

Je syndróm nepokojných nôh samostatnou chorobou alebo súborom príznakov podmienených viacerými chorobami?

doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.

Neurologické oddelenie Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda Bratislava

Historické míľniky, atribúty SNN a kontroverzie

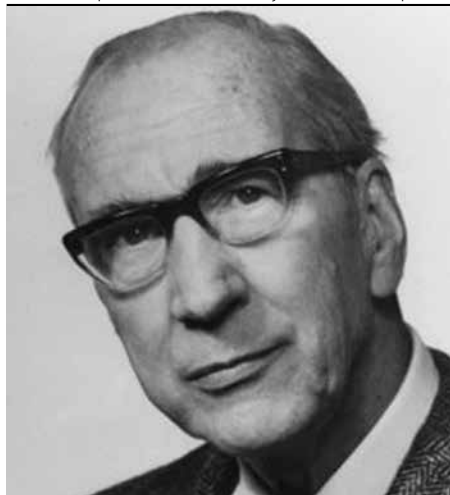
SNN predstavuje bezpochyby v medicíne zaujímavý patologický stav a to z viacerých pohľadov. V početnej odbornej literatúre (do začiatku roku 2014 sa iba v databáze Pub Med objavuje 3226x) sa v jeho súhrnnej charakteristike opakuje niekoľko spoločných atribútov, ktoré sa opierajú o výsledky epidemiologických štúdií a štúdií zameraných na jeho etiopatogénu a terapiu. SNN je tak charakterizovaný ako:

- častý a často nediagnostikovaný
- etiopatogeneticky nejasný
- terapeuticky dobre ovplyvniteľný

Už samotné tieto 3 atribúty sú dostatočnou motiváciou pre akceleráciu klinického a biologického výskumu SNN. Jednoznačný opis príznakov SNN pochádza od anglického lekára Thomasa Willisa z roku 1685. Prelomom je však rok 1945 kedy švédsky neurológ Karl-Axel Ekbom (obrázok 1) na vlastnom súbore 34 pacientov detailne

opísal klinické charakteristiky tohto patologického stavu a pomenoval ho syndrómom nepokojných nôh (Ekbom, 1945). Ďalším prelomovým obdobím bol rok 1995 kedy Walters kreoval medzinárodnú odbornú skupinu pre výskum SNN (International Restless Legs Syndrome Study Group –IRLSSG) ktorá zdefinovala klinické diagnostické kritériá SNN (Walters, 1995), ktoré boli roku 2003 spresnené do formulácie 4 esenciálnych klinických diagnostických kritérií (Allen et al., 2003). Tie boli podrobené revízií v roku 2012

Obrázok 1. prof. Karl-Axel Ekbohm (1907–1977), 1958–1974 pôsobil v Univerzitnej nemocnici v Uppsale



s pridaním ďalšieho esenciálneho kritéria, ktoré by malo vylúčiť príznaky iných chorôb napodobujúce SNN (tabuľka).

Tabuľka 1. Historické míľniky SNN

Willis, 1685	Prvý opis klinických príznakov SNN
Ekbohm, 1945	Detailný opis príznakov SNN, termín SNN
Walters, 1995	Zakladateľ IRLSSG, prvé diagnostické kritéria SNN
Allen et al., 2003	4 esenciálne klinické diagnostické kritéria SNN
IRLSSG, 2012	Revízia kritérií SNN, pridanie 5. esenciálneho kritéria SNN

Tieto míľniky viedli spolu s paradoxnými atribútmi SNN i k nevidanej eskalácii vedeckých prác s problematikou SNN. Iba v databáze Pub Med pribudlo od roku 1995 357 záznamov a od roku 2003 dokonca 895 záznamov s použitím vyhľadávania textu SNN. Je zaujímavé, že v literatúre s problematikou SNN sa ako ekvivalentné synonymum používa i termín **Willis–Ekbohmova choroba**. Ďalším paradoxom je aj skutočnosť, že v publikácii IRLSSG z roku 2003 sa SNN definuje ako **senzitívne–motorická porucha**, ale už v revízii z roku 2012 sa hovorí o **senzitívne–motorickej chorobe** bez náležitého vysvetlenia (International Restless Legs Syndrome Study Group, 2012). Pri štúdiu tejto rozsiahlej literatúry sa objavuje veľa vedecky dokázaných faktov, ale i veľa dostatočne nepodložených úvah a hypotéz, čo samotné poukazuje na kontroverznosť problematiky SNN. Rovnako sa nedá ubrániť dojmu akejsi autorskej voľnosti v používaní medicínskych termínov porucha, choroba a syndróm. Všetky tieto skutočnosti stoja za úvahu a zamyslenie, tak v rovine obsahovej ako i terminologickej. SNN je pre to vhodným modelom.

