

CONFERENZA DIDATTICA: LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

L. Ferini-Strambi • S. Marelli • M.L. Fantini • M. Manconi

Sindrome delle gambe senza riposo vista dal medico e dal paziente

Riassunto La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è una patologia caratterizzata dalla presenza di una strana sintomatologia sensitiva, che il paziente riferisce in genere come un fastidio o un vero e proprio tormento, talvolta di natura disestesico-parestesica, localizzata prevalentemente alle gambe e associata ad un'irresistibile desiderio di muovere gli arti. La sintomatologia compare tipicamente a riposo, si attenua con il movimento e si manifesta o si aggrava nelle ore serali e nella prima parte della notte, interferendo con il processo di addormentamento e generando insonnia. I soggetti affetti presentano un'intensa irrequietezza motoria, che li costringe a continui movimenti delle gambe o ad alzarsi dal letto e camminare. Il 2,5–10% della popolazione soffre di RLS, che è un disturbo cronico e tende ad aggravarsi, in frequenza e intensità, con il passare degli anni. Periodi di remissione sintomatologica sono rari ma possibili. La difficoltà da parte del paziente a descrivere i sintomi rende talvolta difficile la diagnosi. L'aspetto circadiano del disturbo e il miglioramento dei sintomi con il movimento aiutano nella diagnosi differenziale. Anche la risposta al trattamento con farmaci dopaminoagonisti è di supporto alla diagnosi di RLS. Per contro, la non risoluzione dell'insonnia (con prolungato tempo di addormentamento) dopo la somministrazione dei classici farmaci ipnotici deve sempre far sospettare la possibilità diagnostica di una RLS.

Parole chiave Sindrome delle gambe senza riposo • Diagnosi differenziale • Terapia dopaminergica

L. Ferini-Strambi (✉) • S. Marelli • M.L. Fantini • M. Manconi
Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento di Neuroscienze
Università Vita-Salute San Raffaele
Via Stamira d'Ancona 20, I-20127 Milano, Italia
e-mail: ferinistrambi.luigi@hsr.it

Introduzione

Alla fine del XVII secolo Sir T. Willis fece la prima, vivida, descrizione di quella che oggi chiamiamo sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome*, RLS) [1]. Tuttavia, la prima dettagliata descrizione clinica della sindrome è attribuita ad Ekbom, nel 1945 [2]. Nonostante queste descrizioni pionieristiche, è passato quasi mezzo secolo prima che la RLS trovasse una collocazione ben definita all'interno dei disturbi del sonno [3] e solo ora si sta arrivando ad avere trattamenti farmacologici con l'indicazione terapeutica specificamente approvata per la RLS. Questo aspetto appare strano, in rapporto ai dati epidemiologici sulla sindrome. Infatti, diversi studi condotti sia in Europa, sia nel Nord America, e basati sui criteri diagnostici standardizzati, hanno evidenziato che la RLS ha una prevalenza nella popolazione generale tra il 2,5 e il 10% [4]. Relativamente al continente asiatico, è stata rilevata una prevalenza del disturbo, nella popolazione giapponese, inferiore all'1%, ossia circa 5–10 volte più bassa di quella riscontrata nel resto del pianeta. Questo dato, che necessita di ulteriori conferme, sembra suggerire una relazione fra RLS e fattori ambientali o fattori genetici razziali. Recentemente alcuni autori hanno sostenuto che i dati epidemiologici sulla RLS sono stati "ipervalorizzati" a livello dei *mass-media* [5], grazie all'interesse dell'industria farmaceutica che ha a disposizione farmaci dopaminergici, considerati terapia di prima scelta per la sindrome. A tal proposito, occorre rilevare che i dati epidemiologici riportati prima dei criteri internazionali, e ben prima ancora dell'introduzione dei dopaminoagonisti per la RLS, erano caratterizzati da valori di prevalenza addirittura più elevati [4]. Inoltre, è stato recentemente sottolineato come non tutti i pazienti con RLS necessitano di un trattamento farmacologico: uno studio condotto su 16 202 individui di età superiore a 18 anni ha evidenziato che i soggetti che presentano sintomi della RLS almeno 2

volte/settimana e che hanno un disturbo con un impatto significativo sulla qualità della loro vita, sono il 2,7% della popolazione generale [6]. Questo dato indicherebbe i potenziali pazienti da trattare in maniera specifica.

