

Caso Clinico

Sindrome delle gambe senza riposo: caso clinico e revisione delle letterature

Restless legs syndrome: a clinical scenario and review

F. Bellavere¹, F. Bax²

¹ Casa di Cura Rizzola, S. Dona' di Piave, Dimec Università di Padova; ² Clinica Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Università di Udine

Storia clinica

Paziente di 70 anni di sesso maschile obesità 1 grado BMI 33,2 circonferenza a vita 121 cm seguito dal 2000. Alla prima visita per la malattia diabetica, 18 anni fa, era in trattamento con metformina e glibenclamide. La valutazione delle complicanze della malattia diabetica evidenziava:

1. presenza di una retinopatia non proliferante;
2. macroalbuminuria trattata con sartanici e furosemide;
3. neuropatia periferica diabetica moderata, documentata con studio elettrofisiologico degli arti inferiori con valutazione delle velocità di conduzione sensitiva del surale e dello sciatico popliteo esterno;
4. non cardiopatia ischemica (test da sforzo negativo);
5. vasculopatia carotidea (20% bilateralmente);
6. BMI 31, circonferenza vita cm 111, PAO 150/85;
7. assumeva aspirina e statine.

Dopo 1 anno sviluppava piede di Charcot senza alcuna sintomatologia, con interessamento 4-5 segmento raggio piede destro. L'intervento d'immobilizzazione del piede e poi l'uso di scarpe bloccavano l'evoluzione delle lesioni osteolitiche.

Nel 2003 si documentava infiammazione di 5 dito piede destro, trattato con antibiotici.

Drop out per circa 4 anni, si ripresentava nel 2007. Il trattamento, visti i valori alterati di glicata > a 11%, impone-

va l'utilizzo dell'insulina con schema a 4 somministrazioni die e metformina.

La sintomatologia neuropatica era assente, qualche distesestesia nel follow-up.

Nel 2013 la valutazione clinica strumentale con *Total Symptoms Score* e *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (riflessi osteotendinei, sensibilità vibratoria studiata con diapason graduato 126 V, proprocettiva valutata con monofilamento e sensibilità dolorosa con ago smusso) evidenziava un peggioramento severo sia dei sintomi (TSS = 6,66/14,66 vn < 3), che dei segni e delle sensibilità MDNS = 32/46 vn < 8).

Era presente compromissione autonoma simpato-vagale non sintomatica *Lying to standing* = 1,01 VN > 1,03; manovra di Valsalva 1,20 vn > 1,27 e *Deep Breathing* 1,07 Vn > 1,13, non ipotensione ortostatica. La valutazione quantitativa della sensibilità con Medock che valuta le piccole fibre C, sensibilità al freddo: CS e di quelle A delta, sensibilità al caldo, evidenziava un danno severo: CS 8°C (Vn 25-32°C) e WS 50°C (vn 32-40°C).

Per la presenza di sintomi iniziava ad assumere duloxetine a basso dosaggio 30 mg. Nonostante il miglioramento della sintomatologia dolorosa, il paziente si ripresentava in anticipo rispetto all'appuntamento fissato per severo nervosismo alle gambe, con necessità di muoverle soprattutto di notte o dopo brevi periodi di posizione seduta; il disturbo era definito molto fastidioso e in evoluzione preoccupante.

Corrispondenza: Francesco Bax, Clinica Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Università di Udine, piazzale Santa Maria della Misericordia 15, 33010 Udine – francesco@francescobax.it

Parole chiave: diabete, neuropatia diabetica, sindrome delle gambe senza riposo, disturbi del movimento •

Key words: diabetes, diabetic neuropathy, restless legs syndrome, movement disorders

Pervenuto il 04/07/2018 • **Accettato** il 19/07/2018

Veniva fatta diagnosi clinica, secondo i criteri del 2012, di sindrome delle gambe senza riposo (SGSR) e s'iniziava terapia con pramipexolo a un dosaggio di 0,18 mg die la sera. Dopo 1 mese il paziente tornava con lieve miglioramento, s'implementava la posologia a 0,18 mg x 2 ogni 12 ore.

