



A.D. MDLXII

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI  
Facoltà di Medicina e Chirurgia

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE  
INDIRIZZO IN NEUROSCIENZE  
XXIII CICLO

Coordinatore: **Prof. E. Tolu**  
Responsabile di indirizzo: **Prof.ssa M.S. Desole**  
Tutor: Prof. **I. Aiello**

**PREVALENZA DELLA SINDROME DELLE GAMBE  
SENZA RIPOSO SGSR IN PAZIENTI AFFETTI  
DA SCLEROSI MULTIPLA**

*Relatore:*

**Chiar.mo Prof. Isidoro Aiello**

*Correlatore:*

**Dott. Bastianino Murgia**

*Tesi di Dottorato della :*  
**Dott.ssa Manuela Falchi**

Anno Accademico 2009-2010

## SOMMARIO

### ***Introduzione e cenni storici***

Da Sir Thomas Willis ai mercanti e ritorno.....pag 2

### ***Caratteristiche cliniche***

Estro artistico, precisione e moto.....pag 12

### ***Stato dell'arte***

Troppi pittori con troppi pennelli.....pag 17

### ***Pazienti e metodo***

Speriamo che sia femmina.....pag 26

### ***Conclusioni***

Qui Quo Qua nella somiglianza la diversità.....pag 36

***Bibliografia***.....pag 41

# Introduzione e cenni storici

*Da Sir Thomas Willis ai mercanti e ritorno*

La sindrome delle gambe senza riposo (SGSR) risulta ancora oggi essere una patologia spesso misconosciuta e conseguentemente ampiamente sottostimata. Nel corso di un recente Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurologia (SIN-Bari 2006) se ne parlò anche nell'ambito di un corso di aggiornamento dal titolo «prove di efficacia, etica e decisioni cliniche». L'intervento specifico recitava *«prove d'efficacia, promozione delle malattie e mercato»*<sup>1</sup> e sottolineava come lo stato di salute dei cittadini, nei paesi ricchi, rappresenti un vero e proprio terreno economico. Le industrie farmaceutiche infatti per accrescere i loro guadagni tentano di espandere il proprio mercato investendo nella ricerca biomedica ma cercando contemporaneamente di mantenere il controllo sui risultati dei trial. L'industria farmaceutica, prosegue l'autore, perseguirebbe questo scopo finanziando e contestualmente

influenzando gruppi di specialisti che provvedono a strutturare definizioni di malattia. Questi infatti organizzati in panel, gruppi o società, sia a livello nazionale che internazionale, stabiliscono, per varie sindromi, malattie, fattori di rischio etc, definizioni e criteri diagnostici. Le strategie utilizzate sono diverse ma servono per convincere medici e pazienti sulla natura seria e rilevante della nuova sindrome. Questa opera di convincimento inizia con la creazione a livello locale di un «advisory board» all'interno del quale emerge un cosiddetto «opinion leader» riconosciuto. Da questa organizzazione originano successivamente linee guida di buona pratica, newsletter da diffondere tra i medici e i pazienti. Nascono poi le associazioni a sostegno dei malati e così via. In sintesi, secondo l'autore, si convince l'opinione pubblica che la malattia in generale è seria, credibile, ma la medicina ha i

mezzi per curarla. Questa premessa apparentemente fuori tema riguarda invece strettamente l'argomento di trattazione. Infatti una di queste sindromi strutturata nei dettagli da queste organizzazioni sembrerebbe appunto la sindrome delle gambe senza riposo (SGSR). La definizione di questa sindrome, adottata internazionalmente nella diagnosi, nasce infatti ad opera di una società chiamata International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) strettamente collegata alla Restless Legs Syndrome Foundation (RLSF). A completamento di questa premessa meritano di essere segnalati almeno due titoli di questo filone della letteratura: Evidence B(i)ased medicine<sup>2</sup> e Giving Legs to Restless legs<sup>3</sup>. A questo punto la domanda è d'obbligo: nasce prima il farmaco o la malattia? Nel caso specifico di nostro interesse nasce di gran lunga prima la malattia. Le prime descrizioni della SGSR

risalgono infatti alla seconda metà del XVII° secolo. Critchley M in un articolo pubblicato sulla rivista *Revue Neurologique* dal titolo “*The Pre-Dormitum*” (1955)<sup>4</sup> identifica l'autore delle delle stesse in Sir Thomas Willis. Questo grande neurologo inglese già medico ufficiale della famiglia reale e membro della *Royal Society* è l'artefice di importanti ed epocali scoperte anatomiche quali il corpo striato, i corpi mammillari, il decorso della branca oftalmica del nervo trigemino e soprattutto il circolo anastomotico cerebrale noto appunto con il nome di *poligono di Willis*. Nell'articolo in questione Sir Tomas Willis descrive così una possibile complicanza del salasso:

