

Ictus ischemico ed emorragico: epidemiologia, definizioni, classificazioni e stratificazione del rischio

Danilo Toni, Ettore Nicolini, Angela Risitano

EPIDEMIOLOGIA E DEFINIZIONI

L'ictus è definito come un deficit neurologico di insorgenza acuta, correlato alla compromissione della perfusione o in generale della circolazione cerebrale.

Questa entità nosologica comprende l'ischemia cerebrale, che rappresenta circa l'85% di tutti gli ictus¹ e le emorragie cerebrali, queste ultime suddivise in intraparenchimali, subaracnoidee, subdurali ed epidurali a seconda della localizzazione. Secondo le più recenti indagini epidemiologiche, l'ictus ha un'incidenza di 150 (140-161) nuovi casi ogni 100.000 individui,² con maggiori frequenze registrate in Asia. In Europa tale valore si aggira intorno a 94,6 e 141,3 nuovi casi, rispettivamente nel sesso femminile e maschile. Attualmente circa 80 milioni di individui nel mondo sono stati vittime di un evento cerebrovascolare acuto. L'ictus rappresenta globalmente la seconda causa di morte³ nonché la seconda causa di disabilità valutata come disability-adjusted life-years (DALYs),³ specialmente nella popolazione anziana. In Italia nel 2016 sono stati registrati 166.000 nuovi ictus e 52.327 relativi decessi. Sebbene meno frequente di quello ischemico, l'ictus emorragico è la forma con maggiore impatto in termini di mortalità e disabilità. Dei pazienti che sopravvivono in seguito ad un ictus, il 26% non riacquista indipendenza nelle attività della vita quotidiana, il 50% soffre di una ridotta mobilità, ma anche

l'afasia e la depressione rappresentano cause importanti di disabilità post-ictus.⁴

Nei paesi occidentali, il 3-4% della spesa sanitaria è imputabile alle malattie cerebrovascolari ed il peso economico dell'ictus aumenta con la gravità della malattia. Si ritiene inoltre che tali valori siano sottostimati, in quanto non considerano ad esempio il costo dovuto alle ischemie cerebrali silenti, presenti in circa il 28% degli individui sopra i 65 anni e causa non trascurabile di declino cognitivo e disabilità funzionale.

L'incidenza dell'ictus aumenta con l'età, raddoppiando per ogni decade dopo i 55 anni; l'età media di insorgenza è intorno ai 69 anni. Sebbene l'incidenza e la mortalità in seguito ad ictus si siano globalmente ridotte negli ultimi 30 anni, dal 1990 al 2017 nei paesi industrializzati si è assistito ad un aumento del 6% dell'incidenza dell'ictus negli individui tra 15 e 49 anni di età e del 25% tra i 20 ed i 64 anni di età.

Il rischio di ictus in relazione al sesso varia a seconda dell'età, in generale l'ictus è più frequente nel sesso femminile rispetto a quello maschile, probabilmente anche in relazione alla maggiore longevità delle donne; inoltre queste ultime tendono ad avere peggiori esiti clinici. In età giovanile, in particolare prima dei 34 anni secondo i dati del Greater Cincinnati-Northern Kentucky Stroke Study, le donne presentano un rischio di ictus maggiore rispetto agli uomini, probabilmente in relazione a

1

fattori ormonali ed uso di contraccettivi. Nei soggetti di età fino a 79 anni, il rischio relativo diventa lievemente maggiore negli uomini, mentre questa differenza non si conferma negli ultraottantenni. Il rischio di recidiva di ictus è in media circa del 20% a 5 anni.

L'ictus ischemico è una patologia a genesi multifattoriale nella quale intervengono fattori sia ambientali che genetici e la cui presentazione clinica è strettamente legata al territorio vascolare interessato. L'interruzione del flusso sanguigno cerebrale ed il conseguente danno tissutale sono alla base dell'ictus ischemico. Indipendentemente dall'origine dell'occlusione arteriosa, un flusso ematico cerebrale al disotto di 10 ml/100 g/min. instaura una cascata di eventi che partendo da una disfunzione delle membrane neuronali termina nella morte neuronale attraverso meccanismi di eccitotossicità. Inizialmente nel tessuto ischemico si instaurerà un edema citotossico, derivante dalla mancata produzione di energia e dal rigonfiamento cellulare, e dopo un periodo di 6-12 ore si associa un edema vasogenico.

