SINDROM NEMIRNIH NOGU (WITTMAACK-EKBOM) »TAKO ČEST, A NEDOVOLJNO POZNAT POREMEĆAJ«

RESTLESS LEGS SYNDROME (WITTMAACK-EKBOM) »A MOST COMMON DISORDER THAT YOU NEVER HEARD OF«

DENIS ČERIMAGIĆ, JOSIP GLAVIĆ, IGOR ČUPKOVIĆ*

Deskriptori: Sindrom nemirnih nogu – dijagnoza, farmakoterapija

Sažetak. Cilj je ovog članka dati pregled znanstveno potvrđenih spoznaja o sindromu nemirnih nogu (RLS). RLS se ubraja u neurološke poremećaje pokreta i ima prevalenciju između 2–15%. Primarni su oblici često familijarni, dok su sekundarni oblici sporadični, najčešće uzrokovani nedostatkom željeza, uremijom, trudnoćom, polineuropatijom, uzimanjem određenih lijekova. Dijagnoza se temelji na međunarodnim dijagnostičkim kriterijima, a liječenje na upotrebi dopaminergika, opioida, antikonvulziva i benzodiazepina. Liječnici različitih specijalnosti susreću se s bolesnicima koji imaju RLS, ali ga zbog neobaviještenosti rijetko dijagnosticiraju. Prihvaćanje ovih spoznaja u budućnosti bi omogućilo provođenje epidemioloških studija koje bi rezultirale realnim podacima o proširenosti ove bolesti u Hrvatskoj.

Descriptors: Restless legs syndrome – diagnosis, drug therapy

Summary. The aim of this article is to provide a survey of scientifically proven knowledge about the Restless Legs Syndrome (RLS). The RLS is a neurological condition, a disorder of movement with the prevalence amounting from 2 to 15%. Primary RLS types are often familial, while the secondary RLS types are sporadic, most often caused by iron deficiency, uremia, pregnancy, polyneuropathy, the use of certain medications. The diagnosis is based on international diagnostic criteria, while the treatment is based on the use of dopaminergic agents, opioids, anticonvulsants and benzodiazepines. Doctors specialized in different clinical fields encounter patients with RLS, but they rarely diagnose it due to being uninformed. The adoption of these knowledges would ensure conducting epidemiological studies in the future, which would result in demonstrating real data on the spread of this illness within the population of Croatia.

Liječ Vjesn 2007;129:84–86

Sindrom nemirnih nogu (skr. RLS, prema engl. restless legs syndrome) ubraja se u neurološke poremećaje pokreta. Karakterizira se parestezijama i/ili disestezijama te motoričkim nemirom u nogama. Smetnje su intenzivnije u večernjim satima i mirovanju. Dva su tipa sindroma: primarni (idiopatski) i sekundarni, uzrokovan deficitom željeza, uremijom, polineuropatijom, graviditetom te uzimanjem određenih lijekova. Prvi opis sindroma potječe iz 17. stoljeća. Prevalencija RLS-a procjenjuje se na 2–15%.[1] Usprkos navedenim činjenicama, RLS je dugo vremena bio zanemaren u medicinskoj literaturi i javnosti, zbog nekoliko razloga; 1. nepostojanje dijagnostičkih kriterija (doneseni tek 1995. godine); 2. nepostojanje učinkovite terapije; 3. neinformiranost i zanemarivanje »benignih« simptoma ovog sindroma od strane liječnika i pacijenata; 4. većim dijelom nepoznata etiopatogeneza.

Rasprava

Iz povijesti

Prvi opis pacijentice sa simptomima RLS-a nalazimo u postumno objavljenom djelu Thomasa Willisa iz 1685. godine »The London practice of physick«. Godine 1861. Wittmaack opisuje »anxietas tibiarum«. Godine 1945. švedski neurolog Karl-Axel Ekbom uvodi pojam »restless legs«. Godine 1953. Nordlander opisuje učinkovitost terapije željezom kod bolesnika s RLS-om, Symonds uvodi pojam nokturalnog mioklonusa, a 25 godina kasnije Lugaresi pokazuje povezanost RLS-a s periodičkim pokretima nogu tijekom spavanja (PLMS).[1] Godine 1995. doneseni su međunarodni dijagnostički kriteriji za RLS (»International Restless Legs Study Group«).[1,2]