***“.....when being a bed they betake themselves to sleep, presently in the arms and leggs, leapings and contractions of the tendons, and so great a restlessness and tossing of their***

*members ensue, that the diseased are no more able to sleep,  
than if they were in a place of the greatest torture”*

*1695*

Osservate con attenzione queste poche righe esprimono pressochè compiutamente le principali conoscenze che oggi si hanno sulla SGSR. Vengono infatti già sottolineati gli aspetti clinici, in particolare la componente sensitivo-acatisiaca, l'andamento circadiano dei sintomi, l'insonnia e lo stretto legame con l'iposideremia. Stranamente bisogna aspettare circa due secoli per sentir nuovamente parlare di SGSR. Siamo nel 1861 e un neurologo tedesco Wittmaack T<sup>5</sup> descrive una sintomatologia clinica che non può essere altro che la SGSR. La chiama *Anxietas Tibiarum*:

*.....anxietas tibiaram: a strange but descriptive term for this*



*type of condition for it really is as if a spirit of restlessness and compulsion to move has invaded the legs.....Every moment sees the legs brought into a different position:..... stretched out, abducted, spread apart and crossed over one another.....In every strange description of the nervous teasing of hysteria one often also finds this train of involuntary agitation displayed in the legs and feet.....*

Wittmaack appare decisamente poco organicista e interpreta il corteo di disturbi così descritto come facente parte di un aspetto dell'isteria. Verosimilmente non conosceva gli scritti di T. Willis e quindi ignorava gli allora probabili correlati fisiopatologici. Appare ulteriormente giustificato dal fatto che in quegli anni la Neuroastenia era di moda e si utilizzava spesso per definire quegli aspetti clinici non facilmente inquadrabili in ambito neurologico o

psichiatrico. Da qui in avanti l'ipotesi neuroastenica prenderà il sopravvento in tutte le descrizioni successive. Appare singolare come nel 1880 Beard GM collochi l'origine dei sintomi nel midollo spinale oggi reputato come possibile centro disfunzionale:

*.....When the legs feel this way, the sufferer must get up and walk or run, even though he be debilitated and is made worse by severe exercise.....one of the myriad results of spinal irritation.*

Ancora Bing R<sup>6</sup> nel 1913 definisce la SGSR come “*parestesia delle ossa*” e sottolinea come i disturbi possano persistere a lungo e non solo 15 minuti come asseriva Wittmaack. Si deve infine a Oppenheim H<sup>7</sup> nel 1923 il merito di averne riconosciuto uno degli aspetti più

importanti, la familiarità. Dopo varie trattazioni e segnalazioni si arriva al 1944 quando un neurologo svedese Ekbom KA<sup>8</sup> descrive finalmente ampie casistiche sulla SGSR fino ad esserne considerato il padre. La sindrome infatti ancora oggi è anche conosciuta con l'eponimo di *sindrome di Ekbom*. Dai suoi scritti emergono altri aspetti fondamentali:

*.....The patient has difficulty in finding the right word to describe it.....The sensations disappear or lessen when the legs are moved about, but they soon return. The patient cannot sleep, but are forced to lie and move their legs continually change their position, to sit on the edge of the bed and kick, or walk about the floor....*

Ekbom scrive anche che la sindrome è così comune e causa

sofferenze tali che dovrebbe essere conosciuta da ogni medico.

Come già accennato nel 1995 un comitato ad hoc stabilisce dei criteri clinici minimi fondamentali per la diagnosi della SGSR. Vengono anche precisati dei criteri clinici di supporto e criteri clinici addizionali. Ma allora perchè nonostante l'apparente facilità diagnostica la SGSR risulta così sottostimata? Analizziamo i sintomi e poi proveremo a fornire una risposta.

# Caratteristiche Cliniche

*Estro artistico, precisione e moto*

La sindrome delle gambe senza riposo (SGSR) è caratterizzata da un desiderio di muovere le gambe in genere associato ad una sensazione spiacevole solitamente localizzata agli arti inferiori ma non infrequentemente ad altri segmenti corporei (arti superiori, tronco e viso). Questi sintomi hanno un chiaro andamento circadiano comparso nelle ore serali o notturne, quando il paziente è seduto o sdraiato con gli arti rilassati. Questa sensazione è seguita da una irresistibile smania di movimento che attenua temporaneamente i sintomi.

