

F Ferrari^{1,2}, F Mazzacane², S Moraru², B Del Bello², S Scaranzin³, C Morandi³, M Gastaldi³, A Persico², A Cavallini²

¹Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia

²U.C. Malattie Cerebrovascolari e Stroke Unit, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

³Unità di Ricerca di Neuroimmunologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Per informazioni: federica.ferrari03@universitadipavia.it

Introduzione

Il processo infiammatorio contribuisce al peggioramento del danno ischemico causando un danno secondario ritardato. Le molecole coinvolte nell'infiammazione sono molteplici e variano nel tempo. Tuttavia, la maggior parte degli studi si sono focalizzati sul ruolo delle singole molecole infiammatorie nel determinare l'outcome dei pazienti colpiti da ictus ischemico [1]: la ricerca di pannelli di biomarcatori è pertanto necessaria [2]. Lo scopo di questo Studio, attualmente in corso, è di determinare le relazioni tra biomarcatori sierici di infiammazione, il deficit neurologico (NIHSS) alla dimissione, e l'outcome funzionale (mRS) a 3 mesi.

Metodi

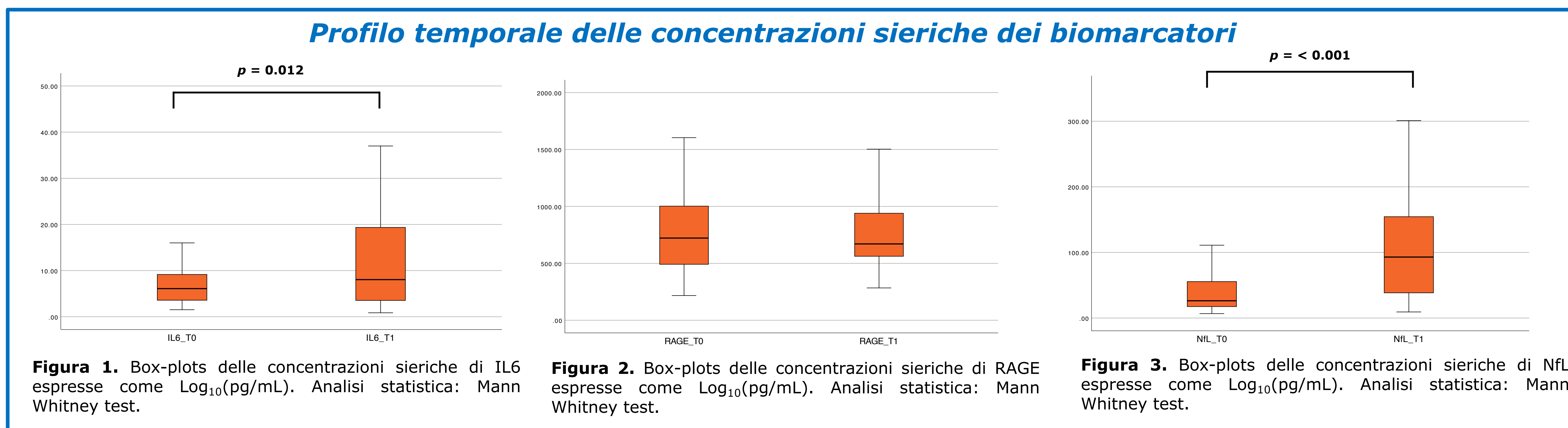
Questo Studio osservazionale longitudinale prospettico considera pazienti con età >18 anni, esordio <24h, NIHSS>1, pre-stroke mRS=0-1, lesione presente alle neuroimmagini. I criteri di esclusione sono: età>80anni, TIA, altre patologie neurologiche, precedente ictus e/o trauma cranico, precedente terapia immunosoppressiva, eGFR<30ml/min, gravidanza. I biomarcatori selezionati sono: l'Interleuchina-6 (IL6) ed il recettore per i prodotti terminali di glicazione avanzata (RAGE) per l'infiammazione, i neurofilamenti a catena leggera (NfL) come espressione dell'entità del danno neuronale [3]. Le concentrazioni sieriche dei biomarcatori sono state determinate mediante ELLATM su campioni raccolti entro 24h (T0) e dopo 7±2gg (T1) dall'esordio dei sintomi.