La RLS vista dal medico

È noto che la diagnosi di RLS è sostanzialmente clinica. Sono quattro essenzialmente le caratteristiche da prendere in considerazione:

- bisogno irresistibile ed intenso di muovere le gambe, generalmente associato a sintomi sensitivi (parestesie o disestesie);
- irrequietezza ed agitazione motoria espressa con il movimento, che fornisce sollievo alla sensazione di bisogno irresistibile di muovere le gambe;
- netta accentuazione dei sintomi con il riposo;
- peggioramento serale, al momento di coricarsi e/o nelle prime ore della notte.

Il più importante strumento diagnostico è proprio un'approfondita anamnesi. Per quanto riguarda la componente sensitiva, il paziente non ha difficoltà, in genere, nel riferire la sede del disturbo ma non troverà altrettanto semplice descrivere la qualità del sintomo. La terminologia è spesso vaga: "smania", "nervosismo", "puntura di spilli", tormento, dolore, "scarica elettrica", "acqua che scorre", "compressione", "fuoco interno", "gelo interno". Queste sensazioni sono quasi sempre interne e profonde, non superficiali. L'intensità dei sintomi è variabile da paziente a paziente e, nello stesso paziente, da periodo a periodo, passando da un lieve fastidio ad un'intensa insofferenza. Talvolta i sintomi possono presentarsi con decorso oscillante nella stessa sera. Tutti questi aspetti spesso non aiutano il medico nella diagnosi di RLS. Tuttavia, è di notevole aiuto la distribuzione anatomica del sintomo; quasi sempre esso coinvolge simmetricamente gli arti inferiori e in particolare le gambe, nel segmento compreso fra il ginocchio e la caviglia. In circa un terzo dei casi, i sintomi sono a carico degli arti superiori e, più raramente, al tronco o addirittura al capo.

Questa componente sensitiva potrebbe essere assimilabile alla sintomatologia parestesico-urente che si riscontra in alcune neuropatie periferiche sensitivo-assonali, con il coinvolgimento delle fibre nervose di piccolo-medio calibro. Non a caso, le neuropatie sensitive entrano spesso in diagnosi differenziale con la RLS. La differenza importante fra le due patologie è rappresentata non tanto dall'aspetto circadiano tipico dei sintomi nella RLS (che a volte può essere presente anche nelle neuropatie), ma dallo stretto rapporto che nella RLS esiste fra componente sensitiva e componente motoria. Nella RLS i sintomi compaiono solo durante lo stato d'immobilità degli arti, si attenuano con il movimento e si accompagnano a manifestazioni motorie,

come i movimenti volontari effettuati dal paziente per ridurre la sintomatologia e i movimenti involontari periodici degli arti (*Periodic Limb Movements*, PLMs) nel sonno e nella veglia rilassata. Il desiderio di muoversi è contemporaneo alla stessa sintomatologia sensitiva e si presenta con la medesima distribuzione topografica: gli arti coinvolti dalla componente sensitiva sono gli stessi che il paziente sente il bisogno di muovere. Occorre ricordare che l'esame obiettivo neurologico e gli accertamenti neurofisiologici sono negativi nella RLS idiopatica, ma positivi nelle neuropatie periferiche. Inoltre, la sintomatologia polineuropatica non risponde ai farmaci dopamino-agonisti. Più difficile può essere la differenziazione della RLS dalla "sindrome delle gambe dolenti e dei movimenti degli alluci" (*Painful Legs and Moving Toes*, PLMT), caratterizzata da un dolore profondo agli arti inferiori associato a movimenti spontanei e pseudocontinui degli alluci [7]. Questi movimenti sono, in genere, lenti, possono essere volontariamente soppressi dal paziente solo per pochi secondi e hanno un *pattern* motorio simile a quello atetico. La PLMT è spesso secondaria a neuropatie periferiche, plesso-radiculopatie, traumi o stati infettivi.