I pazienti hanno spesso molta difficoltà nella descrizione della sintomatologia sensitiva e talora ricorrono a terminologie inconsuete, variopinte o decisamente stravaganti. I termini più frequenti sono “dolore sordo, profondo”, “bruciore”, “smania”, “sensazione di fascia

interna” e “tensione”. Descrizioni più estrose sono rappresentate da “forte energia interna”, “scosse elettriche vibranti”, “trapanamento delle ossa” e “ insetti che saltellano dentro le ossa”. L'andamento della sindrome può essere estremamente variabile. Il paziente può attraversare periodi, anche prolungati, in cui il disturbo è lieve e ben tollerato seguiti da altri in cui è presente una grave sofferenza che può condizionare pesantemente la vita lavorativa e le relazioni sociali. La durata può variare da pochi minuti ad una notte intera fino a presentarsi anche nelle ore diurne (periodo post-prandiale). Possono infine verificarsi dei periodi di remissione spontanea, solitamente di alcuni mesi ed in particolare all'esordio della malattia. Il paziente trae sollievo dal movimento. Il solo gesto di mettersi in piedi e camminare riduce il disagio. Sono

frequenti, soprattutto nelle forme più gravi, strategie decisamente più articolate quali stiracchiarsi nel letto, massaggiarsi, sfregarsi o ancora alzarsi ed effettuare esercizi ginnici. Esistono descrizioni aneddotiche di individui che corrono, saltano per i corridoi o ballano il charleston in piena notte<sup>8</sup>. Ritorniamo alla domanda lasciata in sospeso nel capitolo precedente. Perché nonostante l'apparente facilità diagnostica la SGSR risulta così sottostimata? Questo potrebbe accadere per la difficoltà dei pazienti nel descrivere adeguatamente la sintomatologia o essere legato alla scarsa conoscenza della sindrome in ambito sociale e medico. Non va inoltre dimenticato l'errore diagnostico con l'attribuzione dei sintomi a lombosciatalgie o a disturbi della sfera psichiatrica come l'ansia, la depressione o l'insonnia. La



diagnostica differenziale appare infatti molto ampia includendo crampi notturni, mieloradiculopatie, neuropatie, artropatie, acatisia ipotensiva, movimenti involontari di tapping del piede, discomfort posizionale, acatisia da neurolettici, painful legs and moving toes, claudicatio neurogena o vascolare, scompenso cardiaco. E' forse bene concludere alla luce di quanto appena detto che, soprattutto se il medico che deve fare la diagnosi non si cura specificamente di medicina del sonno, la facilità diagnostica è appunto almeno apparente.

Stato dell'arte  
*Troppi pittori con troppi pennelli*

La sindrome delle gambe senza riposo (SGSR) può comparire ad ogni età. Alcuni studi hanno rilevato una distribuzione bimodale con un primo picco prima dei 20 anni ed un secondo dopo i 50 (Bassetti<sup>9</sup>). E' verosimile che esistano 2 fenotipi di SGSR: una *forma ad esordio precoce*, geneticamente determinata, che inizia prima dei 36 anni con, nella maggior parte dei casi, una storia familiare e strettamente dipendente dai livelli di ferro intracerebrale e una *forma ad esordio tardivo*, dopo i 36 anni, spesso secondaria, senza storia familiare con, frequentemente, bassi livelli di ferritina<sup>10</sup>. La prevalenza tende ad aumentare con l'età e l'andamento è peggiorativo nel tempo. Il disturbo tende infatti ad incrementare in frequenza, durata ed intensità. I meccanismi fisiopatologici non sono ancora completamente noti. Esistono evidenze che depongono per

una disfunzione del sistema dopaminergico diencefalico associato ad una disregolazione dell'omeostasi del ferro<sup>11,12,13,14</sup>. La SGSR nonostante sia stata descritta per la prima volta nel 1695 rappresenta ancora una entità poco conosciuta e sottostimata. Questi aspetti si ripercuotono negativamente anche sui dati epidemiologici che sono apparsi spesso scarsi e altrettanto spesso discordanti. Negli ultimi 20 anni circa sono stati portati a termine, in quasi tutti i continenti, numerosi studi epidemiologici sulla prevalenza della SGSR. Questi lavori hanno portato a dei risultati che presentano un'ampia variabilità compresa tra 0,9% e 29%. I motivi alla base di questa evidente discordanza appaiono dipendenti da diversi fattori. Il primo appare sicuramente legato alla metodica utilizzata nel rilevamento. La SGSR è infatti una diagnosi

esclusivamente clinica e pertanto fortemente condizionata dalla “sensibilità” dell'esaminatore. Una iniziale ma parziale soluzione del problema si è avuta nel 1995 quando venne fondato un Gruppo di Studio Internazionale della SGSR ( International Restless Legs Syndrome Study Group-IRLSSG) il quale, tra le sue prime iniziative, stabilì dei criteri minimi fondamentali per formulare la diagnosi di SGSR.

