



La sindrome delle gambe senza riposo:

Un aggiornamento clinico*

Charlene E. Gamaldo, MD; Christopher J. Earley, MB, BCh, PhD

La sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome – RLS) è un disordine motosensoriale frequente e spesso disabilitante. Gli studi epidemiologici suggeriscono che la RLS è sottodiagnosticata e sottotrattata ed interessa sia i bambini che gli adulti. La diagnosi è basata soprattutto sui seguenti quattro criteri fondamentali: (1) uno stimolo a muoversi, solitamente collegato con parestesie, (2) inizio o esacerbazione dei sintomi a riposo, (3) scomparsa dei sintomi con il movimento e (4) manifestazione dei sintomi con un ritmo circadiano. Valutazioni supplementari come la polisonnografia, la sideremia e/o una valutazione neurologica possono fornire supporto alla diagnosi ed ausilio alla strategia terapeutica. Tecniche comportamentali, agenti dopaminergici, oppioidi, benzodiazepine ed antiepilettici hanno tutti valore potenziale nel trattare questo disordine. Gli agenti dopaminergici continuano ad essere il trattamento più efficace per la RLS. Tuttavia, a causa della lunga durata dei loro potenziali effetti secondari, questi agenti non dovrebbero essere considerati il solo trattamento di scelta. Infine, il programma terapeutico dovrebbe essere personalizzato per soddisfare i bisogni di ogni paziente.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 1:71-79)

Parole chiave: diagnosi; del morbo di Parkinson; sindrome delle gambe senza riposo; trattamento

Abbreviazioni: BRA = benzodiazepine receptor agonist (agonista del recettore di benzodiazepine); PD = Parkinson disease (morbo di Parkinson); PLMS = periodic limb movements in sleep (movimenti periodici degli arti nel sonno); RLS = restless legs syndrome (sindrome delle gambe senza riposo); SSRI = serotonin reuptake inhibitor (inibitore del reuptake della serotonina)

EPIDEMIOLOGIA

La sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome – RLS) è un disordine motosensoriale frequente e spesso disabilitante. Studi epidemiologici¹⁻⁴ suggeriscono che il 7-10% della popolazione generale negli Stati Uniti e nel Nord Europa ha la RLS. La prevalenza della RLS e la gravità della malattia aumentano con l'età.⁵ Soggetti che proven-

gono dalle regioni del Mediterraneo/Medio Oriente hanno una prevalenza del 3%, mentre i soggetti dell'Asia orientale hanno una prevalenza che varia tra l'1 e il 5%.⁶⁻⁸ Gli Afro-americani hanno una prevalenza significativamente inferiore rispetto ai bianchi, anche all'interno dei soggetti in emodialisi.^{9,10} L'incidenza nelle donne è due volte superiore quella dei maschi.¹¹ Una prevalenza di RLS superiore alla norma (dal 25 al 30%) è presente in pazienti con mancanza di ferro, in gravidanza e con malattie renali terminali.¹²⁻¹⁶ Parecchie alterazioni neurologiche si correlano alla RLS, compresa l'atrofia spino-cerebellare, la malattia di Charcot-Marie, la stenosi spinale, la radicolopatia lombo-sacrale e il morbo di Parkinson.¹⁷⁻²⁰

La RLS idiopatica si esprime maggiormente in alcuni nuclei familiari, suggerendo^{21,22} una base genetica per la sindrome. Differenti loci cromosomici sono stati messi in correlazione con la malattia (12q, 14q, 9p) in tre studi genetici longitudinali su nuclei

*Dal Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD.

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 20 aprile 2006; revisione accettata il 10 luglio 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Charlene E. Gamaldo, MD, Neurology and Sleep Medicine, Johns Hopkins University, Asthma and Allergy Bldg 1B75, 5501 Hopkins Bayview Circle, Baltimore, MD 21224; e-mail cgamald1@jhmi.edu

(CHEST 2006; 130:1596-1604)

familiari;²³⁻²⁵ un pattern autosomico recessivo è stato notato con il 12q in uno studio e un pattern dominante è stato dimostrato negli altri due studi. Un'importante storia familiare della RLS si correla strettamente con un'età di inizio più giovanile (< 45 anni); tuttavia, la RLS che si sviluppa in età più avanzata si associa di più con la neuropatia e con una più veloce progressione della malattia.^{5,26,27}

FISIOPATOLOGIA

La maggior parte degli studi sulla fisiopatologia si è focalizzata sul metabolismo del ferro e della dopamina. Il tasso di efficacia del 90% con la levodopa è la base primaria dell'ipotesi dopaminergica. Parecchi studi²⁸⁻³² radiografici sono stati condotti specificamente sul sistema dopaminergico, utilizzando la tomografia ad emissione di positroni, la risonanza magnetica nucleare (MRI) e la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone. Anche se i risultati non sono univoci, essi sembrano supportare un ruolo del sistema dopaminergico nigrostriato.

