


<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com</p>	
---	--	---

Restless legs syndrome: etiology, diagnostics and treatment

Agnė Norbutaitė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Restless legs syndrome is a common neurological sensorimotor disorder, characterized by an irresistible urge to move the legs due to unpleasant and uncomfortable, sometimes even painful sensations in lower extremities. Symptoms often begin during periods of rest, in the evening or night. The urge to move and accompanying sensations are usually relieved by movement. The syndrome can develop at any age, but prevalence is higher in elderly people. The pathophysiology of the disease is not entirely clear, but it is thought that genetic factors together with impaired dopamine and iron metabolism have an important role in it. Diagnosis of restless legs syndrome is based on clinical symptoms and treatment depends on the severity and frequency of the symptoms. Mild symptoms usually do not require treatment. Medication is prescribed for moderate and severe symptoms. First-line treatments include dopaminergic agents and $\alpha 2\delta$ ligands. It is important to diagnose and treat restless legs syndrome, because it can result in significant sleep disturbances and impaired quality of life.

Keywords: Restless legs syndrome, diagnostic criteria, treatment.

Neramių kojų sindromas: etiologija, diagnostika ir gydymas

Agnė Norbutaitė¹

¹*Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Neramių kojų sindromas – tai dažnas neurologinis sensomotorinis sutrikimas, kuriam būdingas nenumaldomas noras judinti galūnes dėl nemalonių, kartais net skausmingų jutimų jose. Nemalonūs pojūčiai išnyksta arba palengvėja judinant galūnes. Simptomai dažniausiai juntami ramybėje, vakare arba naktį. Sindromas gali pasireikšti bet kurio amžiaus žmonėms, tačiau paplitimas didesnis vyresniame amžiuje. Ligos patofiziologija nėra iki galo aiški, tačiau manoma, kad įtakos turi genetiniai faktoriai, sutrikusi dopamino ir geležies apykaita smegenyse. Diagnostiką nustatoma pagal klinikinius simptomus, remiantis diagnostiniais kriterijais. Gydymas priklauso nuo simptomų sunkumo ir jų pasireiškimo dažnio. Esant lengviems simptomams, vaistai dažniausiai nėra reikalingi. Medikamentinis gydymas skiriamas, kai simptomai yra vidutiniai ir sunkūs. Pirmo pasirinkimo vaistai simptominiam gydymui yra dopaminerginiai preparatai ir $\alpha 2\delta$ ligandai. Neramių kojų sindromas turi neigiamą poveikį miegui ir blogina pacientų gyvenimo kokybę, todėl svarbu šį sutrikimą diagnozuoti ir skirti tinkamą gydymą.

Raktažodžiai: Neramių kojų sindromas, diagnostiniai kriterijai, gydymas.

1. Įvadas

Neramių kojų sindromas (NKS), taip pat žinomas kaip Willis-Ekbom liga, pirmą kartą buvo apibūdintas dar 1685 m. anglų gydytojo Thomas Willis, tačiau tik 1945 m. švedų neurologas Karl Axel Ekbom aprašė pagrindinius žinomus ligos simptomus ir pavadino juos NKS [1]. Tai yra gana dažnas, paprastai ramybėje ar vakare pasireiškiantis neurologinis sensomotorinis sutrikimas, kuriam būdingas nenumaldomas noras judinti galūnes dėl nemalonių, kartais net skausmingų jutimų jose. NKS paplitimas nurodomas įvairiuose tyrimuose skiriasi, vidutiniškai siekia 3-15% bendroje populiacijoje, tačiau tikrasis paplitimas gali būti didesnis, kadangi ne visi pacientai, jaučiantys simptomus, kreipiasi į gydytojus, o net ir kreipusis pagalbos, ne visada yra diagnozuojamas šis sindromas [2,3]. NKS gali pasireikšti ir vaikams, ir suaugusiems, tačiau paplitimas yra didesnis vyresniame amžiuje, taip pat tarp moterų paplitimas yra net iki 2 kartų didesnis negu tarp vyrų [3–5]. NKS ne tik sutrikdo miegą, bet ir blogina gyvenimo kokybę, todėl svarbu šį sindromą atpažinti, diagnozuoti ir tinkamai gydyti [5].