<i>AUTORE</i>	<i>ANNO</i>	<i>N° casi</i>	<i>METODO</i>	<i>PREVALENZA</i>
Ekbom KA	1945	503	intervista	5,00%
Strang RR	1967	320	intervista	2,50%
Lavigne GJ	1994	2019	autosomm	10-15% F>M
Rothdach AJ	2000	369	intervista	9,8% F>M
Phillips B	2000	1803	intervista tel	10% M=F
Schmitt BE	2000	1473	autosomm	4,00%
Ulfberg J	2001	200 donne	autosomm	11,40%
Ulfberg J	2001	4000 uomini	autosomm	5,80%
G. Borreguero D	2001	100	intervista	13% M=F
Tan EK	2001	1157	intervista	0,1-0,6%
Ohayon MM	2002	18980	intervista tel	5,50%
Sevim S	2003	3234	intervista	3,9% F>M

Berger K	2004	4107	intervista	10,6% F>M
Hening W	2004	23052	autosomm	11,10%

**Tabella n°1: Metodologie in alcuni studi epidemiologici della sindrome delle gambe senza riposo dal 1945 ad oggi.**

Nelle aspettative degli autori questo nuovo strumento avrebbe dovuto condurre ad una maggiore uniformità diagnostica e conseguentemente ad una minore variabilità dei tassi di prevalenza, ovunque nel mondo, nei vari centri che si fossero cimentati in questa rilevazione. I risultati raggiunti nei successivi 15 anni (1995-2010) non sono stati, in questa direzione, particolarmente confortanti. Appare indubbio che questo nuovo strumento abbia influito positivamente sulle indagini epidemiologiche. Prima di allora la diagnosi della SGSR era affidata alle conoscenze, all'ispirazione e all'estro dell'esaminatore. Questi criteri fissati nel 1995 e parzialmente revisionati nel 2003<sup>15</sup> hanno

sicuramente ridimensionato la fantasia e la creatività individuale ma hanno permesso ai vari esperti di sonno, dispersi nei vari continenti, di discutere con un medesimo linguaggio. Appare oggi evidente, sfogliando i dati della letteratura, che si aveva finalmente uno strumento unitario. Quello che ancora unitario non appariva era il modo di utilizzarlo. Tra gli studi numericamente più importanti *Tab.1* si osserva come le modalità di utilizzo di tali criteri sottoforma di questionario sia alquanto diversificata. Si passa dalla somministrazione ambulatoriale faccia a faccia<sup>8,16,17,18,19,20,21</sup> eseguita da un medico esperto, alla autosomministrazione<sup>22,23,24,25,26</sup> per finire con una intervista telefonica<sup>27,28</sup>. Appare subito evidente che la metodica più appropriata sia da considerarsi la prima in quanto più accurata e capace anche di evidenziare, grazie all'esame

obiettivo neurologico, la coesistenza di eventuali patologie cause del disturbo denunciato. E' altrettanto vero che questa opzione ha costi gestionali elevati e produce casistiche ristrette (in letteratura fino a 4170 soggetti). Se vengono presi in considerazione solo gli studi condotti con questo tipo di metodica il tasso di prevalenza della sindrome delle gambe senza riposo (SGSR) varia tra 0,1% e 13%. Il questionario autosomministrato permette chiaramente la raccolta di casistiche sensibilmente più ampie (fino a 23052), garantisce bassi costi ma evidenzia tassi di prevalenza sensibilmente più dispersi tra 4% e 29%. Un possibile compromesso è rappresentato dall'intervista telefonica da parte di un esperto. Anche questa modalità di indagine consente infatti la raccolta di casistiche sufficientemente ampie (fino a 18980), costi



intermedi ed una variabilità meno marcata tra gli studi (5,5% - 10%). All'interno di questi numeri sono comprese anche le forme cosiddette di SGSR secondarie. Negli ultimi 5 anni vi è stato un sensibile impulso allo studio e alla caratterizzazione di queste forme di SGSR. Esse apparivano talmente frequenti in situazioni specifiche da rendere poco probabile una semplice associazione casuale suggerendo piuttosto un meccanismo patogenetico comune. Le forme cosiddette secondarie, come già sottolineato, sono numerose e tra queste sono rappresentate condizioni sia fisiologiche<sup>29</sup> che patologiche<sup>30,31,32,33,34</sup> quali gravidanza, anemia sideropenica, insufficienza renale, dialisi, artrite reumatoide, diabete mellito, terapia antidopaminergica etc. Negli ultimi anni è stata approfondita la relazione tra SGSR e sclerosi multipla ed anche in questo caso pare

