

Syndrom neklidných nohou a periodické pohyby končetin v interní praxi

MUDr. Jana Vávrová, MUDr. David Kemlink, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Syndrom neklidných nohou (Restless legs syndrome – RLS) a periodické pohyby končetin ve spánku (Periodic limb movements in sleep – PLMS) jsou častými neurologickými chorobami, které ve své rozvinuté formě vedou k poruše spánku. Onemocnění se vyskytuje ve formě primární a sekundární – sekundární formy doprovází jiné stavy jako terminální stadium renálního selhání, nedostatek železa a těhotenství. U 80 % pacientů s RLS se objevují PLMS, které jsou charakterizované stereotypními a pravidelnými pohyby končetin během spánku. Diagnóza onemocnění je stanovena na základě polysomnografického vyšetření či aktigrafie. Dopaminergní terapie je nejúčinnější léčbou těchto onemocnění.

Klíčová slova: syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetin ve spánku.

Rest less legs syndrome and periodic limb movements in sleep in the internal medicine

Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement in sleep (PLMS) are neurological disorders characterized by abnormal legs movement in sleep. They cause an impaired quality of sleep and excessive daytime sleepiness in their developed forms. RLS has two forms, idiopathic and secondary related to other medical conditions such as iron deficiency, end-stage renal disease and pregnancy. Periodic limb movements occur in 80 % patients with RLS, they are characterized by stereotypic, periodic legs movement during sleep. The diagnosis is based on polysomnography or actigraphy. The dopaminergic therapy is the most efficient treatment of these diseases.

Key words: restless legs syndrome (RLS), periodic limb movements in sleep (PLMS).

Interní Med. 2011; 13(3): 134–137

Syndrom neklidných nohou

Úvod

Syndrom neklidných nohou (Restless legs syndrome – RLS) je neurologické onemocnění charakterizované 4 základními kritérii: 1) nutkáním pohybovat končetinami, většinou spojeným nebo vyvolaným nepříjemnými pocity v dolních končetinách, 2) nutkání se objevuje v klidu a v období inaktivity, 3) s večerním a nočním maximem, 4) pohyb příznaky RLS úplně či částečně odstraní. V rozvinuté formě interferuje se spánkem a zhoršuje kvalitu života nemocných. Jako samostatná nozologická jednotka byl popsán Ekblomem v r. 1945 (1).

Epidemiologie

Jedná se o onemocnění relativně časté s výraznými geoetnickými rozdíly. V Evropě a Severní Americe se udává prevalence od 5–10 %, v asijské populaci je prevalence kolem 1 %. RLS je pravděpodobně nejčastější extrapyramidovou chorobou a nejčastější organickou příčinou nespavosti. Prevalence stoupá s věkem, maximum je kolem 5. decenia. Ženy jsou postiženy 2× častěji, vyšší prevalence postižení žen závisí na počtu dětí (1–4).

Klasifikace

RLS se dělí na idiopatický (primární) a sekundární. Idiopatický RLS není asociován s žádnou

další chorobou a má v polovině případů rodinný výskyt, takové případy nazýváme familiární RLS. Sekundární RLS jsou podmíněny jiným onemocněním, za jednoznačně prokázané příčiny RLS se považuje terminální stadium ledvinového selhání, nedostatek železa a těhotenství. RLS je asociován také s některými interními chorobami (viz níže).

Patofyziologie

V patofyziologii RLS hraje roli nedostatek železa a snížení dopaminergní transmise. RLS jsou časté u všech stavů vedoucích k sideropénii, i u idiopatického RLS byl opakovaně prokázán nízký plazmatický ferritin v krvi i likvoru. Na zapojení dopaminu v patofyziologii RLS poukázal výborný efekt L-DOPA při léčení RLS. Z genetického hlediska vykazuje RLS komplexní dědičnost, na jeho vzniku se podílí genetické faktory (až 50 % pacientů udává pozitivní rodinnou anamnézu) a faktory vnějšího prostředí (nedostatek železa aj.). Genetické asociční studie a rodinné studie odhalily několik variant, ale kauzální mutace genu doposud nebyla prokázána (5–7).

