

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA**

Medicina del Sonno

Ciclo XXII

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/26

**INCIDENZA DELLA SINDROME DELLE GAMBE SENZA  
RIPOSO IN PAZIENTI CON ICTUS ISCHEMICO**

Presentata da: Annarita Sabetta

Coordinatore Dottorato

Prof. Pietro Cortelli

Relatore

Dr. Giuseppe Plazzi

Esame finale anno 2011

## **INDICE**

### **LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO**

Diagnosi.....	p.2
Epidemiologia.....	p.4
Eziopatogenesi.....	p.6
Genetica.....	p.11
Terapia.....	p.12
RLS e STROKE.....	p.15
OBIETTIVI.....	p.17
MATERIALI E METODI.....	p.18
RISULTATI.....	p.20
DISCUSSIONE.....	p.21
BIBLIOGRAFIA.....	p.23

## **LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO**

### **DIAGNOSI**

Già alla fine del XVII secolo Sir. T. Willis fece la prima, vivida, descrizione di quella che oggi chiamiamo Sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome: RLS). Tuttavia si deve ad Ekbom, nel 1945, la prima descrizione clinica della sindrome. Nonostante queste descrizioni pionieristiche, è passato quasi mezzo secolo prima che la RLS trovasse una collocazione ben definita all'interno della Classificazione dei disturbi del sonno. La caratterizzazione della RLS come entità nosologica ben definita, infine, è giunta solo recentemente, grazie al lavoro del Gruppo di Studio Internazionale per la RLS che ha definito quattro criteri essenziali per la diagnosi:

1. Bisogno irresistibile ed intenso di muovere le gambe, generalmente associato a sintomi sensitivi (parestesie o disestesie).
2. Irrequietezza ed agitazione motoria, espressa con il movimento, che fornisce sollievo alla sensazione di bisogno irresistibile ed intenso di muovere le gambe.
3. Netta accentuazione dei sintomi con il riposo.
4. Peggioramento serale, al momento di coricarsi e/o nelle prime ore della notte.

Oltre ai quattro criteri essenziali sono stati identificati altri criteri di supporto che possono aiutare nella diagnosi, come, la presenza di una storia familiare positiva di malattia, il miglioramento della sintomatologia dopo terapia dopaminergica e il riscontro di movimenti periodici alle gambe in sonno.

Un approfondito colloquio anamnestico è il più importante criterio diagnostico. Per quanto riguarda la componente sensitiva questa viene definita spesso con una terminologia vaga: tormento, dolore, “smania”, “nervosismo”, “puntura di spilli”, “scarica elettrica”, “acqua che scorre”, “compressione”, “fuoco o freddo interno”.

I classici termini di “parestesie” e “disestesie” utilizzati per definire la qualità dei sintomi non sono sempre adattabili alla RLS, dove le sensazioni sono spesso interne e profonde e non superficiali. I sintomi riferiti quasi sempre coinvolgono gli arti inferiori e in particolare le gambe, nel segmento compreso tra il ginocchio e la caviglia. In una percentuale non trascurabile (tra il 25 e il 50%), i sintomi sono a carico degli arti superiori e più raramente al tronco o addirittura al capo.

Nella RLS i sintomi compaiono solo durante lo stato di immobilità degli arti, si attenuano con il movimento e si accompagnano a manifestazioni motorie, come i movimenti volontari effettuati dal paziente per ridurre la sintomatologia e i movimenti involontari periodici degli arti nel sonno e nella veglia rilassata o in condizioni di riposo.

Il desiderio di muoversi è contemporaneo alla stessa sintomatologia sensitiva e si presenta con la medesima distribuzione topografica. Il termine “riposo” non si riferisce esclusivamente all’assenza di attività motoria da parte del soggetto ma anche all’inattività mentale.

L’andamento circadiano è un altro aspetto tipico della RLS. La fascia oraria critica che va dalle 18:00 alle 4:00. All’alba e nelle prime ore del mattino generalmente vi è un’attenuazione dei sintomi anche nei pazienti più gravemente colpiti.