esserci una associazione significativa. Alcuni lavori effettuati tra il 2004 e il 2007 hanno riportato conclusioni contrastanti. Alcuni hanno rilevato tassi di prevalenza molto elevati<sup>35,36</sup> intorno al 30%; altri non hanno confermato questa apparente stretta associazione<sup>37</sup>. Su questa scia, proprio negli ultimi anni, sono stati condotti altri 2 studi di prevalenza della SGSR nella sclerosi multipla. Il primo è uno studio multicentrico, caso-controllo effettuato nel territorio nazionale<sup>38</sup>; il secondo uno studio prospettico, caso-controllo portato avanti in ambito regionale (parte meridionale della Sardegna)<sup>39</sup>. Lo studio REMS (restless legs syndrome in multiple sclerosis) ha arruolato circa 861 pazienti ed ha evidenziato tassi di prevalenza del 19%. Lo studio condotto nel sud della nostra isola ha invece arruolato 201 pazienti rilevando un

tasso di prevalenza del 14%. Questi risultati hanno quindi ulteriormente rafforzato la convinzione che anche la SGSR associata alla sclerosi multipla debba essere considerata a pieno titolo come una forma secondaria. Il nostro obiettivo è quello di offrire il nostro purtroppo cospicuo contributo numerico nel tentativo di avvalorare ulteriormente e forse definitivamente questo orientamento.

## Pazienti e metodo

*Speriamo che sia femmina*

Abbiamo arruolato 150 pazienti, affetti da Sclerosi Multipla, diagnostica secondo criteri di Mc Donald<sup>40</sup>, nell'arco di circa 12 mesi (da novembre 2007 ottobre 2008).

I criteri di reclutamento e le metodiche di indagine sono stati elaborati e condotti in maniera tale da essere quanto più possibile omogenei a quelli utilizzati negli studi che lo hanno preceduto ed ispirato.

Il presente studio è stato condotto presso la Clinica Neurologica dell' Azienda Mista Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Sassari in stretta collaborazione con i colleghi del Centro di Ricerca sulla Sclerosi Multipla della medesima struttura.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione abbiamo selezionato pazienti con diagnosi di Sclerosi Multipla

effettuata almeno sei mesi prima dell'arruolamento, con un'età compresa tra i 18 e i 65 anni, sia maschi che femmine, con una forma recidivante-remittente RR o secondariamente progressiva SP e un EDSS < o uguale a 6,5<sup>41</sup>.

Abbiamo invece escluso pazienti con ricaduta recente o in corso sia che facessero o meno, per tale motivo, terapia cortisonica. Si trattava pertanto di pazienti stabili nei 3 mesi precedenti l'intervista. Non sono stati inclusi inoltre pazienti in terapia con Natalizumab. Per quanto riguarda il trattamento cronico non abbiamo posto restrizioni su eventuali trattamenti concomitanti con immunomodulanti e immunosoppressori. Abbiamo inoltre reclutato 118 controlli, appaiati per età e sesso selezionati tra gli accompagnatori dei pazienti nelle visite ambulatoriali. Tra

questi abbiamo escluso i consanguinei e le persone affette da malattie neurologiche, esclusa la SGSR.

Tra i criteri di esclusione, sia per quanto riguarda i pazienti che i controlli, c'erano l'assunzione di farmaci potenzialmente in grado di interferire con la sintomatologia della SGSR, quindi neurolettici, dopaminergici, clonazepam, una gravidanza in corso, storia di abuso di tossici esogeni, anemie sideropeniche, artrite reumatoide, IRC, diabete mellito sia di tipo I che II.

La diagnosi della patologia si è basata sulla presenza dei 4 criteri clinici minimi fondamentali proposti dalla IRLSSG nel 1995 e modificati nel 2003 (tab 2). Il questionario veniva somministrato da parte di un neurologo esperto, sia ai pazienti che ai controlli, secondo la modalità del faccia a faccia in ambiente ambulatoriale. Nel caso che tali criteri

venissero soddisfatti si procedeva ad un'indagine anamnestica e clinica più accurata al fine di escludere falsi positivi. Abbiamo considerato affetti i soggetti che soddisfacevano tutti e 4 i criteri e che presentassero la sintomatologia da almeno sei mesi e per almeno due volte alla settimana.

