



ANXIETAS TIBIARUM: RESTLESS LEGS SYNDROME

non sempre il movimento è salute nel paziente uremico

Lucia Cavallini¹, Antonella Impedovo¹, Cataldo Abaterusso², Carmelo Loschiavo², Antonio Lupo²

¹U.O. Nefrologia e Dialisi dell'ULSS 22, Ospedale di Villafranca, Verona

²Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Verona

Restless legs syndrome in kidney patients

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder characterized by a strong urge to move the legs associated with paresthesias, motor restlessness, worsening of symptoms at night, and at least partial relief by activity. RLS has a negative impact on sleep, may cause depressive and anxious states, result in poor quality of life, and be a risk factor for cardiovascular disease. RLS is frequent in patients with end-stage renal disease; in this patient population it is consistently associated with severe comorbidities. It remains an underdiagnosed clinical condition. Appropriate diagnosis and management of RLS and sleep disorders is necessary to improve the quality of life and survival of kidney patients. (G Ital Nefrol 2010; 27: 37-46)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Sleep disorders,
Hepcidin,
Iron,
Inflammation,
Quality of life,
Restless legs
syndrome

PAROLE CHIAVE:

Disturbi del
sonno,
Epcidina,
Ferro,
Infiammazione,
Qualità di vita,
Restless legs
syndrome

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Lucia Cavallini
U.O. Nefrologia e Dialisi ULSS 22
Via Ospedale
37069 Villafranca (VR)
e-mail: cavallini.lucia@libero.it

INTRODUZIONE

La Sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo neurologico fenotipicamente caratterizzato da sintomi sensitivo-motori fastidiosi, talora dolorosi, che coinvolgono più frequentemente gli arti inferiori e si manifestano principalmente alla sera o nelle ore notturne durante il riposo e/o il sonno. Caratteristicamente il paziente lamenta bruciore, prurito, parestesie, spasmi, ipersensibilità, movimenti involontari e stereotipati e soprattutto irrequietezza fastidiosa che provoca la necessità di muovere le gambe, alzarsi in piedi e camminare. La comparsa dei segni e sintomi della RLS determina, di conseguenza, un rilevante rallentamento della fase di addormentamento e la frammentazione del sonno.

L'irrequietezza motoria prolunga la fase di addormentamento e/o provoca la frequente interruzione del sonno determinando sonnolenza diurna, cefalea, amnesia e compromettendo seriamente la qualità di vita del paziente.

Nonostante la non trascurabile prevalenza della RLS nelle aree industrializzate, la sua patogenesi resta ancora non completamente chiarita.

DIAGNOSI E MANIFESTAZIONI CLINICHE

La diagnosi di RLS è sostanzialmente clinica e si basa su un approfondito colloquio anamnestico e sull'attenta analisi dei sintomi e segni riferiti dal paziente.

Nel 1995 un gruppo di esperti (*International Restless Legs Syndrome Study Group*, IRLSSG) (1) ha elaborato una serie di criteri che permetteva di identificare e diagnosticare facilmente il disturbo; nel 2003 (2) l'IRLSSG ne ha riformulato i principi essenziali proponendo i seguenti criteri:

- 1) la necessità impellente di muovere le gambe in genere associata a sgradevoli e fastidiosi disturbi della sensibilità agli arti inferiori;
- 2) l'irrequietezza motoria ed i disturbi sensoriali iniziano e peggiorano durante il riposo o l'inattività, quando il soggetto è seduto o sdraiato; il termine riposo non è riferito ad inattività solo motoria ma anche psichica;
- 3) l'irrequietezza motoria e sensazioni fastidiose sono prontamente, parzialmente o totalmente, alleviate dal movimento come il camminare o il tendere i muscoli;
- 4) il desiderio di muovere le gambe e le spiacevoli

sensazioni presentano una variabilità circadiana: insorgono o peggiorano la sera o la notte.

Altri sintomi e segni di accompagnamento (criteri clinici di supporto) sono:

- a) anamnesi familiare positiva di malattia;
- b) il miglioramento della sintomatologia dopo terapia con farmaci dopaminergici;
- c) riscontro, nell'85% dei soggetti di movimenti periodici degli arti durante il sonno (PLMs):

- movimenti ritmici e stereotipati, improvvisi ed involontari, generalmente simmetrici che coinvolgono per lo più gli arti inferiori. Con registrazione polisunnografica si evidenziano PLMs di estensione dell'alluce con associata flessione della caviglia, del ginocchio e talvolta dell'anca ad intervalli di circa 20 sec. durante il sonno NREM.

La caratteristica principale della RLS è l'irrequietezza motoria ovvero l'urgente necessità /compulsione al movimento, uno stato di agitazione, nervosismo, inquietudine, smania ed impazienza che determina acatisia, necessità di alzarsi e camminare intorno al letto, di muoversi, di stirare i muscoli.