La presenza di movimenti periodici agli arti inferiori durante il sonno (Periodic Limb Movements in Sleep: PMLS), verificata con la polisonnografia, non è necessariamente associata alla RLS ma lo è molto frequentemente (70-90% dei casi). I PLMS sono movimenti ritmici, spesso stereotipati e si presentano con un periodismo compreso tra i 15 e i 40 secondi, durante il sonno non-REM. Oltre ai PLMS, i pazienti con RLS possono presentare anche bruschi movimenti involontari durante la veglia (Periodic Limb Movements while Awake: PLMW) più spesso agli arti inferiori, sia random che in clusters. La loro presenza supporta fortemente la diagnosi di RLS.

Per quanto riguarda le conseguenze della RLS, l'insonnia con difficoltà all'addormentamento e frequenti risvegli infrasonno, l'eccessiva sonnolenza diurna, i deficit cognitivi, la compromissione della qualità di vita, l'ansia e la depressione sono ben conosciute come secondarie alla RLS.

La gravità della RLS può essere stabilita somministrando al paziente una Rating Scale, le cui domande analizzano la frequenza e intensità del disturbo, il suo impatto sul sonno, sull'umore e sulle attività di vita quotidiana.

## EPIDEMIOLOGIA

La RLS, malgrado sia poco conosciuta, è altamente prevalente nella popolazione generale. La prevalenza della RLS nelle popolazioni europee e del Nord America si aggira intorno fra il 5 e il 10%.

Secondo la maggior parte degli autori si riscontra una prevalenza nettamente maggiore nel sesso femminile con un rapporto di 2:1. La RLS può esordire a qualsiasi età, persino nella prima infanzia, ma diventa più frequente con il passare degli anni.

La forma idiopatica di RLS compare in genere nella fascia di età adulto-giovanile e tende a peggiorare, in termini di frequenza di comparsa, di intensità e durata dei sintomi, con l'età. In generale, i pazienti con una RLS sintomatica (per anemia da carenza di ferro, insufficienza renale, polineuropatia) accusano un rapido peggioramento della sintomatologia, mentre quelli con una RLS idiopatica presentano un peggioramento molto più lento.

Tutte le indagini epidemiologiche in letteratura sono concordi nel definire l'età un significativo fattore di rischio per la sindrome, con un picco di prevalenza massimo nella settima decade di vita. Il 40-50% dei soggetti affetti dalla forma idiopatica di RLS riferisce di avere almeno un parente di primo grado affetto, mentre la percentuale di familiarità risulta solo del 5-8% nelle forme secondarie. Da uno studio effettuato da Ondo et al. su 12 coppie di gemelli monozigoti, nelle quali uno dei due soggetti era seguito per RLS, emergeva che in 10 casi su 12 (83%) anche l'altro gemello presentava la malattia. Queste evidenze rafforzano l'idea che una componente genetica possa giocare un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi della forma primaria di RLS. Gli alberi genealogici riportati in letteratura fanno pensare che la malattia si trasmetta con una ereditarietà autosomica dominante, ad alta penetranza.

Altri possibili e deboli fattori di rischio associati alla RLS sarebbero rappresentati dal fumo di sigaretta, lo scarso livello di scolarizzazione, un elevato indice di massa corporea e forse l'elevata altitudine del luogo di residenza. La prevalenza della RLS è inoltre significativamente più elevata rispetto a quella generale quando si considerano popolazioni specifiche di pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale, anemia, artrite reumatoide e altri disturbi del sonno. Pazienti in trattamento cronico con farmaci antidopaminergici, quali ad esempio alcuni neurolettici, hanno un rischio più elevato di sviluppare una forma iatrogena di RLS. Anche la gravidanza rappresenta un fattore di rischio importante per forme transitorie di RLS o per un aggravamento di una sindrome preesistente.

Diversi studi hanno rilevato una significativa associazione fra RLS e depressione.

## EZIOPATOGENESI

I meccanismi eziopatogenetici della RLS costituiscono sicuramente uno degli aspetti più interessanti nello studio di questa patologia; in particolare, particolarmente intrigante risulta la localizzazione del substrato anatomico responsabile della sindrome.

Gli studi della letteratura dell'ultimo decennio hanno cercato di identificare dei legami tra RLS ed i principali siti del sistema nervoso: periferico, spinale, sottocorticale e corticale.

Un possibile ruolo del sistema nervoso periferico, in termini di associazione tra RLS e neuropatia sensitiva di lieve entità è stato postulato in numerosi studi. Tale

associazione é stata riscontrata, anche in casistiche significative, in percentuali variabili dal 36 al 70 %. Bisogna, tuttavia, considerare la presenza del dato contraddittorio riguardante la bassa incidenza di RLS (5 %) in una casistica molto ampia di pazienti con neuropatia.