<b><i>CRITERI CLINICI MINIMI FONDAMENTALI</i></b>
<i>Desiderio di muovere le gambe, in genere associato o causato da una fastidiosa e spiacevole sensazione agli arti inferiori (a volte il desiderio di muovere le gambe non è accompagnato dalla sensazione spiacevole e a volte gli arti superiori o altre parti del corpo sono coinvolte).</i>
<i>Il desiderio di movimento o la sensazione spiacevole compare o peggiora durante il riposo o l'inattività, come ad esempio in posizione sdraiata o seduta.</i>
<i>Il desiderio di movimento o la sensazione spiacevole scompaiono o si attenuano durante attività quali il camminare o lo stirarsi</i>
<i>Il desiderio di movimento o la sensazione spiacevole compaiono o peggiorano la sera o la notte (quando i sintomi sono particolarmente severi il peggioramento durante la notte può non essere così evidente, ma deve comunque essere presente nella storia passata del paziente)</i>

Tab2: criteri internazionale per la diagnosi della SGSR (IRLSSG 2003)



### *ANALISI STATISTICA*

L'analisi statistica ha incluso sia quella descrittiva per quanto riguarda i parametri di età, sesso, terapia in atto, EDSS, decorso di malattia e quella comparativa tra pazienti e controlli. Tutti i dati sono stati elaborati con il programma SPSS versione 13.0.

### *RISULTATI*

Il nostro campione è risultato essere formato da 150 pazienti, 114 femmine, 36 maschi.

**sex**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	m	36	24,0	24,0	24,0
	f	114	76,0	76,0	100,0
Total		150	100,0	100,0	

Per quanto riguarda il trattamento in corso per la Sclerosi Multipla il 13% assumeva azatioprina, il 12% glatiramer

acetato, il 40% uno degli interferoni(1a, 1b), 0,5% mitoxantrone mentre il 35,5% non faceva alcuna terapia. I pazienti avevano un EDSS compreso tra 0 e 6,5.

Per quanto riguarda il decorso della malattia abbiamo reclutato sia pazienti con SMRR che con SMSP, in particolare 134 RR e 16 SP.

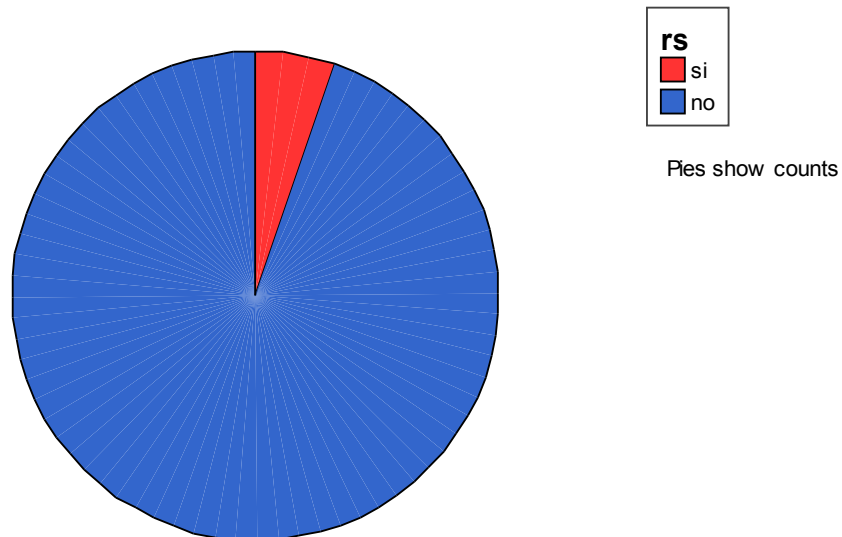
**Decorso**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	rr	134	89,3	89,3	89,3
	sp	16	10,7	10,7	100,0
	Total	150	100,0	100,0	

Abbiamo inoltre reclutato 118 controlli, 108 femmine e 10 maschi. I pazienti che hanno soddisfatto in nostri criteri e che pertanto sono risultati affetti da SGSR sono stati 8 (7 femmine e 1 maschio).

**pazienti**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	si	8	5,3	5,3	5,3
	no	142	94,7	94,7	100,0
	Total	150	100,0	100,0	