L'intensità dei sintomi presenta un'ampia variabilità interindividuale e nello stesso soggetto in vari periodi dell'anno. La durata dei sintomi varia da pochi minuti, nelle forme più lievi o in fase iniziale, fino ad interessare l'intera notte.

La distribuzione anatomica del sintomo coinvolge gli arti inferiori, in particolare le gambe, quasi sempre in modo simmetrico, coinvolgendo talora anche i piedi e le cosce, mentre solo raramente può interessare il tronco o il capo.

Alla componente motoria se ne associa una sensitiva caratterizzata da parestesie e disestesie che il soggetto descrive come disagio che va dal semplice fastidio al tormento, fino al dolore. Il paziente spesso descrive la sintomatologia della RLS utilizzando le definizioni più varie e talora fantasiose: puntura di spilli, scariche elettriche, formicolio o indolenzimento, sensazione di acqua che scorre, dolore, bruciore, sensazione di insetti striscianti o insetti sotto la pelle, ecc. La componente sensitiva ricorda la sintomatologia parestesico-urente delle neuropatie sensitivo-assonali periferiche che interessano le fibre nervose di medio-piccolo calibro.

Ma a differenza delle neuropatie sensitive periferiche, nella RLS esiste una stretta relazione tra la componente sensitiva e quella motoria, sia per quanto riguarda la distribuzione topografica, che per le caratteristiche di insorgenza/remissione (insorgono quando gli arti sono a riposo, si attenuano con il movimento, si accompagnano a PLM nel sonno e nella veglia rilassata).

CLASSIFICAZIONE

Distinguiamo una forma di RLS idiopatica e forme secondarie.

La prima è la forma più diffusa (70-80%) tra i pazienti affetti da RLS seguiti presso gli ambulatori di Medicina del sonno (3); non è associata né a lesioni neurologiche né a particolari malattie. Infatti, l'esame obiettivo neurologico è negativo e sono nella norma i principali esami ematochimici. Rispetto alle forme secondarie, è precoce l'età di esordio, e può essere presente familiarità: il 40-50% dei soggetti ha un parente di 1° grado affetto da RLS (4).

Le forme "secondarie" di RLS si manifestano in pazienti che presentano particolari condizioni cliniche nelle quali la prevalenza di RLS è più alta rispetto ai soggetti sani; tali condizioni cliniche, che possono essere considerate dei "fattori di rischio" di RLS, sono la gravidanza, l'uremia, l'anemia sideropenica, le malattie reumatiche, il diabete mellito, l'uso di farmaci neurolettici, particolari malattie neurologiche (sclerosi multipla, morbo Parkinson, ecc.) (5-9).

ESORDIO E DECORSO

La RSL idiopatica può comparire in tutte le fasce di età ma più frequentemente esordisce nell'età adulta-giovanile e solitamente con una distribuzione bimodale: un picco prima dei 20 anni ed un secondo verso i 40-50 anni (3, 10).

L'età di esordio delle forme secondarie di RLS è invece influenzata dal fattore causale responsabile. Un fenomeno di anticipazione è solitamente osservabile nelle forme familiari.

L'entità dei sintomi presenta nel tempo un lento ma progressivo aggravamento che riguarda la frequenza, la durata e l'intensità degli episodi del disturbo.

Periodi di remissione più o meno lunghi possono verificarsi soprattutto nella fase iniziale. Molti soggetti descrivono un andamento stagionale dei sintomi. Infine, nonostante le terapie farmacologiche e non farmacologiche, la malattia non guarisce ed il trattamento deve essere, generalmente, prolungato nel tempo.

DISTURBI DEL SONNO E QUALITÀ DI VITA

Dal momento che la sintomatologia insorge col riposo e/o l'inattività e si attenua col movimento, la RLS disturba particolarmente il sonno. Pertanto l'impatto della RLS sulla qualità di vita del paziente dipende principalmente dalla gravità della sintomatologia.

Il disturbo più frequente consiste nella difficoltà di

addormentamento (insonnia iniziale), che a volte si associa ad insonnia anche nella parte centrale della notte, mentre il sonno del mattino è in genere conservato. Con l'aumentare della gravità della sintomatologia il sonno risulta frammentato da numerosi risvegli notturni (insonnia di mantenimento) documentati anche dagli studi polisonnografici (11). Progressivamente le turbe del sonno divengono più gravi e tendono a cronicizzare determinando stanchezza e sonnolenza diurne. Le ripercussioni della RLS sulla sfera psichica, nel lungo termine possono addirittura interferire con le capacità cognitive (12) e risultano molto maggiori rispetto al coinvolgimento motorio. Il pesante impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, in tal caso, risulta ben più grave che in altre malattie croniche quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'osteoartrite, l'insufficienza cardiaca congestizia cronica (11, 13).

EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici riguardanti la RLS sono limitati e non sempre concordanti. La prevalenza varia da 0.1 a 29% nella popolazione generale: questa forte variabilità dipende soprattutto dalle diverse metodiche di rilevamento utilizzate ed anche da età, sesso, etnia ed area geografica di appartenenza (11).

Selezionando dalla Tabella I (14-19), nella quale sono riportate le indagini epidemiologiche più recenti, gli studi che utilizzano i criteri diagnostici Internazionali ed una casistica omogenea superiore alle 500 unità, si può ragionevolmente ritenere che la prevalenza della RLS sia intorno al 5% con una variabilità dal 3 al 10%. La maggior parte degli Autori riscontra una prevalenza maggiore nelle donne. I dati epidemiologici, infine, confermano che alcune condizioni cliniche come la gravidanza, l'uremia, l'anemia sideropenica, il diabete mellito, risultano

significativamente associati alla RLS tanto da poter essere considerati veri e propri fattori di rischio. Relazioni incerte ed incostanti vengono segnalate con l'ipertiroidismo, il fumo di sigaretta e l'obesità (18, 20).

Tutti gli studi sono concordi nel rilevare che la RLS è un disturbo severo del sonno: chi ne soffre ha maggiore difficoltà ad addormentarsi, minore durata di sonno totale, maggiore sonnolenza diurna ed importante consumo serale di benzodiazepine (11).

TEST DI VERIFICA

1) Come sono descritti dal paziente i sintomi della RLS?

- Bisogno irresistibile di muovere le gambe
- Brucciore alle gambe
- Sensazione spiacevole a livello degli arti inferiori
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

2) Quale dei seguenti non è un criterio diagnostico di RLS?

- I sintomi sono scatenati e peggiorati dal sonno
- I sintomi sono alleviati dal riposo
- I sintomi motori sono associati a disturbi della sensibilità
- I sintomi sono alleviati dal movimento
- I sintomi peggiorano la sera o di notte.

3) In quale range si situa la prevalenza di RLS nella popolazione generale?

- <1%
- 3%
- 3-10%
- >30%
- Non sono disponibili studi epidemiologici attendibili.

TABELLA I - STUDI EPIDEMIOLOGICI SULLA RLS NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Autore anno	n. di casi	Età	Luogo	Metodo	prevalenza
Ulfberg J, 2001 (14)	4000 M	18-64	Svezia	Autosom	5.8%
Ulfberg J, 2001 (15)	200 W	18-64	Svezia	Autosom	11.4%
Ohayon MM, 2002 (16)	18980	15-100	Europa (UK E D I)	Interv.	5.5% F>W
Sevim S, 2003 (17)	3234	18-79	Turchia	Interv.	3.19%
Berger K, 2004 (18)	4107	20-79	Germania	Interv.	10.6% F>W
Allel RP, 2005 (19)	15391	18-80	Europa+USA	Interv.	2.0-5.5%*

*1.3-4.2 con grave compromissione della qualità di vita

M = uomo; W = donna.

4) In quale percentuale il paziente affetto da RLS riferisce familiarità?

- a. <5%
- b. 5-10%
- c. 10-30%
- d. 40-50%
- e. >75%

UREMIA

Gli studi epidemiologici riportano una prevalenza di RLS nella popolazione uremica che varia dal 5 all'83% (21). Una variabilità così ampia dipende probabilmente dalla eterogeneità (grado e durata dell'uremia, tipo di trattamento) dei gruppi studiati, spesso esigui per numerosità, e dalla metodica di diagnosi di RLS usata.

In effetti studi multicentrici (22-29) effettuati che utilizzano i criteri diagnostici Internazionali evidenziano (Tab. II) una prevalenza della RLS che va dal 5 al 35%.

È senza dubbio una prevalenza significativamente più elevata rispetto a quella della popolazione non uremica. Inoltre il fatto che i sintomi si riducano dopo un trapianto di rene ben funzionante e ricompaiano dopo il fallimento del trapianto stesso (25, 30) può indurre a ritenere che non solo lo stato, ma anche il grado dell'insufficienza renale correli con la patogenesi della RLS. Invece altri Autori dimostrano l'assenza di una significativa correlazione tra insorgenza di RLS e grado e durata dell'uremia, efficienza della terapia dialitica, numero di mesi di dose dialitica inadeguata (21-24). Al contrario segnalano la presenza di correlazione col numero di comorbidità e presenza di iperparatiroidismo (21-24).

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi della RLS non è nota.