La possibilità che il "generatore" della RLS e dei movimenti periodici agli arti durante il sonno (Periodic Limb Movements during Sleep, PLMS) sia localizzato a livello spinale e/o troncoencefalico è suggerita sia da alcuni studi della prima metà degli anni 90 riguardanti l'associazione tra RLS, PLMS e lesioni midollari che da alcuni dati riportati in studi elettrofisiologici più recenti:

- 1) l'assenza di modificazione nel prepotenziale corticale antecedente i PLMS (con metodiche di "back-averaging") e l'assenza di potenziali giganti corticali;
- 2) la disinibizione a livello del tronco encefalico del sistema motorio, con riduzione dell'inibizione intracorticale (studiato mediante potenziali evocati motori transcorticali).
- 3) un'aumentata eccitabilità dei meccanismi riflessi midollari, facilitata dalla perdita dell'inibizione soprasspinale.
- 4) il pattern di attivazione muscolare di tipo propriospinale.

Inoltre, la descrizione di casi, in pazienti con mielopatie lesionali, di RLS e PLMS rispondenti a farmaci dopaminergici sottolinea, da un lato, il ruolo del midollo spinale nella genesi della sindrome e, dall'altro, l'importanza del sistema dopaminergico nella fisiopatologia della stessa. Il ruolo del sistema dopaminergico e la conseguente implicazione di una possibile origine soprasspinale

(prevalentemente sottocorticale) della RLS sono stati recentemente puntualizzati da alcuni studi con metodiche di risonanza magnetica funzionale e di medicina nucleare (SPECT e PET).

I principali studi, hanno evidenziato:

- 1) aumento della dopamina e del suo turn-over a livello liquorale
- 2) riduzione del "binding" striatale per i recettori D2 (con metodica SPECT) nei pazienti con PLMS
- 3) disfunzione dei recettori dopaminergici nigro-striatali in particolare nel putamen con aumento della dopamina endogena (con metodica PET)
- 4) lieve ma significativa diminuzione (con metodiche PET) dell'uptake della FDOPA sia nel putamen che nel nucleo caudato.

Se uno studio multicentrico, sebbene su un numero limitato di pazienti con RLS, non ha documentato significative differenze, rispetto ai controlli, nel flusso ematico regionale cerebrale (con FDG PET) o nel binding recettoriale utilizzando la fluoro-dopa, un altro studio recente ha riscontrato una ridotta escrezione urinaria di dopamina e del suo metabolita in soggetti sintomatici con PLMS rispetto a soggetti sani di controllo. Ma restando nell'ambito del neuroimaging, uno studio che ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale, ha evidenziato un'attivazione bilaterale del cervelletto e controlaterale del talamo durante il test di immobilizzazione degli arti inferiori (test utilizzato ai fini diagnostici per la RLS), e un'attivazione del nucleo rosso e di altre strutture del tronco con coinvolgimento

della formazione reticolare, in associazione ai movimenti periodici degli arti in veglia.

Anche gli studi, peraltro rari, riguardo i modelli animali di RLS, sembrano escludere una genesi corticale della sindrome, sottolineando piuttosto il ruolo delle strutture sottocorticali, diencefalo-mesencefalo-spinali.

In conclusione, nel loro insieme, questi studi indicano che il "generatore primario" della RLS sembrerebbe essere a livello sottocorticale e che il sistema dopaminergico (diencefalo-troncoencefalico) svolgerebbe un ruolo di primo piano nella ridotta inibizione dei sistemi sensitivo-motori spinali durante il riposo ed il sonno.

Un altro recente dato, di sicuro interesse, nell'eziopatogenesi della RLS riguarda il ruolo del metabolismo del ferro. In particolare, é da sottolineare il fatto che le tre principali cause, reversibili, di RLS sintomatica, ovvero la gravidanza, l'insufficienza renale cronica e l'anemia sideropenica, siano accomunate da una carenza di ferro. Vi sono, ormai, numerosi studi che mettono in relazione la carenza di ferro alla RLS:

- 1) i livelli di ferritina sierica correlano in maniera inversamente proporzionale con la gravità della RLS
- 2) in uno studio, i pazienti con RLS rispetto ai controlli, hanno evidenziato alti livelli liquorali di ferritina e bassi livelli di transferrina

3) il contenuto di ferro della sostanza nera e del putamen (con metodiche di risonanza magnetica) correla in maniera inversamente proporzionale con la gravità della RLS.