Il follow-up trimestrale documentava un importante miglioramento della sintomatologia sia notturna (recupero di una discreta qualità del sonno), che diurna.

Dopo 5 anni il disturbo è ben controllato con la terapia. La sospensione o la riduzione della posologia, anche per pochi giorni, hanno riscatenato la sintomatologia clinica pregressa. Il paziente ha infine presentato sintomi di una sindrome del tunnel carpale bilaterale, confermato dallo studio elettrofisiologico, e vi è visto un peggioramento della funzionalità autonoma: delta pressorio ≥ 25 mm/hg.

Introduzione

La sindrome delle gambe senza riposo (*restless legs syndrome* o malattia di Willis-Ekbom) è un disturbo neurologico del movimento caratterizzato da sintomi motori e sensitivi. Questi includono la necessità di muovere le gambe (talora anche le braccia) associata o meno a sensazione spiacevole/disturbante agli arti inferiori che peggiora durante il riposo, durante le ore serali/notturne ed è alleviata parzialmente o totalmente dal movimento. Questa sindrome si associa frequentemente ad altri disturbi del sonno (*periodic limb movements of sleep*, PLMS, insonnia) con conseguente stanchezza diurna e peggioramento della qualità di vita. Si stima che dal 7 al 15% della popolazione mondiale si affetta da questo disturbo e il 20-40% di questi pazienti riferisce significativa compromissione della qualità di vita, ciononostante questa sindrome è spesso sottovalutata e sotto-diagnosticata. La RLS inoltre è molto frequente nei pazienti affetti da diabete (sia tipo 1, che 2) e presenta molti aspetti in comune con la neuropatia diabetica ponendo non pochi problemi nella diagnosi differenziale e nella gestione. Scopo di questa revisione è ripercorrere gli aspetti fisiopatologici, i criteri diagnostici e le attuali terapie disponibili, focalizzando l'attenzione sulle problematiche che questa patologia pone nella popolazione diabetica.

Epidemiologia

Sebbene non siano disponibili studi su larga scala, si stima che dal 7 al 15% della popolazione adulta presenta sintomi compatibili con SGSR, e il 20-40% di que-

sti pazienti riferisce significativa compromissione della qualità di vita ¹. Tipicamente la prevalenza della SGSR aumenta con l'età, ma ogni fascia della popolazione (pediatrica e anziana comprese) può presentarne i sintomi e le forme familiari tendono ad avere maggiore severità clinica ed esordio precoce. Il sesso femminile è più colpito del sesso maschile (in rapporto 2:1) e il principale fattore di rischio sembra rappresentato dalla gravidanza, infatti donne nullipare presentano lo stesso rischio degli uomini della stessa fascia di età ².

Eziopatogenesi e classificazione

La patogenesi della SGSR non è stata ancora pienamente chiarita, ma diversi fattori sono stati chiamati in causa, in particolare:

- bassi livelli di ferro nel liquido cerebro-spinale e nel siero;
- alterazione nei circuiti dopaminergici sottocorticali (riduzione dei recettori D2 a livello striatale), come dimostrato dall'efficacia dei dopaminoagonisti nella pratica clinica.

Tuttavia è a oggi difficile tracciare un'ipotesi fisiopatologica unificante queste due alterazioni ³.

La SGSR è stata storicamente suddivisa in una forma *primaria/idiopatica*, legata a fattori genetici-famigliari e in una forma *secondaria/sintomatica*, associata a patologie sistemiche [insufficienza renale cronica (IRC), anemia da carenza di ferro, diabete, malattia di Parkinson in trattamento, polineuropatie, emicrania e altre condizioni]. Recentemente questa distinzione è stata però messa in discussione (il DSM-V non distingue più tra forme primarie e secondarie ⁴), in quanto suggerisce un rapporto di causalità e non esprime la complessa interazione tra genetica e ambiente. Attualmente infatti si tende a considerare la SGSR uno spettro di patologia entro il quale si collocano da un lato le forme a preponderante componente genetico/famigliare, dall'altro lato le forme in cui la componente ambientale è il maggior determinante. Al centro si trovano le forme in cui intervengono entrambe le componenti in maniera più o meno marcata (Fig. 1).