Per la forma idiopatica con storia familiare positiva è stato ricercato un possibile substrato genetico. Analizzando più famiglie si è evidenziato che la RLS pare avere una modalità di trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta. Sono stati identificati alcuni *linkage* genetici a livello dei cromosomi 12q (fam. Canadese con trasmissione autosomica recessiva), 2q33, 4q25-26, 9p22-24, 14q 13-21, 17p11-13, 20p13, ma il gene responsabile non è ancora stato identificato (31). Ulteriori studi sono in corso per identificare i vari "fenotipi sintomatologici" che possano spiegare i PLMs in RLS e le mutazioni dei differenti geni codificanti enzimi del sistema dopaminergico (31, 32). Recentemente sono stati pubblicati importanti stu-

TABELLA II - PREVALENZA DI RLS NELLA POPOLAZIONE UREMICA

Autore anno	n. paz.	n. centri HD	prevalenza	criteri IRLSSG
Miranda M, 2001 (22)	166	2	26.0%	si
Gigli GL, 2004 (23)	601	20	21.5%	si
Mucsi I, 2004 (24)	78	2	15.0%	si
Molnar MZ, 2005 (25)	176 dial.	9	11.0%	si
	816 trap.	1	4.8%	si
Merlino G, 2006 (26)	883	20	18.4%	si
Kawauchi A, 2006 (27)	228	1	23.0%	si
Noda A, 2006 (28)	252	2	20.6%	si
Applebee GA, 2008 (29)	26 ped.	1	35.0%	si

di "genome-wide" di associazione che hanno portato all'identificazione di varianti introniche o intergeniche di alcuni geni candidati ampliando, perciò, anche le ipotesi fisiopatogenetiche alla base della RLS (33-35).

Gli studi neuroradiologici convenzionali (TAC e RMI) non evidenziano alterazioni specifiche a carico del sistema nervoso centrale. Le indagini neuroradiologiche funzionali forniscono migliori informazioni ed evidenziano una alterata trasmissione dopaminergica.

In particolare con la SMT (Stimolazione Magnetica Transcranica) si può evidenziare una alterazione del sistema dopaminergico sottocorticale la quale si riflette a livello della corteccia motoria con una disinibizione della via corticospinale (36).

La RMI funzionale la SPECT e la PET, che consentono studi metabolici e farmacodinamici di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali, hanno evidenziato deficit di dopamina nei gangli della base ed una minore concentrazione di recettori D2 a livello del nucleo caudato, del putamen, della sostanza nigra (37).

Studi sperimentali su modelli animali hanno posto particolare attenzione sulle cellule A11 l'unico piccolo gruppo di cellule che invia assoni dopaminergici al midollo spinale. La disfunzione o atrofia di queste cellule spiega la buona risposta della RLS alla terapia dopaminergica ed il ritmo circadiano della sindrome dal momento che queste cellule sono attigue al pacemaker circadiano ipotalamico (37).

Studi autoptici di immunoistochimica condotti su tessuti cerebrali di pazienti che avevano sofferto di RLS hanno evidenziato l'assenza di neurodegenerazione, perdita o danneggiamento di cellule cerebrali (tipica ad esempio del M. di Parkinson o del M. di Alzheimer), ma piuttosto un deficit del recettore per la transferrina (38).

Tale alterazione determina una ridotta disponibilità

di ferro nel tessuto cerebrale. Nel sistema nervoso centrale (SNC) il ferro è accumulato negli oligodendrociti, in minima parte è trasferito ai neuroni, mentre la maggior parte è usata localmente per la produzione di mielina. Nella RLS probabilmente il fattore critico è rappresentato proprio dai meccanismi di trasporto del ferro soprattutto attraverso la barriera ematoencefalica dato che sono evidenziabili alterazioni delle proteine che legano il ferro (ferroportina-epcidina) nel liquido cerebrospinale e nel tessuto cerebrale. In particolare risultano ridotte sia la ferroportina che la proepcidina nel liquido cerebrospinale, nelle cellule epiteliali del plesso corioideo e nelle cellule ependimali dei ventricoli (39, 40).

L'alterato metabolismo del ferro nel SNC determina disfunzione del sistema dopaminergico poiché il ferro è un cofattore essenziale dell'enzima tirosina-idrossilasi, un induttore della sintesi di dopamina. Inoltre anche il recettore dopaminergico D2 è una proteina che contiene ferro.

I sintomi della RLS sono quindi espressione della disfunzione del sistema dopaminergico e rappresentano alterata coordinazione tra sistema sensitivo afferente e sistema motorio efferente. La disfunzione dopaminergica osservabile in questa condizione determina, quindi, o iperattività delle vie riflesse a livello spinale o alterato controllo della funzione spinale da parte delle vie discendenti dai centri nervosi superiori.