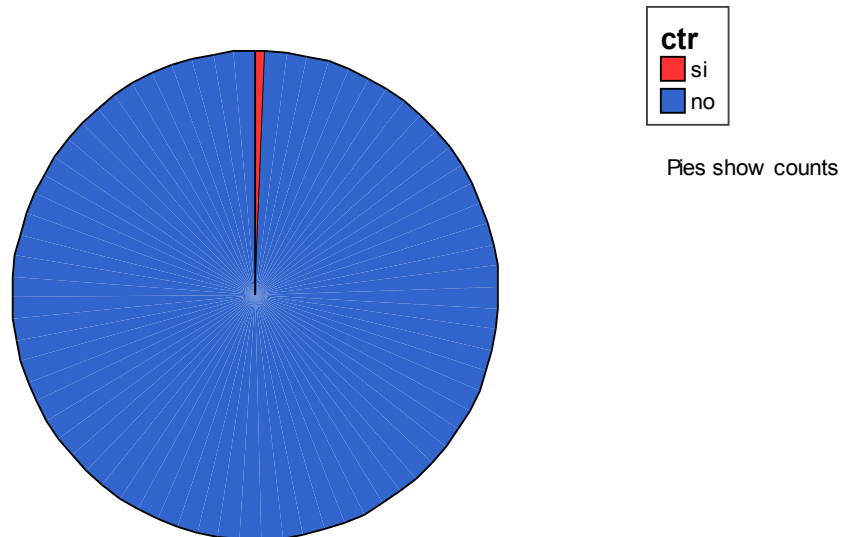
Solo 2 controlli sono risultati invece positivi, entrambi femmine.

**controlli**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	si	2	1,3	1,3	1,3
	no	148	98,7	98,7	100,0
	Total	150	100,0	100,0	

**TABELLA 2X2**

	RS	NON RS	TOTALI
PAZIENTI	8 (5,3%)	142	150
CONTROLLI	2 (1,3%)	116	118
TOTALI	10	258	268



Pertanto abbiamo visto che il 5,3% dei nostri pazienti affetti da Sclerosi Multipla è risultato anche affetto dalla sindrome delle gambe senza riposo, contro l' 1,3% dei controlli. Questi dati sono stati infine confrontati con quelli ottenuti da un secondo medico attraverso una intervista telefonica in cieco. Vi è stata una corrispondenza del 100%.

## Conclusioni

*Qui quo qua nella somiglianza la diversità*

Gli studi di prevalenza della SGSR si sono rivelati frequentemente molto controversi. La maggior parte dei lavori hanno utilizzato il questionario internazionale (IRLSSG 2003) senza mai tener conto delle possibili e numerose diagnosi differenziali e soprattutto senza prendere in considerazione la gravità dei sintomi. E' infatti verosimile che disturbi di lieve entità, che pur soddisfino il questionario, possano essere ascrivibili ad altre problematiche, mentre quelli più gravi, frequenti e spesso invalidanti debbano, a pieno titolo, essere attribuiti a SGSR. E' evidente pertanto che il rischio di una sovrastima della prevalenza della SGSR possa verificarsi soprattutto nelle raccolte di ampie casistiche effettuate con le modalità del questionario autosomministrato. Queste problematiche non mutano anche quando lo studio viene rivolto nei

confronti di popolazioni specifiche quali i pazienti con Sclerosi Multipla. I risultati inerenti questa popolazione appaiono, comunque decisamente più confrontabili in quanto il questionario viene somministrato da un medico esperto in una intervista faccia a faccia in ambulatorio. Vengono pertanto prese in considerazione sia le eventuali copatologie e soprattutto viene valutata la scala di gravità dei sintomi. Il nostro lavoro si è confrontato con questi studi. La nostra casistica è sensibilmente più piccola rispetto a quelle che ci hanno preceduto (841 lo studio REMS, 201 lo studio regionale, solo 150 il nostro) e pertanto i risultati ottenuti vanno considerati con una certa cautela. Questa deve essere ancora maggiore nel momento in cui si considera che il nostro lavoro non conferma i dati della letteratura più recente evidenziando tassi di



prevalenza del 5,3%, e quindi ben lontani dal 19% (REMS Study) e 14% (studio regionale). La nostra idea iniziale, come già sottolineato, era quella di apportare un incremento numerico consistente al campione nazionale in modo da avvalorare definitivamente l'ipotesi che anche la SGSR associata alla Sclerosi Multipla dovesse a tutti gli effetti essere considerata tra le forme secondarie di SGSR. I risultati ottenuti sono invece molto distanti da quelli nazionali ma anche da quelli regionali con i quali eravamo convinti di trovare una corrispondenza. Come già accennato è verosimile che il nostro sia un campione troppo esiguo. In alternativa questo sensibile divario potrebbe essere legato ad una diversa sensibilità nel porre la diagnosi di SGSR o infine, scenario nettamente più suggestivo, correlato all'esistenza di differenze genetiche e/

o ambientali tra nord e sud dell'isola. A nostro parere è necessario incrementare il numero del nostro campione e qualora il dato continui a confermarsi sarebbe utile confrontarsi nelle modalità diagnostiche. Se anche dopo questa verifica si confermasse tale differenza, l'ipotesi più suggestiva, ovvero quella genetico-ambientale potrebbe rappresentare una strada da percorrere.

## Bibliografia

Manuela Falchi, Prevalenza della Sindrome delle Gambe Senza Riposo SGSR in pazienti affetti da Sclerosi Multipla, Tesi di dottorato in Scienze Biomediche: indirizzo in Neuroscienze, Università degli Studi di Sassari.

