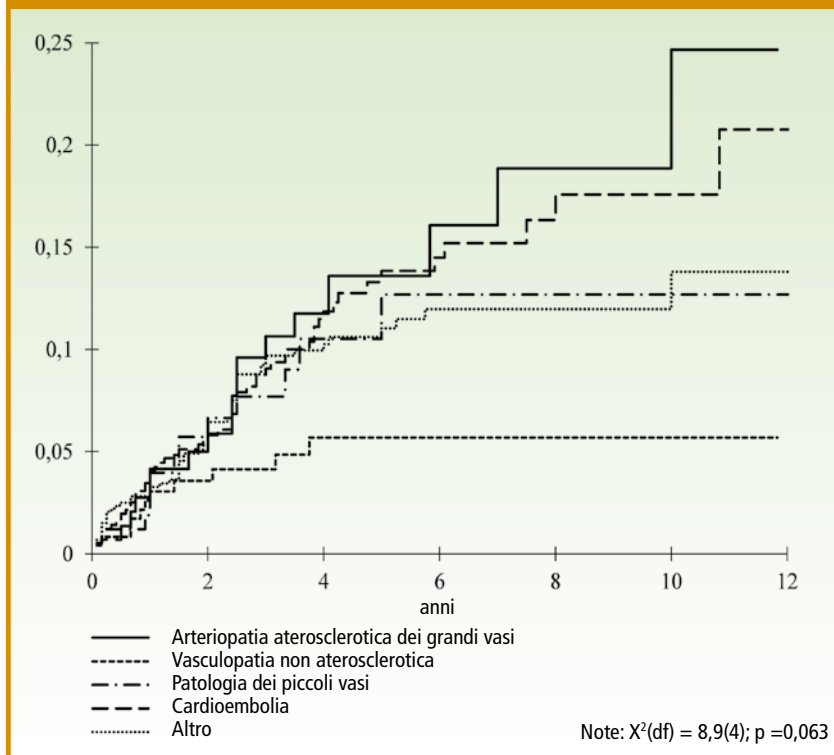


FIGURA 2. RISCHIO CUMULATIVO DI ENDPOINT PRIMARIO STRATIFICATO PER SOTTOTIPO DI ICTUS SECONDO I CRITERI TOAST [modified Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment]



in ogni momento del follow-up (endpoint primario; **Tabella 2**): una storia familiare di primo grado per ictus (HR, 1,44; 95 per cento CI, 1,02-2,04), una storia personale di emicrania con aura (MA; HR, 2,02; 95 CI, 1,21-3,36), la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (aPLs) circolanti (HR, 2,36; 95 CI, 1,45-3,82), la sospensione della terapia antiaggregante (HR, 2,92; 95 CI, 1,65-5,14) e della terapia antipertensiva (HR, 5,80; 95 CI, 1,58-21,25) durante il follow-up, mentre si è osservato un trend verso un effetto indipendente per il fumo di sigaretta (HR, 1,34; 95 CI, 0,96-1,85). L'indice cumulativo relativo ai fattori di rischio vascolari tradizionali è risultato altrettanto associato alla ricorrenza di eventi quando incluso nel modello in luogo dei singoli fattori (HR, 1,23; 95 CI, 1,04-1,45 per ogni aumento di 1 fattore di rischio). L'analisi dell'endpoint secondario "ischemia cerebrale" ha dato risultati simili, mentre il basso numero di MI e altri eventi trombotici arteriosi non ha permesso di effettuare un'analisi multivariata separata.

La tecnica "lasso" per la selezione delle variabili ha confermato come predittori indipendenti di ricorrenza la familiarità per ictus, la presenza di MA, aPL, l'interruzione di terapia antiaggregante e antipertensiva e l'indice cumulativo.

L'IPSYS score è stato creato usando 5 delle 6 variabili sopra riportate. La sospensione della terapia antipertensiva non è stata inserita nello score come variabile separata per la sua

bassa prevalenza (8 pazienti) ed è stata combinata con la variabile "interruzione della terapia". Al fine di ottenere un valore per ogni parametro dell'IPSYS score, i coefficienti- β sono stati arrotondati al più vicino decimale (**Tabella 3**). La somma degli score di ciascuna variabile è stata utilizzata per stimare lo score totale, i cui valori sono risultati compresi tra 0 e 4.

