

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

Restless Legs Syndrome: A Literature Review

Agnė Pacevičiūtė¹, Austėja Malinauskaitė¹, Irina Mitkienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

²S. Kudirka District Hospital Alytus

Abstract

Introduction: restless leg syndrome (RLS) is a movement disorder characterized by an uncontrolled desire to move due to unpleasant, sometimes painful sensation in the legs. Two forms of the disease are distinguished: primary, which is related to family history, and secondary, which is related to comorbidities. The prevalence of clinically significant disease is 1-2%, and its frequency increases with age.

Aim: To review pathogenesis, diagnostics and treatment of RLS.

Methodology: the literature used for this review was selected using the “Pubmed” database. Following dates from 2014 to 2021, using keywords: “restless legs syndrome“, “Willis-Ekbom disease”, “augmentation”. Exclusion criteria were applied to articles related to psychiatric disorders. More than 30 publications on RLS were analyzed.

Results: iron deficiency, dopaminergic dysfunction and genetic factors play an important role in the pathogenesis of RLS. RLS is diagnosed according to the standardized criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group, which was last updated in 2014. Dopamine receptor agonists remain an effective treatment for this disease, however, symptoms may be exacerbated or even impulse control may occur with these medications. There is also evidence that cannabis use may also reduce the symptoms of RLS.

Conclusions: RLS is known to be associated with comorbidities, family history, and dopaminergic dysfunction. This disorder is diagnosed on a clinical basis, and both non-pharmacological and pharmacological measures play an important role in the treatment, but there is no treatment that will help the patient recover without causing significant side effects.

Keywords: restless legs syndrome, Willis-Ekbom disease, augmentation.

Neramių kojų sindromas: literatūros apžvalga

Agnė Pacevičiūtė¹, Austėja Malinauskaitė¹, Irina Mitkienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

²Alytaus apskrities S. Kudirkos ligoninė

Santrauka

Įvadas: neramių kojų sindromas (NKS) yra judėjimo sutrikimas, kuriam būdingas nekontroliuojamas noras judėti dėl nemalonių, kartais skausmingų, pojūčių kojose. Yra išskiriamos dvi ligos formos: pirminė, susijusi su šeimine anamneze, ir antrinė, susijusi su gretutinėmis ligomis. Kliniškai reikšmingos ligos paplitimas siekia 1-2%, o jos dažnis didėja su amžiumi.

Tikslas: apžvelgti NKS patogenezę, diagnostiką ir gydymą.

Metodai: literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Pubmed“ duomenų bazę. Publikacijos rinktos nuo 2014 iki 2021 metų, naudojant pasirinktus raktažodžius: „neramių kojų sindromas“, „Willis-Ekbom liga“, „impulsų kontrolės sutrikimai“. Atmetimo kriterijus buvo taikomas straipsniams susijusiems su psichikos sutrikimais. Iš viso buvo išnagrinėta daugiau nei 30 straipsnių.

Rezultatai: NKS patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka geležies trūkumas organizme, dopaminerginės sistemos disfunkcija ir genetiniai veiksniai. NKS yra diagnozuojamas remiantis Tarptautinės neramių kojų sindromo tyrimo grupės standartizuotais kriterijais, kurie paskutinį kartą buvo atnaujinti 2014 m. Dopamino receptorių agonistai išlieka efektyvi priemonė gydyti ligą, tačiau vartojant šiuos vaistus simptomai gali sustiprėti ar net pasireikšti impulsų kontrolės sutrikimai, taip pat yra įrodymų, jog kanaboidų vartojimas taip pat gali sumažinti NKS simptomus.

Išvados: NKS yra susijęs su gretutinėmis ligomis, šeimine anamneze bei dopaminergine disfunkcija. Šis sutrikimas diagnozuojamas remiantis klinika, o gydyme svarbų vaidmenį atlieka tiek nefarmakologinės, tiek farmakologinės priemonės, tačiau gydymo, kuris padėtų pacientui pasveikti ir nesukeltų žymių šalutinių poveikių - nėra.