Epidemiologija i genetika

Prevalencija je 2–15% i raste sa starenjem.[1,3] Područje visoke prevalencije je istočna Kanada, a niske Singapur (0,1–0,6%).[1] Žene obolijevaju dvaput češće od muškaraca. 43–63% slučajeva RLS-a je familijarno. U slučajevima pozitivne obiteljske anamneze bolest se manifestira ranije (3. desetljeće života), a u slučajevima negativne anamneze kasnije (4. i 5. desetljeće života).[4] Opisani su slučajevi autosomno-dominantnog nasljeđivanja (moguće je da se gen nalazi na dugom kraku kromosoma 12)[1,5] te moguća anticipacija (ranija pojava bolesti u sljedećim generacijama).[6] 45% pacijenata sa spinocerebelarnom ataksijom tipa 3 ima RLS (moguća uloga ekspanzije CAG tripleta).[7]

Etiopatogeneza

Pogoršanje osjetnih i motoričkih simptoma u večernjim ili noćnim satima, uz dramatično poboljšanje u jutarnjim satima, upućuje na moguću ulogu cirkadijane modulacije aktivnosti neurona.[8] Povezanost s mioklonizmima ili drugim nevoljnim pokretima nogu naglašava supkortikalno ili spinalno podrijetlo dijela simptoma. Hipoteza prema kojoj je RLS posljedica poremećaja dopaminergičkog sustava (možda zbog nedostatka željeza) temelji se na: 1. povoljnome terapijskom učinku dopaminergičkih agonista; 2. neuroimaging studijama (MR mozga), koje su pokazale deficit željeza u području supstancije nigre i nukleusa rubera; 3. povezanosti s PLMS-om.[1] Na animalnim modelima utvrđen je nedostatak transportnog proteina za željezo u stanicama supstancije nigre.[9,10] Povoljan učinak ostvaren upotrebom različitih agonista opioidnih receptora upućuje na moguću ulogu ovog sustava.[1]

* **Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik** (Denis Čerimagić, dr. med.; Josip Glavić, dr. med.; Igor Čupković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Čerimagić, Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik, Roka Mišetića bb, 20 000 Dubrovnik

Primljeno 20. veljače 2006., prihvaćeno 24. studenoga 2006.

Podjela

Sindrom može biti primarni (idiopatski) i sekundarni. Oba se manifestiraju istim simptomima. Primarni oblici bolesti (60%) u trećini su slučajeva hereditarni (autosomnodominantno nasljeđivanje), obično sporo progresivni, počinju prije 45. godine života, ne pokazuju korelaciju sa serumskom razinom feritina.[1,11,12] Sekundarni oblici bolesti (40%) obično su sporadični, brzo progresivni, počinju nakon 45. godine života i često su povezani sa sniženom razinom feritina u serumu (33%). Ostali mogući uzroci sekundarnog RLS-a su polineuropatije (najčešće dijabetička), mijelopatija, diskopatija, trudnoća (druga polovica – 27%, mogući deficiti željeza, vitamina B_{12} ili folne kiseline), stanje nakon gastrektomije, uremija (17–40% bolesnika na dijalizi), terapija antidepresivima. Od komorbiditeta uz RLS najčešće se susreću Sudeckova atrofija, reumatoidni artritis (30%), Parkinsonova bolest, konverzivna neuroza, periferna vaskularna bolest, kronična opstruktivna bolest pluća, astma, depresija, fibromialgija. Čak 80% slučajeva sindroma praćeno je PLMS-om.[1,13,14] Javlja se ponajprije u NREM fazi spavanja kao dorzifleksija stopala, ekstenzija nožnog palca, fleksija koljena i kuka te dovodi do djelomičnog ili potpunog buđenja.[11]

Klinička slika

Bolesnici se obično žale na postojanje osjetnih simptoma u potkoljenicama, osobito tijekom mirovanja u ležećem ili sjedećem položaju. Smetnje su izrazitije u večernjim satima ili noću, kada se javlja osjećaj »nemira« u nogama s neizdrživom težnjom za kretanjem. Vrlo rijetko i u težim slučajevima zahvaćene su natkoljenice, ruke, trup i lice. Navedene senzacije bolesnik opisuje kao mravinjanje, tupu bol, svrbež, pritisak, težinu, hladnoću ili žarenje, nelagodu, nervozu. U literaturi nalazimo i vrlo slikovite opise tegoba, npr. Elvisove noge (aluzija na nastupe Elvisa Presleya) i »pepsi-cola u venama«. Masiranjem ili vježbanjem tegobe se djelomično smanjuju, dok je kretanje najučinkovitije.[1,11] Smetnje izazivaju nesanicu (u literaturi se pacijenti nazivaju »noćnim šetačima«),[1,15] depresiju, smanjen libido. Sindrom je često intermitentan, sa spontanim remisijama, ali i egzacerbacijama tegoba. U slučajevima kada je praćen mioklonizmima ili distoničkim pokretima nogu, obično je familijaran i autosomnodominantno nasljedan. S obzirom na tegobe pacijenti su socijalno hendikepirani te izbjegavaju duža putovanja automobilom ili zrakoplovom, odlazak u kazalište i kino.[1]