2. Etiologija ir patofiziologija

NKS yra skirstomas į pirminį (idiopatinį) ir antrinį. Pirminio NKS priežastis lieka neaiški, o antrinį NKS dažniausiai sukelia geležies stokos anemija, nėštumas ir inkstų ligos [6]. Vis dėlto, atsižvelgiant į patofiziologinius ligos mechanizmus, toks skirstymas į pirminį ir antrinį gali būti šiek tiek klaidinantis, kadangi tie patys genetiniai ir aplinkos faktoriai turi įtakos ir pirminio, ir antrinio NKS išsivystymui [7].

2.1 Genetiniai faktoriai

Daugiau nei 60% pacientų turi artimųjų, kuriems taip pat pasireiškė NKS. Koreliacija tarp teigiamos šeiminės anamnezės ir pirminio NKS pasireiškimo rodo galimą genetinę predispoziciją. Atlikti įvairūs tyrimai, kuriais buvo siekiama nustatyti šį sutrikimą sąlygojančias genetines priežastis ir molekulinis mechanizmus. Nors ir nebuvo rastas konkretus monogeninis pokytis, vis dėlto, atlikus genomo tyrimus, nustatyta keliolika genų variantų, kurie gali lemti predispoziciją NKS pasireiškimui [7,8].

2.2 Geležies stoka

Labai svarbią vietą NKS patofiziologijoje užima geležies stoka. Jau seniai buvo pastebėta, kad NKS simptomai pasunkėja, kai periferiniame kraujyje sumažėja geležies kiekis ir taip pat NKS paplitimas tarp sergančiųjų geležies stokos anemija yra net iki 9 kartų didesnis nei bendroje populiacijoje [9]. Manoma, kad viena iš svarbiausių NKS patofiziologijos grandžių yra geležies trūkumas smegenyse, kuris atsiranda dėl geležies transporto per hematoencefalinį barjerą reguliacijos sutrikimo. Mažas geležies kiekis nustatytas tiriant pacientų cerebrospinalinį skystį bei analizuojant smegenų vaizdinius tyrimus [7]. Ryškiausias geležies sumažėjimas stebimas juodojoje medžiagoje, kiaušinėlyje ir uodeguotajame branduolyje. Sumažėjęs geležies kiekis smegenyse randamas nepriklausomai nuo to, ar geležies stoka yra ir periferiniame kraujyje [10].

2.3 Dopaminas

Dopaminerginės sistemos įtaka NKS patofiziologijai buvo įtarta pastebėjus, kad

pacientams vartojant dopamino receptorių agonistus, NKS simptomai palengvėja, o vartojant dopamino receptorių antagonistus, NKS simptomai pasunkėja [11]. Yra nagrinėjamos įvairios teorijos, kaip dopamino apykaitos sutrikimai veikia NKS pasireišimą. Kai kuriuose tyrimuose buvo nustatytas padidėjęs tirozinhidroksilazės aktyvumas ir dopamino sintezė, sumažėjęs dopamino transporterio aktyvumas, sumažėjusi dopamino reabsorbcija, hiperdopaminerginė būseną pasinapsėje, sumažėjęs postsinapsinis dopamino signalo perdavimas. Vis dėlto, patofiziologinis dopamino apykaitos mechanizmas nėra iki galo aiškus [8,11].

3. Klinikiniai simptomai ir eiga

NKS kliniškai pasireiškia nenumaldomu noru judinti galūnes. Dažniausiai, bet ne visada, šį nenumaldomą norą sukelia nemalonūs ar net skausmingi pojūčiai, kurie išnyksta arba palengvėja nuo fizinės veiklos, judinant galūnes. Pacientai įvairiai apibūdina minėtus nemalonus pojūčius, jie gali pasakyti, kad galūnės dilgčioja, skauda, niežti, jas degina, tempia, kažkas ropoja, šliaužioja jomis [12]. Dažnai tokios ar kitos įvairios parestezijos yra jaučiamos žemiau kelių, priekinėje ir užpakalinėje blauzdos pusėje. Kur kas rečiau, tačiau NKS simptomai gali pasireikšti ir šlaunyse bei viršutinėse galūnėse. Pacientai nurodo, kad nemalonūs jutimai prasideda ne odos paviršiuje, o gilesniuose audiniuose, kauluose ar raumenyse [13]. Paprastai simptomai pasireiškia ir progresuoja vakare arba naktį, ilsintis, dažniausiai jie yra juntami abiejose kojose, kartais gali skirtis vienoje ir kitoje kojoje, tačiau labai retai būna tik vienoje galūnėje [12].

