



## ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΑΚΡΩΝ (ΣΑΑ)

ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΣΤΑΘΗΣ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ  
Δ/ΝΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΕΔΙΤΕΡΡΑΝΕΟ, ΑΘΗΝΑ

## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- Ασθενής 46 θήλυ, εμφανίζει έντονη δυσφορία στα πόδια με βασανιστικό συναίσθημα και ανησυχία με επίταση κατά την ανάπαυση και τον ύπνο.
- Υπό αγωγή από 8ετίας με Αριπιπραζόλη 30 mg, Λαμοτριγίνη 150 mg, Σερταλίνη 200 mg, Βελαφαξίνη 300 mg λόγω διπολικής διαταραχής.
- Από 3ετίας υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα, μεθοτρεξάτη και κορτιζόνη (πρόσφατη διακοπή) λόγω ρευματοειδούς αρθρίτιδας

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ RLS (RESTLESS LEG SYNDROME)

- Επιπολασμός μεταξύ 7-10% στον γενικό ενήλικο πληθυσμό.
- Οι γυναίκες > άνδρες. Η τεκνοποίηση αυξάνει τον κίνδυνο μεταξύ των γυναικών.
- Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται μετά τα 40 έτη. 18-23% στους ηλικιωμένους.
- Τα περισσότερα άτομα εμφανίζουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα. Το 1-3% έχουν σοβαρά και συχνά συμπτώματα.
- Οικογενές σε περίπου 50% των περιπτώσεων.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Κατά τη διάρκεια της χαλάρωσης ακαταμάχητη ανάγκη για κίνηση λόγω υποκειμενικών αισθητικών ενοχλήσεων (discomfort)
- Τα συμπτώματα αρχίζουν ή επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια περιόδων ανάπαυσης ή αδράνειας, όπως κατάκλιση ή καθιστή θέση.
- Υποχωρούν εν μέρει ή πλήρως με την κίνηση, όπως το περπάτημα ή το τέντωμα, τουλάχιστον όσο συνεχίζεται η δραστηριότητα.
- Εμφανίζονται ή είναι χειρότερα το βράδυ ή τη νύχτα από ό,τι κατά τη διάρκεια της ημέρας.
- Τα παραπάνω δεν οφείλονται αποκλειστικά σε άλλη ιατρική κατάσταση ή κινητική συμπεριφορά (π.χ. ινο-μυαλγία, φλεβική στάση, οίδημα, αρθρίτιδα, μυϊκές συσπάσεις, ακαθισία, λειτουργική διαταραχή κλπ)



Eames Lounge Chair and Ottoman, 1956

# ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ



- Το ΣΑΑ συχνά σχετίζεται με τις ακούσιες, ρυθμικές, σύντομες, συσπάσεις των μυών των κάτω άκρων κυρίως κατά τον ύπνο (periodic limb movements).

Πολυκαταγραφική μελέτη κατά τον ύπνο σε ασθενή με RLS

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

## Presenting With Excess Restlessness

- Akathisia
  - Neuroleptic induced
  - Antidepressant induced
  - Related to central nervous system degenerative disease
- Disorders of abnormal muscular activity
  - Myokymia
  - Hypnic jerks
  - Essential myoclonus
  - Orthostatic tremor
- Anxiety/depression
- Periodic limb movement disorder
- Attention-deficit/hyperactivity disorder
- Restlessness due to orthostatic hypotension

## Presenting With Nocturnal Leg Discomfort

- “Growing pains”
- Small fiber neuropathies
- Claudication
- Venous stasis—varicose veins
- Myalgias
- Arthritis
- Radiculopathies
- Other

## Presenting With Unusual Motor Activity, Combined With Leg Discomfort

- Painful muscle cramps including nocturnal leg cramps
- Syndrome of painful legs and moving toes
- Muscular pain—fasciculation syndrome
- Causalgia-dystonia syndrome



# ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Χαμηλά αποθέματα σιδήρου στο ΚΝΣ λόγω διαταραχών της ομοιόστασης του σιδήρου.
- Οι απεικονιστικές μελέτες διερεύνησης του σιδήρου στο ΚΝΣ (MRI, transcranial ultrasound) έχουν αντικρουόμενες απόψεις.
- Διαταραχή ρύθμισης των υποδοχέων ντοπαμίνης του ραβδωτού σώματος (βασικά γάγγλια).
- Αύξηση των επιπέδων του γλουταμικού και ελάττωση των επιπέδων αδενοσίνης.



# ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΑ

- **Primary** (strong genetic component) & **Secondary**
- **Intermittent (διαλείπον ΣΑΑ) RLS**: Συμπτώματα αρκετά ενοχλητικά ώστε να απαιτούν αντιμετώπιση, με εμφάνιση λιγότερο από δύο φορές την εβδομάδα. **Συνιστώνται μη φαρμακολογικά μέτρα ή μόνο κατά περιόδους χορήγηση φαρμάκων.**
- **Chronic persistent (χρονίως εμμένον ΣΑΑ) RLS**: Μέτρια ή σοβαρά ενοχλητικά συμπτώματα με εμφάνιση τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα. **Απαιτούν καθημερινή αντιμετώπιση, τις περισσότερες φορές φαρμακευτική.**
- **Refractory (ανθεκτικό ΣΑΑ) RLS** Τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται σε μονοθεραπείας πρώτης γραμμής λόγω ατελούς ή μειωμένης αποτελεσματικότητας, αφόρητων ανεπιθύμητων ενεργειών ή εμφάνισης επαύξεσης\*.

- **\*Augmentation (επαύξηση)**: Επιδείνωση (συνεχώς πρωιμότερη εμφάνιση, επίταση καθώς και συχνά επέκταση σε άλλα τμήματα του σώματος) των συμπτωμάτων RLS σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως ντοπαμινεργική θεραπεία συχνά κατά την προσπάθεια αύξησης της δόσης.
- **Rebound (...)** : (Εντονότερη) επανεμφάνιση των συμπτωμάτων όταν έχει παρέλθει η δράση του φαρμάκου (λεβοντόπα) πχ νωρίς το πρωί.

## “ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ” ΣΑΑ

- Ισχυρά δεδομένα για αυξημένη συχνότητα του RLS σε ανεπάρκεια σιδήρου/αναιμία, εγκυμοσύνη και νεφρική νόσο.
- Πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ του RLS και ορισμένων καρδιαγγειακών παθήσεων στις γυναίκες, του διαβήτη, της ημικρανίας, της ν του Πάρκινσον.
- Πιθανή συσχέτιση του RLS με αναιμία, υπέρταση, ινομυαλγία, σκλήρυνση κατά πλάκας, εγκεφαλικό επεισόδιο και αταξία.
- Φάρμακα (Αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, λίθιο κλπ)

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η ανεπάρκεια σιδήρου (ΑΣ) πρωτίστως τις γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία και τα παιδιά.

Κλασικοί βιοδείκτες: Fe, φερριτίνη, τρανσφερρίνη (κορεσμός), χρώση μυελού για Fe

Επίπεδα εψιδίνης (hepsidin) και άλλων βιοδεικτών, για ακριβέστερη ανίχνευση και ταξινόμηση **απόλυτων** έναντι **λειτουργικών σιδηροπενιών/αναιμιών (χρόνια νόσος-φλεγμονή)**.

Η διαχείριση της ΑΣ, απαιτεί την αντιμετώπιση της αιτίας και την επιλογή του κατάλληλου συμπληρώματος σιδήρου (ΣΟΣ: προσοχή στη λειτουργική σιδηροπενία/αναιμία).

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- Πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές;
- Διαχείριση τυχόν διαταραχών ύπνου.
- Διερεύνηση για λήψη φαρμάκων τα οποία πιθανά συμμετέχουν στην εμφάνιση ή επιδείνωση του ΣΑΑ.
- Λειτουργική σιδηροπενία/αναιμία; (υποκείμενη διαταραχή).
- Γενική αίματος, σάκχαρο, HBA1c, ουρία, κρεατινίνη, Fe, ferritin, transferrin (satur.), CPK, CRP, TSH κλπ.
- Σοβαρά υπόψη όταν φερριτίνη ορού  $\leq 75$   $\mu\text{g}/\text{λίτρο}$ . Ο κορεσμός της τρανσφερρίνης είναι δείκτης ανεπαρκών ποσοτήτων κυκλοφορούντος σιδήρου στο σώμα  $\leq 45\%$  . Λήψη νωρίς το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία (σε περίπτωση λοίμωξης και 6 βδομάδες μετά οι τιμές φερριτίνης δεν είναι αξιόπιστες) .
- Σε επιλεγμένες περιπτώσεις αγωγιμότητα νεύρων με ΚΤΑ/ΑΤΑ ΗΜΓ.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (ΦΑΡΜΑΚΑ)