Dijagnoza

Temelji se na: 1. anamnezi (prema dijagnostičkim kriterijima); 2. kliničkom pregledu (radi razlikovanja primarnog i sekundarog oblika) koji uključuje neurološki pregled i pregled perifernih krvnih žila; 3. terapijskoj učinkovitosti dopaminergika (90% slučajeva);[16] 4. elektromioneurografskoj obradi (verificiranje ev. polineuropatije, radikulopatije, mijelopatije); 5. laboratorijskoj obradi (feritin, Hb, Fe, UIBC, TIBC, urea, kreatinin, glukoza, ev. folna kiselina, vitamin B_{12}); 6. polisomnografiji (za dokazivanje pridruženog PLMS-a i apneje pri spavanju);[1,11,15] 7. SIT (»suggested immobilization test«): kvantitativna metoda registracije mišićne aktivnosti na nogama tijekom jednosatnog mirovanja prije spavanja. Na ovaj način analiziramo motoričku komponentu sindroma. Paralelnom upotrebom skale za procjenu nelagode u nogama (»leg discomfort scale«) koju primjenjujemo svakih 5 minuta tijekom jednosatnog mirovanja, procjenjujemo osjetnu komponentu sindroma;[17] 8. aktigrafiji: registracija i kompjutorska analiza pokreta na ekstremitetima.[1,17]

Dijagnostički kriteriji

Minimalni dijagnostički kriteriji (IRLSSG – International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995.).[1,2] 1. parestezije (disestezije) u nogama uz imperativ kretanja; 2. motorički nemir; 3. pogoršanje tegoba tijekom mirovanja i smanjenje tijekom aktivnosti; 4. pogoršanje tegoba u večernjim satima i tijekom noći.

Johns Hopkins skala za procjenu težine RLS-a (JHRLSS – »The Johns Hopkins RLS severity scale«, 2001.):[18] 1. ocjena 1 za blaže oblike RLS-a koji se manifestiraju u večernjim satima i tijekom spavanja; 2. ocjena 2 za umjerene oblike RLS-a kada se simptomi javljaju nakon 18 sati; 3. ocjena 3 za teže oblike RLS-a kada se simptomi javljaju prije 18 sati.

Skala za procjenu težine RLS-a (IRLSSGRS – »International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for Severity«)[1]: sastoji se od 10 pitanja (pacijent procjenjuje nelagodu u ekstremitetima, potrebu za kretanjem, olakšanje koje donosi kretanje, poremećaj spavanja, dnevnu pospanost i umor, težinu bolesti, učestalost simptoma, težinu simptoma, utjecaj bolesti na dnevne aktivnosti i raspoloženje). Svako pitanje boduje se ocjenom od 0 do 4. Zbroj od ≤15 odgovara blažem do umjerenom obliku bolesti, a 30–40 težem obliku bolesti. Promjene zbroja od ≥10 su klinički značajne.

Diferencijalna dijagnoza

1. akatizija: karakterizira je motorički nemir (bez osjetnih senzacija), koji pacijent osjeća u cijelom tijelu, a ne samo u nogama. Tegobe su konstantne, bez promjene inteziteta. Pacijenti su na terapiji neurolepticima; 2. sindrom hiperaktivnog djeteta; 3. bolni noćni krampi u nogama (obično su unilateralni); 4. periferna vaskularna insuficijencija (za razliku od RLS-a simptomi se pogoršavaju aktivnošću, a smanjuju mirovanjem).[1,11,14]

Terapija

Farmakološko liječenje

Prvi terapijski izbor su dopaminergički prekursori: 1. levodopa/karbiodopa[1,19,20,21] ili levodopa/benzerazid [22–24] u dozi od 25/100 do 100/400 mg uvečer jedan sat prije pojave simptoma. Eventualno se može primijeniti i dodatna doza tijekom noći; 2. dopaminergički agonisti:[25] ponajprije se rabe neergolinski derivati, jer imaju manje nuspojava pa je moguća brža titracija. Npr. pramipeksol[26] – početna doza 0,25 mg, povisuje se za 0,25 mg svaki treći dan do postizanja terapijskog učinka, doza održavanja je 0,25 do 1,0 mg i ropinirol[27,28] 0,25 do 2,0 mg uvečer dva sata prije pojave simptoma. Od ergolinskih derivata rabe se pergolid[29] u dozi od 0,1 do 0,5 mg i kabergolin[30,31] 1 do 4 mg. U oba slučaja vrijedi pravilo »low and slow«.