► Analisi della performance del modello

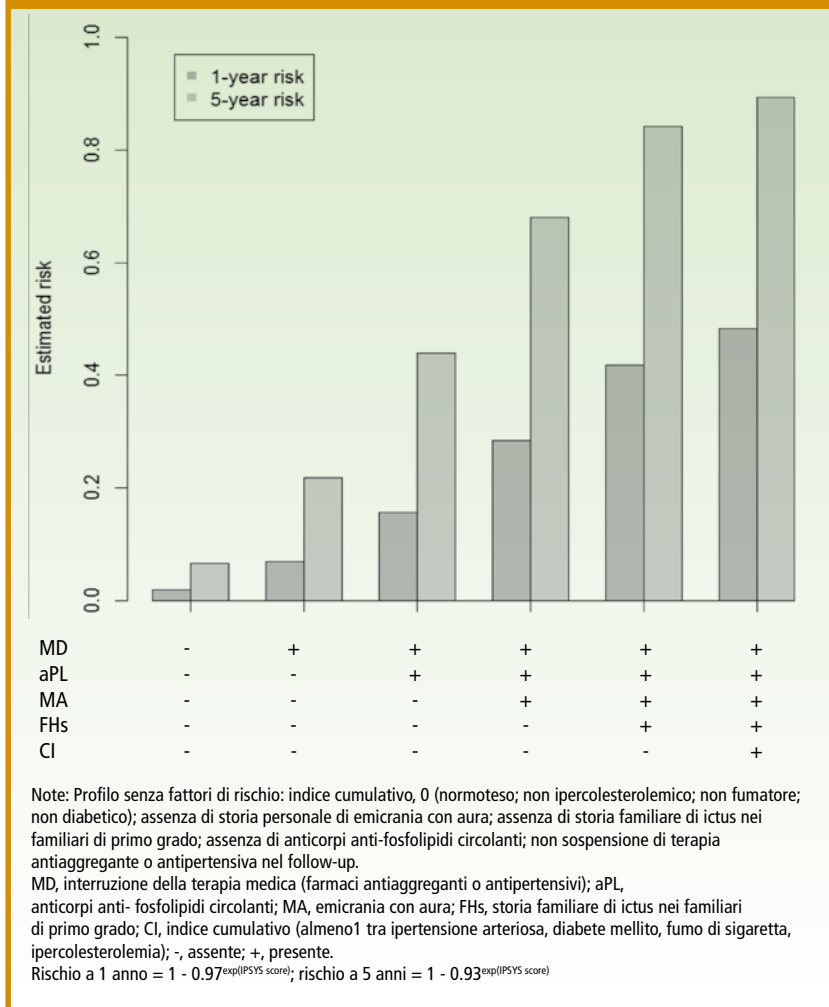
L'IPSYS score è risultato uno strumento adeguato per la valutazione del rischio di recidiva a lungo termine. In particolare, i valori di AUC sono risultati pari a 0,62 (95 per cento CI, 0,53-0,71) a 1 anno, 0,67 (95 CI, 0,62-0,72) a 5 anni, 0,66 (95 CI, 0,59-0,73) a 10 anni [AUC da 0 a 5 anni, 0,66 (95 CI, 0,61-0,71)]. L'AUC media delle 10 cross-validazioni è risultata 0,65, suggerendo che l'errore derivante dalla validazione dello score sullo stesso campione poteva essere pari all'1 per cento. La **Figura 3** contrappone il rischio stimato di ricorrenza di eventi trombotici a 1 e 5 anni in pazienti con varie combinazioni di predittori. Per ogni combinazione, il modello a 5 anni fornisce un rischio stimato che è dalle 2 alle 3 volte maggiore rispetto che quello a 1 anno. Ad esempio, il rischio a 1 anno per un paziente con MA e aPL che sospende le terapie di prevenzione secondaria è di circa il 30 per cento mentre a 5 anni di circa il 70 per cento.

