

UDK 616.8-009.12

ISSN 035-2899, 37(2012) br.4 p.239-243

"SINDROM NEMIRNIH NOGU" - NAJČEŠĆI MEĐU ONIMA ZA KOJE NIKADA NISMO ČULI

"RESTLESS LEGS SYNDROME" – THE MOST COMMON AMONG THOSE WE HAVE NEVER HEARD ABOUT

Sladana Anđelić

GRADSKI ZAVOD ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Sindrom nemirnih nogu (RLS) je neurološki poremećaj koji se karakteriše neodoljivom potrebom za pokretanjem nogu, posebno u stanju mirovanja. Simptomi bolesti se pogoršavaju uveče i tokom noći a mogu se poboljšati tokom aktivnosti kao što je hodanje.

Lekari različitih specijalnosti često se susreću sa obolelima od RLS-a, ali ga zbog neobaveštenosti retko dijagnostikuju. Primarni oblici RLS su pretežno familijarni, dok su sekundarni najčešće uzrokovani trudnoćom, uremijom, nedostatkom gvožđa, dijabetesom, polineuropatijom ili uzimanjem pojedinih lekova. Dijagnoza se postavlja primenom međunarodnih dijagnostičkih kriterijuma. Kao terapija izbora primenjuju se dopaminergici, opiodi, antikonvulzivi i benzodiazepine.

Ključne reči: sindrom nemirnih nogu, dijagnoza, terapija

Summary: Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder characterised by an irresistible urge to move the legs especially at rest. Symptoms worsen in the evening and night and improve with activity such as walking. Doctors specialized in different clinical fields encounter patients with RLS, but they rarely diagnose it due to being uninformed. Primary RLS types are often familial, while the secondary RLS types are most often caused by pregnancy, uremia, iron deficiency, diabetes, polyneuropathy, the use of certain medications. The diagnosis is based on international diagnostic criteria. The treatment is based on the use of dopaminergic agents, opioids, anticonvulsants and benzodiazepines.

Key words: Restless legs syndrome – diagnosis, drug therapy

UVOD

Sindrom nemirnih nogu je neurološka bolest za koju se tvrdi da je najčešća među onima za koje nikada nismo čuli. Davne 1672. godine Tomas Willis u svojim radovima opisuje ovaj sindrom kao poseban klinički entitet ("watching evil") [1]. Tri veka kasnije, poznati švedski neurolog Karl Ekbom pojašnjava kliničke manifestacije ovog senzomotornog poremećaja, dajući mu naziv po karakterističnim pokretima nogu Restless Legs Syndrome - RLS [2]. Danas je u medicinskoj literaturi poznat i kao Ekbomov sindrom. Sevkent Apkinar otkrio je efikasnost dopaminomimetske terapije u lečenju sindroma nemirnih nogu [3]. Utvrđeno je da RLS značajno povećava rizik od nastanka velikog depresivnog sindroma i anksioznih poremećaja. Kao izuzetno retka bolest, RLS je godinama zanemaran u medicinskoj literaturi zbog nepoznate etiopatogeneze, nedovoljno pouzdanih dijagnostičkih kriterijuma i efikasne terapije, kao i zbog zanemarivanja benignih simptoma ovog sindroma od strane i lekara i pacijenata. Korak napred načinjen je 1995. godine, kada su usvojeni

međunarodni minimalni dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze RLS (»International Restless Legs Study Group«) [4].

Epidemiologija i genetika

Tačna prevalencija RLS-a je teško procenjiva zbog razlika u dijagnostičkim kriterijumima i metodologiji epidemioloških studija koje su se bavile ovim problemom [5-7]. Prema studijskim izveštajima, procenjuje se da je tipična prevalencija kod odraslih osoba u razvijenim zemljama 5-15%, a u zemljama Azije 0,1-0,6% i da raste sa starenjem. Žene duplo češće oboljevaju od muškaraca. Kako RLS varira u težini bolesti, zbog ispoljenih simptoma pomoć lekara zatraži tek oko 3% odraslih osoba, 0,5% dece uzrasta od 8-11 godina i 1% adolescenata starosti od 12-17 godina.