Anche il ruolo del ferro nella RLS è sostenuto dalla sua dimostrata efficacia terapeutica. Studi autoptici e con la MRI³³⁻³⁵ hanno dimostrato la presenza di più bassi livelli di ferro nella sostanza nigra dei pazienti con RLS. Altri studi^{36,37} hanno trovato le concentrazioni più basse di ferro e di ferritina nel liquido cerebro-spinale nei pazienti con RLS con normali depositi di ferro sierico. L'incapacità di immagazzinare il ferro nel cervello è più profonda in pazienti con inizio anticipato della RLS rispetto ai pazienti con inizio ritardato della RLS.³⁶

CLINICA

Diagnosi

Ci sono quattro criteri clinici essenziali necessari per stabilire la diagnosi di RLS (Tabella 1).³⁸

Stimolo a muoversi, solitamente collegato con parestesie: Il sintomo fondamentale della RLS è uno

Tabella 1—Le caratteristiche della RLS

Criteria essenziali
Impulso a muoversi
Inizio o riacutizzazione con il riposo
Miglioramento con il movimento
Inizio o peggioramento dei sintomi di notte
Aspetti complementari
Disturbi del sonno
Movimento periodico delle gambe
Risposta alla terapia dopaminergica
Storia familiare
Normale valutazione clinico/fisica

stimolo incontrollabile a muovere le gambe, che spesso è così forte che il paziente non può mantenere ferme le gambe. Il paziente dichiara spesso che la sensazione è difficile da descrivere. Altri caratterizzano le sensazioni usando descrizioni colorate come "sensazione di insetto strisciante", "correnti elettriche", o "coca-cola nelle vene". Nella maggior parte dei casi, la sensazione è intensa e non confortevole piuttosto che dolorosa. Il dolore, quando presente, ha solitamente caratteristiche neurologiche.³⁸ Sebbene le gambe siano primariamente coinvolte in parte od in toto, nel progredire della malattia, anche altre parti del corpo (spalle, braccia e tronco) possono essere coinvolte.³⁸

Inizio o riacutizzazioni dei sintomi a riposo: I sintomi della RLS si manifestano quando l'individuo è in una posizione comoda o di riposo. Infatti, più comodo è il paziente, più probabilmente i sintomi si verificano. Non dovrebbe, tuttavia, essere associata con una posizione specifica del corpo, che è più indicativa di rigidità del muscolo o di una eziologia circolatoria. Mentre il paziente rimane nella posizione di riposo, lo stimolo a muoversi cresce fino a che il paziente non sposta le gambe. In molti casi le gambe possono persino saltare involontariamente.³⁸

Sollievo dei sintomi con il movimento: Il miglioramento del sintomo inizia solitamente immediatamente o subito dopo l'inizio del movimento. Così, se il paziente si alza e cammina, i sintomi dovrebbero completamente andarsene. Tuttavia, se si siede o si corica, i sintomi possono ritornare. I contro stimoli quale lo strofinamento delle gambe ed i bagni caldi e freddi possono servire da alternative al movimento delle gambe.³⁸

I sintomi si manifestano con un ritmo circadiano: Nella maggior parte dei casi, i pazienti inizialmente hanno sintomi soltanto nelle ore della sera. Le ore della mattina dovrebbero rappresentare sempre "un tempo protetto" connesso con una riduzione dei sintomi. Mentre la malattia progredisce, i sintomi possono cominciare precocemente, a volte conducendo ai sintomi durante tutto il giorno. Anche per i pazienti con i sintomi nelle 24 ore, l'intensità del sintomo può ancora avere un ritmo circadiano. Questa componente connessa al momento del giorno è indipendente dalla qualità o dalla quantità del sonno nella notte precedente.³⁹

La diagnosi differenziale

Un'anamnesi completa è importante per eliminare condizioni comuni nella diagnosi differenziale. Gli individui con dolore cronico si lamentano spesso di sensazioni fastidiose e di assenza di riposo; tuttavia,

Tabella 2—Fattori di aggravamento della RLS

Nicotina
Caffeina
SSRI
Metoclopramide
Proclorperazina maleato
Antagonisti della dopamina
Difenidramina
Alcool

un ritmo circadiano è spesso assente ed il movimento non allevia completamente i sintomi. Crampi alle gambe durante la notte, che vengono alleviati con l'allungamento muscolare, possono essere facilmente differenziati dalla RLS. La acatisia ipotensiva è un raro ma documentato disordine in diagnosi differenziale con la RLS.⁴⁰ Questi pazienti hanno un fastidio alle gambe che si manifesta dopo essere stati seduti per molto tempo e che scompare con il movimento. A differenza della RLS, questa condizione è solitamente associata con specifiche posizioni del corpo, non ha un ritmo circadiano e non è associata con uno stimolo incontrollabile a muoversi. I disordini che vanno in diagnosi differenziale con la RLS possono essere esclusi tenendo in mente i criteri diagnostici e la fenomenologia lamentata dal paziente.

Un'anamnesi completa dei trattamenti assunti permette l'identificazione dei farmaci alla base delle riacutizzazioni (Tabella 2).^{5,11,41-43} Ogni farmaco con proprietà antidopaminergiche può aggravare o indurre i sintomi della RLS, compresi gli antiemetici e gli antipsicotici. Gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi triciclici sono farmaci ampiamente prescritti che possono innescare o peggiorare i sintomi della RLS. Farmaci "da banco" comunemente usati, quali i più vecchi antistaminici, possono anch'essi peggiorare frequentemente i sintomi di RLS.