DISCUSSIONE

Approssimativamente il 10 per cento dei casi di IS si verifica in un'età ≤ 45 anni [1], con un preoccupante trend in aumento negli ultimi anni [6] e conseguenze socio-economiche importanti in termini di disabilità e di anni di vita persi, il cui peso aumenta ulteriormente in caso di eventi ricorrenti. I nostri risultati indicano che i soggetti di età compresa tra i 18 e i 45 anni che sopravvivono ai primi 30 giorni dopo un IS sono esposti a un consistente rischio di ricorrenza e che tale rischio è attribuibile, almeno parzialmente, a fattori di rischio modificabili. In particolare, la presenza di un rischio cumulativo pari a circa il 15 per cento a 10 anni sottolinea la necessità di appropriate terapie di prevenzione e l'importanza di un approccio età-specifico.

Molti degli studi condotti finora sulla prognosi a lungo termine in soggetti giovani con pregresso IS non hanno permesso di condurre un'analisi sovrapponibile a quella del presente studio, a causa del modesto numero di pazienti coinvolti. IP-

FIGURA 3. RISCHIO DI RICORRENZA DI EVENTI ISCHEMICI IN SOGGETTI CON DIFFERENTI PROFILI DI RISCHIO A 1 ANNO VS 5 ANNI



di rischio vascolari tradizionali e uno spettro di cause che si avvicinano sempre di più a quello dei pazienti anziani. La differenza di età (<45 anni nel nostro studio, <50 anni nei registri finlandese e olandese) è pertanto la spiegazione più plausibile per la bassa prevalenza di fattori di rischio tradizionali nella nostra serie confrontata con le altre due, e potrebbe spiegare il differente e indipendente contributo di questi fattori nei confronti del rischio di ricorrenza. Questo potrebbe giustificare anche l'effetto di specifici fattori quali ad esempio, l'emicrania con aura [9], il cui effetto indipendente sulla ricorrenza ischemica non era stato finora riscontrato in studi longitudinali. A supporto della nostra osservazione è il recente riscontro di una maggiore prevalenza di questo sottotipo emicranico in soggetti giovani con IS e lesioni ischemiche silenti alla risonanza, nonché una maggiore tendenza a sviluppare eventi ricorrenti silenti in questi soggetti [10].

Un altro importante risultato del nostro studio, per il quale non esistono precedenti, è l'osservazione che l'interruzione delle terapie di prevenzione secondaria prescritte alla dimissione risulta essere correlata al rischio di ricorrenza a lungo termine. Nonostante i dati della letteratura in tal senso dimostrino in modo inequivocabile un aumento del rischio di recidive, di invalidità e di morte in soggetti che sospendano la terapia di prevenzione secondaria, in particolare antiaggregante piastrinica, dopo un evento indice, essi risultano viziati dalla

SYS è il più ampio studio disponibile in letteratura condotto su pazienti con IS di età compresa tra i 18 e i 45 anni ed è il primo a includere l'aderenza alla terapia di prevenzione secondaria nel modello di predizione del rischio di ricorrenza. In particolare, i due studi che hanno arruolato il maggior numero di soggetti con IS giovanile e con un follow-up esteso, condotti rispettivamente in Finlandia [7] e in Olanda [8], hanno incluso un numero totale di pazienti con IS di età inferiore ai 45 anni pari a circa un terzo rispetto a quelli inclusi nel nostro registro. Inoltre, quando si confrontano i risultati di questi studi si dovrebbero prendere in considerazione le differenze nei criteri di inclusione, nella definizione delle variabili e nelle misure di outcome, così come gli stili di vita e il background genetico della popolazione in studio, i quali possono potenzialmente contribuire a generare differenze nei risultati. Evidenze epidemiologiche hanno chiaramente indicato come, anche nei pazienti con IS giovanile, al crescere dell'età dei soggetti stessi si associ un accumulo di fattori

scarsa rappresentazione dei soggetti con ischemia cerebrale in età giovanile nei trials di prevenzione secondaria condotti negli ultimi 50 anni [11,12]. In altri termini, l'efficacia di queste terapie in età giovanile è stata scarsamente indagata e non vi è virtualmente dimostrazione attraverso studi longitudinali che l'aderenza a lungo termine a queste terapie riduca il rischio di ricorrenza di eventi in questa fascia d'età. A questo riguardo nè l'Helsinki Young Stroke Registry [7], nè lo studio FUTURE [8] sono in grado di fornire informazioni riguardo all'eventuale interruzione di tali terapie in corso di follow-up, lasciando la questione irrisolta.