4) la somministrazione orale od intravenosa di ferro migliora (e in alcuni casi risolve) la sintomatologia in pazienti con RLS.

5) la somministrazione intravenosa di ferro ed eritropoietina in pazienti con insufficienza renale cronica determina un miglioramento dei PLMS.

E' noto da tempo che una carenza di ferro a livello del sistema nervoso centrale determina disturbi motori e deficit cognitivi; negli ultimi anni si é appreso che tale carenza gioca un ruolo eziopatogenetico importante anche nella RLS.

La relazione di causalità tra ferro e RLS passa attraverso il sistema dopaminergico. Infatti, il ferro é un cofattore fondamentale nel processo di sintesi della dopamina a livello dell'enzima limitante tirosina-idrossilasi. Inoltre, é stato dimostrato che ratti privati di ferro mostrano una carenza cerebrale della sostanza, che, a livello dello striato, produce un pattern di riduzione dei recettori D2, una riduzione del trasporto di dopamina ed un incremento della dopamina extracellulare. Questi dati sui ratti concordano con i dati degli studi PET e SPECT sulla RLS nell'uomo. Pertanto, la carenza di ferro determina, negli animali, una disfunzione del sistema dopaminergico simile a quella che si osserva nei pazienti con RLS.

## GENETICA

La familiarità della RLS è molto frequente, fino al 60% dei casi, ed è ormai consolidata la trasmissibilità autosomica dominante con tendenza all'anticipazione nelle generazioni successive. Studi di genetica molecolare, con il fine di individuare un eventuale locus responsabile della sindrome, effettuati con la tecnica "genome wide scan" hanno portato ad identificare 3 linkage genetici su 3 cromosomi diversi: 12q con trasmissione autosomica recessiva, 14q e 9q con trasmissione autosomica dominante. E' possibile che ci si trovi di fronte a un'eterogeneità genetica con differenti geni, responsabili di un'espressione finale fenotipica comune, ma che possono anche intervenire in tappe diverse del processo patogenetico alla base della RLS.

## TERAPIA

Nell'ambito dei presidi non farmacologici, la miglior strategia è spesso individuata dal paziente stesso, che ha imparato quelle metodiche che sono in grado di alleviargli la sintomatologia. Generalmente queste includono: attività fisica a livello degli arti, bagni caldi o freddi, attività mentali molto coinvolgenti.

Tra le metodiche non farmacologiche è stata proposta, senza risultati sicuri, anche la stimolazione elettrica transcutanea. Tra gli alimenti che sono stati segnalati come scatenanti la RLS vanno ricordati la caffè e i n a e l'alcool. Sono invece, numerose le sostanze farmacologiche in grado di scatenare e/o peggiorare la RLS: i neurolettici, sia vecchi che di nuova generazione; gli antidepressivi triciclici e serotoninergici; la metoclopramide ed alcuni altri composti antiemetici.

La terapia farmacologica della RLS e dei PLMS prevede come trattamento di prima scelta i farmaci dopaminergici, il gabapentin come farmaco di seconda scelta, oppioidi e clonazepam come composti di terza scelta.

I precursori della dopamina, sia tradizionali (levodopa/carbidopa e benserazide/carbidopa) che a rilascio prolungato, hanno dimostrato una buona efficacia terapeutica, sia sulla RLS che sui PLMS, nel breve periodo, anche nei pazienti con RLS secondaria ad insufficienza renale cronica. Tuttavia, gli effetti collaterali a lungo termine non sono trascurabili e spesso compaiono importanti fenomeni di "rimbalzo" della sintomatologia nella seconda parte della notte (il cosiddetto "rebound") o durante la giornata (il cosiddetto fenomeno della

"augmentation"), in particolare se la somministrazione è limitata ad un'unica dose serale, ma anche in casi di frazionamento delle dosi. Il fenomeno dell'augmentation, in particolare, costituisce la complicazione più seria della terapia con L-dopa. Il meccanismo che sottende l'augmentation non è conosciuto; si pensa che esso possa dipendere da una stimolazione dopaminergica pulsatile dal momento che tale condizione è frequente dopo terapia con farmaci a breve emivita come la L-dopa.