- Αντικαταθλιπτικά (όλα εκτός βουπροπιόνης), πιο συχνά τα SSRIs (σιταλοπράμη, παροξετίνη κλπ). Ενεχόμενη συχνότητα επίσης: μιρταζαπίνη.
- Μείζονα νευροληπτικά/αντιψυχωσικά παράγοντες: ολανζαπίνη, αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη, κλοζαπίνη
- Αντιεπιληπτικά: ζονισαμίδη, τοπιραμάτη
- Άλλα: μετοκλοπραμίδη, λίθιο, υδροξυζίνη, αντιισταμινικά

# RLS RATING SCALES

***Movement  
Disorders***

REVIEW

CLINICAL PRACTICE

## Review of Severity Rating Scales for Restless Legs Syndrome: Critique and Recommendations

*Arthur S. Walters, MD,<sup>1,\*</sup> Birgit Frauscher, MD,<sup>2</sup> Richard Allen, PhD,<sup>3</sup> Heike Benes, MD,<sup>4,5</sup> K. Ray Chaudhuri, MD,<sup>6</sup>  
Diego Garcia-Borreguero, MD,<sup>7</sup> Hochang B. Lee, MD,<sup>8</sup> Daniel L. Picchietti, MD,<sup>9</sup> Claudia Trenkwalder, MD,<sup>10</sup>  
Pablo Martinez-Martin, MD, PhD,<sup>11</sup> Anette Schrag, MD,<sup>12</sup> Glenn Stebbins, PhD<sup>13</sup>*

2014 International Parkinson and Movement Disorder Society

# ΒΑΣΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ/ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ I

- **Διαλείποντα ή ήπια συμπτώματα ΣΑΑ:** Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση (νοητική άσκηση κατά την ανάπαυση, βελτίωση συνθηκών ύπνου, φυσική άσκηση, μασάζ, άρση εκλυτικών παραγόντων πχ καφεΐνη κλπ). Μερικές φορές η μόνη απαραίτητη θεραπεία (επίσης ως συμπληρωματική προσέγγιση στη φαρμακευτική αγωγή).
- **Διαλείπον ΣΑΑ:** Εξετάστε το ενδεχόμενο διαλείπουσας χρήσης καρβιντόπα/λεβοντόπα, οπιοειδών χαμηλής ισχύος, ή βενζοδιαζεπινικά (ζολπιδέμη, τεμαζεπάμη κλπ) με τις μικρότερες δυνατές δόσεις.

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΑΚΤΙΚΕΣ II

- **Χρόνιο επίμονο ΣΑΑ\***: (Καθημερινή φαρμακευτική αγωγή).
  - Πρώτη γραμμή: προσδέτες διαύλων ασβεστίου άλφα<sub>2</sub>-δέλτα/alpha<sub>2</sub>-delta calcium channel ligands, 1-2 ώρες πριν από την έναρξη των συνηθών συμπτωμάτων RLS του ασθενούς (peak φαρμάκου). Έναρξη γκαμπαπεντίνη 300 mg, πρεγκαμπαλίνη 75 mg.
  - Δεύτερη γραμμή αγωνιστές ντοπαμίνης. Έναρξη με πολύ χαμηλές δόσεις (πχπραμιπεξόλη ½ tab 0.18, ροτιγοτίνη 1 mg) Παρακολούθηση αρχικά κάθε 3 μήνες.
- **Ανθεκτικό ΣΑΑ\***:
  - Συνδυασμός των παραπάνω ± βενζοδιαζεπίνες.
  - Εξετάστε τη μονοθεραπεία με οπιοειδή (αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες).

\*Αν το ΣΑΑ δεν έχει ποτέ απαντήσει σε ικανοποιητικής δόσης ντοπαμινεργική θεραπεία αναθεωρείστε την διάγνωση. Ελέγξτε την πιθανότητα ανεπάρκειας σιδήρου κατά διαστήματα, ειδικά στο πλαίσιο αδυναμίας ελέγχου των συμπτωμάτων ή επαύξησης.



# ΒΑΣΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΑΚΤΙΚΕΣ III

- **Επαύξηση:**
  - Ήπια επαύξηση (έναρξη συμπτωμάτων  $\leq 2$  ώρες νωρίτερα) → Διαχωρισμός της δόσης, η μακράς δράσης αγωνιστή ντοπαμίνης (πχ patch ροτιγοτίνης).
  - Σε δριμύτερη επαύξηση → A. Προσθήκη άλλης κατηγορίας. B. Μείωση της δόσης και/ή η πλήρης μείωση των ντοπαμινεργικών φαρμάκων (προσοχή για DAWS) μπορεί να είναι χρήσιμη αλλά δύσκολο να επιτευχθεί (drug holiday), χωρίς πρόσθετη επικουρική θεραπεία «διάσωσης» ή γεφύρωσης (overlapping therapy).

## SUGGESTED DOSES FOR OPIOIDS IN RESTLESS LEGS SYNDROME

Drug	Starting total daily dose	Usual effective total daily dose
Tramadol (immediate release or ER)	50 mg (100 mg ER)	100-200 mg
Codeine	30 mg	60-180 mg
Morphine CR	10-15 mg	15-45 mg
Oxycodone (immediate release or ER)	5-10 mg	10-30 mg
Hydrocodone (immediate release or ER)	10-15 mg	20-45 mg
Methadone	2.5-5 mg	5-20 mg
Buprenorphine hydrochloride/naloxone (sublingual film or tablet)	0.5-1 mg	0.5-6 mg

CR, controlled release; ER, extended release.

CR, controlled release; ER, extended release.

(tablets)

δημοσίευση για τους σκοπούς της ενημέρωσης (απόφαση για ορισμένα φάρμακα)

\*Η τραμανδόλη έχει σπάνια συσχετιστεί με επαύξηση

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

- **Από του στόματος** θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου (Συνηθέστερα θειικός σίδηρος με στοιχειακό Fe 60-90 mg κάθε μέρα, ή κάθε δεύτερη μέρα) για τουλάχιστον 3 μήνες\*. Η συμπληρωματική βιταμίνη C βοηθά στην απορρόφηση του στοιχειακού σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα.

\*Απαιτούνται προσδιορισμοί παρακολούθησης της φερριτίνης, αρχικά μετά από 3 έως 4 μήνες και στη συνέχεια κάθε 3 έως 6 μήνες έως ότου το επίπεδο φερριτίνης ορού υπερβεί τα 100 µg/L.

- **Ενδοφλέβια** (κακή απορρόφηση, δυσανεξία του *per os* Fe): Σιδηρούχος καρβοξυμαλτόζη (Ferric Carboxymaltose FCM) σε εφάπαξ ή διαιρεμένες εγχέομενες συνολικές δόσεις των 1000–1500 mg (δηλαδή, είτε 1000 mg × μία εγχέομενη δόση, είτε δύο εγχυόμενες δόσεις των 500–750 mg σε διάστημα μιας βδομάδας). Απάντηση ≈ 6 βδομάδες (37-59%).

## TAKE HOME MESSAGES

- Να είμαστε σε εγρήγορση για το RLS (πολύ συχνό).
- Προσοχή στη διερεύνηση για δευτεροπαθές (διαταραχή ομοιόστασης Fe, φλεγμονή, πολυνευροπάθεια κλπ)
- Η κατάσταση αποθηκών σιδήρου θα πρέπει να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS) και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία με σίδηρο από το στόμα ή ενδοφλέβια (συμβουλή αιματολόγου).
- Οι προσδέτες α2-δέλτα (gabapentin, pregabalin) είναι φάρμακα πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του χρόνιου επίμονου RLS, με φάρμακα δεύτερης γραμμής τους αγωνιστές ντοπαμίνης.
- Ξεκινάμε φαρμακευτική αγωγή με τις μικρότερες δυνατών δόσεις.
- Συχνή παρακολούθηση για επαύξηση καθώς και μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι χρόνιας ντοπαμινεργικής θεραπείας.
- Η θεραπεία με οπιοειδή ενδείκνυται για τη διαχείριση του ανθεκτικού RLS με τις κατάλληλες προφυλάξεις.