Raktažodžiai: neramių kojų sindromas, Willis-Ekbom liga, impulsų kontrolės sutrikimai.

1. Įvadas

Neramių kojų sindromas (NKS), taip pat žinomas kaip Willis-Ekbom liga, yra judėjimo sutrikimas, kuriam būdingas nekontroliuojamas noras judėti dėl nemalonių, kartais skausmingų, pojūčių kojose [1], dažniausiai pasireiškiančių vakare ar nakties pradžioje, sustiprėjančių poilsio metu ir sumažėjančių nuo judesio. Yra išskiriamos dvi formos: pirminė, kuri pasireiškia jaunesniame amžiuje žmonėms, turintiems šeiminių anamnezę, ir antrinė forma, pasireiškianti vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip lėtinis inkstų nepakankamumas, neurologinėmis ligomis (išsėtinė sklerozė, miastenija) bei esant geležies trūkumui organizme [2, 3]. NKS paplitimas yra 10–15 proc. [4]. Tačiau, jei atsižvelgtume tik į kliniškai reikšmingą NKS, pasireiškiantį vidutinio sunkumo ar sunkiu skausmu 1–2 kartus per savaitę, paplitimas siektų tik 2–3%. Yra nustatyta, kad moterys bei vyresnio amžiaus žmonės serga dvigubai dažniau nei vyrai ir vaikai. Sergamumas NKS padidėja nuo 60–70 metų [5]. Nors ir kliniškai reikšmingos ligos paplitimas siekia tik 1-2%, tačiau sergantiesiems tai sukelia didelį diskomfortą. Dėl šios priežasties straipsnyje apžvelgsime NKS pagrindinius diagnostikos bei gydymo principus.

2. Patogenezė

Manoma, jog idiopatinio NKS svarbiausi patofiziologiniai veiksniai yra geležies trūkumas smegenyse, dopaminerginės sistemos disfunkcija bei genetinė predispozicija [6].

1950 metais Norlander pirmą kartą aprašė ryšį tarp geležies trūkumo ir NKS. Nuo to laiko žmogaus organizme esančio geležies kiekio reikšmė NKS buvo plačiai tiriama [7]. Geležis reikalinga daugybei kūno biologinių procesų, įskaitant deguonies transportą, saugojimą bei energijos apykaitą [8]. Geležies

disbalansas organizme yra susijęs su įvairiomis galvos smegenų ligomis (pvz. Alzheimerio ir Parkinsono ligomis). Literatūroje aprašyti tyrimai nurodo ryšį tarp NKS ir geležies trūkumo organizme, taip pat, jog liga dažniau pasitaiko žmonėms, sergantiems kitomis gretutinėmis ligomis ar moterims nėštumo metu, kuomet organizme gali pasireikšti geležies stoka. Taip pat yra nustatyta jog, tarp žmonių, sergančių geležies stokos anemija, NKS paplitimas gali siekti net 31%. Nepaisant šios sąsajos, daugelis pacientų, sergančių NKS, turi normalų geležies kiekį serume, tačiau, atlikus tyrimus, serumo feritino kiekis dažnai būna sumažėjęs, o tai atvirkščiai koreliuoja su NKS simptomų sunkumu [7]. Taip pat, įvairūs tyrimai, pagrįsti likvoro tyrimais ir autopsijos rezultatais, parodė sumažėjusį geležies kiekį pacientų, sergančių NKS, smegenyse [9].

NKS patofiziologijoje svarbų vaidmenį atlieka ir dopaminas. Ši teorija buvo sukurta dėl NKS gydymo žymaus atsako į dopaminerginius preparatus (pirmiausia levodopą, praėjusio amžiaus devintojo dešimtmečio pradžioje, vėliau - dopamino agonistus), kas leido iškelti hipotezę, jog NKS metu smegenyse galimai vystosi dopamino trūkumas. Tačiau kai kurie tyrimai atskleidė sudėtingesnę šios teorijos suvokimą. Nustatyta, kad sergančiųjų NKS nugaros smegenų skystyje padidėja dopamino metabolito, homovanilinės rūgšties, kiekis, o tai rodo padidėjusią dopamino gamybą. Taigi, sergant NKS yra stebima hiperdopaminerginė būklė [5].