Gli attacchi ischemici transitori sono definiti dall'insorgenza di un deficit neurologico transitorio, espressione clinica di una sofferenza ischemica focale a livello cerebrale o del midollo spinale o della retina, senza presenza di una lesione tissutale. La prima definizione di TIA prevedeva una regressione dei sintomi entro 24 ore sebbene la maggior parte dei casi presenti sintomi per meno di un'ora. Dopo l'evidenza che circa il 30-40% dei casi diagnosticati come TIA presentavano lesioni ischemiche nelle sequenze DWI della RM encefalo, la definizione di TIA è stata modificata, richiedendo la completa assenza di lesioni tissutali acute alle neuroimmagini per la diagnosi. Si calcola che circa il 10% dei pazienti che manifestano un TIA o un ictus minore (NIHSS <6) avranno un ictus ischemico nei successivi 90 giorni dall'esordio dei sintomi, con il rischio più elevato nelle prime 24-48 ore.

L'emorragia intracerebrale rappresenta il 10-20% di tutti gli ictus e l'80% di tutte le emorragie intracraniche; si tratta dunque del

secondo più frequente tipo di ictus. Generalmente l'emorragia intraparenchimale non traumatica è la conseguenza della rottura dei piccoli vasi perforanti intraparenchimali, causata da alterazioni della pressione arteriosa sistemica o da anomalie vascolari. Differenze di incidenza si riscontrano relativamente all'etnia con valori maggiori negli asiatici (51/100.000 per anno), seguiti dai caucasici e dagli afroamericani, e la minore incidenza negli ispanici (19/100.000 per anno), sebbene uno studio americano abbia identificato un maggior rischio nella popolazione di origine afroamericana rispetto ai bianchi. L'incidenza inoltre aumenta con l'età e nel sesso maschile.

La più classica classificazione delle emorragie intraparenchimali (EI) le distingue a seconda della sede in tipiche, localizzate a livello di nuclei della base, talamo, fossa cranica posteriore e ponte, in genere correlate alla presenza di ipertensione arteriosa, ed atipiche o lobari con localizzazioni più superficiali all'interno del parenchima cerebrale. Più correttamente le emorragie intracerebrali vengono definite primitive e secondarie; le prime costituiscono l'85% di tutte le emorragie intraparenchimali e sono il risultato del danno vascolare da ipertensione arteriosa cronica o da angiopatia amiloide, mentre le emorragie secondarie sono più frequentemente provocate da sottostanti lesioni neoplastiche, malformazioni vascolari (aneurismi, malformazioni artero-venose cerebrali, fistole artero-venose durali, angiomi cavernosi), trasformazioni emorragiche di lesioni ischemiche, trombosi venose cerebrali, diatesi emorragiche sia acquisite che congenite o iatrogene (farmaci anticoagulanti, antiaggreganti, trombolitici).

Nei paesi industrializzati, grazie al miglior controllo della pressione arteriosa l'incidenza dell'emorragia intraparenchimale si è ridotta rispetto agli anni precedenti, diversamente dai paesi in via di sviluppo dove è rimasta invariata con un'incidenza rispettivamente di 10 e 22 nuovi casi ogni 100.000 individui ogni anno. Ancora oggi, l'EI comporta una mortalità del 40% ad 1 mese e del 54% ad 1 anno; di tutti

i pazienti, solo il 12-39% raggiunge l'indipendenza funzionale a lungo termine.

L'ipertensione arteriosa rimane il più importante fattore di rischio per emorragia intraparenchimale; i pazienti ipertesi hanno un rischio 3,5 volte maggiore rispetto ai normotesi di sviluppare un'emorragia cerebrale, sebbene recenti studi abbiano evidenziato come anche all'interno del range normale di valori di pressione arteriosa vi sia una relazione lineare tra aumento della pressione arteriosa sistemica e rischio. Dal punto di vista fisiopatologico, il danno cronico dell'ipertensione provocherebbe una progressiva lipoalinosi e degenerazione delle arteriole cerebrali con formazione dei cosiddetti aneurismi di Charcot-Bouchard, responsabili delle emorragie in sede tipica.