TEST DI VERIFICA

5) Quale di queste condizioni è fattore di rischio per RLS?

- a. Diabete insipido
- b. Gravidanza
- c. Ulcera duodenale
- d. Uremia
- e. b + d.

6) Il deficit di quale elemento è coinvolto nella patogenesi di RLS?

- a. Al
- b. Ca
- c. P
- d. Cu
- e. Fe.

7) Con quali metodiche sono documentate anomalie a livello SNC in pazienti con RLS?

- a. PET/ SPECT con traccianti recettoriali
- b. Stimolazione Magnetica Transcranica
- c. RMI funzionale
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

8) Su quali cromosomi sono stati identificati i loci associati a RLS?

- a. 9
- b. 12q
- c. 14
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno dei precedenti.

LA TERAPIA DELLA RLS NEL PAZIENTE UREMICO

Nelle forme lievi può risultare vantaggioso un approccio non farmacologico che consiste nel consigliare al paziente norme comportamentali (Tab. III) in grado di ridurre l'insorgenza dei sintomi della RLS: a) moderata e regolare attività fisica; b) praticare massaggi e stimolazione elettrica neuromuscolare; c) evitare l'assunzione di sostanze che possano precipitare o aggravare i sintomi (caffèina, alcool, nicotina, farmaci antidepressivi triciclici, antiemetici ed antistaminici); d) adottare pratiche di igiene del sonno come alzarsi e coricarsi ad orari regolari, non assumere pasti abbondanti ed alcolici la sera, riposare in ambiente confortevole e non troppo caldo, ecc.

Quando queste misure si dimostrano insufficienti a contenere la comparsa dei sintomi si rende necessario il ricorso alla terapia farmacologica. Il paziente dovrà essere informato sin dall'inizio che la terapia farmacologica potrà contenere e rendere tollerabili i sintomi,

TABELLA III - TERAPIA NON FARMACOLOGIA DELLA RLS NELLA POPOLAZIONE UREMICA

MISURE COMPORTAMENTALI:	no vita sedentaria; riduzione obesità no caffèina e xantine metilate no alcool e fumo evitare farmaci (Sali di litio, antiemetici, antistaminici) supplementi acido folico e ferro igiene del sonno
STIMULATION THERAPY:	esercizio fisico massaggi stimolazione elettrica neuromuscolare
DIALISI ADEGUATA: correzione di:	acidosi iperPTH anemia infiammazione cronica

TABELLA IV - FARMACI PER IL TRATTAMENTO DI RLS: DOSI PER LA POPOLAZIONE UREMICA

Farmaco	Dose iniziale mg	Dose max/di	Aggiustamento dose per uremia	Rimozione con dialisi	Effetti collaterali
LEVODOPA	50	200	metaboliti attivi ed inattivi solitamente escreti con le urine hanno T/2 lungo nell'insufficienza renale	nessun dato; grande volume di distribuzione	discinesia nausea allucinazioni
AGONISTI					
	RECETTORI	DOPAMINERGICI			
PRAMIPEXOLO	0.125	1.5	necessario perché la <i>clearance</i> del farmaco è ridotta	nessun dato	cefalea nausea astenia
ROPINIROLO	0.25	3-4	con insufficienza renale emivita aumenta da 7 a 132 ore	poco probabile per l'elevato volume di distribuzione	Nausea affaticamento
PERGOLIDE	0.05	0.5-1	con insufficienza renale la <i>clearance</i> del farmaco è ridotta	nessun dato	discinesia nausea allucinazioni valvulopatia
CABERGOLINA	0.5	2	probabilmente poco necessario	nessun dato	nausea affaticamento valvulopatia
ANTICONVULSIVANTI					
GABAPENTIN	100 a fine dialisi	300 a fine dialisi	CrCl30-59 200-600mg/di 15-29 100-300 <15 100-200 dial.periton. 300/48ore	si; somministrare il farmaco a fine dialisi	affaticamento atassia
BENZODIAZEPINE					
	OPPIOIDI				
CLONAZEPAN	0.25	2	no	no	depressione sonnolenza
TRAMADOLO	50	200	aumentare l'intervallo tra le somministrazioni	si	Sonnolenza nausea
METADONE	2.5-5	10-20	aumentare intervallo tra le somministrazioni	no	Sonnolenza Stipsi depress. resp.

dovrà essere assunta cronicamente, ma non potrà risolvere il problema in maniera definitiva.

Nella Tabella IV sono elencati i principali farmaci usati nella terapia della RLS, le modificazioni posologiche consigliate per il loro impiego nei soggetti uremici e gli effetti indesiderati.

1) Farmaci dopaminergici: LEVODOPA

La Levodopa il precursore metabolico della dopamina; è rapidamente assorbita dal tratto gastro-intestinale e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica rapidamente in 30'-2h; ha breve emivita.