In pazienti in trattamento cronico, anche pregresso, con farmaci neurolettici può essere difficile distinguere la RLS dalla sindrome acatisiaca. Entrambi i disturbi possono essere indotti dal trattamento prolungato con farmaci ad azione anti-dopaminergica. Elementi tipici dell'acatisia sono l'associazione con discinesie oro-buccali e l'assenza di una chiara componente circadiana. Nell'acatisia, inoltre, l'irrequietezza motoria è in genere generalizzata, non si localizza in precisi segmenti corporei e si esprime spesso con movimenti ripetitivi e stereotipati [3].

Per quanto riguarda il trattamento, tutti i farmaci che potenziano in qualche modo il sistema dopaminergico centrale si sono mostrati efficaci nel trattamento della RLS. L'effetto dei dopaminergici è rapido, notevole, ottenibile con bassi dosaggi e con minimi o nulli effetti indesiderati ed è diretto sia sui sintomi della RLS che sui PLMs. Il primo farmaco ad aver mostrato un effetto terapeutico è la L-Dopa, sia nella formulazione pronta, sia in quella a rilascio prolungato. I problemi principali che si possono incontrare durante il trattamento con L-Dopa dipendono soprattutto dalla breve emivita del farmaco. Si può osservare il *rebound*, vale a dire la ripresa dei sintomi nel cuore della notte o al mattino e il fenomeno dell'*augmentation*, cioè l'anticipazione dei sintomi durante il giorno, associata o meno ad un loro peggioramento. Altrettanto efficaci sono i dopaminergici a prevalente azione postsinaptica come la bromocriptina, cabergolina e la pergolide. Questi composti, avendo un'emivita più lunga, in genere non danno luogo né a *rebound* né ad *augmentation*, vanno però utilizzati con prudenza per il rischio di insorgenza degli effetti collaterali tipici dei farmaci di derivazione ergolinica: ipotensione, disturbi gastrointestinali, rinite occlusiva ed altri. I dopaminoago-

L. Ferini-Strambi et al.: Sindrome delle gambe senza riposo vista dal medico e dal paziente

nisti di nuova generazione, come il ropinirolo e il pramipexolo, hanno un effetto selettivo sui recettori D3 e per la loro emivita (6–8 ore), la bassa dose efficace e il loro alto indice terapeutico, sono oggi considerati i farmaci di prima scelta. La recente introduzione sul mercato di queste molecole non ha permesso ancora di valutarne il mantenimento a distanza dei benefici, ma dai pochi studi effettuati si evidenzia che il rischio di *rebound* è pressoché nullo ed il fenomeno dell'*augmentation* è minore rispetto a quella indotto dalla L-Dopa. Per quanto riguarda il dosaggio, in genere, si comincia con una bassa posologia che verrà aumentata gradualmente fino ad un soddisfacente controllo dei sintomi.

La RLS vista dal paziente

Spesso il paziente con RLS si rivolge al proprio medico non riferendo il disturbo sensitivo-motorio agli arti, ma il disturbo del sonno determinato dalla sindrome stessa. Una lunga latenza d'addormentamento (oltre 30–60 minuti) è riferita da più del 50% dei soggetti con RLS. E il paziente dovrebbe riferire al medico un'altra consueta caratteristica del proprio disturbo: l'assunzione del classico farmaco ipnotico non è in grado di determinare un miglioramento del tempo di addormentamento. Le strategie motorie attuate con una certa compulsione dal paziente nel tentativo di alleviare, perlomeno transitoriamente, il disturbo agli arti sono le più svariate e diventano quasi una sorta di rito serale. Il paziente si gira e rigira nel letto, muove gli arti inferiori effettuando continue flessioni ed estensioni degli stessi, tenta di stirarsi, di sfregare le gambe tra di loro, fino a generare movimenti a tipo "pedalamento". Quando la sintomatologia è intensa, molti pazienti sono costretti ad alzarsi e camminare in giro per casa.

