- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 13 Jul 2025, 09:00:35

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA
Vol. 98, N. 6, Giugno 2007
Pagg. 357-366



## LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

Una serie di tele-conferenze organizzate dall'Harvard Medical School e dal Brigham and Women's Hospital di Boston (Stati Uniti) è stata recentemente dedicata al problema delle cosiddette "gambe senza riposo" ("retless legs syndrome", RLS, della letteratura medica internazionale) (**Winkelman JW [guest editor]. Recognizing and treating restless legs syndrome: current standards. Am J Med 2007; 120 (1A): S1**).

Nell'introduzione a questa tele-conferenza Winkelman ricorda che l'RLS è una condizione neurologica sensitivo-motoria presente dal 5 al 10%, e spesso fino al 15%, della popolazione generale ed è frequentemente causa di perturbamento, anche grave, del sonno, con evidenti ripercussioni sulla qualità della vita. Questi disturbi portano il paziente a chiedere l'intervento del medico curante. Da qui nasce la necessità che i medici di famiglia la riconoscano tempestivamente e attuino il primo razionale trattamento.

I sintomi dell'RLS sono stati descritti per la prima volta nel 1685 da Willis some "scosse e contrazioni dei tendini, così intensi, continui, incessanti e scuotenti da impedire il sonno".

Molti anni più tardi questo disturbo fu definito *anxietas tibiarum* e ne fu prospettata l'etiologia isterica. Una moderna descrizione dell'RLS è stata data soltanto nel 1945 da Ekborn che coniò il termine di RLS (**Ekborn KA. Restless legs: a clinical study. Acta Med Scand 1945; 158 (suppl): 1**).

Winkelman (*loc cit*) ricorda che, per definizione, i sintomi dell'RLS compaiono quando il paziente è a riposo, prevalentemente di sera quando inizia il sonno e pertanto, anche se i disturbi del sono non fanno parte della sindrome, questa è spesso considerata un'anomalia del sonno, perché in realtà sono questi disturbi i responsabili di grande parte della morbilità, che conducono il paziente dal medico (**Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med 2005; 165: 1286**).

La presentazione clinica, la diagnosi e le alterazioni della qualità di vita dell'RLS sono discusse da Kushida (**Kushida C. Clinical presentation, diagnosis and quality of life issues in restless legs syndrome. Am J Med 2007; 120 (1A): S4**) che rimarca che la diagnosi della sindrome è in grande parte fondata sui sintomi riferiti dal paziente, il più importante dei quali è l'impossibilità di rimanere a riposo (e quindi per l'impellenza al movimento, prevalentemente degli arti inferiori) associata al grave disturbo provocato dai tentativi di riposo forzato. L'Autore sottolinea inoltre la frequente variabilità circadiana dei sintomi, che si aggravano spesso la sera e la notte.

Sono riportati da Allen e Earley 6 aspetti importanti dell'RLS utili alla diagnosi differenziale: 1) movimenti insorgenti a riposo, non correlati alla posizione del corpo o ad altre attività e che compaiono a riposo, oppure quando è assunta posizione supina, 2) stimolo insopprimibile a muovere una parte del corpo, di solito gli arti inferiori (non movimento generale del corpo), 3) acatisia focale attenuata in parte dai movimenti dell'arto affetto, 4) attenuazione dei sintomi persistente fintanto che si muove l'arto e loro ricorrenza non appena i movimenti cessano, 5) attenuazione o scomparsa dei sintomi in alcune ore del giorno, in genere secondo un ritmo circadiano e 6) assenza di segni di lesioni degli arti affetti (**Allen RP, Earley CJ. Restless syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. J Clin Neurophysiol 2001; 18: 128**).

Kushida (*loc cit*) rileva che la frequenza e la gravità dei sintomi aumentano con la durata del riposo e la loro attenuazione o scomparsa persiste con il perdurare dei movimenti, ma in alcuni casi particolarmente gravi i disturbi non si riducono con i movimenti e persistono anche per l'intera giornata. L'Autore fa notare che, sebbene la definizione di RLS si riferisca a movimenti degli arti inferiori, tuttavia in alcuni casi gravi essi possono estendersi anche al tronco e alla faccia. Si sottolinea, inoltre, che non sempre la diagnosi di RLS viene posta correttamente e tempestivamente e spesso questi disturbi sono attribuiti ad artrosi, lombalgie, neuropatia periferica, etc.

