

Sindrome delle gambe senza riposo e sclerosi multipla

Ilaria Bartolomei

UOC Neurologia IRCCS Bologna, Ospedale Bellaria

Introduzione

La sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome* - RLS) è un comune disturbo del sonno correlato al movimento, che colpisce fino al 5-10% della popolazione generale.

Secondo i criteri standard rivisti, la diagnosi di RLS può essere stabilita quando sono soddisfatte le seguenti quattro caratteristiche cliniche:

1. sensazioni sgradevoli e spiacevoli alle gambe accompagnate da un bisogno di muoversi;
2. peggioramento dei sintomi durante il riposo;
3. sollievo dei sintomi con il movimento;
4. esacerbazione dei sintomi di sera o di notte ⁽¹⁾.

Anche se la condizione fu probabilmente descritta per la prima volta nel XVII secolo, gli studi clinici pionieristici furono condotti negli anni '40 da Ekbom, che riconobbe gli effetti avversi della RLS sul sonno e sulle condizioni diurne - per questo la sin-

drome delle gambe senza riposo è talvolta chiamata sindrome di Ekbom ⁽²⁾. Esistono due forme di RLS, la RLS idiopatica e quella secondaria. Nella RLS idiopatica l'esordio è solitamente prima dei 50 anni, mentre nella RLS secondaria è più tardivo. Nella RLS idiopatica il 40-90% dei pazienti riporta una storia familiare positiva, il che indica una forte influenza genetica. Gli studi hanno reso noto come ci sia una correlazione tra la RLS e la diminuzione delle riserve di ferro nel cervello, e come tale carenza di ferro centrale possa causare disturbi nel metabolismo della dopamina ⁽³⁾.

Le condizioni che causano la RLS secondaria comprendono carenza di ferro, gravidanza e malattia renale allo stadio terminale. La prevalenza di RLS è aumentata in molte malattie come anemia da carenza di ferro, sclerosi multipla (SM), neuropatie, cefalee primarie, miastenia grave, artrite reumatoide, celiachia o malattie del fegato ⁽⁴⁾. Più recentemente, la ricerca ha dimostrato come la RLS influenzi negativamente il sonno, la funzione cognitiva

e la qualità di vita. Studi basati sulla popolazione generale che utilizzano i criteri diagnostici standard completi per la RLS indicano una prevalenza tra il 5% e il 10% nei Paesi industrializzati occidentali, e una minore prevalenza nelle popolazioni asiatiche. La RLS ha una vasta gamma di gravità, da minimamente fastidiosa e abbastanza rara a gravemente dirompente nella vita ⁽⁵⁾.

Topografia

Le sensazioni tipiche della RLS sono percepite bilateralmente e simultaneamente in profondità agli arti inferiori, dal ginocchio al malleolo; tuttavia è possibile che vengano percepite superficialmente, prevalentemente unilaterali o alternate tra le due gambe. Inoltre, in alcuni pazienti, i sintomi della RLS possono interessare altre parti degli arti inferiori come cosce, ginocchia o piedi, e questo avviene solitamente in concomitanza ad entrambe le gambe.

Gli arti superiori sono colpiti fino al 50% dei pazienti con RLS, general-

mente in soggetti con sintomi di RLS più gravi. Il coinvolgimento degli arti superiori è raramente la manifestazione iniziale della RLS e solitamente è preceduta dal coinvolgimento degli arti inferiori per molti anni. In casi eccezionali, che arrivano a mettere in discussione la diagnosi di RLS, le sensazioni possono anche diffondersi, irradiarsi o essere confinate in altre parti del corpo tra cui glutei, inguine, schiena, addome, zona lombare, tronco, petto, collo e faccia ⁽⁶⁾.

Terapia farmacologica

L'*International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) ha istituito una *Task Force* per sviluppare raccomandazioni basate sull'evidenza e basate sul consenso per il trattamento farmacologico a lungo termine della sindrome delle gambe senza riposo.

La *Task Force* ha esaminato i risultati di tutti gli studi sui trattamenti della RLS, con durata di 6 mesi o più, pubblicati dal 2011 per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti in pazienti con RLS.

La *Task Force* ha sviluppato linee guida basate sulla revisione di 61 documenti che rispondono ai criteri di inclusione, utilizzando uno schema modificato di classificazione delle evidenze.

Pregabalin è stato dimostrato essere efficace fino a 1 anno nel trattamento della RLS (evidenza di livello A); Pramipexolo, Ropinirolo e Rotigotina sono stati considerati efficaci fino a 6 mesi nel trattamento della RLS (livello A). Altri farmaci sono stati stabiliti come probabilmente efficaci (livello B) per periodi da 1 a 5 anni: Gabapentin enacarbil, Pramipexolo e Ropinirolo (1 anno), Levodopa (2 anni) e Rotigotina (5 anni).