L'andamento circadiano dei disturbi è, come precedentemente sottolineato, un aspetto tipico della RLS: la fascia oraria più critica è quella che va dalle 20 alle 4 e, nelle prime ore del mattino, generalmente vi è un'attenuazione dei sintomi anche nei pazienti con RLS molto grave. Il paziente è spesso meravigliato da questo improvviso miglioramento (legato ad un *pace-maker* endogeno in rapporto con la temperatura corporea e alla variazione circadiana della dopamina): riferire questo aspetto al proprio medico equivale spesso a permettere la corretta diagnosi di RLS.

La RLS può esordire a qualsiasi età, persino nella prima infanzia, ma diventa progressivamente più frequente con il passare degli anni. Come negli adulti, anche nei bambini la sintomatologia della RLS e dei PLMs include parestesie-disesesie agli arti inferiori (generalmente lievi ed intermittenti), difficoltà all'addormentamento e frequenti risvegli intrasonno. Inoltre, i bambini con RLS tipicamente presentano un tempo totale di sonno ridotto in relazione all'età.

Recenti studi suggeriscono che nei bambini con RLS siano più frequenti problemi cognitivi, comportamentali e dell'umore, in particolare il disturbo da deficit attentivo con iperattività, nonché comportamenti oppositivi [8].

Al paziente occorre spiegare che, in rari casi, si assiste ad una remissione spontanea, parziale o completa della sintomatologia. Alcuni autori hanno riscontrato la presenza di remissioni di durata superiore ad un mese nel 15% dei loro pazienti. Tuttavia, usualmente i sintomi permangono immutati o tendono a peggiorare con il trascorrere degli anni. In generale, i pazienti con una RLS sintomatica accusano un rapido peggioramento della sintomatologia, mentre quelli con una RLS idiopatica presentano un peggioramento molto più lento e sono necessari parecchi anni prima che la sintomatologia diventi quotidiana [9].

Diversi studi hanno rilevato una significativa associazione fra RLS e depressione [10]. Il dato relativo agli effetti della sindrome sulla sfera affettiva è stato confermato anche dai risultati ottenuti con la somministrazione di questionari sulla qualità di vita, come l'SF36 [11]. Da questi stessi studi emerge che l'impatto della RLS è maggiore di quello comunemente provocato da malattie quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'osteoartrite o da disturbi cardiocircolatori quali l'insufficienza cardiaca cronica congestizia, l'infarto cardiaco pregresso o l'*angina pectoris*.

Se il trattamento farmacologico deve essere ovviamente impostato dal medico, nell'ambito dei presidi non farmacologici la miglior strategia è spesso individuata dal paziente stesso, che ha imparato quelle metodiche che sono in grado di alleviargli la sintomatologia. Generalmente queste includono: attività fisica a livello degli arti, bagni caldi o freddi, attività mentali molto coinvolgenti. Tra gli alimenti che sono stati segnalati come scatenanti la RLS vanno ricordati la caffeina e l'alcool. Sono, invece, numerose le sostanze farmacologiche in grado di scatenare e/o peggiorare la RLS: i neurolettici, sia vecchi, sia di nuova generazione; gli antidepressivi triciclici e serotoninergici; la metoclopramide ed alcuni altri composti antiemetici. Il paziente deve riferire la sintomatologia agli arti inferiori che compare in concomitanza a questi trattamenti farmacologici, per aiutare il medico nella diagnosi.

Bibliografia

1. Willis T (1692) The London practice of physick. Basset, Dring, Harper and Crook. London
2. Ekbom K (1945) Restless legs: a clinical study. Acta Med Scand [Suppl]158:1–123
3. Montplaisir J, Allen R, Walters SA et al (2005) Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Elsevier-Saunders, Philadelphia, pp 839–852

4. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J et al (2006) Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 10:153–167
5. Woloshin S, Schwartz LM (2006) Giving legs to restless legs: a case study of how the media helps make people sick. *PLoS Med* 3:170–173
6. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al (2005) RLS prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 165:1286–1292
7. Spillane JD (1971) Painful legs and moving toes. *Brain* 94:541–556
8. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M et al (2005) Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep* 28:1007–1013
9. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P et al (2000) Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 55:1115–1121
10. Winkelmann J (2005) “Anxietas tibiaram”. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 252:67–71
11. Atkinson MJ (2004) Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI): findings of a consortium of national experts and the RLS Foundation. *Qual Life Res* 13:679–693