Nors ir NKS yra dopaminerginė būklė, tačiau gydymas dopamino agonistais ar levodopa sumažina šios ligos simptomus. Sergant NKS padidėja dopaminerginis aktyvumas, o tai lemia dopamino receptorių sumažėjimą. Nors bendras dopamino aktyvumas greičiausiai padidėja, tačiau jis veikia cirkadiškai ir tai lemia dopamino hiperfunkciją ryte ir

visą dieną bei santykinę hipofunkciją vakare ir naktį. Sumažėjus dopamino receptorių skaičiui ir esant mažam dopamino aktyvumui nakties metu atsiranda santykinis dopamino trūkumas, kuris ir lemia NKS simptomus [7].

Daugelį metų klinikinėje praktikoje buvo stebima ryški genetinė NKS predispozicija. Tai paskatino dešimtmečius trukusius genetinius tyrimus, kurie parodė genetinį būklės heterogeniškumą. Todėl šiuo metu šis sutrikimas yra laikomas sudėtine genetinė liga [10]. Yra glaudus ryšys tarp šeiminės anamnezės ir ankstyvos pirminės NKS pradžios - daugiau nei 60% pacientų šeimoje yra sergančiųjų NKS [11]. Per pastaruosius kelerius metus genomo masto asociacijos tyrimai leido nustatyti šešis su NKS susijusius lokusus: MEIS1, BTBD9, SKOR1, PTPRD, TOX3 ir rs6747972. [12]. Nepaisant to, kad genetinė šių variantų sąsaja su NKS atrodo aiški, tačiau kai kurie tyrimai, ypač susiję su BTBD9 ir MEIS1 lokusais, parodė didesnę šių lokusų ryšį su periodiniais galūnių judesiais miego metu nei su NKS [12]

3. Diagnostika

NKS diagnozuojamas remiantis Tarptautinės neramių kojų sindromo tyrimo grupės standartizuotais kriterijais, kurie paskutinį kartą buvo pakeisti 2014 m. [14]. Sindromas diagnozuojamas naudojant mnemoniką „URGES“: 1) „Urge“ - noras judinti galūnes, dažniausiai susijęs su parestezija ar dizestezija 2) „Rest“ - poilsis simptomus skatina arba juos pablogina, 3) „Getting up“ - judėjimas lemia bent dalinį simptomų palengvėjimą, 4) „Evenings“ - vakare yra būdingas simptomų pablogėjimas, 5) „Secondary causes“ - tikslinga atmesti antrines priežastis, galinčias sąlygoti minėtus simptomus (mialgiją, venų sąstingį, kojų edemą, artritą, mėšlungį, neuropatiją ar vaistų sukelta akatiziją)[15].

Nėra laboratorinių tyrimų, patvirtinančių NKS, tačiau pacientams su paūmėjusiu NKS, pasireiškiančiu vidutinio sunkumo ar sunkiais simptomais, rekomenduojama ištirti feritino koncentraciją serume. Taip pat geležies kiekio organizme įvertinimas, gliukozės kiekio nustatymas kraujyje, elektromiograma, nervų laidumo greičio įvertinimas arba polisomnografinis tyrimas gali būti atliekami įtariant ligas, galinčias pasireikšti panašiais į NKS simptomais – cukrinį diabetą, periodinius galūnių judesius, periferinę neuropatiją [16, 17].

4. Gydymas

Specifinio NKS gydymo nėra, tačiau simptomams palengvinti taikomi įvairūs gydymo metodai. Šiltos (arba šaltos) vonios, masažas, vidutinio sunkumo reguliarūs pratimai, kofeino vartojimas ir užsiėmimas įtraukiančia veikla gali padėti palengvinti lengvus ar protarpinius NKS simptomus. Tačiau, kai simptomai yra sunkesni ir dažnai sutrikdo miegą ar veiklą dienos metu, ypač daugiau nei 2–3 dienas per savaitę, pacientui gali būti paskirtas farmakologinis gydymas [18].