Klinický obraz

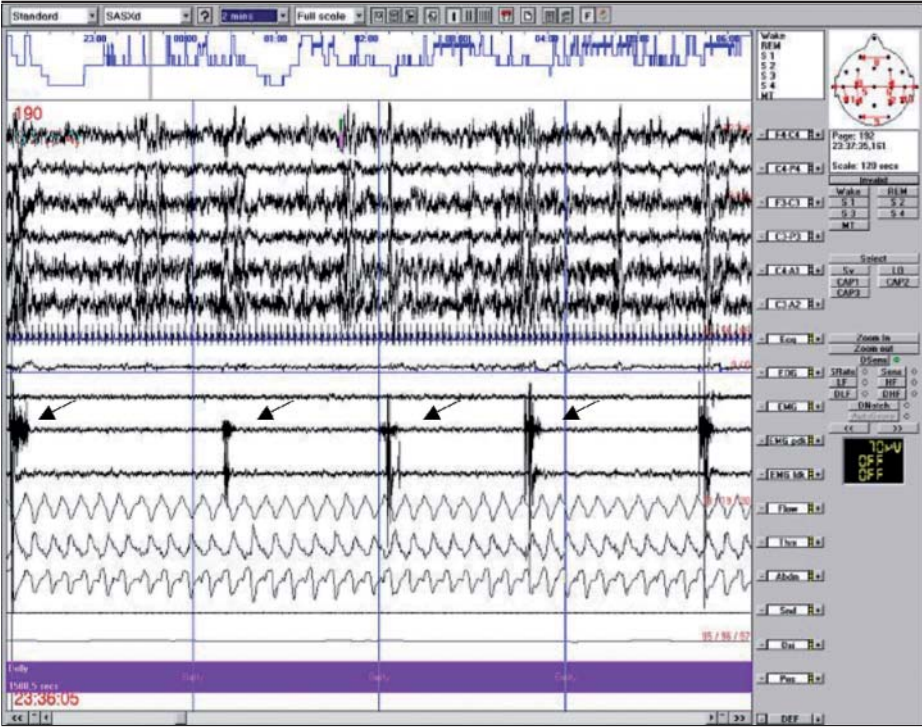
Diagnóza RLS je klinická, může být tedy určena pouze na základě kvalitně odebrané anamnézy, zaměřené na přítomnost 4 základ-

ních diagnostických kritérií, bez nutnosti dalších klinických vyšetření. Kritérii byla publikována International Restless legs syndrome study group v r. 1995 (revidována v r. 2003) (1).

Základní diagnostická kritéria: nezbytná pro stanovení diagnózy.

1. Nutkání pohybovat dolními končetinami, většinou spojené nebo vyvolané nepříjemnými pocity (paresteziemi): Pacienti obvykle těžko symptomy popisují a mohou být rozmanité – pocit neklidu, pálení, šimrání, štípání, píchání, lechtání, tlačení, zchlazení, zteplání, el. výboje, bolest aj. Příznaky mohou být bilaterální či unilaterální a mohou se objevit kdekoli na dolní končetině, vzácněji i na horních končetinách a celém těle.
2. Nutkání pohybovat končetinami, motorický neklid nebo nepříjemné pocity začínají nebo se zhoršují během období odpočinku či inaktivity (v lůžku, vsedě při sledování televize).
3. Nutkání pohybovat končetinami nebo nepříjemné pocity jsou částečně nebo zcela odstranitelné pohybem, jako chození, protahování, přinejmenším po dobu pohybu.
4. Nutkání pohybovat končetinami či nepříjemné pocity jsou horší večer nebo během noci nebo se vyskytují pouze večer či v noci, v těžších případech se vyskytují i přes den.