Pagal klinikinę eigą yra išskiriami du NKS tipai:

- 1) Lėtinis – persistuojantis NKS (negydant simptomai pasireiškė bent 2 kartus per savaitę paskutinius vienerius metus) [14].
- 2) Intermituojantis NKS (negydant simptomai pasireiškė iki 2 kartų per savaitę paskutinius vienerius metus ir simptomai yra pasireiškę bent 5 kartus per visą gyvenimą) [14].

NKS turi neigiamą poveikį pacientų miego kokybei, dažnai jie nurodo, kad būna sunku užmigti, miego valandų kiekis būna nepakankamas, dėl to gali būti jaučiamas mieguistumas dieną ir pablogėjusi dėmesio koncentracija. Pacientų su NKS gyvenimo kokybė taip pat yra sumažėjusi lyginant su vidutine populiacija [5].

4. Diagnostika

NKS yra diagnozuojamas remiantis klinikiniais simptomais ir požymiais. Pirmą kartą 4 pagrindinius NKS diagnostinius kriterijus IRLSSG (*International Restless Legs Study Group*) nustatė 1995 m. Jie buvo dar kartą peržiūrėti ir atnaujinti 2003 m. [15]. 2014 m. IRLSSG diagnostiniai kriterijai buvo iš naujo peržiūrėti ir prie jau esančių 4 kriterijų buvo pridėtas dar vienas, tam kad būtų didesnis kriterijų specifiskumas ir NKS būtų diferencijuojamas su kitomis, panašiais simptomais pasireiškiančiomis ligomis [14]. Kad būtų galima diagnozuoti NKS, turi būti nustatyti visi 5 kriterijai:

- 1) Nenumaldomas noras judinti galūnes, dažniausiai sukeltas nemalonių pojūčių juse [14].
- 2) Nemalonūs pojūčiai ir nenumaldomas noras judinti galūnes prasideda arba

pablogėja ramybės, nejudrumo metu, gulint ar sėdint [14].

- 3) Nemalonūs pojūčiai palengvėja arba visiškai išnyksta vaikstant arba kitaip judinant galūnes [14].
- 4) Nemalonūs pojūčiai ir nenumaldomas noras judinti galūnes atsiranda tik vakare ir naktį, arba vakare ir naktį yra stipresni negu dienos metu [14].
- 5) Aukščiau išvardinti simptomai nėra susiję su kitomis galimomis priežastimis (pvz. mialgija, venine staze, kojų edema, artritu, mėšlungiu) [14].

Taip pat yra įvardijami ir kiti papildomi klinikiniai požymiai, kurie gali būti susiję, tačiau nėra būtini NKS diagnozei:

- 1) Periodiniai galūnių judesiai [14].
- 2) Atsakas į dopaminerginį gydymą (simptomų sumažėjimas bent jau pradžioje taikant dopaminerginį gydymą) [14].
- 3) Teigiamas šeiminis anamnezė (NKS pirmos eilės giminaičiams) [14].
- 4) Mieguistumas dienos metu nėra toks didelis, kokio tikimasi, atsižvelgiant į prarastą miego kiekį (esant labai dideliame mieguistume dieną, reikėtų apsvarstyti kitas galimas priežastis, pvz. miego apnėją, narkolepsiją, ar vartojamų vaistų poveikį) [14].

Paprastai papildomi tyrimai nėra reikalingi diagnozės patvirtinimui, jie atliekami nebent tuomet, kai įtariamos antrinės priežastys ar kitos ligos, galinčios sukelti panašius simptomus [11].