Altri fattori di rischio sono il fumo di sigaretta e l'assunzione di alcool con un rapporto lineare dose-dipendente. Esistono diverse evidenze che l'ipercolesterolemia possa rappresentare un fattore protettivo nei confronti dell'emorragia intracerebrale, tuttavia i dati in letteratura sono contrastanti e alcuni studi suggeriscono che siano più i ridotti livelli di trigliceridi a comportare un aumentato rischio di emorragia intracerebrale, sebbene il meccanismo patogenetico non sia ancora stato chiarito.

L'utilizzo di farmaci anticoagulanti antivitaminici K (AVK) aumenta da 2 a 5 volte il rischio di emorragia intraparenchimale. Le emorragie cerebrali correlate alla terapia anticoagulante sono aumentate negli ultimi anni a causa dell'uso più estensivo di questi farmaci nella popolazione anziana. Gli anticoagulanti diretti hanno dimostrato un rischio ridotto rispetto di emorragia cerebrale agli AVK. Elemento non trascurabile per il loro utilizzo è la disponibilità attuale di antidoti per questi farmaci, in particolare idarucizumab, andexanet alfa, e ciraparantag; di questi solo il primo attualmente è disponibile in caso di emorragia intracranica e andexanet è in corso di monitoraggio addizionale. Sono ad ogni modo in corso trial randomizzati sull'utilizzo di tali farmaci.

Le droghe da abuso, in particolare quelle con effetto simpaticomimetico (cocaina, eroi-

na, amfetamina, efedrina) sono associate al rischio di emorragia intracerebrale, soprattutto nei pazienti giovani.

Le emorragie lobarie nei pazienti anziani devono sempre porre il sospetto di una sottostante angiopatia amiloide, una patologia degenerativa il cui correlato istopatologico consiste nell'aumentato deposito del peptide β -amiloide e in variazioni degenerative (necrosi fibrinoide, infiltrati infiammatori cronici, formazione di microaneurismi) a livello di capillari ed arterie di piccolo-medio calibro, nella corteccia cerebrale, leptomeningi e cervelletto.

Nei soggetti anziani l'angiopatia amiloide cerebrale è responsabile di emorragie intracerebrali sporadiche, ed è correlata con la presenza dell'allele APOE ϵ 4 del gene codificante per l'apolipoproteina E localizzato nel cromosoma 19. Nei giovani adulti la patologia si manifesta all'interno di una sindrome familiare dovuta a mutazione del gene codificante per il precursore della proteina amiloide. La caratterizzazione dell'angiopatia amiloide cerebrale è di fondamentale importanza, visto l'alto tasso di recidiva di emorragia intraparenchimale e di demenza di origine vascolare⁵ ed il rischio aumentato di emorragia intracerebrale nei pazienti in terapia antitrombotica. I criteri modificati di Boston, basati sull'identificazione alla RM encefalo di elementi caratteristici dell'Angiopatia amiloide cerebrale posseggono un'alta sensibilità e specificità, ma la diagnosi di certezza deriva esclusivamente dal reperto istopatologico.

CLASSIFICAZIONI DELL'ICTUS ISCHEMICO

L'identificazione dell'eziologia dell'ictus ischemico è fondamentale sia per determinare la prognosi che la terapia di prevenzione secondaria più corretta.

Da un punto di vista eziologico i tipi di ictus più frequenti sono cardioembolico (29%), aterotrombotico (16%), lacunare (16%) e criptogenico (36%) a cui si aggiungono altre condizioni più rare (6%).

La trattazione delle cause di ictus nel gio-

vane adulto va oltre gli obiettivi di questo capitolo per il cui approfondimento si rimanda a testi specifici.