Obrázek 1. Záznam celonočního polysomnografického vyšetření s PLMS: trvání 2 min., od shora dolů: hypnogram s opakovanými probouzeními reakcemi, horních 6 komprimovaných EEG svodů, EKG, EOG (elektrookulogram), EMG svalů brady, záznam bipolárních povrchových svodů nad mm. tibiales anteriores dextri et sinistri, patrná rytmická aktivace svalů s periodicitou 20–30 s. – označené šipkami. Spodní respirační svody prokazují normální klidné dýchání



Pacient typicky udává výskyt obtíží večer při sledování televize, v divadle, v kině, před usnutím a v noci, kdy motorický neklid brání usnutí nebo vede k opakovaným probuzením.

Příznaky podporující diagnózu RLS nejsou pro jejich stanovení nezbytné, ale jejich přítomnost pomáhá vyřešit případné diagnostické nejistoty:

- 1. Periodické pohyby končetinami (periodic limb movements in sleep – PLMS): viz níže
- 2. Pozitivní rodinná anamnéza
- 3. Odpovídavost na dopaminergní léčbu

Průběh onemocnění může být různý, od mírných forem s výskytem 1x týdně ve večerních hodinách až po těžké formy s denními příznaky a výrazně narušeným spánkem (prodloužená latence usnutí a narušená kontinuita spánku) a s následnou nadměrnou denní únavou a spavostí.

Diagnostika

Suverénní diagnostickou metodou je kvalitně odebraná anamnéza, založená na přítomnosti 4 základních diagnostických kritérií. Objektivní neurologické vyšetření je u idiopatického RLS normální. Laboratorní vyšetření jsou nutná při podezření na sekundární formy RLS, vyšetřujeme parametry týkající se metabolismu železa – plazmatická hladina ferritinu (norma muži 21–275

µg/l, ženy 4–204) a krevní obraz v červené řadě, dále ledvinné funkce, glukózu a hormony štítné žlázy. Polysomnografie = vyšetření ve spánkové laboratoři (obrázek 1) či aktigrafie = ambulantní vyšetření pomocí přístroje podobného náramkovým hodinkám nejsou požadovány u pacientů s RLS, ale mohou být výtěžné u pacientů s ostatními spánkovými komorbiditami jako PLMS. Z hlediska RLS a PLMS je nejdůležitější záznam pohybů končetinami. Ke kvantifikaci příznaků slouží mezinárodní škála RLS (International RLS scale – IRLSS) (7–9).

Diferenciální diagnóza

Některé stavy mohou napodobovat symptomy RLS a mohou být příčinou nesprávné diagnózy, zde uvádíme nejčastější stavy zaměřované za RLS.

Stavy můžeme rozdělit do hlavních dvou skupin (tabulka 1). Důležitým odlišujícím sym-

ptomem je cirkadiánní vzorec obtíží a úleva pohybem (7–9).

Sekundární formy RLS

Sekundární formy RLS doprovází jiná onemocnění. Základní diagnostická kritéria jsou stejná jako pro primární RLS.

Terminální stadium renálního selhání:

Je známo, že dialyzovaní nemocní trpí RLS, prevalence se pohybuje v rozmezí 20–57 %. Symptomy RLS jsou u většiny nemocných výrazné, vyvolávají značné poruchy spánku a jsou asociovány s vyšší mortalitou. Transplantace ledvin zásadně zlepšuje či potlačuje příznaky RLS.

Nedostatek železa: Všechny stavy vedoucí k nedostatku železa, jako např. parciální gastrektomie, způsobují sekundární RLS.

Těhotenství: Prevalence v těhotenství se odhaduje na 10–27 %. Těhotenství patří k benigní formě RLS s největší intenzitou ve třetím trimestru a s tendencí k vymizení po porodu. Léčba je svízelná, vzhledem ke kontraindikaci většiny doporučovaných léků.

Neurologická onemocnění asociovaná

s RLS: Vyšší prevalence RLS je uváděna u roztroušené sklerózy, polyneuropatií, míšních lézí a Parkinsonovy choroby.

Dalšími onemocněními asociovanými s RLS jsou revmatoidní artritida a hypotyreóza. Symptomy RLS mohou vyvolávat či zhoršit některé léky: typická antipsychotika a některá antidepresiva (např. mirtazapin). V poslední době byl odhalen vyšší výskyt deprese, hypertenze a ICHS u pacientů s RLS (10–12).