Un'anamnesi famigliare positiva è presente in oltre il 50% dei pazienti con RLS, che, inoltre appare prevalente in donne e in soggetti anziani. È stato inoltre riferito che l'RLS è più frequente nei fumatori, negli individui che si sottopongono a sforzo fisico per oltre 3 ore al giorno e anche, secondo alcuni studi epidemiologici, in persone in non buone condizioni economiche e in diabetici.

L'Autore riporta i dati di Allen e Earley (*loc cit*) che elencano le seguenti condizioni patologiche che entrano nella diagnosi differenziale: sindromi dolorose neuropatiche, neuropatie periferiche, artropatie, crampi notturni agli arti inferiori, disturbi sensitivo-motori alle gambe e agli alluci, insufficienza vascolare e acatisia da farmaci (antipsicotici, neurolettici).

A proposito di diagnosi differenziale della RLS, l'Autore ricorda che meritano una speciale menzione i movimenti periodici degli arti durante il sonno (PLMS secondo l'acronimo d'uso internazione: "periodic limb movements in sleep") e i disturbi da movimenti periodici degli arti (PLMD: "periodic limb movement disorders") che spesso vengono confusi con l'RLS. I PLMS sono movimenti involontari di tipo clonico degli arti inferiori durante il sonno, che di solito interessano la flessione dorsale della caviglia bilateralmente, la flessione del ginocchio e la flessione dell'anca e che durano circa da 0,5 a 5 secondi e si verificano ogni 20-40 secondi, provocando numerosi risvegli che interrompono il sonno. I PLMD vengono definiti come notevoli disturbi del sonno associati a PLMS che non possono essere attribuiti ad altri disturbi del sonno; questi sintomi possono comparire in presenza di segni di resistenza delle vie aeree, come i disturbi respiratori legati al sonno.

I PLMS possono essere valutati mediante polisonnografia nei laboratori per lo studio del sonno; l'Autore rileva, in proposito, che, sebbene questi disturbi scompaiono spesso anche in corso di RLS, essi possono essere identificati anche in molte situazioni correlate ad anomalie del metabolismo della dopamina (narcolessia,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 13 Jul 2025, 09:00:35



rapidi movimenti dei bulbi oculari durante il sonno, malattia di Parkinson, etc) e, inoltre, ad apnea del sonno ostruttiva, malattie neurodegenerative, lesioni del midollo spinale, ictus e trattamenti con farmaci antidepressivi e neurolettici.

L'Autore fa rilevare che i pazienti con RLS possono presentare periodici movimenti degli arti anche durante la veglia, e che in questa evenienza sono difficilmente distinguibili dai PLMS; a questo riguardo, alla diagnosi differenziale potrebbe essere utile rilevare che molti pazienti con insonnia e PLMS non hanno RLS.

Kushida (*loc cit*) distingue alcuni aspetti del decorso clinico dell'RLS, che può essere distinta in: 1) precoce o tardiva e 2) primitiva o secondaria.

1 - RLS precoce o tardiva. La forma precoce si osserva prima dei 45 anni di età e presenta un carattere ereditario autosomico dominante con un decorso dei sintomi più lento, disturbi meno intensi, una storia famigliare, con parenti di primo grado colpiti e con minore tendenza a presentare rapporti tra depositi di ferro e gravità della malattia. La forma tardiva inizia oltre i 45 anni di età, senza interessamento della storia famigliare. In questa forma la sintomatologia assume un decorso più rapido con l'avanzare degli anni. Molti di questi casi rientrano nella forma secondaria (vedi in seguito), tanto che Allen e Earley (*loc cit*) ritengono che questa forma non sia in realtà secondaria, ma rappresenti un forma di RLS con espressione ritardata o comparsa a seguito di un qualche stimolo esterno, e, inoltre, sia determinata da fattori genetici.

2 - RLS primitiva o secondaria. La prima forma (detta anche idiopatica) comprende pazienti con RLS che non presentano associazioni che possano spiegare la causa; in questi casi i sintomi possono iniziare nel secondo decennio di vita. Le forme secondarie di RLS comprendono gravidanza, nefropatie allo stadio terminale e carenza di ferro. L'Autore rimarca, tuttavia, che soltanto il 30-50% dei pazienti con queste condizioni va incontro a RLS.