La necessità di una differenziazione eziologica dell'ictus ha spinto i ricercatori a ideare sistemi classificativi che fossero il più possibile affidabili e riproducibili, con l'obiettivo di ridurre al minimo la percentuale di casi classificati come criptogenici. La categorizzazione dell'ictus può avvenire secondo due modalità: fenotipica, derivante dai risultati dei test diagnostici, nella quale per ogni eziologia si assegna un grado di probabilità e tra tutte si determina la causa più probabile (rientrano in questo tipo le classificazioni ASCO, ASCOD e CCS); causativa, in cui si assegna al paziente un'unica categoria eziologica in base ai dati clinici, diagnostici ed epidemiologici.

Dalla sua pubblicazione nel 1993 la classificazione eziologica ideata dai ricercatori del *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) è stata la più utilizzata nell'ambito clinico. Tale classificazione che inizialmente comprendeva 11 sottotipi è stata infine ridotta a 5 categorie: cardioembolico, da aterosclerosi dei grossi vasi, da occlusione dei piccoli vasi (lacunare), ictus da altre cause determinate e da causa non determinata. Tale classificazione ha dimostrato un'ottima affidabilità negli ictus aterotrombotici e cardioembolici, e bassa nei lacunari e nei criptogenici. Per quanto riguarda i lacunari, questi vengono definiti da un limite di grandezza della lesione ischemica alle neuroimmagini, in particolare originariamente di 15 mm, successivamente aumentato a 20 mm nelle immagini RM.

Il rischio è tuttavia che piccoli infarti profondi da occlusione di un grosso vaso intracerebrale su base aterosclerotica, come riscontrato nelle popolazioni asiatiche, vengano impropriamente classificati come lacunari. Inoltre, nel gruppo di ictus da causa indeterminata venivano inclusi pazienti con due potenziali cause eziologiche e quelli con aterosclerosi documentata ma che non raggiungeva il limite del 50% di stenosi arteriosa. Inoltre, la classificazione è risultata poco adattabile agli studi di associazione genetica e quelli che consideravano nuove potenziali

cause quali la presenza di forame ovale pervio (PFO) e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Infine, tra gli ictus classificati come criptogenici in alcuni studi sono state riscontrate tra il 45% ed il 57% di fonti emboliche.

La classificazione TOAST modificata, SSS-TOAST aggiunge alla precedente 3 gradi di evidenza (evidente, probabile, possibile). Per sopperire alle criticità della classificazione TOAST originale, il limite per gli infarti lacunari è stato aumentato a 20 mm, mentre come evidenza di possibile ictus aterotrombotico sono state incluse le placche determinanti stenosi inferiori al 50%, qualora non siano presenti altre cause e vi sia storia di ictus o TIA ricorrenti nel territorio vascolare di pertinenza dell'arteria in questione. Tra le fonti ad alto rischio di embolismo cardiaco sono state aggiunte la cardiopatia ischemica cronica associata a scompenso cardiaco con bassa frazione di eiezione, presenza di valvole biologiche, flutter ed endocardite non batterica. Infine, è stata creata l'entità nosologica Ictus embolico da fonte indeterminata (ESUS), per definire quei pazienti con ictus criptogenico non lacunare nei quali l'embolismo è la causa più probabile. La classificazione CCS (*Causative Classification of Stroke system*) è una variante automatizzata del SSS-TOAST.

Le classificazioni ASCO e la successiva ASCOD, sono categorizzazioni fenotipiche che prendono il nome dai sottotipi di ictus considerati: aterosclerosi (A), malattia dei piccoli vasi (S), fonte cardioembolica (C), altre cause (O), dissezione (D). In questa classificazione non è contemplato l'ictus criptogenico e per ogni categoria vengono definiti 4 gradi di certezza. Esiste un quinto grado di certezza, il grado 9 corrispondente ad un'incompleta valutazione diagnostica. Il vantaggio deriva da una più ampia considerazione di tutti i fattori che possono avere contribuito alla genesi dell'ictus ischemico. Tuttavia ciò implica la frequente sovrapposizione delle cause, per cui, ad esempio, si calcola che l'aterosclerosi dei grossi vasi venga identificata nel 90% dei casi, cioè anche quando non è la causa dell'ictus.⁶ I sistemi classificativi dell'ictus ischemico sono indicati nella **Tabella 1.1**.