Léčba RLS

Obecné aspekty léčby RLS: Vysoká prevalence syndromu neznamená, že každý pacient s tímto onemocněním vyžaduje farmakologickou terapii, ta je vyhrazena pro pacienty se středně těžkou a těžkou intenzitou (15–20 % pacientů). Je vhodné pacienty poučit o základních pravidlech spánkové hygieny. U pacientů s RLS a hladinou ferritinu pod 45 µg/l je doporučena substituce železem. Jako nefarmakologická léčba

Tabulka 1. Diferenciální diagnostika RLS

Onemocnění působící nepříjemné pocity v končetinách, diskomfort či bolest	Onemocnění charakterizované motorickým neklidem či abnormálními motorickými projevy
■ Polyneuropatie – diabetická aj. ■ Noční křeče ■ Poziční diskomfort ■ Vertebrogenní onemocnění – radikulopatie, myelopatie ■ Žilní insuficience ■ Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)	■ Akatizie indukovaná neuroleptiky ■ Motorický neklid při úzkosti/insomnii ■ Hypnagogické záškuby ■ Propriospinální myoklonus ■ Periodické pohyby končetin ve spánku ■ Neklid dolních končetin při hypotenzi

u mírných forem se osvědčilo cvičení, studená sprcha aj. (4, 7–9).

Farmakologická léčba RLS

V léčbě se uplatňují tyto skupiny léků:

1. Dopaminergní látky: jsou nejpoužívanější skupinou léků při léčbě RLS a jsou také první volbou v terapii. Cílem je dosažení max. hladiny ve večerních hodinách.
 - L – DOPA (L -3,4 – dihydroxyfenylalanin): Levodopa je vhodným lékem při intermitentním výskytu, kdy pacienti užívají léčbu ad hoc při výskytu obtíží, obvykle ve večerních či nočních hodinách (např. L-DOPA 50–200 mg 30 min. před usnutím). Při nočním výskytu obtíží jsou vhodné retardované preparáty (např. Madopar HBS 1 tbl. na noc). Absolutní kontraindikací je glaukom se zavřeným úhlem. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální obtíže (nauzea, tlak v podbřišku). Při léčbě vyššími dávkami se objevuje augmentace, projevuje se zhoršením intenzity a trváním symptomů RLS na dopaminergní terapii. Augmentace je charakterizována časnějším nástupem obtíží během dne a při inaktivitě na léčbě, RLS se rozšiřují na jiné části těla a zkracuje se doba trvání účinku jednotlivé dávky.
 - Dopaminergní agonisté: jsou dnes upřednostňovány v léčbě pacientů s RLS vzhledem k menšímu výskytu augmentace, jsou také vhodné u těžších forem RLS při nutnosti celodenního podávání léku. Opatrnosti je třeba u starších pacientů s kognitivním deficitem, u kterých mohou

- vést k psychotickým projevům. V léčbě RLS jsou nevíce využívány non – ergolinové preparáty ropinirol a pramipexol. Léčbu ropinirolem zahajujeme na dávce 0,25 mg, dáváme dle výskytu obtíží např. 4x denně 0,5–1 mg (2). U pramipexolu začínáme dávkou 0,088 mg.
2. Opiáty: opiody jsou doporučovány u pacientů netolerujících dopaminergní terapii či jako doplňková léčba u těžkých forem RLS v kombinaci s dopaminergní terapií. Nejčastěji využíváme tramadol v individuálních dávkách.
 3. Gabapentin a pregabalin: je vhodný při kontraindikaci či neúčinnosti dopaminergní terapie. Příklad dávkování: gabapentin 300–600 mg na noc, při těžších symptomech až 1800 mg denně. Nejnovější studie prokazují dobrou účinnost pregabalinu v počáteční dávce 75 mg na noc, maximální dávka je 450 mg.
 4. Benzodiazepiny: klinicky je nejvíce používán klonazepam večer s dobrým efektem na insomnii (dávka 0,25–2 mg na noc).
 5. Ostatní: dále je v terapii zkoušeno magnezium, clonidin, baclofen, valproát, intravenózní terapie železem aj. preparáty.