Attività supplementari

Quando l'anamnesi o l'esame obiettivo rivelano una causa secondaria potenziale per la RLS, questa dovrebbe essere valutata appropriatamente. Il sospetto di una eziologia connessa a neuropatia periferica o radicolopatia deve indurre ad eseguire accertamenti che riguardano la tiroide, la glicemia a digiuno, le vitamine B12, B6, il folato ed una valutazione elettrofisiologica. Anche se la diagnosi di RLS è clinica, valutazioni supplementari possono fornire utili informazioni diagnostiche e terapeutiche.⁴⁴

Polisonnografia: I disturbi del sonno sono la ragione principale per cui i pazienti con RLS cercano aiuto medico. Quelli con una malattia grave possono dormire 4 a 5 ore per notte.²⁶ Tuttavia, i pazienti

Tabella 3—Condizioni che si associano a PLMS

Gravidanza
Disturbo comportamentale dei movimenti rapidi degli occhi durante il sonno
Narcolessia
Scompenso cardiaco congestizio
PD
Depressione
Distonia responsiva alla dopamina
Età ≥ 50 anni
Apnea durante il sonno
Insonnia
Malattia renale terminale
Neuropatia
Disordine di deficit di attenzione
SSRI

con sola RLS negano spesso sonnolenza diurna malgrado una cronica significativa mancanza di sonno. Anche se la polisonnografia non è richiesta per fare diagnosi di RLS, dovrebbe essere utilizzata per eliminare tutte le condizioni concomitanti di disturbi del sonno.

Una speciale valutazione dell'attività delle gambe del paziente può anche essere fatta con la polisonnografia. I movimenti periodici delle gambe durante il sonno (Periodic Limb Movements in Sleep-PLMS) sono movimenti ritmici o semiritmici delle gambe che sono rilevabili nel 90% dei pazienti con RLS durante il sonno. PLMS non sono presenti soltanto in pazienti con RLS ma possono anche essere osservati in altri disordini del sonno, quale la apnea durante il sonno e la narcolessia. PLMS inoltre sono associati all'assunzione di parecchi farmaci e a malattie, e sono presenti fino nel 30% degli individui di età superiore a 50 anni (Tabella 3).^{41,45-47} La presenza di PLMS non è collegata con la sonnolenza diurna né con la qualità del sonno; quindi, la loro rilevanza clinica rimane controversa.^{46,48,49} Tuttavia, i movimenti periodici delle estremità durante lo stato di veglia sono stati riconosciuti come un marker sensibile e specifico di RLS.^{50,51} La valutazione dei movimenti periodici delle gambe durante lo stato di veglia può contribuire a distinguere l'importanza della RLS in pazienti con differenti comorbilità riconducibili a disturbi del sonno.

Profilo del ferro: Un profilo del ferro compresa la ferritina e la percentuale di saturazione della transferrina dovrebbe essere richiesto a tutti i pazienti con RLS. La mancanza del ferro è stata definita come un livello di ferritina ≤ 18 µg/L o una percentuale di saturazione della transferrina ≤ 16%. I livelli di ferritina di 50 µg/L sono stati correlati con una aumentata gravità dei sintomi, una diminuita efficienza del sonno e aumentati PLMS, associati con risvegli.⁵² I livelli di ferritina possono non riflettere i veri

depositi di ferro. Pertanto, la saturazione della transferrina dovrebbe essere determinata insieme al livello di ferritina. La saturazione della transferrina è l'indicatore iniziale migliore di emocromatosi (saturazione > 50%), e casi di RLS ed emocromatosi sono stati riportati.^{53,54} Se il paziente è carente di ferro, dovrebbero anche essere indagate le possibili cause.

TRATTAMENTO

La strategia di trattamento dovrebbe essere personalizzata ed essere basata su quanto segue: (1) profilo del ferro, (2) gravità della malattia, (3) frequenza/durata dei sintomi, (4) presenza di dolore e (5) effetti collaterali dei farmaci.

Reintegrazione del ferro

La reintegrazione del ferro nei soggetti con mancanza di ferro è l'unica cura potenziale per coloro che hanno RLS. Il paziente dovrebbe ricevere 50-65 mg di ferro elementare ad ogni somministrazione. Secondo il grado della carenza, il ferro può essere somministrato da una a tre volte al dì. Per migliorare l'assorbimento, il ferro dovrebbe essere preso a stomaco vuoto con 200 mg di vitamina C. L'effetto secondario più comune è la costipazione. La percentuale di saturazione della ferritina dovrebbe essere misurata ogni 3 mesi. L'obiettivo è un livello di ferritina di 50-60 µg/L. Per evitare una riacutizzazione dell'emocromatosi, il ferro non dovrebbe essere somministrato a coloro con una saturazione > 45%.