TABELLA 1.1. Principali sistemi classificativi dell'ictus ischemico.

Sistema	Tipo	Tipologia di ictus	Grado di evidenza
TOAST	Causativa	1. Aterosclerosi di grosso vaso 2. Cardioembolismo 3. Patologia dei piccoli vasi 4. Causa indeterminata <ul style="list-style-type: none"> • due o più cause • accertamenti negativi • accertamenti • incompleti 	Probabile Possibile
SSS-TOAST	Causativa	1. Aterosclerosi di grosso vaso 2. Cardioembolismo 3. Patologia dei piccoli vasi 4. Altre cause 5. Causa indeterminata <ul style="list-style-type: none"> • Non noto <ul style="list-style-type: none"> a. embolismo criptogenico b. altri criptogenici c. accertamenti incompleti • Non classificato 	Evidente Probabile Possibile
CCS	Causativa e fenotipica	Come SSS-TOAST	Come SSS-TOAST
ASCO	Fenotipica	1. Aterosclerosi di grosso vaso 3. Patologia dei piccoli vasi 2. Cardioembolismo 4. Altre cause	0: Assenza di malattia 1: Potenzialmente causale 2: Nesso causale incerto 3: Nesso causale improbabile 9. Accertamenti diagnostici insufficienti
ASCO-D	Fenotipica	1. Aterosclerosi di grosso vaso 3. Patologia dei piccoli vasi 2. Cardioembolismo 4. Altre cause 5. Dissecazione	0: Assenza di malattia 1: Potenzialmente causale 2: Nesso causale incerto 3: Nesso causale improbabile 9. Accertamenti diagnostici insufficienti

FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS ISCHEMICO

L'ictus è una patologia multifattoriale sottesa da numerosi fattori di rischio suddivisi in non modificabili, modificabili e parzialmente modificabili.

Fattori di rischio *modificabili* sono l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, la fibrillazione atriale, la dislipidemia, la presenza di stenosi carotidea, l'alcool, la sedentarietà, l'obesità, la terapia ormonale sostitutiva nelle donne in post menopausa.

Fattori di rischio *potenzialmente modificabili* sono l'abuso di droghe, i contraccettivi orali, le apnee ostruttive del sonno (OSAS), la sindrome metabolica, l'iperomocisteinemia, l'Lp(a), e l'infiammazione cronica.

Fattori di rischio *non modificabili* sono l'età, il sesso, l'etnia, il basso peso alla nascita e fattori genetici (sia mono che poligenici).

Il gruppo INTERSTROKE ha analizzato i dati di uno studio caso controllo internazionale, svolto in 32 paesi, e ha selezionato 10 fattori di rischio modificabili che insieme sarebbero determinanti per il 90,7% del rischio di incorrere in ictus cerebrale (rispettivamente il 91,5% per ictus ischemico e l'87,1% per ictus emorragico). Tali fattori sono l'ipertensione arteriosa (OR 2,98; 99% CI 2,72-3,28), la ratio Apolipoproteina(Apo) B/Apo A1 (1,84; 1,65-2,06), il rapporto vitafianchi (1,44; 1,27-1,64), fattori psicosociali (2,20; 1,78-2,72), il fumo di sigaretta (1,67; 1,49-1,87), cause cardiache (3,17; 2,68-3,75), il consumo di alcol (2,09; 1,64-2,67

per alto consumo o *binge drinking versus* non o ex bevitore) e il diabete mellito (1,16; 1,05-1,30), mentre l'attività fisica regolare (0,60; 0,52-0,70) e la dieta, tramite l'applicazione del *modified Alternative Healthy Eating Index* (mAHEI) (0,60; 0,53-0,67), hanno un ruolo protettivo. L'ipertensione è maggiormente associata con l'emorragia cerebrale, rispetto all'ictus ischemico, mentre il fumo, il diabete, i livelli di apolipoproteine e cause cardiogene sono più associati con ictus ischemico.