U těhotných žen je většina léků kontraindikována, podáváme železo a magnezium, využíváme nefarmakologické postupy.

V případě sekundárního RLS podáváme výše uvedenou léčbu, léčba základního onemocnění (např. transplantace ledvin) vede ke zlepšení symptomů RLS.

Dávkování a management terapie RLS jednotlivých preparátů uvedeny v tabulce 4 a v grafu 1.

Tabulka 2. Interní onemocnění, která mohou být příčinou sekundárního syndromu neklidných nohou

- Renální selhání
- Nedostatek železa
- Revmatoidní artritida
- Diabetická polyneuropatie
- Hypotyreóza

Tabulka 3. Diagnostika RLS – doporučená vyšetření

- Anamnéza (4 základní kritéria, podpůrná kritéria), rodinná anamnéza
- Přítomnost onemocnění, která jsou příčinou sekundárního RLS, farmakologická anamnéza
- Neurologické vyšetření
- Laboratorní vyšetření: urea, kreatinin, glykemie, ferritin, krevní obraz, hormony štítné žlázy
- Elektrofyziologická vyšetření: polysomnografie, aktigrafie

Tabulka 4. Dávkování léků u RLS

	Úvodní dávka	Běžná denní dávka
L-DOPA	50–100 mg	100–800 mg
Ropinirol	0,25 mg	0,5–8 mg
Pramipexol	0,088 mg	0,088–0,54 mg
Gabapentin	300 mg	300–1800 mg
Clonazepam	0,25–2 mg	2 mg

Periodické pohyby končetin ve spánku

Úvod

Onemocnění je charakterizováno mimovolními, stereotypními, vysoce periodickými pohyby končetin ve spánku, nejčastěji charakteru dorzální flexe nohy (13).

Klasifikace

PLMS (periodic limb movement in sleep): Periodické pohyby končetin mohou doprovázet další onemocnění, jsou přítomny u 80 % pacientů s RLS, u pacientů s narkolepsií a spánkovou apnoí, mohou být také vyvolané některými léky (nejč. antidepressiva).

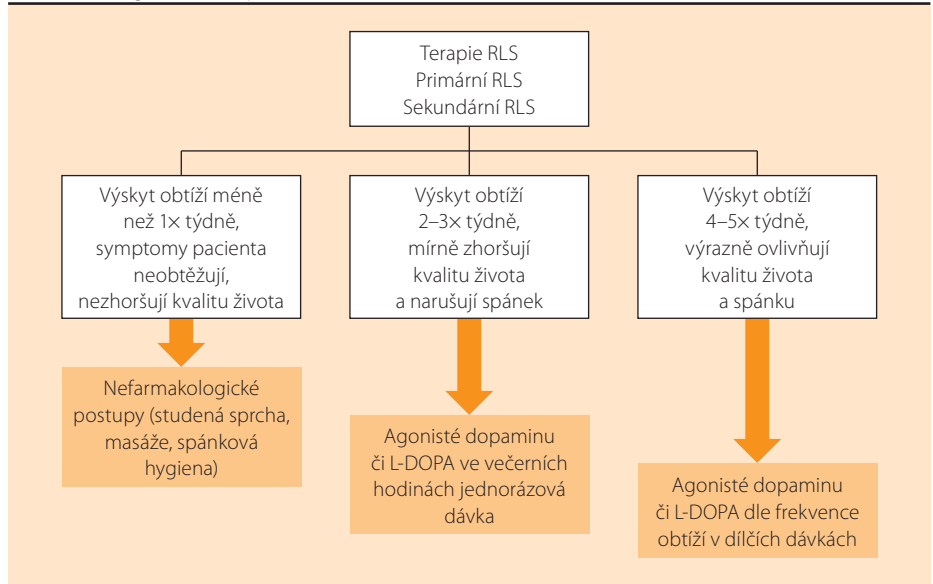
Izolované PLMS: Vyskytují se bez subjektivních obtíží jako náhodný nález při spánkovém vyšetření, potom je nepovažujeme za chorobu. Jsou častým jevem u starších osob.