A causa di problemi di sicurezza associati, Pergolide e Cabergolina non de-

vono essere utilizzate nel trattamento di RLS a meno che i benefici non superino chiaramente i rischi. Altre terapie farmacologiche hanno prove insufficienti a supporto del loro uso a lungo termine nel trattamento della RLS ⁽⁷⁾.

La *Task Force* IRLSSG ha anche sviluppato strategie basate sul consenso per la prevenzione e il trattamento delle complicanze (come aumento o perdita di efficacia, eccessiva sonnolenza diurna e disturbi del controllo degli impulsi) che possono svilupparsi con il trattamento farmacologico a lungo termine della RLS. L'uso di un agonista del recettore della dopamina o di un ligando del canale del calcio è raccomandato come trattamento di prima linea della RLS per la maggior parte dei pazienti e la scelta dell'agente dipende dalla gravità dei sintomi presentati dal paziente, dallo stato cognitivo, dalla storia e dalle comorbidità ⁽⁷⁾.

La sindrome delle gambe senza riposo nei pazienti con sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica, infiammatoria, demielinizzante del sistema nervoso centrale. La sua eziologia non è completamente chiara ed è caratterizzata dalla comparsa di deficit neurologici focali recidivanti o progressivi. È stata descritta un'associazione della SM con disturbi del sonno, come narcolessia, disturbo del comportamento del sonno REM, apnee notturne o insonnia.

Nella SM sono spesso presenti sintomi sensoriali e anche sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (RLS), come riportato per la prima volta da *Rae-Grant et al.* nel 1999.

I pazienti con SM descrivono i loro sintomi dolorosi come dolore urente, prurito, dolore elettrico o formicolio,

in modo simile al dolore descritto dai pazienti con RLS. I pazienti con SM localizzano solitamente i loro sintomi a gambe e piedi, tronco, braccia e mani ⁽⁸⁾.

Il primo studio epidemiologico sulla presenza di RLS nella sclerosi multipla è stato riportato da *Auger et al.* nel 2005 ⁽⁹⁾. Da quel momento sono stati pubblicati numerosi articoli incentrati sulla relazione tra RLS e SM. Negli studi pubblicati, la prevalenza di RLS nella SM è molto variabile, dal 13,3% al 65,1%; tutte le pubblicazioni hanno mostrato che la RLS prevale significativamente nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale ⁽³⁾.

Lo studio multicentrico italiano REMS ha individuato che nei pazienti con SM la RLS è associata all'età avanzata, ad una più lunga durata di SM e ad una disabilità più grave che, tra i sistemi funzionali delle EDSS, coinvolge specificamente quello piramidale e quello della sensibilità ⁽¹⁰⁾.

I tassi di prevalenza più alti di RLS sono stati trovati negli studi che utilizzano questionari autocompilati dai pazienti. Alcuni sintomi della RLS sono difficili da spiegare in risposta ad una breve domanda inclusa in un questionario. Ci sono alcuni sintomi di SM, come parestesie negli arti, sintomi sensoriali e anche i sintomi spastici, che assomigliano ai sintomi di RLS e, idealmente, la natura esatta dei sintomi della RLS dovrebbe essere verificata in un colloquio e in un esame neurologico da un medico con esperienza in RLS.

I pazienti che hanno partecipato allo studio eseguito da *Deriu et al.* compilando un questionario avevano dato un tasso di prevalenza del 45%; poi in seguito ad un'intervista, la frequenza della diagnosi di RLS è stata ridotta al 27% ⁽¹¹⁾.

Questi risultati suggeriscono che la

somministrazione di un questionario autocompilato può portare a numerosi falsi-positivi diagnostici. Anche le interviste personali senza esami neurologici possono dare risultati falsi-positivi; i sintomi di RLS possono anche essere diagnosticati erroneamente nei pazienti con ansia o depressione, se queste non sono state individuate correttamente ⁽³⁾.

Discussione

La bassa percentuale di pazienti SM con una storia familiare positiva per RLS, lo sviluppo di quest'ultima dopo la diagnosi di SM, una maggiore prevalenza nei pazienti SM rispetto a quella della popolazione generale e una relazione tra la presenza di RLS e punteggi più alti di EDSS suggeriscono che la RLS possa essere secondaria alla SM. Tuttavia, il possibile collegamento patologico tra SM e RLS non è chiaro ⁽³⁾.