Per quanto concerne il decorso clinico, Kushida (*loc cit*) osserva che ancora oggi poco si conosce del decorso clinico delle forme lievi o intermittenti di RLS, anche perché non tutti i pazienti ricorrono al medico. Molte incertezze vi sono, inoltre, nello stabilire la frequenza e le caratteristiche delle remissioni. L'Autore rileva che il decorso clinico varia secondo l'età di inizio dei disturbi, e che, nei casi più gravi, il decorso si aggrava con il tempo; mentre, come già detto, nella forma tardiva il decorsa è più rapido, nella forma precoce i sintomi compaiono in genere più insidiosamente nel corso di più anni e possono non diventare persistenti fino a che il paziente non arriva all'età di 40 o di 60 anni.

Kushida (*loc cit*) conferma che per un efficace trattamento dell'RLS è essenziale una precisa diagnosi e riporta, a questo riguardo, le conclusioni di un recente simposio tenutosi negli Stati Uniti sotto gli auspici dei National Institutes of Health (NIH) sulla diagnosi dell'RLS (**Allen RP, Picchetti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A Report of the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003; 4: 101**).

Nei pazienti con RLS l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio sono in genere normali e pertanto non vi è alcun elemento obiettivo che confermi la diagnosi. I potenziali evocati, le prove di conduzione nervosa e le biopsie muscolari non sono né sensibili, né specifici. L'Autore rimarca, tuttavia, che questi pazienti (specialmente quelli con RLS tardiva) possono presentare una neuropatia periferica oppure una radicolopatia. Una particolare attenzione va rivolta alla carenza marziale e alle nefropatie in fase terminale che sono frequentemente causa di RLS secondaria, tenendo presente che un livello sierico di ferritina <10-50 µg/L si associa ad aumentata gravità di RLS, della quale, fra l'altro, rappresenta un fattore di rischio.

L'Autore elenca alcuni procedimenti che sono proposti per confermare la diagnosi di RLS.

1) PLMS; la loro identificazione può confermare la diagnosi, ma soltanto se si verificano in una serie di 4 consecutivi movimenti della durata da 0,5 a 5 secondi, con un'ampiezza >25% e quando sono separati da intervalli da 4 a 90 secondi. Il numero di oltre 15 PLMS durante l'intera nottata è considerato patologico.

2) SIT ("suggested immobilization test": prova di immobilizzazione in posizione seduta). È un prova che dura 60 minuti a paziente disteso a letto a 45 gradi, ad occhi aperti e gambe distese; il paziente non deve muoversi, né addormentarsi. L'attività degli arti inferiori viene registrata, mentre con un encefalografo si controlla se il paziente permane sveglio. Con questo metodo si controllano sia il disagio che il paziente accusa soggettivamente, sia la gravità dei PLMW: "periodic limb movements while awake". L'esame è ripetuto più volte durante il giorno. I PLMS vengono documentati mediante polisonnografia; tuttavia si ritiene che queste prove non siano né specifiche né sensibili.

3) Actigrafia. Con questo esame l'attività motoria viene monitorata mediante un apparecchiatura portatile fissata alla caviglia; sono così misurati i movimenti durante il sonno e la veglia. Anche questa misura non è considerata specifica.

Allen affronta il problema delle varie controversie riguardanti l'etiologia e la patogenesi dell'RLS. (**Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. Am J Med 2007; 120 (1A): S13**), discutendo i criteri di definizione della fisiopatologia della sindrome nei suo diversi aspetti.

L'Autore osserva, in proposito, che gli studi di genetica, le tecniche di indagine per immagini del sistema nervoso centrale, gli esami del liquor e le analogie tra forme precoci e forme tardive, nonché l'effetto della terapia con agonisti della dopamina, hanno, negli anni più recenti, contribuito ad approfondire le conoscenze su questa sindrome. Oggi sappiamo che l'RLS può verificarsi in una forma primitiva (idiopatica), senza causa apparente, tranne una possibile predisposizione genetica, oppure può essere secondaria, che è la forma più frequente, che è in rapporto con carenza di ferro, gravidanza o danno renale terminale, tutte cause che condividono un fattore comune rappresentato dalla situazione del ferro nell'organismo. L'Autore sottolinea che le attuali conoscenze sull'RLS confermano che questa sindrome è strettamente correlata al metabolismo e al deposito del ferro e, come indicato dalle risposte al trattamento, anche ad anomalie dopaminergiche.