Moguće je primijeniti i kombiniranu terapiju (npr. levodopu i agonist ili dopaminergik i benzodiazepin). U slučaju nuspojava (ponajprije gastrointestinalnih) preporučuje se upotreba perifernoga dopaminergičkog antagonista domperidona. Mnogo češće kod primjene levodope nego agonista dolazi do pojave »augmentacije« i jutarnjeg »rebound« fenomena. »Augmentacija« podrazumijeva pogoršanje kliničke slike, simptomi se javljaju sve ranije tijekom dana, postaju refraktorni na terapiju, a može doći i do afekcije ruku i trupa. Zahtijeva uvođenje poslijepodnevne doze lijeka. »Rebound« podrazumijeva pogoršanje simptoma tijekom druge polovice noći i ujutro te zahtjeva uvođenje dodatne noćne doze lijeka.[1]

Drugi terapijski izbor: 1. opijati su manje učinkoviti od dopaminergika. Primjenjuje se oksikodon[32] u dozi od 5 do

10 mg, kodein (15–60 mg), morfin, metadon, propoksifen (200 mg), tramadol (25–50 mg) osobito kod pacijenata s bolnim disestezijama. Uzimaju se jednokratno prije spavanja, ev. se može primijeniti dodatna doza oksikodona tijekom noći. Najčešće se rabe kao *add-on* terapija uz dopaminergike. Od mogućih nuspojava javljaju se mučnina, konstipacija, smetnje mokrenja, pogoršanje apneje tijekom spavanja, ovisnost;[1] 2. antikonvulzivi su osobito učinkoviti kod sekundarnih slučajeva RLS-a praćenih bolima (polineuropatija). Preporučuje se gabapentin[33] 300–1800 mg uvečer (oprez kod bolesnika s renalnom insuficijencijom!).

Treći terapijski izbor su benzodiazepini. Rabe se kod blažih slučajeva bolesti, praćenih nesanicom ili kod bolesnika koji ne podnose (ili je kontraindicirana) terapiju prvog i drugog izbora. Primjenjuju se klonazepam (0,5–2 mg), temazepam (15–30 mg), nitrazepam (5–10 mg), lorazepam, triazolam, diazepam (do 20 mg) prije spavanja.[1,11]

Ostale mjere farmakološkog liječenja

Peroralna terapija s 350 mg fero-sulfata i 100–200 mg vitamina C preporučuje se kod pacijenata s razinom serumskog feritina manjom od 45 do 50 µg/l. Klonidin može biti koristan kod hipertenzivnih bolesnika, a katkad se primjenuju i baklofen, magnezij (kontraindiciran kod bolesnika s renalnom insuficijencijom) i vitamin E. U liječenju depresije kod pacijenata s RLS-om prednost ima bupropion jer blokira ponovnu pohranu dopamina. Kod sekundarnih oblika RLS-a nastojimo postići poboljšanje etiološkom terapijom (regulacija šećera, korekcija deficita željeza, folne kiseline ili vitamina B_{12}, fizikalna terapija ili operacijsko liječenje kod vertebrogenih smetnji, dijaliza, transplatacija bubrega). Kod trudnica nakon porođaja obično dolazi do spontane regresije simptoma.[1]

Nefarmakološko liječenje

U blažim oblicima bolesti možemo pokušati s nefarmakološkim mjerama. Preporučuje se: izbjegavati situacije koje pogoršavaju tegobe (odlazak u kino, kazalište, letovi avionom i sl.), higijena spavanja, intelektualna zaokupljenost tijekom odmora (npr. čitanje, enigmatika), izometričke vježbe, hladne i tople kupke, vožnja kućnog bicikla, akupresura, masaža,[1] električka stimulacija dorzifleksora stopala i potkoljenica.[34] Kofein, neuroleptici, antihistaminici, antidepresivi (triciklički i SSRI), blokatori kalcijskih kanala, antiepileptici (fenitoin), antiemetici (metoklopramid), litij, alkohol, pušenje pogoršavaju simptome pa ih treba izbjegavati.[1]