Il legame tra i due disturbi può essere di *natura genetica*. Quattro geni sono stati associati alla RLS in studi di associazione *genome-wide*: BTBD9, MEIS1, PTPRD e MAP2KP/SCOR1. Non è noto, però, quale sia il possibile ruolo di questi geni nel determinare il decorso clinico della RLS e nemmeno è noto il motivo per cui questi geni correlati allo sviluppo della RLS siano più frequenti nella popolazione di pazienti con SM ⁽³⁾.

Diversi Autori hanno suggerito che la RLS nei pazienti con SM sia causata da *lesioni demielinizzanti* localizzate in aree responsabili dello sviluppo della RLS. È un'ipotesi molto speculativa, poiché l'esatto *background* anatomico della RLS non è ancora chiaro. Alcune analisi fatte in risonanza magnetica prima da *Manconi et al.* ⁽¹²⁾ poi da *Bruno et al.* ⁽¹³⁾ hanno suggerito che sia presente una degenerazione del midollo spinale di intensità maggiore



nei pazienti con SM associata a RLS. Le lesioni del midollo spinale possono essere un substrato anatomopatologico di RLS e dei movimenti periodici delle gambe durante il sonno (*Periodic Limb Movements of Sleep*, PLMS); tali movimenti sono stati osservati in pazienti con mielopatia trasversa e in pazienti con lesioni focali del midollo spinale, mentre la RLS è stata osservata in casi di mielite trasversa e la cosa più interessante è che il trattamento dopaminergico ha avuto successo in tutti questi casi.

Tale efficacia su RLS e PLMS nei pazienti con lesioni focali del midollo spinale suggerisce che la compromissione della trasmissione dopaminergica sia responsabile della comparsa dei sintomi.

La principale fonte della dopamina per il midollo spinale è l'area A11 dell'ipotalamo e una lesione spinale che distrugga le vie dopaminergiche discendenti porta allo sviluppo dei sintomi di RLS o PLMS ⁽¹⁴⁾.

Un'altra conseguenza di una lesione del midollo spinale è la distruzione delle vie sensoriali ascendenti; ciò porta a cambiamenti all'interno delle strutture corticali e subcorticali

responsabili delle funzioni sensoriali, come è stato mostrato in modelli animali e in soggetti umani. Questo processo è responsabile dello sviluppo del dolore neuropatico centrale nei pazienti dopo lesione del midollo spinale e può essere anche coinvolto nel generare i sintomi sensoriali di RLS in pazienti con lesioni spinali.

Quindi è plausibile l'ipotesi che la degenerazione delle vie spinali risultanti dal processo di demielinizzazione porti all'apparizione dei sintomi della RLS ⁽³⁾. L'analisi effettuata da *Connor et al.* dei tessuti cerebrali *post-mortem* di 11 pazienti con RLS e 11 controlli normali ha dimostrato una diminuita espressione delle proteine della mielina: la proteina basilica della mielina (MBP, *myelin basic protein*), la proteina proteolipidica (PLP, *proteolipid protein*) e la 3'5'-ciclica fosfodiolasi (CNPasi). È stato anche trovato in quello stesso studio che i livelli di transferrina e di H-ferritina erano ridotti nella mielina dei pazienti con RLS, suggerendo una carenza di ferro nel SNC.

Gli Autori hanno riscontrato anche una diminuzione del volume delle strutture della sostanza bianca: corpo

calloso, cingolo anteriore e sostanza bianca che circonda il giro precentrale in scansioni cerebrali di risonanza magnetica di 23 pazienti con RLS rispetto a 23 controlli sani. Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con RLS sia presente un deficit di ferro nel SNC che si correla a un disturbo della mielinizzazione che può condurre alla comparsa di sintomi di RLS ⁽¹⁵⁾.

Tutti gli studi arrivano a correlare la RLS con la *carezza di ferro*, sia a livello periferico che nel sistema nervoso centrale (SNC) a partire dagli studi di prevalenza che mostrano che la RLS è preponderante nella popolazione di soggetti con anemia da carezza di ferro, in donatori di sangue così come tra coloro che hanno condizioni che portano a carezza di ferro, come la malattia renale allo stadio terminale o la gravidanza.

Nei pazienti con RLS risultano diminuiti la ferritina sierica e anche il ferro all'interno del sistema nervoso centrale: i livelli di ferro e ferritina sono diminuiti nel liquido cerebrospinale (CSF) dei pazienti con RLS rispetto a CSF dei controlli normali.

Negli studi di risonanza magnetica è stato scoperto che le riserve di ferro nel cervello nei pazienti con RLS risultano ridotte in accordo con i risultati di uno studio di ecografia transcranica della *substantia nigra* di pazienti con RLS ⁽¹⁶⁾.