Gli studi che riguardano l'uso di Levodopa per il trattamento di RLS in corso di uremia (41, 42) sono pochi e datati. Generalmente segnalavano una buona effi-

cacia nella riduzione dei sintomi RLS e di PLMs.

Il farmaco però presenta sempre tolleranza o *augmentation* cioè perde efficacia nel tempo o addirittura aumenta l'intensità della sintomatologia durante le ore del mattino e del pomeriggio. In tal caso si rende necessaria la sua sostituzione.

2) Dopamino-Agonisti

Pramipexolo, Ropinirolo, Pergolide, Cabergolina sono gli agonisti dei recettori dopaminergici più usati nel trattamento della RLS dei pazienti non uremici. Non richiedono trasformazione in forma attiva, il loro assorbimento non dipende dallo svuotamento gastrico o dalla presenza di aminoacidi nella dieta, sono attivi più a lungo; hanno elevata efficacia a basse dosi; pre-

sentano tolleranza e/o *augmentation* meno frequentemente della Levodopa.

Solo pochi studi e con modesta numerosità di casi hanno descritto l'uso dei Dopamina-agonisti nei pazienti uremici. Sia il Pramipexolo che il Ropinirolo (agonisti dopaminergici non ergolinici) hanno dimostrato buona efficacia (superiore alla Levodopa) nel ridurre sintomi RLS e PLMs (43, 44).

Pergolide e Cabergolina (agonisti dopaminergici ergolinici) sono associati ad un aumentato rischio di valvulopatie (45) e per tale motivo non dovrebbero essere usati in una popolazione già ad elevato rischio cardiovascolare.

3) Anticonvulsivanti

Il Gabapentin, un farmaco antiepilettico diffusamente impiegato con successo per trattare disturbi che hanno impatto molto negativo sulla qualità di vita degli emodializzati come il prurito uremico ed il dolore neuropatico, è usato in pazienti RLS non uremici con una efficacia del 50%. Il Gabapentin si è dimostrato efficace anche nel trattamento dei pazienti emodializzati con RLS (46). È tuttavia un farmaco che necessita di cautela nell'impiego e di oculato adeguamento della posologia dato che sono descritti casi di letargia, intossicazione e neurotossicità negli uremici.

4) Benzodiazepine - Oppioidi

Le benzodiazepine hanno scarsa efficacia sulla sintomatologia RLS. Gli oppioidi, invece, sono farmaci ampiamente utilizzati negli uremici per la terapia del dolore neuropatico; possono essere usati perché hanno elevata efficacia che persiste nel tempo per il controllo della sintomatologia RLS, ma non esistono studi con casistica numericamente significativa nella popolazione uremica (21, 47, 48).

CONTROLLO DELLO STATO INFIAMMATORIO

La sindrome uremica è un ben riconosciuto fattore di rischio della RLS e quest'ultima causa una scadente qualità di sonno e di vita negli uremici (49).

Nei pazienti dializzati aumentano i periodi di insonnia. Essi lamentano generalmente difficoltà nell'addormentamento e nel mantenimento del sonno sufficientemente a lungo; il risveglio è precoce; inoltre riferiscono difficoltà di concentrazione, frequenti amnesia, cefalea e sonnolenza nelle ore diurne (50).

Dopo un trapianto di rene ben funzionante la sintomatologia della RLS diminuisce e migliora la qualità di sonno (30). Permangono comunque la difficoltà ad

addormentarsi ed a proseguire il sonno, ad avere un sonno ristoratore e resta la sonnolenza diurna come ostacolo alla completa riabilitazione (51, 52).

Ben l'80% della popolazione presenta disturbi del sonno (26): oltre a RLS gli uremici lamentano Insonnia, sleep apnea, sonnolenza diurna, narcolessia, sonnambulismo ed incubi.

I disturbi del sonno, così frequenti in corso di sindrome uremica, non correlano col grado e la durata di questa, né col tipo, né con l'efficacia del trattamento sostitutivo (21, 23, 50) ma sono gravati da elevata morbilità e mortalità (23, 49, 53).

RLS ed i disturbi del sonno sono la conseguenza delle comorbidità e delle alterazioni metaboliche caratteristiche della sindrome uremica: lo stato di acidosi, gli squilibri osmotici intra- ed inter-dialitici, il cronico sovraccarico idrico, la neuropatia periferica (alterazioni a livello laringeo possono spiegare la sleep apnea per collassamento delle vie aeree superiori); in altri termini, sembra che tanto la RLS quanto i disturbi del sonno rilevabili nei pazienti uremici derivino da una inadeguata depurazione dalle tossine uremiche, soprattutto quelle che sono espressione dello stato pro-infiammatorio dell'uremia: PTH, Fetuina, Leptina, Omocisteina, Citochine, PCR, Ferritina, Epcidina.