Diversi ricercatori hanno studiato l'effetto della pergolide, agonista recettoriale D2 e, in minor misura D1, sulla RLS/PLMS. La pergolide ha un'emivita plasmatica lunga (circa 17 ore), per cui gli effetti si mantengono per l'intera durata della notte. Tuttavia sono stati segnalati in letteratura casi di augmentation (specie nel pomeriggio/sera) dopo periodi di 2-3 mesi di trattamento. Pramipexolo e ropinirolo si sono dimostrati efficaci nella terapia della RLS/PLMS almeno quanto la pergolide.

Come per pramipexolo, i fenomeni dell'augmentation e del rebound sono stati riscontrati in una ridotta percentuale di pazienti trattati con ropinirolo.

Per quanto riguarda la cabergolina, recentemente ne è stata dimostrata l'efficacia (alla dose di 1-2 mg al giorno) in pazienti con RLS, soprattutto in quelli resistenti alla terapia o con il fenomeno dell'augmentation. La caratteristica della lunga emivita (> 65 ore) sembra essere il maggiore vantaggio di cabergolina verso gli altri dopaminoagonisti, soprattutto per i pazienti con augmentation.

Considerando le possibili terapie con farmaci non dopaminoagonisti, quella più promettente è il gabapentin, soprattutto nelle forme severe e con componente dolorosa nonché nelle forme neuropatiche.

Anche composti benzodiazepinici (clonazepam, temazepam, triazolam e diazepam) sono stati utilizzati nel trattamento della RLS/PLMS, ma se si sono dimostrati talvolta discretamente efficaci nel migliorare la qualità del sonno, la loro efficacia diretta sulla sintomatologia sensitiva e motoria é risultata molto meno chiara. I maggiori benefici sembrano essere forniti dal clonazepam. Gli effetti collaterali, soprattutto a livello cognitivo, in particolare negli anziani, ne hanno ridotto significativamente l'impiego negli ultimi anni, parallelamente alla diffusione dei dopaminoagonisti.

Gli oppiacei sono stati i primi farmaci adoperati con successo nella RLS. Il loro utilizzo è stato comune, fino all'avvento dei benzodiazepinici, anche se pochi studi ne hanno validato l'efficacia. La capacità degli oppiacei nel controllare i disturbi sensitivi, i PLMS e la qualità del sonno in pazienti con RLS sembra mantenersi pressochè inalterata nel tempo. Il loro utilizzo nella pratica clinica è limitato dagli importanti effetti collaterali, tra cui l'abuso e la dipendenza. Di conseguenza, questa classe di farmaci andrebbe impiegata solo in quei pazienti con varianti di RLS farmaco-resistenti o particolarmente severe.

## **RLS e STROKE**

Recenti studi presenti in letteratura, seppur controversi ma sicuramente affascinanti, mostrano una associazione con un rapporto bidirezionale, tra RLS/PLMS e malattie cerebrovascolari.

Da un lato, la RLS/PLMS con la associata iperattività simpatica può essere un fattore di rischio per le malattie cerebrovascolari. Una possibile causa della iperattività simpatica, responsabile dell'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa che si presentano periodicamente durante la notte in associazione con i PLMS e PLMW, sarebbe una insufficiente inibizione dei neuroni A11 dopaminergici diencefalo-spinali sui neuroni simpatici pregangliari delle colonne intermediolaterali del midollo spinale.

D'altro canto lo stroke può essere coinvolto in un rapporto di causa-effetto nella insorgenza della RLS/PLMS. Kang riporta il caso di un uomo di 40 anni che sviluppa movimenti involontari all'arto inferiore di destra durante il sonno, insorti 7 giorni dopo un ictus ischemico della corona radiata di sinistra. Lee e coll riportano il caso di un uomo di 58 anni che 2 giorni dopo un ictus ischemico del pallido e della capsula interna sviluppano movimenti involontari della gamba dx durante il sonno. In entrambi i casi la polisonnografia conferma la diagnosi di PLMS che predominano negli arti controlaterali all'emisfero interessato dall'ischemia. Anderson segnala il caso di una donna con deficit del fattore V di Leiden, una storia familiare positiva per RLS e sintomi di RLS dall'età di 14 anni;