Genetica

Recentemente sono state identificate numerose varianti genetiche con modesto effetto sul fenotipo clinico, tra tutti i geni considerati però il *MEIS1* è quello che è stato maggiormente associato – in tutte le sue varianti – ad aumentato rischio di SGSR. Il *MEIS1* appartiene alla famiglia dei fattori di trascrizione TALE che sono implicati, tra le altre funzioni, nello sviluppo e nell'omeostasi del

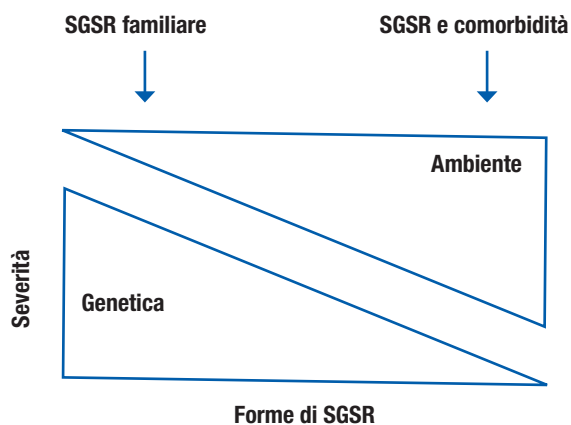


Figura 1. Spettro clinico della SGSR.

sistema nervoso centrale. In particolare esso svolge un importante ruolo nello sviluppo delle eminenze gangliolari, strutture embrionali transitorie che danno poi origine ai nuclei della base. In questo senso quindi, la SGSR può anche essere inquadrata come una patologia da alterato neurosviluppo.

Fattori ambientali

Diverse condizioni mediche possono associarsi a un'augmentata prevalenza di SGSR, ma tra tutte le condizioni esaminate solo alcune si sono dimostrate significativamente associate:

- associazione forte con SGSR = IRC (anche in fase dialitica) e condizioni di carenza marziale;

- associazione debole con SGCR = diabete [soprattutto se concomitante DPN (*peripheral diabetic neuropathy*)], malattie cardiovascolari nelle donne, neuropatie, emicrania e malattia di Parkinson (MP) trattata. A riprova del ruolo del microambiente, supplementazioni di ferro in pazienti con carenza marziale (con o senza IRC) determinano miglioramento dei sintomi e nei pazienti sottoposti a trapianto renale i sintomi scompaiono pochi giorni dopo il trapianto. Infine, la SGSR che si presenta in gravidanza tende a scomparire dopo il parto.

Diagnosi e manifestazioni cliniche

La diagnosi di SGSR viene effettuata in base a 5 criteri clinici che comprendono: la necessità di muovere la gambe (talora anche le braccia) associata o meno a sensazione spiacevole/disturbante agli arti inferiori che peggiora durante il riposo, durante le ore serali/notturne ed è alleviata parzialmente o totalmente dal movimento. Fondamentale nella diagnosi differenziale è inoltre l'esclusione di cause mediche o comportamentali che possano giustificare la necessità di muovere le gambe quali: mialgie, stasi venosa, edema degli arti inferiori, discomfort posizionale, tapping dei piedi⁵ (Tab. I).

Trattamento

Diverse classi di farmaci si sono rivelate efficaci nel controllo dei sintomi della SGSR. Di seguito vengono analizzate le principali molecole al momento disponibili in commercio con evidenza clinica di efficacia (trial randomizzati controllati). Va qui ricordato il fenomeno dell'"augmentation", ossia il peggioramento iatrogenico dei sintomi a seguito della terapia con dopaminoagonisti, che pone difficoltà non indifferenti nella gestione della

Tabella I. Criteri diagnostici (IRLSSG) - 2012.