Nel caso di un paziente con mancanza grave di

ferro (ferritina ≤ 10 µg/L) e intolleranza alla somministrazione orale del ferro, si può prendere in considerazione la somministrazione di ferro endovena. Fenomeni di anafilassi non sono stati mai segnalati con le più nuove formulazioni di ferro per somministrazione endovenosa (complesso gluconato sodico ferroso e ferro-saccarato). In generale, 100 mg di ferro somministrato endovena aumentano il livello di ferritina sierica di 10 µg/L. Infusioni da 100 a 125 mg ciascuna possono essere somministrate ad almeno 2 giorni di distanza con lo scopo di raggiungere l'obiettivo di 60 µg/L di ferritina. Le linee guida per la somministrazione sono riportate nel sito www.pdr.net/Home/Home.aspx.

Terapia comportamentale

Nei casi lievi o intermittenti, si possono prendere in considerazione tecniche comportamentali.³⁸ L'attività fisica così come quella mentale (lettura, giochi, lavoro al computer) possono migliorare i sintomi. Stimoli come i massaggi ed i bagni caldi possono anch'essi essere utili. Occorre infine interrompere, quando possibile, tutti gli altri potenziali stimoli compresi la caffeina, l'alcool, la nicotina ed i farmaci (Tabella 2).

Terapia medica

Il trattamento farmacologico della RLS comprende (Tabella 4)^{45,55-57}: (1) agenti dopaminergici, (2) oppiacei, (3) agonisti del recettore delle benzodiazepine (benzodiazepine receptor agonists – BRAs), e (4) antiepilettici.

Tabella 4—Opzioni terapeutiche per la RLS

Farmaco	Dose iniziale, mg	Dose giornaliera massima raccomandata, mg
Dopaminergici		
Levodopa/carbidopa	50	200, al momento di coricarsi
Ropinirolo	0,25	3,0, in 2-3 dosi
Pramipexole	0,125	1,5, in 2-3 dosi
Pergolide	0,025	0,5, in 2-3 dosi
Opiacei		
Metadone	2,5	20, in 2 dosi
Ossicodone	5	20-30, in 2-3 dosi
Propossifene	100-200	600, in 2-3 dosi
Idrocodone	5	20-30, in 2-3 dosi
Codeina	30	180, in 2-3 dosi
Tramadol	50	300, in 2-3 dosi
Antiepilettici		
Gabapentin	300	3600, in 3 dosi; o 1500, qd
Lamotrigina	25	200, qd
BRA		
Clonazepam	0,25	2, al momento di coricarsi
Oxazepam	10	40, al momento di coricarsi
Zaleplon	5	20, al momento di coricarsi
Zolpidem	5	20, al momento di coricarsi
Traizolam	0,125	0,5, al momento di coricarsi

Agenti dopaminergici: Gli agenti dopaminergici si non dimostrati efficaci in più del 90% dei casi in studi randomizzati e contro placebo.^{45,55} Sono stati documentati effetti nel ridurre i sintomi, nel migliorare il sonno e nel ridurre il movimenti delle gambe. Carbidopa/levodopa possono fornire un sollievo in 20 minuti. A causa della sua breve emivita (1 o 2 ore), la levodopa non fornisce un sollievo sostenuto per i soggetti con sintomi persistenti. Di conseguenza, la levodopa è raccomandata soltanto nel trattamento intermittente dei sintomi notturni o come profilassi durante periodi di sedentarietà prolungata quali i viaggi in aereo o in automobile.

Per i sintomi quotidiani, gli agonisti della dopamina (ropinirolo, pergolide e pramipexole) dovrebbero essere presi in considerazione.^{45,55-57} Il ropinirolo è stato approvato dalla FDA per il trattamento di RLS nel maggio del 2005. Tuttavia, dagli studi eseguiti^{45,55} con gli agonisti della dopamina non ci sono elementi poter affermare che l'efficacia di un farmaco sia migliore degli altri. Gli agonisti della dopamina hanno una durata di azione più lunga che la levodopa (da 6 a 16 ore). Gli agenti dovrebbero essere somministrati almeno 2 ore prima del periodo previsto di insorgenza dei sintomi. Tutti e tre gli agenti richiedono almeno 2 ore per raggiungere l'effetto massimo una volta somministrati a stomaco vuoto.

Alcuni degli effetti secondari più comuni degli agenti dopaminergici includono nausea/vomito, insonnia, allucinazioni, congestione nasale e ritenzione di liquidi. Nei pazienti con morbo di Parkinson il trattamento con agenti dopaminergici causa sonnolenza diurna nel 10-50% dei pazienti e attacchi improvvisi di sonno nel 4-9% dei pazienti.^{55,58} In pazienti con RLS la sonnolenza è invece riportata meno di frequente (20-30%).⁵⁵ Attacchi improvvisi di sonno sono stati segnalati in un solo caso di RLS.⁵⁹

Un disturbo neuropsicologico associato all'uso della levodopa, e caratterizzato da atteggiamenti di dipendenza farmacologica, è stato descritto in 15 pazienti con morbo di Parkinson.⁶⁰ Questi soggetti hanno inoltre instabilità di umore, ipersessualità e comportamenti compulsivi legati allo shopping, al gioco ed alla alimentazione notturna. Casi simili non sono stati segnalati nei pazienti con RLS, anche se in maniera aneddotica sono stati segnalati casi di pazienti con si alimentano di notte. La dose efficace nel trattamento della RLS è solitamente più bassa che nel morbo di Parkinson. In generale, i pazienti con RLS hanno un'incidenza più bassa degli eventi collaterali con questi agenti dei pazienti con morbo di Parkinson.⁵⁵

Un progressivo peggioramento dei sintomi della RLS dopo un iniziale miglioramento con i farmaci dopaminergici dovrebbe immediatamente suscitare la preoccupazione per un peggioramento della RLS.