a 27 anni presenta una ischemia dei nuclei della base di dx che temporaneamente coincide con una esacerbazione della RLS. In ciascuno di questi casi c'è un miglioramento della sintomatologia con la terapia dopaminergica. Inoltre la presenza di una ipostenia controlaterale alla lesione supporta l'ipotesi che la RLS e in particolare i PLMS originano da una disinibizione soprasegmentale del circuito spinale. In uno studio effettuato su 137 pazienti esaminati ad 1 mese dallo stroke, Lee e coll. mostrano la comparsa di RLS de novo nel 12% del campione. Quest'ultima era principalmente in relazione a lesioni ischemiche del ponte, talamo, nuclei della base e corona radiata. In 2/3 dei pazienti la RLS era bilaterale e in 1/3 controlaterale alla lesione. La RLS era spesso accompagnata dai PLMS. Unrath e Kassubek descrivono invece il caso di un paziente che sviluppa una RLS monolaterale, circa 6 anni dopo un ictus lacunare del talamo ventrale di sinistra.

## **OBIETTIVI**

Scopo principale dello studio:

- Valutare l'incidenza della RLS nei pazienti affetti da stroke

Scopo secondario dello studio:

- Fare una correlazione topografica con la sede della lesione ischemica

## **MATERIALE E METODI**

Sono stati esaminati 32 pazienti con ictus ischemico.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

- valutazione clinica (anamnesi ed EON)
- esami di laboratorio (compreso il dosaggio di ferro e ferritina)
- indagini radiologiche (TAC ed RMN encefalo)
- Ecocardiogramma

La diagnosi di RLS era basata sui 4 criteri essenziali stabiliti dalla IRLSSG, utilizzando la RLS rating scale somministrata ad un mese dall'esordio dello stroke.

Dei 32 pazienti esaminati, 1 paziente è stato escluso perché presentava una RLS di origine idiopatica già da 2 mesi precedenti l'esordio dello stroke e 1 paziente presentava un quadro di afasia con importante compromissione della comprensione.

Nessuno dei pazienti reclutati assumeva farmaci quali Neurolettici, BDZ o SSRI.

Dei 30 pazienti arruolati 13 (43,3%) erano maschi e 17 (56,7%) femmine.

La lesione ischemica era localizzata: in 9 (30%) nel talamo, in 5 (16,6%) nei nuclei della base, in 15 (50%) in sede corticale e in 1 (3,3%) in sede cerebellare.

## Criteri di Esclusione

- Età < 18 aa e > 75 aa
- Ictus emorragico
- deficit cognitivo severo
- severe problematiche cardiopolmonari
- agitazione psicomotoria.
- compromissione importante dello stato di vigilanza (stupor, coma)

## RISULTATI

Dei 30 pazienti arruolati:

- 2 (6,6 %) pazienti hanno sviluppato una RLS successivamente all'ictus (in un caso dopo circa 1 settimana e bilaterale, nell'altro dopo circa 1 mese e monolaterale).
- Entrambi i pazienti di sesso femminile presentavano una lesione ischemica del talamo di destra (51 aa con emiparesi sinistra e RLS monolaterale sin; 68 aa con ipo-disestesia emisoma sinistro e RLS bilaterale).
- Entrambe le pazienti presentavano come fattore di rischio una ipertensione arteriosa.
- Dei 9 pazienti con lesione ischemica del talamo solo 2 (22,2 %) hanno sviluppato una RLS dopo lo stroke
- La sintomatologia è migliorata notevolmente in entrambe le pazienti con un basso dosaggio di un dopaminoagonista (pramipexolo 0,125 in unica somministrazione serale)

## **DISCUSSIONE**

Nel nostro studio la RLS legata allo stroke è presente in 2 pazienti su 30 (6,6%), entrambi di sesso femminile. La RLS legata allo stroke, osservata in questo studio è difficile da spiegare e a questo punto può essere solo speculativa.

Precedenti studi epidemiologici sulla RLS idiopatica hanno mostrato che la frequenza è due volte più alta nelle donne rispetto agli uomini. Considerata la comparsa dei sintomi della RLS durante l'ultimo trimestre di gravidanza quando i livelli di estrogeno sono più alti, si può ipotizzare che gli ormoni sessuali possono essere coinvolti anche nella genesi della RLS nelle donne affette da ictus.

La RLS è stata osservata principalmente nei pazienti con lesioni sottocorticali in particolare coinvolgenti il talamo.