1. Necessità di muovere le gambe, usualmente (ma non sempre) accompagnata da/con percezione di essere causata da una sensazione spiacevole nelle gambe
2. Necessità di muovere le gambe e qualsiasi tipo di concomitante sensazione spiacevole che inizia o peggiora durante periodi di riposo o inattività come stare distesi o seduti
3. Necessità di muovere le gambe e qualsiasi tipo di concomitante sensazione spiacevole che venga alleviata parzialmente o completamente dal movimento – come camminare, fare stretching – perlomeno fintanto che il movimento continua
4. La necessità di muovere le gambe e la sensazione spiacevole durante il riposo o l'inattività si presentano soltanto o sono peggiori durante la sera/la notte
5. La presenza dei sintomi sopra riportati non può essere spiegata solo come sintomo principale di un'altra condizione medica o come una condizione comportamentale (ad es.: mialgie, stasi venosa, edema delle gambe, crampi, habitualfoottapping, discomfort posizionale)

Tabella II. Differenze tre DPN e SGSR.

	SGSR	DPN
Sintomi principali	Necessità di muovere le gambe	Parestesie, dolore
Epidemiologia	Più frequente nelle donne Aumenta con l'età	F/M = 1/1 Aumenta con la durata del diabete
Decorso	Cronico-persistente, intermittente	Variabile/progressivo
Localizzazione	Gambe, talora coscia Può estendersi alle braccia o altre parti del corpo	Gambe, progressione disto-proximale
Simmetria	Unilaterale o bilaterale	Simmetrica (raramente asimmetrica)
Associazione con movimento/inattività	Sì	No
Riflesso achilleo	Presente	Può essere assente
Risposta ai dopaminoagonisti	Positiva	Assente

terapia della SGSR e il cui meccanismo biologico non è ancora stato chiarito.

Agenti dopaminergici: levodopa

Diversi trial randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia della levodopa nel trattamento della SGSR "idiopatica" e nei pazienti sottoposti a dialisi. Il rischio principale è legato al fenomeno dell'augmentation che, sebbene riportato a tutti i dosaggi, è più frequente a dosi ≥ 200 mg^{6,7}.

Dopaminoagonisti: rotigotina, ropinirolo, pramipexolo, cabergolina

Rotigotina: è stata dimostrata la sua efficacia⁸ nella formulazione transdermica alla dose di 2-3 mg, vi è però necessità di trial più lunghi per il monitoraggio delle reazioni avverse locali e per il fenomeno dell'augmentation. Ropinirolo: sette trial randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del ropinirolo alla dose media compresa tra 0,78 e 4,6 mg. Un recente studio della durata di 26 settimane ha dimostrato un'incidenza di augmentation del 4%, pertanto vi è necessità di ulteriori studi per valutare la fisiopatologia del fenomeno e ridurre i rischi⁹.

Pramipexolo: è stata dimostrata l'efficacia alle dosi di 0,25-0,50-0,75 mg¹⁰. Il profilo di rischio del farmaco è accettabile, ma anche in questo caso vi è necessità di ulteriori studi per chiarire la biologia del fenomeno dell'augmentation associato al suo utilizzo.

Cabergolina: è stata dimostrata l'efficacia della cabergolina a dosaggio di 2-3 mg. Si ricorda che il farmaco è controindicato in pazienti con storia di fibrosi cardia-

ca, polmonare e retroperitoneale. Servono ulteriori studi per il monitoraggio dell'augmentation, della fibrosi e comportamenti compulsivi associati al suo utilizzo⁷.