PLMD (periodic limb movement disorder): Pokud se vyskytují bez dalších doprovodných onemocnění (RLS) spolu s nekvalitním nočním spánkem a/nebo s nadměrnou denní únavou, tvoří samostatnou nozologickou jednotku.

Epidemiologie

Odhaduje se, že jsou přítomny u 11–25 % populace, prevalence roste s věkem. Postihují stejnou měrou muže a ženy (1).

Graf 1. Management terapie RLS



Patofyziologie

Onemocnění je zřejmě způsobeno insuficiencí dopaminergní transmise a předpokládá se genetický základ tohoto onemocnění, stejně jako RLS (14).

Klinický obraz

Objevují se většinou na začátku spánku prakticky pouze v NREM spánku, typickým obrazem je dorzální flexe palce či nohy. Při těžkých případech RLS mohou být periodické pohyby končetin přítomny i za bdělosti. PLMS vedou k fragmentaci spánku a opakovaným probouzením reakcím. Nemocní si většinou pohybů nejsou vědomi, mohou být bez subjektivních obtíží nebo si stěžují na nekvalitní noční spánek, nespavost či zvýšenou denní únavu a spavost (13).

Diagnóza

K diagnóze je nutné celonoční polysomnografické či aktigrafické vyšetření. Polysomnografické vyšetření (obrázek 1) probíhá ve spánkové laboratoři, za monitorace EEG, očních pohybů, záznamů dýchání a registrace pohybů dolních končetin pomocí EMG mm. tibiales anteriores. Aktigrafické vyšetření je zařízení podobné náramkovým hodinkám, které snímá pohyby dolních končetin během spánku a umožňuje vyšetření i ambulantně v domácím prostředí. Výchozím parametrem je PLMI index – počet pohybů končetin za 1 hod., k diagnóze

je index nutný vyšší jak 5 u dětí a 15 u dospělých (15).

Terapie

V léčbě se uplatňují stejně jako u RLS dopaminergní preparáty, s výhodou lze využít retardované formy L-DOPA na noc, působící po celou dobu spánku (13).

Závěr

Pohyby končetin ve spánku jsou častými neurologickými chorobami, které způsobují až 25 % poruch spánku. Jen malá část nemocných je diagnostikována a léčena, i přestože existuje velmi efektivní a bezpečná léčba tohoto syndromu. Nejedná se o život ohrožující onemocnění, ale v rozvinuté formě může výrazně zhoršovat kvalitu života nemocného.

*Práce byla podpořena VZ MŠM 0021620849
a grantem GAČR 309/08/4079*

Literatura

1. Allen RP, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology – A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine* 2003; 4(2): 101–119.
2. Benes H, et al. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2010; 28.
3. Garcia-Borreguero D, et al. Epidemiology of restless legs syndrome: The current status. *Sleep Medicine Reviews* 2006; 10(3): 153–167.

4. Hening W, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Medicine* 2004; 5(3): 237–246.
5. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Medicine* 2004; 5(4): 385–391.
6. Kemlink D. Replication of restless legs syndrome loci in three European populations. *J Med Genet* 2009; 46(5): 315–318.
7. Šonka K. Syndrom neklidných nohou. Praha: Maxdorf, 2008.
8. Chayudhuri K, et al. Restless legs syndrome. Oxford University Press, 2009.
9. Nevšímalová S, et al. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén 2007.
10. Gigli GL, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Medicine* 2004; 5(3): 309–315.
11. Manconi M, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63(6): 1065–1069.
12. Manconi M, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008; 31(7): 944–952.
13. Hornyak M, et al. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006; 10(3): 169–177.
14. Stefansson H, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(7): 639–647.
15. Zucconi M, et al. The official Association of Sleep Medicine (WASM) (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep. Med* 2006; 7(2): 175–183.

Článek přijat redakcí: 11. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2011

MUDr. Jana Vávrová

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 21 Praha 2
janavavrova@seznam.cz