2016 metais Judėjimo sutrikimų draugija paskelbė naują gairių rinkinį, kuriame, vietoj dopamino receptorių agonistų, buvo pasiūlyti $\alpha 2\delta$ ligandai kaip pirmos eilės preparatai, sergantiems NKS. Tačiau dopamino receptorių agonistai išlieka efektyvi priemonė gydyti NKS, bet vartojant šiuos vaistus gali sustiprėti NKS simptomai bei pasireikšti impulsų kontrolės sutrikimai [19].

Opiodai ar jų kombinacijos su kitais vaistais gali būti skiriami esant sunkiam NKS. Oksikodono/naloksono prailginto atpalaidavimo nauda buvo įrodyta atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime, todėl daugelyje Europos šalių jis patvirtintas kaip antros eilės NKS gydymo metodas. Metadonas gali būti skiriamas tiems

pacientams, kuriems nepadeda dopaminerginiai vaistai ar kalcio kanalo $\alpha 2\delta$ ligandai [20].

Taip pat yra įrodymų, jog geležies preparatų vartojimas, esant jos deficitui, gali palengvinti NKS simptomus. Naujausios rekomendacijos rodo, kad geriamosios geležies papildai gali būti naudingi, jei feritino koncentracija serume yra $< 75 \mu\text{g/dL}$ arba transferino prisotinimas mažesnis nei 20 %. Tokiais atvejais veiksmingiausia vartoti geriamosios geležies sulfatą 325 mg vieną kartą per parą nevalgius kartu su vitaminu C. Intraveninės geležies preparatų skyrimas rekomenduojamas, kai atsakas į geriamosios geležies preparatus yra nepakankamas, reikia greito atsako arba kai yra kontraindikacijų peroralinių preparatų vartojimui. Tokiais atvejais intraveninius geležies preparatus galima vartoti, kai feritino kiekis $< 100 \mu\text{g/dl}$, o transferino įsotinimas $< 45\%$. Dažniausiai naudojami intraveniniai geležies preparatai NKS gydymui yra geležies karboksimaltozė ir mažos molekulinės masės geležies dekstranas. Suleidus 1 g bet kurios formos intraveninio geležies preparato, atsako dažnis svyruoja nuo 50% iki 60%, o klinikinė nauda dažnai pasireiškia po 2–8 savaičių. Intraveninis gydymas gali būti kartojamas atkryčių atveju, ypač jei geležies atsargos vėl išsenka [21].

Šiuo metu trūksta patvirtintų alternatyvių gydymo metodų, tačiau pastaruoju metu buvo gauti spontaniški pacientų pranešimai apie visišką NKS simptomų remisiją po kanapių rūkymo [22]. Nors antinociceptinis kanapių poveikis yra plačiai pripažintas, susirūpinimas dėl psichoafektinio šalutinio poveikio neleido plačiai naudoti ir įtraukti šio vaisto į gydymo gaires. Įdomu, jog neseniai atlikta medicininės marihuanos veiksmingumo kelioms neurologinėms ligoms apžvalga parodė, kad rimto nepageidaujamo psichopatologinio poveikio rizika yra maždaug 1%. Tuo tarpu maždaug 20,7 % pacientams,

sergantiems NKS, pasireiškia impulsų kontrolės sutrikimai vartojant dopamino receptorių agonistus [23]. Taigi, nors ir yra atlikta daugybė ikiklinikinių tyrimų, patvirtinančių, kad kanabinoidai gali turėti analgetinį poveikį, jie kol kas nėra pagrįsti aukštos kokybės įrodymais, todėl mūsų supratimas apie endokanabinoidų fiziologiją išlieka ribotas. Dėl šios priežasties reikia atlikti išsamesnius šios srities tyrimus [24].