I risultati di questo studio sono concordi con una serie di casi precedentemente segnalati che riportavano RLS/PMLS legati allo stroke in lesioni delle strutture sottocorticali. Studi di RMN funzionale hanno mostrato che i disturbi sensitivi sono legati ad una aumentata attività nel cervelletto e nel talamo mentre i PLM e i sintomi sensitivi erano associati ad una aumentata attività nelle stesse aree oltre che nel nucleo rosso e nella formazione reticolare del tronco, suggerendo che la disfunzione risiede nelle aree sottocorticali più che nella corteccia.

Altri studi hanno dimostrato come il sistema diencefalo-nuclei della base insieme al circuito cortico-basale siano coinvolti sia nel controllo sensori-motorio che nella regolazione del ciclo sonno-veglia. Le lesioni del talamo descritte nei nostri

pazienti potrebbero aver distrutto questo complesso circuito. In aggiunta, la risposta terapeutica ai farmaci dopaminoagonisti suggeriscono come già segnalato, che la via dopaminergica è interessata nella genesi della RLS.

Nel nostro studio, la presenza della RLS in 2 pazienti può essere stato un evento coincidente senza nessun rapporto con lo stroke. La lesione ischemica unilaterale inoltre non sarebbe sufficiente a spiegare la RLS bilaterale riscontrata in uno dei due pazienti affetti. Una possibile spiegazione per questo fenomeno è che le vie sottocorticali bilaterali sono supplementari alle connessioni unilaterali, inoltre l'attivazione della corteccia motoria controlaterale, dovuta alla disfunzione della inibizione interemisferica, può avere un ruolo nella genesi della RLS bilaterale come in altri disturbi del movimento bilaterali.

Tuttavia, la relazione temporale tra l'evento ischemico e la RLS, la assenza di altre possibili cause di RLS e di familiarità per la stessa, supportano l'ipotesi che vi sia un rapporto di causa-effetto tra la lesione ischemica e la sindrome.

In conclusione i dati ottenuti con questo studio, seppur di piccola entità, suggeriscono che nei pazienti con ictus ischemico, le lesioni di strutture sottocorticali possono determinare la comparsa della RLS.

I limiti di questo studio restano il numero esiguo del campione e la mancanza di una analisi polisonnografica per la identificazione della RLS/PLMs.

Ulteriori studi, basati sulla MRI funzionale o sulla stimolazione magnetica, potranno chiarire il meccanismo che è alla base di questo fenomeno.

## **BIBLIOGRAFIA**

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi 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 Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101–119.

Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL (2007) Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci Suppl* 1:S37-46.

Winkelmann J, Ferini Strambi L. (2006) Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 10: 179-183.

Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P et al (2004) Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:92-97.

Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*

2005;4:465– 475.

Etgen T, Draganski B, Ilg C, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005; 24:1242–1247.

Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639–645.

Montplaisir J, Allen R, Walters SA, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p 839–852.

Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286–1292.

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;164:196–202.

Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance

P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–65.

Sechi G, Agnetti V, Galistu P, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:157–160.

Anderson KN, Bhatia KP, Losseff NA. A case of restless legs syndrome in association with stroke. *Sleep* 2005;28:147–148.

Kang SY, Sohn YH, Lee IK, Kim JS. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:429–431.

Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim JI, Lee KS. Poststroke Restless and lesion location: Anatomical considerations. *Movement Disorders*, Vol. 24, No. 1, 2009

Unrath A, Kassubek J. Symptomatic restless leg syndrome after lacunar stroke: a lesion study. *Mov Disord* 2006;21:2027–2028.

Kim JS, Lee SB, Park SK, Han SR, Kim YI, Lee KS. Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion. *Mov Disord* 2003;18:1403–1405.

Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1060–1063.

Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behavior. *Neurosci Res* 2004;50:137–151.

McCarley RW. Neurophysiology of sleep: basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep disorders medicine—basic science, technical considerations and clinical aspects*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995. p 17–36.

Chokroverty S, Walters A, Zimmerman T, Picone M. Propriospinal myoclonus: a neurophysiologic analysis. *Neurology* 1992;42:1591–1595.

Iriarte J, Alegre M, Arbizu J, de Castro P. Unilateral periodic limb movements during sleep in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2001;16:1180–1183.

Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord* 2007;22:813–821.

Kang SY, Sohn YH, Lee IK, Kim JS. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:429–431.

Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study: Memory and morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 2000;54:1064–1068.

Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739–743.

Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:1060–1063.

Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639–645.

Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985;8:239–243.