Risultati

I pazienti inclusi nello Studio sono 54 (31 maschi, età media 61.48[±14.28]); 75.9% con ictus lieve, 16.7% moderato e 5.71% grave. Le concentrazioni mediane dei biomarcatori a T0 sono IL6=6.09pg/mL (IQR=5.79), RAGE=722pg/mL (IQR=532.00), NfL=26.30ug/mL (IQR=42.10). IL6 e NfL hanno concentrazioni maggiori a T1vsT0 (p=0.012 e p<0.001) (Figure 1-3). NfL-T0 correla positivamente con IL6-T0-T1 e RAGE-T0, NfL-T1 con IL6-T0-T1. Il punteggio NIHSS alla dimissione correla con IL6-T0-T1 e NfL-T0-T1, mentre il punteggio mRS corretto per il valore pre-stroke a 3 mesi correla con IL6-T0, NfL-T0-T1. Non sono state evidenziate correlazioni tra RAGE e le scale considerate.

Conclusioni

I risultati confermano la differente cinetica di rilascio nel sangue dei pazienti con ictus ischemico di IL6 e RAGE, i cui valori sono influenzati dall'entità del danno neuronale soprattutto per IL6. Le concentrazioni sieriche di IL6 già dopo 24h dall'ictus sono correlate sia con il deficit neurologico alla dimissione, che con l'outcome funzionale a 3 mesi, al contrario di RAGE che non si configura come marcatore prognostico. Limiti dello Studio sono le attuali ridotte dimensioni del campione, la predominanza di minor stroke tra i pazienti arruolati. Questi risultati preliminari sono parte di uno Studio più ampio mirato a identificare un pannello di biomarcatori per caratterizzare la complessità fisiopatologica e l'evoluzione clinica dei pazienti con ictus ischemico.



Correlazioni di NfL con IL6 e RAGE

		IL6 T0	RAGE T0	IL6 T1	RAGE T1
NfL T0	Spearman's R	0.380	0.410	0.605	0.195
	p-value	0.024	0.014	<0.001	0.277
NfL T1	Spearman's R	0.415	0.189	0.373	0.088
	p-value	0.016	0.291	0.009	0.553

Correlazioni con le misure di outcome

		IL6 T0	RAGE T0	NfL T0	IL6 T1	RAGE T1	NfL T1
NIHSS alla dimissione	Spearman's R	0.342	0.328	0.531	0.375	0.255	0.376
	p-value	0.047	0.058	0.001	0.009	0.080	0.008
mRS a 3 Mesi	Spearman's R	0.394	0.191	0.597	0.308	0.287	0.383
	p-value	0.038	0.331	<0.001	0.056	0.077	0.016

Bibliografia

- [1] Steliga A, Kowiański P, Czuba E, Waśkow M, Moryś J, Lietzau G. Neurovascular unit as a source of ischemic stroke biomarkers - Limitations of experimental studies and perspectives for clinical application. *Transl Stroke Res.* 2020;11:553-579.
- [2] Ferrari F, Rossi D, Ricciardi A, Morasso C, Brambilla L, Albasini S, Vanna R, Fassio C, Begenisic T, Loi M, Bossi D, Zaliani A, Alberici E, Lisi C, Morotti A, Cavallini A, Mazzacane F, Nardone A, Corsi F, Truffi M. Quantification and prospective evaluation of serum NfL and GFAP as blood-derived biomarkers of outcome in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023; 43:1601-1611.
- [3] Liu D, Chen J, Wang X, Xin J, Cao R, Liu Z. Serum Neurofilament Light Chain as a Predictive Biomarker for Ischemic Stroke Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29:104813.