Alfa2-Delta ligandi: pregabalin, gabapentinencarbilm

- Pregabalin: si è dimostrato efficace al dosaggio compreso tra 150 e 450 mg/die, assunto 1-3 ore prima di andare a dormire. Gli effetti collaterali osservati sono gli stessi che si riscontrano nell'utilizzo come farmaco per il dolore neuropatico o come anti-epilettico (sonnolenza, mal di testa, capogiri). Necessità di ulteriori studi per valutare se dosi inferiori sono necessarie in pazienti con compromissione renale e per comprovare l'ipotesi della sua maggior efficacia nelle forme di SGSR in cui i pazienti descrivono il discomfort alle gambe come doloroso¹⁰.
- Gabapentin: si è dimostrato efficace al dosaggio di 800 mg (200 mg nei pazienti in emodialisi, essendo a eliminazione renale). Gli effetti collaterali sono abbastanza comuni nei pazienti anziani e comprendono capogiri, sonnolenza ed edemi periferici. Vi è qualche evidenza che il gabapentin sarebbe utile in associazione con dopaminoagonisti nella SGSR e che sarebbe una seconda linea nei pazienti con discomfort alle gambe non responsivi al pregabalin, ma vi è necessità di ulteriori studi in questo senso¹¹.

Opioidi

- Ossicodone/naloxone: uno studio randomizzato controllato effettuato su 304 pazienti con SGSR se-

vera ha dimostrato la sua efficacia alla dose media di 21,9 mg (5,0/2,5 mg titolati, fino a un massimo di 40/20 mg)¹². Vanno comunque monitorati i pazienti a rischio di sviluppare dipendenza.

- Ossicodone: è risultato efficace nei pazienti con sintomi diurni significativi¹³.

RLS e neuropatia diabetica

Dal momento che i sintomi e i segni della neuropatia diabetica non sono specifici, può accadere che la SGSR non venga diagnosticata in pazienti con diabete, portando a un errato trattamento essendo la terapia della DPN diversa da quella della SGSR.

Di seguito sono riportate le differenze principali che intercorrono tra DPN e SGSR (Tab. II).

La DPN e la SGSR possono anche presentarsi contemporaneamente nello stesso paziente. Attualmente non vi sono evidenze sulla terapia in questa tipologia di pa-

zienti, poiché la maggior parte dei trial terapeutici per la SGSR ha come criterio di esclusione la presenza di neuropatia e in particolare la DPN¹.

Conclusioni

La SGSR rappresenta un'entità clinica di frequente riscontro; sebbene sottodiagnosticata, la possibilità di confonderla con la DP impone un'attenta raccolta anamnestica ed esame obiettivo oltre alla valutazione della risposta terapeutica. Nuove opzioni terapeutiche sono emerse negli ultimi anni e rimane la necessità di esplorare i profili di efficacia e sicurezza delle attuali terapie nelle diverse popolazioni di pazienti).

Conflitto di Interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Kalra S, Gupta A. *Diabetic painful neuropathy and restless legs syndrome in diabetes*. *Diabetes Ther* 2018;9:441-7.
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al. *Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population*. *Arch Int Med* 2004;164:196-202.
- Earley CJ, Connor J, Garcia Borreguero D, et al. *Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease)*. *Sleep Med* 2014;15:1288-301.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5, 5th edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. *Restless legs syndrome Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria: history, rationale, description and significance*. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
- Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Ku A, et al. *Gabapentin versus levodopa for the treatment of restless legs syndrome in haemodialysis patients: an open label study*. *Ren Fail* 2004;26:579-83.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. *Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome results from a multi-center, randomized, active controlled trial*. *Mov Disord* 2007;22:696-703.
- Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Scholmayer E, et al. *Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double blind, placebo controlled pilot study*. *Mov Disord* 2004;19:1432-8.
- Giorgi L, Ashgaian A, Hunter B. *Ropinirole in patients with restless legs syndrome and baseline IRLS total scores ≥ 24 : efficacy and tolerability in a 26-week, double blind, parallel group, placebo controlled study followed by a 40 week open label extension*. *Clin Ther* 2013;35:1321-36.
- Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. *Comparison of pramipexole for restless legs syndrome*. *N Engl J Med* 2014;370:621-31.
- 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;59:1573-9.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. *Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension*. *Lancet Neurol* 2013;12:1441-50.
- Walter AS, Wagner ML, Hening WA, et al. *Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo*. *Sleep* 1993;16:327-32.