Na kraju, može se reći da je istinit slogan RLS fondacije naveden u naslovu, prema kojem je RLS jedan od najrašire-nijih medicinskih problema, a ujedno i nepoznanica za većinu liječnika, koji ga zbog neinformiranosti rijetko dijagnosticiraju. Danas kad je postalo jasno da se radi o ozbiljnom javnozdravstvenom problemu bitno je upozoriti na njegove karakteristike kako bi se olakšalo dijagnosticiranje, a pacijenti adekvatno liječili i poštedjeli višegodišnjih tegoba i suvišnih pretraga.

LITERATURA

1. *Allen RP, Montplaisir J, Ulfberg J.* Restless legs. Kristianstad: Rafael bokförlag; 2002.
2. *Walters AS.* Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995;10(5):634–42.
3. *Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C.* Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. Mov Disord 2001;16(6):1159–63.
4. *Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P.* Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 1997;12(1):61–5.
5. *Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V i sur.* Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep 2000;23(5):597–602.
6. *Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH.* Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. Mov Disord 1996;11(4):389–94.
7. *Schols I, Haan J, Riess O, Amoridis G, Przuntek H.* Sleep disturbance in spinocerebellar ataxia: is the SCA3 mutation a cause of restless leg syndrome? Neurology 1998;51(6):1603–7.
8. *Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S.* Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord 1999;14(1): 102–10.
9. *Beard JL, Erikson KM, Jones BC.* Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. J Nutr 2003;133: 1174–9.
10. *Nelson C, Erikson K, Pinero DJ, Beard JL.* In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats. J Nutr 1997;127(12): 2282–8.
11. *Winkelman JW, Fogel RB.* Sleep disorders. U: Samuels MA, ur. Manual of Neurologic Therapeutics. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004, str. 107–9.
12. *Ondo W, Jankovic J.* Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. Neurology 1996;47(6):1435–41.
13. *Trenkwalder C, Walters AS, Hening W.* Periodic limb movements and restless legs syndrome. Neurol Clin 1996;14(3):629–50.
14. *Fry JM.* Sleep disorders. U: Rowland LP, ur. Merritt's neurology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000, str. 841–2.
15. *Walters AS, Hickey K, Maltzman J i sur.* A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the »Night-Walkers« survey. Neurology 1996;46(1):92–5.
16. *Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Carsten Moller J, Trenkwalder C, Oertel WH.* Validation of the »L-DOPA test« for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord 2006;21(9):1333–9.
17. *Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J.* Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. Eur Neurol 2002;48(2): 108–13.
18. *Allen RP, Earley CJ.* Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. Sleep Med 2001;2(3):239–42.
19. *von Scheele C.* Levodopa in restless legs. Lancet 1986;2(8504):426–7.
20. *Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R.* Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. Neurology 1988;38(12):1845–8.
21. *Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA.* Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. Clin Neuropharmacol 1986;9(5):456–63.
22. *Akpinar S.* Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol 1982;39(11):739.
23. *Allen RP.* Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). Sleep Med 2004;5(4):385–91.
24. *Akpinar S.* Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol 1987;10(1):69–79.
25. *Thorpy MJ.* New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. Neurology 2005;64:28–33.
26. *Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA i sur.* Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. Neurology 2006;67:1034–9.
27. *Ondo W.* Ropinirole for restless legs syndrome. Mov Disord 1999; 14(1):138–40.
28. *Saletu M, Anderer P, Saletu B i sur.* Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. Neuropsychobiology 2000;41(4):190–9.
29. *Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH.* Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. Parkinsonism Relat Disord 2000;7(1):21–5.
30. *Stiasny K, Robbecke J, Schuler P, Oertel WH.* Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline, an open clinical trial. Sleep 2000;23(3):349–54.
31. *Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R i sur.* Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome. Neurology 2006;67:1040–6.
32. *Walters AS, Wagner ML, Hening WA i sur.* Successful treatment of the idiopatic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. Sleep 1993;16(4):327–32.
33. *Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G.* Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. Neurology 2002;59(10):1573–9.
34. *Kovacevic-Ristanovic R, Cartwright RD, Lloyd S.* Nonpharmacologic treatment of periodic leg movements in sleep. Arch Phys Med Rehabil 1991;72(6):385–9.