5. Gydymas

Gydymas priklauso nuo to, kokio sunkumo yra simptomai ir kaip dažnai jie pasireiškia. Jeigu NKS simptomai yra lengvi ir pasireiškia retai, tuomet gydymas paprastai nėra skiriamas. Medikamentinis gydymas pradedamas, kai NKS simptomai yra vidutiniai ir sunkūs, sukelia pacientui nepatogumų ir blogina gyvenimo kokybę [11]. Prieš skiriant medikamentinį gydymą reikėtų įvertinti galimas antrines NKS priežastis bei simptomus sunkinančius faktorius ir, jeigu įmanoma, juos koreguoti. Būtina pirmiausia atstatyti normalų geležies kiekį organizme, jeigu randama geležies stokos anemija, ir taip pat svarbu atkreipti dėmesį į tai, kokius vaistus pacientas vartoja, kadangi kai kurie vaistai gali patys sukelti panašius į NKS simptomus arba juos pabloginti. Dažniausiai tarp tokių vaistų yra minimi antidepresantai, neuroleptikai, beta adrenoblokatoriai, dopamino antagonistai, antihistamininiai vaistai, antiepilepsiniai vaistai, antiemetikai, L-tiroksinas, lisis [6,16].

5.1 Dopaminerginiai vaistai

Pirmo pasirinkimo vaistai NKS gydymui yra dopaminerginiai preparatai. NKS gydymui skiriami neergotiniai dopamino agonistai – pramipeksolis, ropiniolis ir rotigotinas. Taip pat galima skirti ir levodopos preparatus, tačiau skiriant dopaminerginį gydymą būtina atsižvelgti į galimas nepageidaujamas reakcijas [17]. Viena iš pagrindinių tokio gydymo komplikacijų yra augmentacijos fenomenas (būklės pasunkėjimas), kuris pasireiškia suintensyvėjusiais simptomais, kartais simptomai tampa net sunkesni negu buvo prieš pradedant gydymą, simptomai pradeda atsirasti

ne tik vakare, bet ir anksčiau dieną, taip pat simptomai gali išplisti į kitas kūno vietas. Reikėtų įtarti augmentacijos fenomeną, jeigu paciento simptomai staiga tapo sunkesni ir jiems numalšinti reikia didesnių negu įprastai vaisto dozių. Jeigu NKS gydymui skiriami dopaminerginiai vaistai, reikėtų stengtis skirti mažiausią veiksmingą dozę ir nepamiršti to, kad net ir mažos dopaminerginių vaistų dozės gali sukelti augmentacijos fenomeną [18]. Pasireiškus augmentacijos fenomenui, priklausomai nuo simptomų sunkumo, gali reikėti pakeisti vaistą, vaisto dozavimą arba palaipsniui nutraukti gydymą dopaminerginiais vaistais [11,17].

5.2 $\alpha 2\delta$ ligandai

Ilgą laiką kaip pirmo pasirinkimo medikamentinis NKS gydymas buvo skiriami dopaminerginiai vaistai, tačiau jų vartojimas sukelia nemažai nepageidaujamų reakcijų, dėl ko buvo ieškoma alternatyvių gydymo galimybių, ir 2016 m. buvo išleistos naujos NKS gydymo gairės, kuriose prie pirmo pasirinkimo medikamentų priskiriami ir $\alpha 2\delta$ ligandai (gabapentinas, gabapentino enakarbilas, pregabalinas) [17,19]. Norint išvengti augmentacijos fenomeno, kuris atsiranda gydant dopaminerginiais vaistais, rekomenduojama gydymą pradėti $\alpha 2\delta$ ligandais. Taip pat rekomenduojama gydymui skirti $\alpha 2\delta$ ligandus, jei pacientui pasireiškia ryškūs miego sutrikimai ar skausmai [18].