Rezultati genetskih studija ukazuju na veliku zastupljenost familijarnog oblika RLS [6,7]. Analizom sprovedenom u više porodica, verifikovani su genski lokusi (2q, 9p, 12q, 14q, 20p, 6p) i intergenska područja genoma: MEIS 1, BTBD9, MAP2K5/LBO- XCOR1 [6]. Istraživanjem genetski uslovlje-

nih oblika RLS-a dobijen je podatak da su oni hroničnog toka, višegodišnjeg trajanja i da većina članova jedne porodice ima oblik s ranim početkom ("early-onset") bolesti uglavnom blage ili srednje izražene simptomatologije.

Etiopatogeneza bolesti

Uprkos ogromnom napretku savremene neurologije poslednjih godina u razumevanju RLS-a, etiologija ovog poremećaja je još uvek nepoznata. Pogoršanje senzomotornih funkcija nogu u večernjim satima ili tokom noći, sa spontanim poboljšanjem istih u ranim jutarnjim satima, upućuje na moguću ulogu cirkadijane modulacije aktivnosti neurona [8]. Udruženost s mioklonizmima ili drugim nevoljnim pokretima nogu akcentuje supkortikalno ili spinalno poreklo simptoma. Prema jednoj hipotezi, RLS je posledica poremećaja dopaminergičkog sistema a bazira se na povoljnom terapijskom efektu dopaminergičkih agonista, neuroimaging studijama mozga koje su pokazale deficit gvožđa u području supstancije nigre i nukleusa rubera, i povezanosti s nevoljnim pokretima nogu tokom spavanja - PLMS-om [8]. Povoljan efekat ostvaren primenom različitih agonista opioidnih receptora sugerise na moguću ulogu ovog sistema.

Podela sindroma nemirnih nogu

Sindrom nemirnih nogu može biti primarni (idiopatski) i sekundarni [8,9]. Oba oblika se manifestuju istim simptomima. Izolovani poremećaj bez prisutnih komorbiditetnih stanja, sa izraženom tendencijom nasleđivanja karakterističan je za primarni RLS [5-7]. Bolest je sekundarna ako je usko povezana sa nekim drugim medicinskim poremećajem. Od komorbiditeta uz RLS najčešće se susreću: oštećenje perifernih nerava i kičmene moždine, šećerna bolest, anemija, bubrežna insuficijencije, reumatoidni artritis, hronična opstruktivna bolest pluća, Parkinsonova bolest, kao i primena ili obustava određenih lekova.

Klinička slika

Iako RLS poremećaj može početi i pre 20. godine života, većina obolelih se obrati lekaru tek u srednjom životnom dobu, kada je već došlo do progresije bolesti.

Bolest se karakteriše neizdrživom potrebom za pokretanjem i pomeranjem nogu, praćenom neprijatnim senzornim simptomima, obično u potkoljenicama, prvenstveno u mirovanju, i njihovim smanjenjem ili prestankom nakon kretanja [9]. Najčešće, bolesnici tegobe opisuju kao bockanje, osećaj pečenja, hladnoće, dubokog bola, crva koji se kreću kroz krvne sudove nogu. Tegobe su povremene,

manifestuju se pri pokušaju odmora, u ležećem ili sedećem položaju, i imaju cirkadijalni ritam (pojavljuju se u večernjim satima i noću) [5,6]. Pojedine osobe mogu ispoljavati periodične nevoljne pokrete nogu tokom spavanja ili nevoljne noćne trzajeve. Preko 80% slučajeva RLS-a praćeno je PLMS-om [9] koji se u NREM fazi spavanja manifestuje dorzifleksijom stopala, ekstenzijom nožnog palca, fleksijom kolena i kuka, što uzrokuje delimično ili potpuno buđenje. Ovakva priroda bolesti uzrokuje nesanicu, koju prate dnevna pospanost i depresivnost.

Među problemima spavanja izdvajaju se problem sa uspavlivanjem i održavanjem sna, posebno zbog PLMS-a observiranog u 80% bolesnika. Osobe sa RLS, njih 75%, žale se da najmanje dva puta nedeljno imaju različite modalitete poremećaja spavanja: 69% navodi da zaspi tek nakon 30-ak minuta, 10% da period uspavljanja traje i do dva sata, a 60% saopštava da se u toku noći bude tri ili više puta [9,10].