L'Epcidina, in particolare, è un peptide della fase acuta la cui produzione è modulata dagli epatociti in risposta ad anemia, ipossia ed infiammazione. In presenza di uno stato pro-infiammatorio quale quello della sindrome uremica, l'incremento della produzione di epcidina può condizionare un ridotto *uptake* di ferro dai depositi (fegato e sistema reticolo-endoteliale): elevati valori di Epcidina correlano con importante stato infiammatorio, resistenza alla terapia eritropoietinica, alterato metabolismo del ferro a livello del sistema nervoso centrale (54-57) perché determinano uno stato di deficit funzionale marziale.

Una corretta valutazione del metabolismo del ferro è molto importante per la popolazione uremica. Oltre ai consueti esami di laboratorio per definire lo stato dei depositi marziali del paziente come il dosaggio di sideremia, saturazione della transferrina e ferritina, è necessario valutare altri parametri come il contenuto Hb dei reticolociti, la percentuale di emazie ipocromiche e soprattutto il dosaggio della Pro-epcidina. Quest'ultima, infatti, potrebbe essere un buon marker di deficit funzionale e di alterata utilizzazione delle scorte marziali (58).

In casi selezionati, la valutazione critica di questi parametri di laboratorio consente un corretto inquadramento patogenetico e la possibilità di personalizzare la terapia dell'anemia non solo attraverso la correzione della carenza marziale o l'uso corretto dell'eritropoietina, ma soprattutto mediante il controllo dello stato infiammatorio.

In altri termini, l'efficacia del trattamento sostitutivo e l'adeguatezza della dose dialitica non può più essere considerato solo in termini di durata della seduta e di efficienza del dializzatore. Infatti, solo mediante la scelta della metodica sostitutiva il più biocompatibile possibile, l'adeguata correzione dell'acidosi, del metabolismo Ca-P, dell'anemia e del metabolismo del Fe, sarà possibile mirare al trattamento di tutte quelle condizioni comorbide che influiscono negativamente sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita del paziente uremico. Tali obiettivi potranno essere raggiunti solo attraverso un atteggiamento olistico nella cura del nostro malato, mirando al minore stress ossidativo, alla minore malnutrizione, alle minori complicanze cardiovascolari e quindi alla migliore sopravvivenza.

CONCLUSIONI

RLS e le alterazioni del sonno sono molto frequenti nei pazienti affetti da uremia e possono essere considerati un epifenomeno della sindrome uremica.

Nella popolazione uremica, sempre più anziana, i sintomi della RLS possono essere confusi con manifestazioni di altre comorbidità (neuropatia e vasculopatia diabetica, vasculosclosi ipertensiva, neuropatia uremica, ecc.); la RLS può essere non diagnosticata o classificata impropriamente come forma di nevrosi, liquidata come insignificante rispetto al quadro clinico generale e quindi non trattata o trattata in modo inadeguato.

RLS e le altre patologie del sonno peggiorano la qualità di vita del paziente e si traducono in un aumento di rischio cardiovascolare: devono essere diagnosticate e curate.

TEST DI VERIFICA

9) In quale range si colloca la prevalenza di RLS nella popolazione uremica?

- a. 1%
- b. 1-5%
- c. 5-35%
- d. 40-60%
- e. >70%.

10) Quali dei seguenti farmaci si possono usare per il trattamento di RLS?

- a. Carbamazepina
- b. Gabapentin
- c. Tramadolo
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno dei precedenti.

11) Quale dei seguenti farmaci correla con rischio di Valvulopatia iatrogena?

- a. Levodopa
- b. Gabapentin
- c. Tramadolo
- d. Metadone
- e. Pergolide.

12) Quale dei seguenti disturbi del sonno è frequente nella popolazione uremica?

- a. RLS
- b. Sonnolenza diurna
- c. Insonnia
- d. Sleep apnea
- e. Tutti i precedenti.