5. Išvados

NKS patogenezė išlieka neaiški, tačiau yra žinoma, jog šis sindromas yra susijęs su gretutinėmis ligomis, šeimine anamneze bei dopaminergine disfunkcija. Šis sutrikimas diagnozuojamas remiantis klinika, o laboratorinių tyrimų, patvirtinančių NKS – nėra, tačiau šie tyrimai padeda diferencijuoti NKS nuo kitų panašių būklių. Šio sindromo gydyme svarbų vaidmenį atlieka tiek nefarmakologinės, tiek farmakologinės priemonės. Taigi, NKS išlieka didelė problema, kadangi nėra tiksliai žinoma kas sukelia šį sindromą, o gydymo, kuris padėtų pacientui pasveikti ir nesukeltų žymių šalutinių poveikių - nėra.

6. Literatūra

1. Klingelhoef L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. Clinical Medicine [Internet]. 2016 Aug 1;16(4):379–82.
2. Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. Sleep Medicine Reviews. 2015 Aug;22:15-22.
3. Vellieux G, d'Ortho M-P. [Restless legs syndrome]. La Revue De Medecine Interne [Internet]. 2020 Apr 1;41(4):258–64.
4. Kose Ozlece H, Solmaz V, Özal SA, Çelik Y. Do you have restless leg syndrome? I understood from your eyes. Sleep and Breathing. 2018 Oct 19;23(2):551–7.
5. Didato G, Di Giacomo R, Rosa GJ,

- Dominese A, de Curtis M, Lanteri P. Restless Legs Syndrome across the Lifespan: Symptoms, Pathophysiology, Management and Daily Life Impact of the Different Patterns of Disease Presentation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 May 22;17(10):3658.
6. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Neurochemical features of idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Medicine Reviews* [Internet]. 2019 Jun 1; 45:70–87.
 7. Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, Shah DR, Koo BB. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *Journal of Neurology*. 2017 Feb 24;264(8):1634–41.
 8. McClung JP. Iron, Zinc, and Physical Performance. *Biological Trace Element Research*. 2018 Aug 15;188(1):135–9.
 9. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Medicine*. 2015 Jun;16(6):678–90.
 10. 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* [Internet]. 2018 Nov;17(11):994–1005.
 11. Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I, García-Borreguero D. Emerging Concepts of the Pathophysiology and Adverse Outcomes of Restless Legs Syndrome. *Chest*. 2020 Sep;158(3):1218–29.
 12. Akçimen F, Ross JP, Sarayloo F, Liao C, De Barros Oliveira R, Ruskey JA, et al. Genetic and epidemiological characterization of restless legs syndrome in Québec. *Sleep* [Internet]. 2020 Apr 15;43(4):zsz265.
 13. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Medicine Reviews* [Internet]. 2018 Jun 1;39:108–21.
 14. Seeman MV. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jan 6;17(1):368.
 15. Rizek P, Kumar N. Restless legs syndrome. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [Internet]. 2017 Feb 13;189(6):E245.
 16. Becker PM. Diagnosis of Restless Leg Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Medicine Clinics*. 2015 Sep;10(3):235–40.
 17. Japaridze G, Kasradze S, Maisuradze L, Popp R, Wetter T. THE RESTLESS LEGS SYNDROME (REVIEW). *Georgian Medical News* [Internet]. 2018 Dec 1;(285):74–81.

18. St Louis EK. Patient page. New evidence for reduced leg oxygen levels in restless legs syndrome. *Neurology* [Internet]. 2014 May 27;82(21):e185-187.
19. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019 Jun 27;19(8).
20. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Practical Neurology*. 2017 Nov 2;17(6):444–52.
21. Ghorayeb I. More evidence of cannabis efficacy in restless legs syndrome. *Sleep and Breathing*. 2019 Dec 9;24(1):277–9.
22. During EH, Winkelman JW. Drug Treatment of Restless Legs Syndrome in Older Adults. *Drugs & Aging* [Internet]. 2019 Oct 1;36(10):939–46.
23. Megelin T, Ghorayeb I. Cannabis for restless legs syndrome: a report of six patients. *Sleep Medicine*. 2017 Aug;36:182–3.
24. Ghorayeb I. Cannabis for Restless Legs Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. 2021;1297:173–81.