Drugi značajan problem predstavlja depresija, koja se javlja u četvrtine obolelih. Iako ne utiče na dužinu života i ne uzrokuje invaliditet, RLS narušava kvalitet života uzrokujući teške emotivne i bračne poremećaje, depresivnost ili suicidalnost, nesanicu sa posledičnom dnevnom pospanošću i psihičkom iscrpljenošću [8].

Postavljanje dijagnoze RLS

Bazični principi u postavljanju dijagnoze RLS-a jesu adekvatno uzeta anamneza prema dijagnostičkim kriterijumima; detaljan klinički pregled koji uključuje neurološki pregled i pregled perifernih krvnih sudova; terapijska efikasnost dopaminergika [11]; elektromioneurografska evaluacija (otkrivanje i verifikovanje polineuropatije, radikulopatije, mijelopatije); laboratorijska obrada (feritin, Hb, Fe, UIBC, TIBC, urea, kreatinin, glukoza, folna kiselina, vitamin B12); polisomnografija (za dokazivanje pridruženog PLMS-a i apneje u snu) [9], »suggested immobilization test«: kvantitativna metoda registracije mišićne aktivnosti na nogama sprovedena tokom jednočasovnog mirovanja pre spavanja. Dok se navedenim postupcima analizira motorna komponenta bolesti, senzitivna komponenta sindroma procenjuje se paralelnom primenom »leg discomfort scale« za određivanje nelagodnosti u nogama svakih pet minuta tokom jednočasovnog mirovanja [12].

Dijagnostički kriterijumi

Različite bodovne skale velikom preciznošću pomažu u postavljanju dijagnoze RLS, evaluaciji i/ili progresiji toka bolesti, kao i proceni efikasnosti pri-

menjene terapije. Njihovom upotrebom objektiviziran je stepen poboljšanja simptoma RLS-a, kao i kvaliteta života obolelih. Najčešće korišćene su International Restless Legs Syndrome Scale of the International RLS Study Group (IRLS) [13], Johns Hopkins Severity Scale (JHSS), Cambridge-Hopkins Questionnaire (CHRLSQ) [15], a za kvalitet života Johns Hopkins RLS Quality of Life Questionnaire (JHRLSQ), i različiti ciljani upitnici za procenu kvaliteta spavanja [4,13-15].

Prema »International Restless Legs Study Group« [4] minimalni dijagnostički kriterijumi potrebni za postavljanje dijagnoze RLS jesu parestezije u nogama uz neizdrživu potrebu za pokretanjem istih, motorni nemir, povećanje tegoba u mirovanju, večernjim satima i tokom noći, sa smanjenjem istih tokom fizičke aktivnosti.

Skala za procenu težine RLS-a (»International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for Severity«) [9] sastoji se od 10 pitanja u kojima bolesnik subjektivno analizira nelagodnost u ekstremitetima, potrebu za kretanjem, olakšanje tokom kretanja, poremećaj spavanja, dnevnu pospanost i umor, težinu bolesti, učestalost simptoma, težinu simptoma, uticaj bolesti na dnevne aktivnosti i raspoloženje (Tabela 1.).

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostičke nedoumice mogu nastati kod sindroma hiperaktivnog deteta, noćnih grčeva u nogama (koji su uglavnom unilateralni), periferne vaskularne insuficijencije (inverzno nego u RLS-u simptomi se pogoršavaju tokom aktivnosti, a smanjuju mirovanjem) i obolelih od akatizije. Međutim, za razliku od RLS-a, akatizija poseduje stalni milje motornog nemira, ali bez senzornih poremećaja, koji pacijent oseća u celom telu, tegobe su konstantne, istog inteziteta a pacijenti su na terapiji neurolepticima [9].

Terapija

Terapijske opcije obuhvataju nefarmakološke i farmakološke mere lečenja. U blažim oblicima bolesti preventivno se preporučuju nefarmakološke mere lečenja: uvođenje dobre higijene spavanja, intelektualna zaokupljenost tokom odmora, naizmenično korišćenje tople i hladne kupke, fizička aktivnost, akupresura, masaža, itd. Do pogoršanja simptoma RLS-a mogu dovesti pušenje, alkohol, kofein i pojedini lekovi (neuroleptici, antihistaminici, antidepressivi, blokatori kalcijumovih kanala, antiepileptici, antiemetici, litijum), te ih treba izbegavati [9].