L'Autore esamina tre principali aspetti della fisiopatologia dell'RLS: 1) la localizzazione della disfunzione del sistema nervoso centrale, che è indicata dalle risposte ai farmaci usati nel trattamento dell'RLS che interferiscono sul sistema nervoso centrale e non sul sistema nervoso periferico. Nonostante ciò non sono state ancora studiate le aeree specificamente interessa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 13 Jul 2025, 09:00:35



te. Le tecniche di elettrofisiologia e la risonanza magnetica nucleare (RMN) hanno dimostrato un'aumentata eccitabilità corticale e una ridotta inibizione sottocorticale, indicando che l'area fisiopatologicamente più importante è sottocorticale e non già corticale o midollare. Sono citati i risultati di recenti studi elettrofisiologici che hanno indicato che nei pazienti con RLS e con PLMS è dimostrabile aumentata eccitabilità durante il sonno rispetto a quella registrabile nella veglia, mentre in soggetti normali di controllo tali modificazioni non si osservano; ciò significa che i pazienti con RLS presentano un'inversione del sonno normale oppure un'inibizione correlata al ritmo circadiano. Sono riportati, inoltre, i risultati di altre ricerche eseguite mediante RMN funzionale ad alta risoluzione in pazienti con RLS che presentavano sintomi sensitivi senza movimento, o sensazioni spiacevoli con movimenti, o in assenza di sensazioni e di movimenti. Questi studi hanno indicato assenza di anomalie strutturali; peraltro sono stati osservati disturbi sensitivi senza movimenti associati principalmente con aumentata attività nel cervelletto e nel talamo, senza aumento di attività corticale; inoltre aumentata attività è stata osservata in queste aree, nel nucleo rosso e nel tronco cerebrale in prossimità della formazione reticolare in occasione di disturbi sensitivi agli arti inferiori e PLMS. Nel loro complesso questi studi hanno indicato che l'RLS comporta disfunzione di aree sottocorticali.

Il sistema dopaminergico sottocorticale è stato ritenuto sede principale di disfunzione nell'RLS, poiché questo sistema è implicato nella regolazione sensitiva e motoria e, inoltre, perché basse dosi di levodopa possono provocare completa regressione dei disturbi. Le ricerche sulla funzione di questo sistema nell'RLS, eseguite o avvalendosi della RMN, o valutando le risposte neuroendocrine di prolattina e ormone somatotropo alla stimolazione con levodopa, hanno dato risultati contrastanti; secondo l'Autore, ciò può significare che, al momento attuale, non sono state identificate le più importanti caratteristiche della disfunzione dopaminergica e pertanto non è stato finora possibile studiare le prove atte a valutare questo sistema.

Per quanto concerne il ruolo del ferro nella patogenesi dell'RLS l'Autore rileva che nei pazienti con questa sindrome sono presenti alterazioni dell'accumulo e del trasporto del ferro e ricorda, a questo proposito, che queste alterazioni sono anche presenti in tre principali condizioni che sono causa di RLS e cioè gravidanza, danno renale terminale e anemia da carenza di ferro e inoltre che, quando queste condizioni regrediscono, anche l'RLS migliora insieme alla situazione del ferro. Queste osservazioni hanno consentito di ipotizzare: 1) che l'RLS sia dovuta ad anomalie del metabolismo del ferro e a insufficienza di ferro nel sistema nervoso centrale e 2) che tutte le condizioni di carenza di ferro possono accrescere il rischio di RLS. Gli studi su questo problema hanno indicato che nei pazienti con RLS idiopatica sono presenti ridotti livelli di ferritina e/o aumentati livelli di transferrina nel liquor, mentre la sideremia non mostra variazioni. Il contenuto di ferro varia inoltre nelle diverse aeree dell'encefalo, essendo in genere più elevato nelle aree dopaminergiche come la substatia nigra e lo striato. Alley (*loc cit*) osserva che ciò potrebbe essere spiegato ricordando che il ferro è necessario come cofattore con la tirosina-idrossilasi nella produzione di dopamina.

L'Autore ricorda a questo proposito che alcuni studi hanno dimostrato l'esistenza di rapporto tra aumentato contenuto di ferro nel sistema nervoso centrale e alterata funzione dopaminergica nell'RLS. Queste correlazioni spiegherebbero il quadro circadiano della dopamina e del metabolismo del ferro che, riproduce l'andamento dei sintomi dell'RLS e, inoltre, il miglioramento del metabolismo della dopamina ottenibile in questi pazienti con la regressione delle alterazioni del metabolismo del ferro.