I nostri dati indicano inoltre, che parte del rischio a lungo termine di eventi trombotici arteriosi dopo l'evento indice siano attribuibili ad anticorpi anti-fosfolipidi. Questo dato non è sorprendente se si considera il noto effetto protrombotico di queste molecole ed è ancora più probabile se teniamo conto della controversia relativa all'approccio terapeutico più adeguato in questi casi.

Lo score di rischio che abbiamo definito sulla base di questi fattori si configura infine, come un semplice algoritmo per la stima del rischio individuale a lungo termine in questa categoria di pazienti. Ciò può consentire di stratificare il rischio individuale e di mettere in atto strategie di prevenzione più efficaci. Inoltre, il calcolo individuale dell'IPSY score può permettere una più efficace comunicazione di quale sia il rischio a lungo termine per ciascun soggetto. È verosimile che un paziente tenda a essere più aderente alla terapia e adotti cambiamenti del proprio stile di vita sapendo che il proprio rischio di ricorrenza a 5 anni è dell'ordine, ad esempio, del 70 per cento anziché del 30 per cento.

In conclusione il nostro studio dimostra che nei pazienti con IS in età compresa tra i 18 e 45 anni, il rischio di ricorrenza di un evento trombotico arterioso si associa a fattori di rischio età-specifici il cui effetto è almeno in parte potenzialmente modificabile. Lo score di rischio che abbiamo svilup-

pato, basato sulla combinazione di questi fattori, si configura come uno strumento utile tanto in ambito clinico quanto in ambito di sanità pubblica per la stima del rischio individuale di recidiva. I nostri risultati, in particolare, enfatizzano l'importanza di estendere l'utilizzo di trattamenti per la prevenzione secondaria non solo in fase acuta e post-acuta di un ictus ischemico, ma anche a lungo termine. L'implementazione di strategie di trattamento appropriate e la modifica dello stile di vita in questa categoria di pazienti può avere un importante impatto riducendo il rischio di ricorrenza di eventi potenzialmente letali [13].



FONTI DI FINANZIAMENTO

L'Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSY) è supportato dalla Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle Malattie Cardiovascolari (ALT).

BIBLIOGRAFIA

1. Leys D, Debette S. *Epidemiology of ischemic stroke in young adults*. In, Pezzini A, Padovani A, eds. Cerebral ischemia in young adults: pathogenic and clinical perspectives. Nova Science Publishers, NY, 2009; 1-24.
2. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al, on behalf of the Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSY) Investigators. *Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke*. The Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSY). *Stroke*. 2011; 42: 17-21.
3. Tibshirani R. *The lasso method for variable selection in the Cox model*. *Stat Med*. 1997; 16: 385-395
4. Hastie T, Tibshirani RFJ. *The elements of statistical learning*. New York, NY: Springer; 2001.
5. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. *Stat Med*. 1996; 15: 361-387.
6. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. *Age at stroke*. Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79: 1781-1787.
7. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. *Recurrent of ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke*. *Ann Neurol*. 2010; 68: 661-671.
8. Rutten-Jacobs LCA, Maaijwee NAM, Arntz RM, et al. *Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study*. *Ann Neurol*. 2013; 74: 592-601.
9. Bousser MG, Welch KMA. *Relation between migraine and stroke*. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 533-42.
10. Gioia LC, Tollard E, Dubuc V, et al. *Silent ischemic lesions in young adults with first stroke are associated with recurrent stroke*. *Neurology*. 2012; 79: 1208-1214.
11. Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver JL. *Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design*. *Circulation*. 2011; 123: 2111-2119.
12. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM. *Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication?* *Neurology*. 2005; 65: 609-611.
13. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C et al, on behalf of the Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSY) Investigators. *Circulation* 2014 (in press)