U farmakološkom lečenju prvim terapijskim izborom smatraju se dopaminergički prekursori: levo-

dopa/karbidopa [9,16-18] ili levodopa/benzazepid. Mogu se primeniti i dopaminergički agonisti: prevashodno neergolinski derivati (imaju manje nuspojave) npr. pramipeksol [19], a zatim i ergolinski derivati kao što su pergolid i kabergolin. Svi ovi lekovi trebaju biti tačno dozirani i pod lekarskim nadzorom pri čemu važi pravilo »low and slow«.

Drugi terapijski izbor predstavljaju opijati: oksikodon, kodein, morfin, metadon, propoksifen, ili tramadol koji se uzimaju jednokratno pre spavanja, ili kao dodatna doza oksikodona tokom noći. Kod sekundarnih RLS-a praćenih bolom (polineuropatija) preporučuju se antikonvulzivi.

Kod blažih oblika bolesti praćenih nesanicom, osoba koje ne podnose, ili kod kojih je kontraindikovana terapija prvog i drugog izbora, benzodiazepini su treći terapijski izbor. Najdelotvornijim se smatraju klonazepam, temazepam, nitrazepam, lorazepam, triazolam, diazepam primenjeni pre spavanja [9].

Od ostale farmakološke terapije kod hipertenzivnih bolesnika koristan je klonidin a ponekad i baklofen, magnezijum I vitamin E. Pri vrednosti serumskog feritina manjom od 45 do 50 µg/l preporučena je terapija fero-sulfatom i vitaminom C.

U lečenju depresije nastale kod osoba sa RLS-om primat ima bupropion. Kod sekundarnih RLS-a primenjuje se etiološka terapija u cilju regulacije šećera, korekcije deficita gvožđa, folne kiseline, vitamina B, itd). Kod trudnica nakon porođaja obično dolazi do spontane regresije simptoma [9].

ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da je RLS, iako jedan od rasprostranjenih zdravstvenih problema, još uvek velika medicinska dilema za većinu lekara, koji ga zbog neinformisanosti retko dijagnostikuju. Danas je ovaj sindrom ozbiljan medicinski problem i zahteva edukaciju lekara svih profila u njegovom ranom prepoznavanju i adekvatnom lečenju.

RLS je jedan od najčešćih uzroka nesaničnosti sa snažnim delovanjem na biološki ritam spavanja. Ekstremna dnevna pospanost često za posledicu ima iritabilnost, svadljivost, smanjenu radnu sposobnost, veću učestalost saobraćajnih nezgoda i sindrom hroničnog umora. Progresijom bolesti dolazi do ispoljavanja depresivnosti i nagoveštaja suicidalnih ideja. Sve ovo umanjuje kvalitet života bolesnika, njegove porodice i okoline. Stoga je razumljivo da savremene studije o RLS-u uključuju i različite upitnike, čime se vrši objektivna procena uticaja tog sindroma na kvalitet života.

LITERATURA

1. Willis T. De anima brutorum. London: Davis; 1672.
2. Ekblom KA. Asthenia crurum paraesthetica ("irritable legs"): A new syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paresthesia in legs, responding to certain extent to treatment with priscol and doryl. Note on paresthesia in general. Acta Med Scand 1944; 118: 197-209.
3. Apkinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol 1987;10:69-79.
4. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995; 10(5): 634-42.
5. Nikić P, Andrić B, Stojanović-Stanojević M, Đorđević V, Petrović D, Stojimirović B. Prevalencija sindroma nemirnih nogu kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi u centralnoj Srbiji. VSP 2007; 64(2):129-34.
6. Telarović S, Šarac H. Hereditarni i sekundarni sindrom nemirnih nogu u bolesnika sa sideropeničnom anemijom. Neurol Croat 2011;60(1):5-40.
7. Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: Prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. Sleep 2009;32:1069-76.
8. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord 1999;14(1):102-10.
9. Allen RP, Montplaisir J, Ulfberg J. Restless legs. Kristianstad: Rafael bokförlag; 2002.
10. Schapira A, Winkelman JW, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C. Presenting the case for RLS management. A Satellite Symposium at the 8th EFNS meeting, Paris; 2004.
11. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Carsten Moller J, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the »L-DOPA test« for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord 2006; 21(9):1333-9.
12. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. Eur Neurol. 2002; 48(2):108-13.
13. Masuko AH, Carvalho LB, Machado MA, Morais JF, Prado LB, Prado GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Arq Neuropsiquiatr 2008;66:832-6.
14. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical-trial setting. Sleep Med 2006;7:340-9.
15. Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B i sar. Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. Sleep Med 2009;10:1097-100.
16. von Scheele C. Levodopa in restless legs. Lancet 1986; 2(8504):426-7.
17. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. Neurology 1988;38(12):1845-8.
18. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: pathophysiology and treatment with L-dopa. Clin Neuropharmacol 1986; 9(5):456-63.
19. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. Neurology 2006; 67:1034-9.