Un aumento dei sintomi è l'effetto secondario più comune nel trattamento a lungo termine con farmaci dopaminergici.^{38,61,62} L'insorgenza dei sintomi precocemente al mattino con anche un aumento della loro intensità, sono le prime manifestazioni del peggioramento. Per esempio, un paziente inizialmente presenta soltanto i sintomi di notte che sono trattati con successo con una dose di un agente dopaminergico somministrato in tarda serata. Dopo 6-18 mesi, i sintomi possono diventare più intensi e si presentano più presto nella sera rispetto alle manifestazioni iniziali. I sintomi si possono poi anche estendere ad altre parti del corpo come le spalle, le braccia, il bacino o il tronco. L'aggiunta di più farmaco per coprire il periodo ora associato con i sintomi può inizialmente determinare dei miglioramenti. Malgrado un miglioramento immediato dei sintomi, il peggioramento tende a progredire più velocemente di ogni aumento incrementale della dose del farmaco. Infine i sintomi possono manifestarsi di continuo durante tutto il giorno. Il paziente ora non può sedersi, e tanto meno coricarsi, e riesce a dormire al massimo 3-4 ore per ogni notte.

La levodopa è stata associata con un aumento dei sintomi fino a circa l'82% di pazienti.⁶¹ Il rischio di un peggioramento è ridotto quando la levodopa è usata intermittenemente (meno di tre volte ogni settimana). Un peggioramento è stato segnalato in circa il 20-30% dei pazienti trattati con agonisti della dopamina.⁵⁵ Questi valori potrebbero essere sottovalutati in quanto gli studi dalla maggior parte dei casi hanno una durata di 4-6 settimane, mentre il peggioramento si manifesta dopo un uso cronico maggiore di 3 mesi. Inoltre, i medici dovrebbero riconoscere il peggioramento e non trattarlo con un aumento della dose. Quando un peggioramento si verifica, l'agente dopaminergico dovrebbe essere sospeso e si dovrebbero utilizzare terapie alternative. Cambiando da un agente dopaminergico ad un altro non si elimina il peggioramento. Quando l'agente dopaminergico viene sospeso, i sintomi della RLS aumentano molto, causando spesso un'insonnia di 48-72 ore. Circa 4-7 giorni dopo la sospensione del

Tabella 5—Diagnosi della RLS nei bambini

<p>Criteri essenziali</p> <p>Quattro criteri dell'adulto + la descrizione da parte del bambino con proprie parole dei disturbi alle gambe</p> <p>Oppure</p> <p>Quattro criteri dell'adulto + 2 criteri di supporto</p> <p>Criteri di supporto nei bambini</p> <p>Sonno disturbato per l'età</p> <p>Genitori o fratelli/sorelle con RLS</p> <p>Studio durante il sonno che documenta il movimento periodico degli arti (> 5/ora)</p>
--

farmaco, i sintomi dovrebbero tornare gradualmente al livello basale pretrattamento. Il paziente deve essere avvisato di questo effetto che si verifica quando il farmaco viene sospeso.

Pergolide, diversamente dal pramipexole e dal ropinirolo, è un derivato della segale cornuta e quindi comporta il rischio di induzione della fibrosi del pericardio, delle valvole cardiache e dello spazio pleurico e retro-peritoneale. Sono stati segnalati 27 casi totali: spazio pleurico (n = 10), pericardio e le valvole cardiache (n = 10), spazio retro-peritoneale (n = 5), sia lo spazio pleurico che quello retro-peritoneale (n = 1) e sia lo spazio pleurico che quello pericardico (n = 1).^{63,64} Due pazienti erano in trattamento per RLS idiopatica, il resto dei pazienti per morbo di Parkinson. La durata del trattamento variava tra 11 mesi ed 11 anni. L'età dei pazienti variava tra 42 e 83 anni, con una più alta incidenza fra gli uomini (59%). La dose quotidiana totale variava tra 1 e 8 mg/die, che è ben al di sopra della dose massima suggerita nella RLS ($\leq 0,5$ mg/die)⁵⁷ (Tabella 4). La dispnea era il sintomo lamentato più di frequente (54%); nella maggior parte dei casi, il processo è stato risolto con la sospensione del farmaco. Il pergoli-

de dovrebbe essere preso in considerazione nei casi in cui ci sono effetti secondari intensi dovuti all'uso degli altri agenti dopaminergici. I pazienti dovrebbero essere informati circa l'associazione rara fra il pergolide e la fibrosi ed essere valutati da allora in poi con l'ecocardiografia prima dell'inizio, e poi ogni 1-2 anni. Per ulteriori raccomandazioni si rimanda ad Agarwal e coll.⁶³