5.3 Opioidai ir benzodiazepinai

NKS gydymui efektyvūs gali būti ir opioidai, tačiau jie nėra skiriami kaip pirmo pasirinkimo vaistai. Opioidai skiriami tuomet, kai NKS simptomai yra labai sunkūs, jų nepavyksta

malšinti kitais vaistais arba gydant kitais vaistais pasireiškia augmentacijos fenomenas [11,17]. Prieš skiriant opioidus būtina atsižvelgti į galimas jų nepageidaujamas reakcijas ir priklausomybės išsivystymą [20]. Taip pat NKS gydymui galima skirti benzodiazepinus (klonazepamą), tačiau jų efektyvumas gydant NKS nėra iki galo įrodytas. Jie neturėtų būti pirmo pasirinkimo vaistai, tačiau gali būti naudingi kaip papildomi medikamentai, lengvinantys simptomus [11,19,21].

5.4 Nemedikamentinis gydymas

Rekomenduojamos nemedikamentinės priemonės apima gyvenimo būdo pokyčius, siūloma vengti didelio kofeino ir alkoholio kiekio vartojimo prieš miegą, eiti miegoti ir keltis tuo pačiu metu, miegoti ramioje, vėsioje aplinkoje, taip pat galimos įvairios mankštos, masažai, pneumatiniai kompresijos prietaisai ir kitos procedūros [6].

6. Apibendrinimas

Neramių kojų sindromas yra dažnas neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniau nustatomas vyresniems žmonėms. Nors dabar jau žinoma daug patofiziologinių mechanizmų, leidžiančių paaiškinti šios ligos simptomus, vis dėlto, etiologija nėra iki galo aiški. Šis sindromas diagnozuojamas remiantis kriterijais, diagnozės patvirtinimui nereikia jokių specifinių tyrimų, tačiau svarbu atpažinti simptomus, įtarti šį sutrikimą ir, jeigu reikia, paskirti medikamentinį gydymą, kadangi šis sindromas sutrikdo pacientų kasdienę veiklą ir blogina jų gyvenimo kokybę.

Literatūros šaltiniai

1. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless legs syndrome: an historical note. *Sleep Medicine*. 2004 May 1;5(3):279–83.
2. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: The current status. *Sleep Medicine Reviews*. 2006 Jun 1;10(3):153–67.
3. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 Aug 1;16(4):283–95.
4. Manconi M, Ulfberg J, Berger K, Ghorayeb I, Wesström J, Fulda S, et al. When gender matters: Restless legs syndrome. Report of the “RLS and woman” workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 Aug 1;16(4):297–307.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST General Population Study. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1286.
6. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2016 Aug;16(4):379–82.
7. Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I, García-Borreguero D. Emerging Concepts of the Pathophysiology and Adverse Outcomes of Restless Legs Syndrome. *Chest*. 2020 Sep 1;158(3):1218–29.
8. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *The Lancet Neurology*. 2018 Nov 1;17(11):994–1005.
9. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American Journal of Hematology*. 2013;88(4):261–4.
10. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin*. 2015 Sep;10(3):207–14.
11. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jun 27;19(8):54.
12. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Practical Neurology*. 2017 Dec 1;17(6):444–52.
13. Yeh Paul, Ondo William G., Picchiotti Daniel L., Poceta J. Steven, Allen Richard P., Davies Charles R., et al. Depth and Distribution of Symptoms in Restless Legs Syndrome/ Willis-Ekbom Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 12(12):1669–80.

14. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, 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 Medicine*. 2014 Aug 1;15(8):860–73.
15. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. 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 Medicine*. 2003 Mar 1;4(2):101–19.
16. Hoque R, Chesson AL. Pharmacologically Induced/Exacerbated Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movements of Sleep, and REM Behavior Disorder/REM Sleep Without Atonia: Literature Review, Qualitative Scoring, and Comparative Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010 Feb 15;6(1):79–83.
17. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)§. *Movement Disorders*. 2018;33(7):1077–91.
18. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Medicine*. 2016 May 1;21:1–11.
19. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. *Neurology*. 2016 Dec 13;87(24):2585–93.
20. Oliveira CO de, Carvalho LB, Carlos K, Conti C, Oliveira MM de, Prado LB, et al. Opioids for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 28];(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006941.pub2/full>
21. Carlos K, Prado GF, Teixeira CD, Conti C, Oliveira MM de, Prado LB, et al. Benzodiazepines for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 28];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006939.pub2/full>