Adresa autora:

Sladana Anđelić
 Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć
 Beograd
 Ul. Franša d'Eperea 5, 11000 Beograd

E-mail: novizivot@ptt.rs

Rad primljen:	5. 10. 2012.
Rad prihvaćen:	5. 11. 2012.
Elektronska verzija objavljena:	8. 3. 2013.

Tabela 1. Skala za procenu težine RLS-a (IRLSSGRS – »International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for Severity«)[9]

(Pre popunjavanja upitnika potrebno je bolesniku objasniti značenje termina "Sindrom nemirnih nogu").

- | | |
|--|---|
| <p>1. Kako opisujete izraženost nelagodnosti u udovima tokom RLS-a?</p> <p>(4) Jako izražena
(3) Izražena (2) Srednje (1) Blaga
(0) Bez izraženosti</p> | <p>6. Po Vama kolika je izraženost Vašeg RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izražena
(3) Izražena (2) Srednje (1) Blago
(0) Bez izraženosti</p> |
| <p>2. Kako možete opisati potrebu za pomeranjem udova tokom RLS-a?</p> <p>(4) Jako izražena
(3) Izražena (2) Srednje (1) Blaga
(0) Bez potrebe</p> | <p>7. Kolika je učestalost Vašeg RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo česta (6 do 7 dana nedeljno)
(3) Česta (4 do 5 dana nedeljno)
(2) Srednje česta (2 do 3 dana nedeljno)
(1) Retka (1 dan nedeljno ili manje)
(0) Nikada</p> |
| <p>3. Da li se tegobe smanjuju nakon hodanja?</p> <p>(4) Ne smanjuju se (3) Blago se smanje
(2) Srednje se smanje
(1) Skoro potpuno se izgube
(0) Bez simptoma RLS-a</p> | <p>8. Kolika je izraženost (prosečno trajanje) Vašeg RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izražena (8 ili više sati tokom 24h)
(3) Izražena (3 - 8 h dnevno)
(2) Srednje (1 - 3 h dnevno)
(1) Blago (manje od 1 h dnevno)
(0) Bez izraženosti</p> |
| <p>4. Koliko je izražen poremećaj spavanja zbog RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izražen
(3) Izražen (2) Srednje (1) Blago
(0) Bez poremećaja</p> | <p>9. Koliki je uticaj RLS-a na sposobnost obavljanja Vaših svakodnevnih aktivnosti (kućnih, društvenih, radnih, školskih i dr?)</p> <p>(4) Vrlo izražen
(3) Izražen (2) Srednji (1) Blag
(0) Bez uticaja</p> |
| <p>5. Koliko je izražena dnevna pospanost zbog RLS?</p> <p>(4) Vrlo izražena
(3) Izražena (2) Srednje (1) Blago
(0) Bez dnevne pospanosti</p> | <p>10. Koliko RLS utiče na Vaše ponašanje (ljutnja, depresivnost, tuga, uznemirenost i iritabilnost)?</p> <p>(4) Vrlo izraženo
(3) Izraženo (2) Srednje (1) Blago
(0) Ne utiče</p> |

Legenda: Svako pitanje boduje se od 0 do 4. Ako je ukupan zbir 15 bolesti je blažeg do umerenog oblika, a ako je 30–40 reč je o težem obliku bolesti.