In contrasto con la RLS, dove sono stati trovati depositi di ferro nel SNC diminuiti, nel cervello dei pazienti con SM è stato descritto un accumulo di ferro; tali depositi sono stati trovati nelle seguenti strutture: nucleo caudato, *putamen*, talamo, *globus pallidus* e corteccia rolandica e non nelle strut-

ture cruciali per la produzione di dopamina, come la *substantia nigra* o la zona A11 dell'ipotalamo.

Hametner et al. hanno riscontrato un calo del carico di ferro nella sostanza bianca apparentemente normale (NAWM, *Normal Appearing White Matter*) nei pazienti con SM con malattia cronica e un aumento del carico di ferro ai margini delle lesioni attive della SM.

L'alto carico di ferro è stato trovato nell'area in cui si svolgono la demielinizzazione e la distruzione degli oligodendrociti. I risultati di tali studi dimostrano che l'accumulo di ferro non è equamente distribuito nel cervello dei pazienti affetti da SM ⁽¹⁷⁾.

Anche i dati raccolti negli studi autopsici confermano la diminuzione delle riserve di ferro nel cervello di pazienti con RLS e più di recente è stato trova-



REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

RebInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK

to in studi sugli animali che la carenza di ferro porta ad alterazioni nella sintesi della dopamina nel mesencefalo. La trasmissione dopaminergica disordinata è probabilmente uno degli elementi più importanti nella fisiopatologia della RLS, come risulta dall'efficacia dei farmaci dopaminergici e dagli studi sui modelli animali con RLS. Disturbi del metabolismo del ferro, periferici e all'interno del SNC, riscontrati sia in pazienti con SM sia in pazienti con RLS, e alcuni studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che la carenza di ferro, fattore necessario per la mielinizzazione, può portare ad una mielinizzazione disordinata ⁽³⁾.

Conclusioni

La similitudine della sintomatologia tra RLS e SM è l'elemento principa-

le che ostacola l'analisi di prevalenza della RLS nella popolazione di pazienti SM.

Può accadere che il paziente non riferisca tale disturbo nel dettaglio, confondendolo con sintomi parestesici o con l'ipertono agli arti inferiori, oppure può accadere che il medico non abbia una buona familiarità con la RLS, per cui non riesca ad inquadrare in modo corretto il disturbo che il paziente prova a descrivere.

Questi due atteggiamenti da parte di paziente e medico conducono ad una mancata diagnosi di RLS.

Le analisi di neuroimmagini e di anatomia patologica effettuate per studiare l'associazione di RLS e SM sono molto interessanti; hanno provato ad individuare il meccanismo fisiopatologico della RLS e a valutare se la natura genetica, le lesioni di demie-

linizzazione o la carenza di ferro siano elementi comuni tra RLS e SM e se l'associazione tra le due patologie sia causale o casuale.

Vista la difficoltà ad individuare pazienti che presentino l'associazione delle due patologie, non è facile avere numeri di pazienti elevati per studiare la fisiopatologia, però la ricerca in questa direzione ha già individuato ottime basi di partenza per i prossimi studi.

L'elemento da non sottovalutare invece è la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica sulla RLS; anche quando non è ben chiaro se la sintomatologia sia da riferire alla SM o all'eventuale associazione con la RLS, si può utilizzare, *ex adiuvantibus*, il trattamento farmacologico per trattare il disturbo della RLS e allo stesso tempo definire la diagnosi ■

Bibliografia

1. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(5):534-9.
2. Ekbom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl*. 1945;158:1-122.
3. Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2015;22:15-22.
4. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*. 2016;86(14):1336-43.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1286-92.
6. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2012;320(1-2):26-31.
7. Garcia-Borreguero D, Kohonen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013;14(7):675-84.
8. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler*. 1999;5(3):179-83.
9. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(10):1652-3.
10. Italian REMS Study Group, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al. Multi-center case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52.
11. Deriu M, Cossu G, Molari A, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord*. 2009; 24(5):697-701.
12. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008;14(1):86-93.
13. Bruno E, Nicoletti A, Messina S, et al. Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a population based case-control study in Catania, Sicily. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):1018-21.
14. Telles SCL, Alves RC, Chadi G. Periodic limb movements during sleep and restless legs syndrome in patients with ASIA A spinal cord injury. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2):119-23.
15. Connor JR, Ponnuru P, Lee B-Y, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011; 12(6):614-9.
16. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2005;58(4):630-4.
17. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013; 74(6):848-61.