Oppiacei: Studi randomizzati, in doppio cieco e con placebo,⁶⁵ con gli oppiacei hanno documentato un significativo miglioramento nella gravità dei sintomi della RLS, nella qualità del sonno e nell'attività delle gambe di notte. Uno studio di lunga durata⁶⁶ ha indicato che l'efficacia degli oppiacei persiste per 15 anni con un limitato rischio di dipendenza. Tuttavia, i pazienti dovrebbero essere monitorizzati per lo sviluppo o l'aumento delle apnee.⁶⁶ Nessun peggioramento è stato segnalato con l'uso standard di narcotici, anche se l'uso di tramadol può essere associato con un peggioramento.⁵⁷ Gli oppiacei possono essere considerati quali farmaci di prima scelta nei pazienti con RLS che si presentano con una neuropatia o disestesie dolorose. Inoltre, essi possono es-

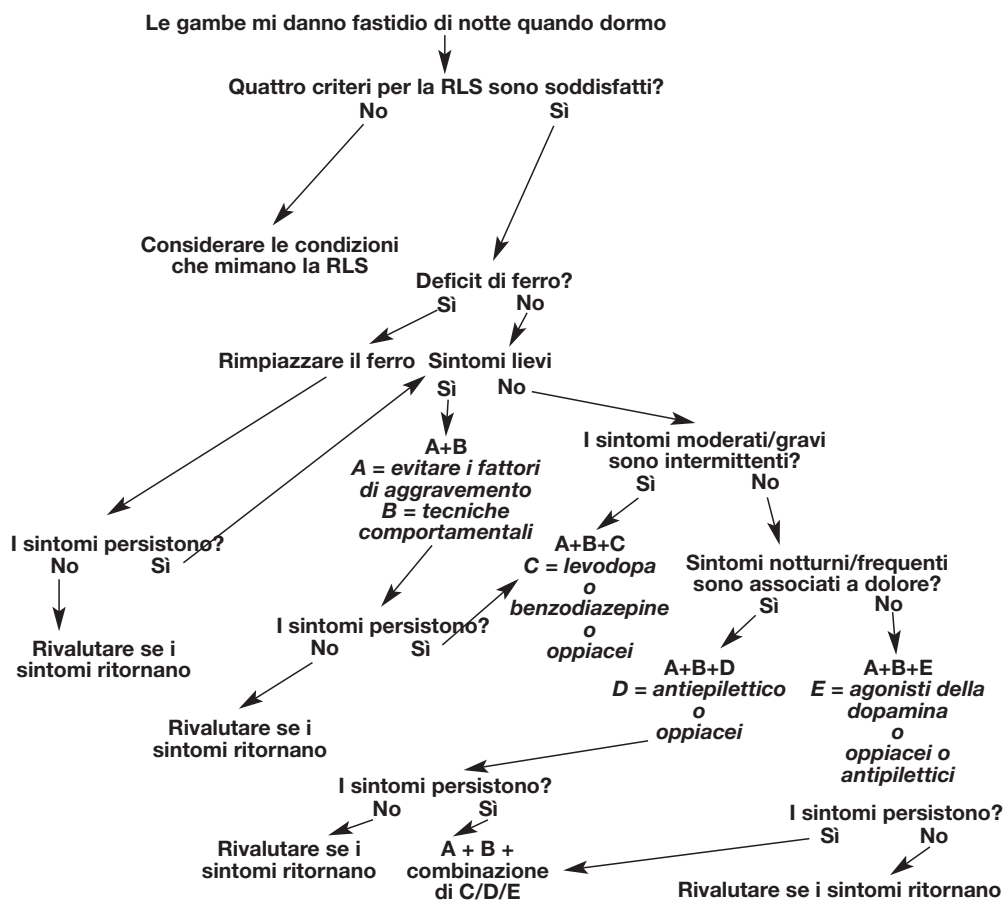


FIGURA 1. Programma di trattamento personalizzato basato sulle descrizioni e necessità del paziente. Mod = moderato.

sere utilizzati come farmaci di seconda scelta in alternativa agli agenti dopaminergici. Poiché l'idrocodone, l'ossicodone e la codeina hanno un'emivita di 4 ore, i pazienti con RLS di grado grave richiedono spesso somministrazioni frequenti e dosi elevate. Questi farmaci a breve attività possono essere utili per i sintomi intermittenti e per i sintomi notturni. I pazienti che non beneficiano dei farmaci di questa classe possono, qualche volta, avere benefici da un altro.

Se i sintomi quotidiani si estendono oltre le 8 ore e richiedono più di due somministrazioni al giorno con i prodotti codeina-correlati, si dovrebbero utilizzare gli oppiacei a lunga durata d'azione (ossicodone, metadone o fentanil). In uno studio di lunga durata, in aperto, il metadone⁶⁵ si è dimostrato efficace nel trattamento della RLS di grado grave con minima tolleranza o dipendenza. Il metadone ha un'emivita di 16-22 ore, che permette l'utilizzo di una singola dose somministrata la sera. Può anche essere amministrato due volte al giorno nei pazienti con sintomi significativi durante tutte le 24 ore.