L'Autore, concludendo, afferma che al momento attuale, l'unica cosa che conosciamo con certezza, nella patogenesi dell'RLS, almeno in alcuni casi, è la carenza di ferro, che dà luogo a disfunzione dopaminergica e che comporta danneggiamento sinaptico, compromettendo la regolazione circadiana della dopamina. La disfunzione dopaminergica viene, presumibilmente, controllata con l'uso di farmaci dopaminergici, che possono consentire spesso la regressione completa dei sintomi, ma a volte possono provocarne un aumento, anche grave. L'Autore cita gli altri farmaci oggi in uso nell'RLS, quali gli agonisti della dopamina, gli ergot-derivati bromocriptina, pergolide, cabergolina, che agiscono principalmente sui recettori dopaminergici $D_2$, i derivati non ergotinici ropinirolo e pramipexolo che agiscono sui recettori $D_1$ e $D_2$. Infine in alcuni pazienti con RLS deve essere trattata la carenza di ferro sia per via alimentare che per via venosa.

Hening riassume i criteri utili a delineare le linee guida più recenti per il trattamento dei pazienti con RLS (**Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. Am J Med 2007; 120 (1A): S22**). L'Autore fa riferimento alle linee guida pubblicate dal Medical Advisory Board of the RLS Foundation (**Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc 2004; 79: 916**).

Secondo queste linee guida i pazienti con RLS possono essere divisi in 3 gruppi: 1) quelli con sintomatologia intermittente, 2) quelli con sintomi che si presentano ogni giorno e 3) quelli con sintomi refrattari a qualsiasi terapia.

Il trattamento può essere non farmacologico e farmacologico.

Il trattamento non farmacologico inizia con la valutazione dei potenziali fattori che possono influire sulla vita del paziente e, in particolare, possono aggravare l'RLS. L'Autore elenca quindi i criteri non farmacologici, che sono:

1) identificare eventuali condizioni patologiche associate e, se possibile, trattarle,

2) eliminare i fattori scatenanti l'RLS:

- farmaci bloccanti la dopamina (neurolettici, antinausea, metoclopramide),
- antidepressivi (inibitori selettivi dei recettori della serotonina, triciclici),
- antistaminici,
- comuni stimolanti e depressivi (caffeina, alcool, nicotina),

3) osservare una igiene del sonno:

- regolarità negli orari del sonno e del risveglio
- usare del letto soltanto per il sonno e per l'intimità,
- evitare attività impegnative immediatamente prima di iniziare il sonno,

4) eseguire alcuni interventi utili prima del sonno:

- breve passeggiata,
- un bagno caldo (o una doccia fredda),
- massaggiare gli arti,

5) eseguire un moderato esercizio fisico, ma non eccessivo; evitare l'inattività,

6) controllare il peso corporeo, seguire una alimentazione corretta e una adeguata attività.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 13 Jul 2025, 09:00:35



Secondo l'Autore questi provvedimenti non farmacologici possono dare soddisfacenti risultati nei casi più lievi o per quei rari pazienti che riescono a superare le difficoltà e il disagio dei movimenti; per gli altri soggetti, che si trovano in condizioni più gravi è necessario ricorrere a farmaci.

Nei pazienti del 1° gruppo, con sintomi intermittenti, i farmaci consigliati, che possono essere assunti secondo necessità, sono:

- levodopa con l'aggiunta di un inibitore della decarbossilasi (carbidopa o benserazide),
- oppioidi di potenza da lieve a moderata (codeina, propiossifene, tramadol, idrocodone, ossicodone),
- sedativi-ipnotici
- agonisti della dopamina a basse dosi, se tollerati.

Nei pazienti del 2° gruppo, con sintomi tutti i giorni, sono consigliati:

- agonisti della dopamina:
  - nonergolina (ropinirolo: 0,25-6 mg pro die; pramipexolo: 0,125-1,5 mg pro die),
  - ergolina (pergolide: 0,10-1,0 mg pro die),
- anticonvulsivanti:
  - gabapentin (300-2700 mg pro die)
- oppioidi:
  - tramadol (100-400 mg pro die), idrocodone (5-20 mg pro die), ossicodone (5-20 mg pro die), stessi farmaci in confezione a dismissione protratta.
- benzodiazepine: clonazepam: 0,5-4 mg pro die.

Nei pazienti del 3° gruppo, con sintomi refrattari sono consigliati.

- sostituzione con un diverso agonista della dopamina,
- passare a un oppioide o a un anticonvulsivante,
- aggiungere un secondo farmaco, possibilmente riducendo la dose dell'agonista della dopamina,
- prendere in considerazione un giorno di sospensione di un farmaco eventualmente sostituendolo con un oppioide o un differente agonista della dopamina,
- oppioidi di elevata potenza nei casi più gravi e resistenti (es. metadone 5-40 mg pro die).