L'ipertensione arteriosa è il più frequente fattore di rischio modificabile di ictus; una marcata variabilità dei valori di pressione sistolica aumenta di 6 volte il rischio di ictus (ASCOT-BPLA) e nello studio INTER-STROKE la percentuale di ictus attribuibili all'ipertensione era del 54%. Lo studio SPRINT ha evidenziato come una riduzione intensiva dei valori pressori al di sotto di 120/80 mmHg riduca sensibilmente il rischio di ictus, ma in tale studio non erano inclusi pazienti con storia di eventi cerebrovascolari, per cui le raccomandazioni attuali indicano quale target accettabile in prevenzione secondaria valori inferiori a 140/90 mmHg, valutando comunque per questi pazienti un approccio personalizzato.⁷

Il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio indipendente per ictus e secondo i risultati del Northern Manhattan study è responsabile di circa il 20% dei decessi. Il rischio di ictus sarebbe associato alla durata del diabete e risulta aumentato anche nelle condizioni di pre-diabete.

La fibrillazione atriale (FA) è un fattore di rischio maggiore indipendente per ictus ischemico, in particolare di sottotipo cardioembolico. Negli ultimi trent'anni gli ictus correlati alla FA sono quasi triplicati. Sebbene storicamente fosse chiara la relazione tra la formazione del trombo all'interno delle camere cardiache e la sua successiva embolizzazione, evidenze recenti suggeriscono un meccanismo più complesso. Studi riguardanti il timing tra insorgenza di FA ed ictus, associazioni tra tachicardie parossistiche sopravventri-

colari, marker di disfunzione atriale senza FA ed aumentato rischio di ictus, hanno posto in evidenza la necessità di un nuovo modello che oltre alle alterazioni del ritmo cardiaco consideri le alterazioni tissutali atriali come causa del tromboembolismo cerebrale. Infatti, dalle analisi terziarie dei trial randomizzati controllati emerge un vantaggio nell'uso dell'anticoagulazione nei pazienti con ictus ischemico ed aumento del frammento amminoterminale del pro peptide natriuretico di tipo B.

Nonostante la relazione tra aumentati livelli di colesterolo ed aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari sia ben definita, questa relazione è più complessa per quanto riguarda l'ictus. Il rischio di ictus ischemico risulta direttamente correlato con i livelli di colesterolo totale ed inversamente con i livelli di HDL. Per quanto riguarda i trigliceridi, la relazione sembra dipendere dal sottotipo di ictus, mostrando una forte associazione con l'ictus aterotrombotico rispetto agli altri sottotipi.

RISK SCORE IN PREVENZIONE ED IN ACUTO

Score in prevenzione primaria

Come è noto i fattori di rischio per l'ictus tendono a presentarsi insieme nello stesso individuo e a interagire tra loro andando ad aumentare il rischio cardiovascolare in maniera moltiplicativa. Negli anni diversi gruppi hanno cercato di mettere a punto degli algoritmi basati sulla combinazione di vari fattori di rischio per la definizione del rischio globale di incorrere in ictus ed eventi vascolari maggiori, che fungessero anche da guida per il trattamento più o meno aggressivo dei fattori di rischio stessi.

Framingham Hearth Study. Il Framingham Hearth Study ha valutato il rischio di sviluppare eventi vascolari nei successivi 10 anni, studiando prospetticamente una popolazione di 8491 soggetti per 12 anni. Tramite un algoritmo differenziato per sesso è stato defini-

to il rischio di incorrere in infarto cardiaco, ictus, scompenso cardiaco e patologia vascolare periferica nei 10 anni successivi.

Diversamente dal primo algoritmo nato per stabilire il rischio di insufficienza cardiaca, quello per il rischio cardiovascolare generale ha dimostrato una buona discriminazione (*C statistic*, 0,763 negli uomini e 0,793 nelle donne). I fattori di rischio valutati erano l'età, il colesterolo totale, HDL, la pressione arteriosa sistolica, il trattamento antipertensivo, il fumo e il diabete.

Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): è lo score utilizzato dalla European Society of Cardiology e dalla European Society of Hypertension (ESC/ESH) per definire il rischio cardiovascolare in pazienti con ipertensione arteriosa, ma questo score predice solo il rischio di eventi cardiovascolari fatali, sottostimando gli eventi totali.

Genomic risk. Sebbene il controllo dei fattori di rischio modificabili abbia dato un grosso contributo alla riduzione dell'incidenza degli eventi cerebrovascolari, sempre più spazio è stato dedicato alla presenza di un rischio genomico, determinato dalla presenza o assenza di sequenze poligeniche predisponenti, e alla composizione di diversi score di rischio che contribuirebbero alla stratificazione del rischio, come già fatto per le patologie coronariche.

Gli score genomici applicati all'ictus ischemico possono spiegare la diversa incidenza di riduzione del rischio cerebrovascolare anche dopo correzione dei fattori di rischio modificabili, permettendo di selezionare un sottogruppo di pazienti da sottoporre a controllo più stringente.

Sono stati messi a punto degli score di rischio genetico, di cui uno, sfruttando i risultati dell'analisi GWAS dello studio MEGASTROKE⁸ basato sulla presenza o assenza di 90 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), e applicato ad una grande popolazione dalla UK Biobank, ha riscontrato che i pazienti con rischio elevato avevano un'incidenza di ictus del 35% in più rispetto a pazienti con

rischio basso (HR 1,35; 95% CI 1,21-1,50). Il rischio all'interno del gruppo variava a seconda del tipo di stile di vita favorevole, intermedio o sfavorevole, e rispettivamente con HR di 1,44; 1,70 e 2,30.⁹ Da notare che nello studio MEGASTROKE solo circa il 50% dei loci era associato a fattori di rischio vascolari, suggerendo meccanismi alternativi.

In particolare il meta GRS (*meta Genomic Risk Score*), ha individuato che i pazienti con punteggio superiore, e in particolare quelli stratificati oltre il 99,75 percentile, avevano un rischio di 3 volte maggiore di incorrere in ictus ischemico, rispetto al decile medio (45-55%), con HR 3,0 (95% CI 1,96-4,59).¹⁰

Rispetto agli score genomici per CAD, quelli per ictus si sono rivelati meno performanti, forse in relazione alla maggiore eterogeneità della patologia.¹⁰

Score in prevenzione secondaria

Nell'ambito della prevenzione secondaria degli eventi cerebrovascolari molta importanza è stata data al rischio di sviluppare ictus ischemico in pazienti che avessero avuto un attacco ischemico transitorio o ictus minore, vale a dire con punteggio alla scala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) ≤ 5 .

Nel 2005 è stato ideato l'ABCD score, con lo scopo di predire il rischio di ictus nei 7 giorni successivi un attacco ischemico transitorio e quindi aiutare il clinico a decidere se sottoporre il paziente ad accertamenti in regime di urgenza o ambulatoriale. In particolare i fattori valutati erano stati l'età ≥ 60 anni (1 pt), la pressione arteriosa sistolica >140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg (1pt), le caratteristiche cliniche ad esempio deficit di forza (2 pt), disturbo del linguaggio senza deficit di forza (1 pt) o altri sintomi (0 pt), durata dei sintomi ≥ 60 min. (2 pt), tra 10 min. e 59 min. (1 pt), <10 min. (0 pt). In particolare, lo studio ha rilevato che i pazienti con punteggio minore di 5 avevano lo 0,4% di rischio di ictus a 7 giorni (CI 95%, 0-1,1),

quelli con punteggio 5% il 12,1% (CI 95%; 4,2-20,0) e quelli con punteggio 6% il 31,4% (CI 95%, 16,0-46,8). Il dato relativo alla presenza di diabete assumeva valore solo se aggiunto agli altri fattori di rischio.

Successivamente lo score è stato validato in altre popolazioni ed implementato nella sua versione più conosciuta, l'ABCD₂ score, che prevede 1 pt aggiuntivo per la presenza di diabete rispetto al precedente. In pazienti con TIA a rischio moderato-alto di ictus (ABCD₂ score ≥ 4) e/o fibrillazione atriale e/o stenosi carotidea, le linee guida ISO-SPREAD suggeriscono il ricovero ospedaliero.