RIASSUNTO

La RLS è un disturbo neurologico sensitivo-motorio caratterizzato dalla necessità impellente di muovere le gambe associato a componente sensitiva di parestesie, irrequietezza motoria; questi sintomi si presentano o si aggravano la sera col riposo e sono mitigati o regrediscono col movimento. RLS ha un impatto negativo sul sonno e sulla qualità di vita: induce disturbo ansioso-depressivo e rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare. RLS è frequente nella popolazione uremica, correla con importanti comorbidità. Spesso è non diagnosticata; sono necessarie una accurata diagnosi e cura di RLS e delle altre patologie del sonno che affliggono gli uremici per migliorarne qualità di vita e sopravvivenza.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-42.
2. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-19.
3. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001; 45 (2): 67-74.
4. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23 (5): 597-602.
5. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63 (6): 1065-9.
6. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007; 28 (Suppl. 1): S37-46.
7. Karroum E, Konofal E, Arnulf I. Restless-legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164 (8-9): 701-21. Epub 2008 Jul 24.
8. Taylor-Gjevne RM, Gjevne JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 2009; 15 (1): 12-5.
9. Italian REMS Study Group, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008; 31 (7): 944-52.
10. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46 (1): 92-5.
11. Manconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiologia (Cap. II) e Clinica (Cap. III) In: *Anxietas Tibiarum, La sindrome delle gambe senza riposo*. Ed. Avenue media, Bologna 2006; 21-42.
12. Pearson VE, Allen RP, Dean T, Gamaldo CE, Lesage SR, Earley CJ. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006; 7 (1): 25-30. Epub 2005 Sep 28.
13. Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004; 26 (6): 925-35.
14. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16 (6): 1159-63.
15. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless Legs Syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001; 46 (1): 17-9.
16. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53 (1): 547-54.
17. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61 (11): 1562-9.
18. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164 (2): 196-202.
19. 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.
20. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl. 18): S420-3.
21. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Management of restless legs syndrome in patients on dialysis. *Drugs* 2006; 66 (5): 607-24.
22. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Durán C, González F, Arís L. Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients. *Rev Med Chil* 2001; 129 (2): 179-86.
23. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004; 5: 309-15.
24. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (7): 1815-22. Epub 2004 May 25.
25. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (2): 388-96.
26. Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (1): 184-90.
27. Kawachi A, Inoue Y, Hashimoto T, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 2006; 66 (6): 440-6.
28. Noda A, Nakai S, Soga T, et al. Factors contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients. *Intern Med* 2006; 45 (22): 1273-8. Epub 2006 Dec 15.
29. Applebee GA, Guillot AP, Schuman CC, Teddy S, Attarian HP. Restless legs syndrome in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (3): 545-8. Epub 2008 Dec 2.
30. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002; 17 (5): 1072-6.
31. Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8 (3): 211-6.
32. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet* 2008; 73 (4): 297-305. Epub 2007 Dec 6.
33. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008; 40 (8): 946-8. Epub 2008 Jul 27.
34. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39 (8): 1000-6. Epub 2007 Jul 18.
35. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357 (7): 639-47. Epub 2007 Jul 18.
36. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52 (5): 1060-3.
37. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl. 18): S431-9.
38. Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62 (9): 1563-7.
39. Clardy SL, Wang X, Boyer PJ, Earley CJ, Allen RP, Connor JR. Is ferroportin-hepcidin signaling altered in restless legs syndrome? *J Neurol Sci* 2006; 247 (2): 173-9. Epub 2006 Jun 8.
40. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl. 18): S440-8.
41. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18 (8): 681-8.

42. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996; 19 (3): 214-8.
43. Miranda M, Kagi M, Fabres L, et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis. *Neurology* 2004; 62 (5): 831-2.
44. Pellecchia MT, Vitale C, Sabatini M, et al. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27 (4): 178-81.
45. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 39-46.
46. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (1): 104-8.
47. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2009; 69 (3): 251-63.
48. Innis J. Pain assessment and management for a dialysis patient with diabetic peripheral neuropathy. *CANNT J* 2006; 16 (2): 12-7, 20-6; quiz 18-9, 27-8.
49. Merlini G, Gigli GL, Valente M. Sleep disturbances in dialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21 (Suppl. 13): S66-70.
50. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (3): 571-7. Epub 2005 Jan 25.
51. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (4): 655-65.
52. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Sleep disorders and quality of life in renal transplant recipients. *Int Urol Nephrol* 2009; 41 (2): 373-82. Epub 2009 Jan 31.
53. Perl J, Unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: 'Markers of inadequate dialysis'? *Kidney Int* 2006; 70 (10): 1687-93. Epub 2006 Sep 13.
54. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin the link between inflammation and anemia in chronic renal failure. *Rom J Intern Med* 2006; 44 (1): 25-33.
55. Shinzato T, Abe K, Furuu A, et al. Serum pro-hepcidin level and iron homeostasis in Japanese dialysis patients with erythropoietin (EPO)-resistant anemia. *Med Sci Monit* 2008; 14 (9): CR431-7.
56. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Antoniadi G, Kartsios C, Stefanidis I. The role of hepcidin in iron homeostasis and anemia in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2009; 22 (1): 70-7.
57. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30 (1): 15-30. Epub 2007 Jan 11.
58. Tsuchihashi D, Abe T, Komaba H, et al. Serum pro-hepcidin as an indicator of iron status in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12 (3): 226-31.