Antiepilettici: Uno studio in doppio-cieco e crossover e tre studi in aperto,⁶⁷⁻⁷⁰ con il gabapentin hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi soggettivi, così come della PLMS e dell'architettura del sonno. Gli effetti secondari più comuni includono sonnolenza, capogiri, ritenzione di liquidi e aumento dell'appetito. Il dosaggio del gabapentin dovrebbe essere programmato per controllare i sintomi. Di conseguenza, se i sintomi si verificano soltanto di notte, allora una sola dose serale è richiesta. Se i sintomi si presentano durante il giorno, può essere richiesto un dosaggio su tre somministrazioni.

Due piccoli studi non in cieco hanno messo in evidenza i benefici sintomatici ed i miglioramenti della PLMS con la lamotrigina.^{71,72} Gli effetti collaterali della lamotrigina sono simili al gabapentin; tuttavia, c'è un elevato rischio di reazioni cutanee allergiche compresa la rara sindrome di Steven-Johnson. Di conseguenza, la lamotrigina deve essere titolata lentamente (aumentare la dose a non più di 25 mg/settimana) per ridurre questo rischio. La lamotrigina è conveniente in quanto permette una singola somministrazione giornaliera. Insieme agli oppiacei, gli agenti antiepilettici dovrebbero essere considerati quali farmaci di prima scelta in individui con coesistente neuropatia o associato dolore.⁵⁷

Agonisti dei recettori delle benzodiazepine (benzodiazepine receptor agonist – BRA): Anche se il tasso di efficacia di questi agenti non può avvicinarsi agli agenti dopaminergici o agli oppiacei, essi hanno ancora un ruolo nel trattamento della RLS in casi selezionati.⁴⁵ In pazienti con i sintomi notturni intermit-

tenti, i più nuovi BRA possono essere una valida prima scelta, poiché offrono un inizio di azione rapido con soltanto una breve durata.⁵⁷ Pertanto, un paziente può raggiungere rapidamente il sonno senza gli effetti secondari nocivi dei cambiamenti cronici nella sedazione di giorno o nel sonno.

ASPETTI PARTICOLARI: BAMBINI E RLS

Come il loro corrispettivo nell'adulto, la RLS nei bambini è frequentemente non riconosciuta. Studi^{73,74} hanno associato la RLS con alterazioni del comportamento, dell'umore, delle capacità cognitive e del sonno durante l'infanzia. Infatti, sono stati trovati collegamenti fra la mancanza di ferro nell'infanzia e la manifestazione della RLS, il disordine deficit di attenzione/iperreattività ed i movimenti periodici delle gambe.⁷⁵⁻⁷⁸ Poiché i bambini possono avere difficoltà nell'esprimere i loro problemi, i test diagnostici sono in qualche modo differenti da quelli degli adulti (Tabella 5).³⁸

Le tecniche comportamentali e miglior igiene del sonno dovrebbero essere la strategia di scelta. Nei casi più gravi, queste tecniche dovrebbero essere usate congiuntamente alla terapia medica. Le informazioni sulla terapia medica sono scarse, a parte qualche case report.⁷⁹ ed un piccolo trial⁸⁰ non in cieco, con farmaci dopaminergici. Ciò nonostante, le quattro categorie di farmaci sono state usate con sicurezza ed efficacia per trattare efficacemente altri disturbi nei bambini.⁸¹⁻⁸⁴

RIASSUNTO

La RLS è un comune disordine motosensoriale che compromette spesso la qualità di vita del paziente. Con una comprensione solida della condizione, un clinico può diagnosticare la sindrome ed offrire le opzioni utili al trattamento. Una volta che la valutazione è completa, il trattamento dovrebbe essere personalizzato per far fronte ai bisogni del paziente (Figura 1).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Hening W, Montplaisir J, Walters A, et al. Impact of restless legs syndrome (RLS) on sleep: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms and Treatment) Study in Primary Care. *Sleep* 2003; 26:A332
- 2 Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5:237-246