- 1) **Satolli R.** Prove d'efficacia, promozione delle malattie e mercato. Italian Journal of Neurol Science. Volume degli atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurologia. Bari 2006.
  
- 2) **Melander H, Ahlquist-Astad J, Meijer C et al.** Evidence B(i)ased Medicine. Selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ 2003;326:1171-73.
  
- 3) **Woloshin S, Schwartz L.** Giving Legs to Restless Legs: a case study of how the media helps make people sick. Plos Med 2006;3: e170.
  
- 4) **Critchley M.** The pre-dormitum. Rev Neurol

1955;93:101.

5) **Wittmaack T.** Pathologie und therapie der sensibilitat-neurosen. Ed. E. Shafer. 1861, Leipzig.459.

6) **Bing R.** Lehrbuch der nervenkrankheiten. 1913, Berlin. 522.

7) **Oppenheim H.** Lehrbuch der nervenkrankheiten. Berlin: Karger 1923; 1774.

8) **Ekbom K.** Restless legs syndrome. Acta Med Scand 1945;158:4-122.

9) **Bassetti CL** et al. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. Eur Neurol 2001;45:67-74.

- 10) **Cochen De Cock V, Dauvilliers Y.** Restless  
Legs Syndrome: A Genetic Disease? La Presse  
Médicale. Marzo 2010 In Press.
- 11) **Allen R.** Dopamine and iron in the  
pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). Sleep  
Med 2004;5:385-91.
- 12) **Connor JR, Boyer PJ, et al.**  
Neuropathological examination suggests impaired brain  
iron acquisition in restless legs syndrome. Neurology.  
2003;61: 304-9.
- 13) **Jellen LC, Beard JL, Jones BC.** Systemic  
genetics analysis of iron regulation in the brain.

Biochimie. 2009;91: 1255-59.

- 14) **Barriere G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I.** The restless legs syndrome. Prog. Neurobiol. 2005;77:139-65.
- 15) **Allen RP, Picchiatti D, , Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir JY.** 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;4:1101-19.
- 16) **Strang RR.** The symptom of restless legs. Med J Aust 1967;17:1211-213.

- 17) **Rothdach AJ**, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. Neurology 2000;54:1064-68.
- 18) **Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K**. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. Sleep Med Rev 2006;10:153.67.
- 19) **Tan EK**, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. Mov Disord 2001;16:577-79.
- 20) **Sevim S**, et al. Unexpetedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey.



Neurology 2003;61:1562-69.

- 21) **Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, Ulrich J, Kessler C.** Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004;26:196-202.
- 22) **Lavigne GJ, Montplaisir JY.** Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. Sleep 1994;17:739-743.
- 23) **Schmitt BE,** et al. Prevalence of sleep disorders in an employed swiss population: results of a questionnaire survey. Schweiz Med Wochenschr 2000;130:772-8.
- 24) **Ulfberg J,** et al. Restless legs syndrome among

working-aged women. Eur Neurol 2001;46:17-9.

25) **Ulfberg J**, et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. Mov Disord 2001;16:1159-63.

26) **Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir JY, Myers A, Ferini-Strambi L**. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. Sleep Med 2004;5:237-46.

27) **Phillips B**, et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Philips Arch Inter Med

2000;160:2137-41.

- 28) **Ohayon MM, Roth T.** Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547-54.
- 29) **Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al.** Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004;63:1065-9.
- 30) **Merlino G, Fratticci L, Valente M, et al.** Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007;30:866-871.
- 31) **Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A**

clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1994;33:60-3.

32) **Merlino G, Piani A, Dolso P**, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. Nephrol Dial Transplant 2006;21:184-90.

33) **Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A.** Restless legs syndrome and rheumatoid arthritis. Br Med J 1986;292:659-60.

34) **Garcia-Borreguero D.** Article review: restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients. Sleep Med

2001;2:557-59.

- 35) **Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, et al.**  
High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007;14:534-39.
- 36) **Auger C, Montplaisir JY, Duquette P.**  
Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. Neurology 2005;65:1652-3.
- 37) **Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A.** Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. Mult Scler 2007;13:805-8.

- 38) **Manconi M** et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. The italian REMS study. Sleep 2008;31:944-52.
- 39) **Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, Manca D, Contu P, Melis M.** Restless legs syndrome in multiple sclerosis. A case-control study. Mov Disord 2009;24:697-701.
- 40) **McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-27.
- 41) **Kurtzke JF.** Rating neurological impairment

in multiple sclerosis: an expanded disability status scale.

Neurology 1983;33:1444-452.