Era stato suggerito che l'ABCD₂ non potesse calcolare il rischio di ictus a 7 giorni in pazienti con stenosi carotidea $\geq 50\%$ e fibrillazione atriale, ma è stata dimostrata la sua capacità di identificare popolazioni ad alto rischio in cui la probabilità di riscontrare queste 2 condizioni è più alta. In particolare in uno studio solo il 28,6% dei pazienti con ABCD₂ score < 4 avevano FA, la presenza di stenosi carotidea non correlava con il punteggio ma i pazienti che avevano avuto ictus a 7 giorni avevano punteggio pari a 6.¹¹ In tale ottica lo score non riuscirebbe a individuare queste condizioni, ma una sottopopolazione di questi pazienti più a rischio di eventi cerebrovascolari.

Successive modifiche dello score sono state l'ABCD₂I (+ evidenza di infarto alle neuroimmagini), ABCD₃ (+ TIA nella settimana precedente), ABCD₃I (+ TIA nella settimana precedente e/o evidenza di infarto alle neuroimmagini e/o presenza di stenosi carotidea $\geq 50\%$), ABCDE+ (+ etiologia e/o evidenza di infarto alle neuroimmagini). L'aggiunta delle neuroimmagini ha determinato una maggiore discriminazione del rischio di recidiva nei successivi 7 giorni. Gli score e i relativi punteggi sono indicati nella **Tabella 1.II**.

Circa il 10% dei pazienti con ictus ischemico ricevono una diagnosi di fibrillazione atriale durante il ricovero, e un 11% in più la ricevono nei primi 30 giorni dall'evento ischemico. Al fine di predire la possibilità di

sviluppo di FA in pazienti con ictus criptogenetico e TIA è stato sviluppato lo score HAVOC. Tale score valuta la presenza di ipertensione (2 pt), età ≥ 75 anni (2 pt), valvulopatia (2 pt), vasculopatia periferica (1 pt), obesità (1pt), scompenso cardiaco congestizio (4 pt), arteriopatia coronarica (2 pt). Il rischio è definito basso per punteggi 0-4, medio per punteggi 5-9, alto per punteggi 10-14. I pazienti con rischio basso hanno il 2,5% di sviluppare FA nel periodo dai 30 gg successivi allo ictus, mentre quelli con rischio alto il 24,9%. Rispetto al CHA₂DS₂-VASc score, utilizzando il cut-off di 4, l'HAVOC ha dimostrato di avere più alta specificità e accuratezza. Questo score potrebbe essere utile per identificare i pazienti candidabili ad un monitoraggio prolungato del ritmo cardiaco.¹²

L'incidenza assoluta di ictus in pazienti con FA dipende anche dall'età e dalla concomitanza di altri fattori di rischio. Sono stati fatti molti sforzi per stratificare il rischio di incorrere in TIA e/o ictus e quindi guidare il trattamento di questi pazienti. A tal proposito gli score maggiormente utilizzati sono il CHADS₂ e il CHA₂DS₂-VASc score (**Tabella 1.III**).

I fattori di rischio valutati nel CHADS₂ includono la presenza di scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito e ictus e permettono di ottenere un punteggio che va da 0 a 6. L'incremento di 1 punto nella scala predice un aumento dell'incidenza di ictus dell'ordine di 1,5 (95% CI, 1,3-3,0).¹³ Nel CHA₂DS₂-VASc si aggiungono ai precedenti un'età compresa tra 65 e 74 anni, la presenza di malattia vascolare e il sesso femminile, permettendo di ottenere un punteggio che va da 0 a 9. Le linee guida sulla gestione della fibrillazione atriale suggeriscono l'utilizzo di questi score nell'algoritmo decisionale per l'inizio della terapia anticoagulante. In particolare, un punteggio ≥ 2 al CHA₂DS₂-VASc indica un alto rischio tromboembolico e quindi la necessità di sottoporre il paziente a terapia anticoagulante. Questo score infatti è stato ideato nel 2009 a