- 3 Hogl B, Kiechl S, Willeit J, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64:1920–1924
- 4 Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005; 6:307–312
- 5 Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:128–147
- 6 Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61:1562–1569
- 7 Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Disord* 2001; 16:577–579
- 8 Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, et al. Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 296–298
- 9 Kutner NG, Bliwise DL. Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med* 2002; 3:497–500
- 10 Dinwiddie LC. Restless legs syndrome: not just a problem for dialysis patients. *ANNA J* 1997; 24:655–662
- 11 Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164:196–202
- 12 Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10:335–341
- 13 Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:184–190
- 14 Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63:1065–1069
- 15 Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5:305–308
- 16 Manconi M, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome among pregnant women. *Sleep* 2004; 27:350; author reply 351
- 17 Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59:421–424
- 18 Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, et al. Charcot-Marie-tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:1064–1066
- 19 Schols L, Haan J, Riess O, et al. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51:1603–1607
- 20 Walters A. Restless legs syndrome and lumbosacral radiculopathy. *Sleep Res* 1996; 25:385
- 21 Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12:61–65
- 22 Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47:1435–1441
- 23 Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, et al. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126:1485–1492
- 24 Chen S, Ondo WG, Rao S, et al. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004; 74:876–885
- 25 Winkelmann J, Lichtner P, Putz B, et al. Evidence for further genetic locus heterogeneity and confirmation of RLS-1 in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006; 21:28–33
- 26 Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000; 1:11–19
- 27 Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55:1115–1121
- 28 Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52:932–937
- 29 Michaud M, Soucy JP, Chabli A, et al. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002; 249:164–170
- 30 Staedt J, Stoppe G, Kogler A, et al. Single photon emission tomography (SPET) imaging of dopamine D2 receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS). *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 99:187–193
- 31 Tribl GG, Asenbaum S, Klosch G, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2002; 59:649–650
- 32 Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57:1307–1309
- 33 Allen RP, Barker PB, Wehrli F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56:263–265
- 34 Gelman N, Gorell JM, Barker PB, et al. MR Imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. *Radiology* 1999; 210:759–767
- 35 Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62:1563–1567
- 36 Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, et al. Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med* 2006; 147:67–73
- 37 Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, et al. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005; 14:43–47
- 38 Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology; a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4:101–119
- 39 Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22:901–912
- 40 Cheshire WP Jr. Hypotensive akathisia: autonomic failure associated with leg fidgeting while sitting. *Neurology* 2000; 55:1923–1926
- 41 Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53:547–554
- 42 Phillips B, Young T, Finn L, et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:2137–2141
- 43 Tison F, Crochard A, Leger D, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT study. *Neurology* 2005; 65:239–246
- 44 Walters AS, Aldrich MA, Allen RP, et al. Towards a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10:634–642
- 45 Hening W, Allen R, Earley C, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999; 22:970–999

- 46 Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1454–1458
- 47 Exar EN, Collop NA. The association of upper airway resistance with periodic limb movements. *Sleep* 2001; 24: 188–192
- 48 Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? *Sleep Med* 2004; 5:597–600
- 49 Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, et al. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2005; 6:225–229
- 50 Michaud M, Paquet J, Lavigne G, et al. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002; 48: 108–113
- 51 Allen RP, Dean T, Earley CJ. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005; 6:429–434
- 52 Sun ER, Chen CA, Ho G, et al. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371–377
- 53 Haba-Rubio J, Staner L, Petiau C, et al. Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1009–1010
- 54 Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Baldus W. Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2002; 65:853–860
- 55 Hening WA, Allen RP, Earley CJ, et al. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27:560–583
- 56 Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:916–922
- 57 Earley CJ. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:2103–2109
- 58 Plowman BK, Boggie DT, Morreale AP, et al. Sleep attacks in patients receiving dopamine-receptor agonists. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:537–540
- 59 Bassetti C, Clavadetscher S, Gugger M, et al. Pergolide-associated 'sleep attacks' in a patient with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002; 3:275–277
- 60 Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:423–428
- 61 Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19:205–213
- 62 Garcia-Borreguero D. Augmentation: understanding a key feature of RLS. *Sleep Med* 2004; 5:5–6
- 63 Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord* 2004; 19:699–704
- 64 Tintner R, Manian P, Gauthier P, et al. Pleuropulmonary fibrosis after long-term treatment with the dopamine agonist pergolide for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62:1290–1295
- 65 Walters AS. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002; 3:301–304
- 66 Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001; 16:1105–1109
- 67 Happe S, Klosch G, Saletu B, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001; 57:1717–1719
- 68 Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59:1573–1579
- 69 Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:148–151
- 70 Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (neurontin). *Sleep* 1996; 19:224–226
- 71 Staedt J, Stoppe G, Riemann H, et al. Lamotrigine in the treatment of nocturnal myoclonus syndrome (NMS): two case reports. *J Neural Transm* 1996; 103:355–361
- 72 Youssef EA, Wagner ML, Martinez JO, et al. Pilot trial of lamotrigine in the restless legs syndrome [letter]. *Sleep Med* 2005; 6:89
- 73 Walters A. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome? A review of the literature. *Sleep Med* 2002; 3:93–98
- 74 Rajaram SS, Walters AS, England SJ, et al. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27:767–773
- 75 Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:1113–1115
- 76 Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Restless legs syndrome and serum ferritin levels in ADHD children. *Sleep* 2003; 26:A136
- 77 Konofal E, Lecendreux M, Bouvard MP, et al. High levels of nocturnal activity in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a video analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:97–103
- 78 Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56:803–807
- 79 Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, et al. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatr Neurol* 2000; 22:182–186
- 80 Konofal E, Arnulf I, Lecendreux M, et al. Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 32:350–351
- 81 Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR. Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. *Neurology* 1987; 37:190–195
- 82 Hain RD, Miser A, Devins M, et al. Strong opioids in pediatric palliative medicine. *Paediatr Drugs* 2005; 7:1–9
- 83 Nygaard T, Marsden D, Fahn S. Dop-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurol* 1991; 41:174–181
- 84 Pellock JM, Watemberg N. New antiepileptic drugs in children: present and future. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4:9–18