Základné pojmy a ich vysvetlenie (porucha, choroba, nozologická jednotka)

Medicínsky pojem porucha, choroba a syndróm sú si významovo blízke, ale nie je možné ich zamieňať. Pod medicínskym pojmom **porucha** rozumieme *fyzický alebo duševný stav, ktorý nie je normálny alebo zdravý*. Pod pojmom **choroba** sa rozumie *stav organizmu alebo jeho časti, ktorý narušuje jeho funkciu a prejavuje sa charakteristickými a odlišiteľnými objektívnymi a subjektívnymi príznakmi*. **Syndróm** označuje *skupinu objektívnych a subjektívnych príznakov, ktoré sa vyskytujú spoločne a charakterizujú určitú abnormalitu* (Merriam-Webster's Collegiate Dictionary, 2008). Samostatná medicínska vedecká vetva – nozológia – zaoberajúca sa klasifikáciou chorôb sa opiera o pojem **nozologická jednotka (entita)**. Ak chceme klasifikovať chorobu ako nozologickú jednotku, tá musí spĺňať nasledujúce 4 kritériá (The Great Soviet Encyclopedia, 1970–1979):

- prítomnosť charakteristických a nezameniteľných príznakov
- presná a známa príčina
- jasná a známa patogenéza
- špecifické štrukturálne a/alebo funkčné poruchy v orgánových systémoch a tkanivách

Z tejto definície vyplýva, že **nozologickou jednotkou nemôže byť porucha, ale vždy iba choroba** v zmysle jej definície a **nozologickou jednotkou možno označiť iba chorobu**, ktorá spĺňa podmienky známej etiológie, patogenézy a preukázateľnej štrukturálnej a/alebo funkčnej poruchy orgánového systému a tkaniva.

Prečo nie je SNN chorobou a samostatnou nozologickou jednotkou?

Príznaky SNN sa javia nie dostatočne charakteristické a nezameniteľné pre SNN

Diagnostika SNN sa podľa odporúčenia IRLSSG opiera o 4 esenciálne kritéria prítomnosti senzitívnych a motorických príznakov, ktorých hodnotenie je výhradne subjektívne. Využitím validizovaných dotazníkov sa však jednoznačne nepreukázala vysoká senzitivita diagnostických kritérií IRLSSG. Až v 16% imitovali príznaky SNN iné patologické stavy ako boli krampy, radikulopatia, artritída a iné (Hening et al., 2009) Tieto zistenia viedli IRLSSG v roku 2012 k doplneniu 5. esenciálneho kritéria, ktoré by malo vylúčiť motorické a senzitívne príznaky podmienené inými chorobami. Prekvapivým bolo i zistenie, že validizovaná IRLSSG škála závažnosti SNN,

ktorá vychádza z postulovaných diagnostických kritérií SNN signifikantne koreluje s McGillovým dotazníkom bolesti a kvalitu senzitívnych príznakov je možné rovnako zachytiť i dotazníkom bolesti, čo viedlo k úvahe, že nebolestivé príznaky SNN, často bizarného charakteru (Elvisove nohy, bublanie koly a pod.), sú iba subklinické formy bolesti (Bentley et al., 2007).

Nie je známa jednoznačná príčina, patogenéza SNN a nie sú jednoznačne preukázateľné štrukturálne a/alebo funkčné zmeny v nervovom systéme

Z hľadiska aktuálneho stavu poznania je všeobecne akceptovanou skutočnosťou, že etiológia a patogenéza SNN nie je plne objasnená a je plná kontroverzných pozorovaní. Z hľadiska príčiny vzniku sa SNN vymedzuje na častejšie sa vyskytujúce **idiopatické formy**, u ktorých nie je známa komorbidita alebo fyziologické súvislosti, ktoré by vysvetlili príznaky syndrómu, a **sekundárne formy** asociované so známou komorbiditou alebo inou známou príčinou. Zo sekundárnych foriem SNN bola (popri renálnej insuficiencii v terminálnom štádiu a tehotenstvu) preukázaná najužšia väzba výskytu SNN pri **deficite železa**. U idiopatických foriem SNN je vysoký výskyt **familiárnych foriem** a príznaky SNN sú ovplyvniteľné **dopaminergnou liečbou**. Tieto 3 kľúčové poznatky nasmerovali i výskum etiológie a patofyziológie SNN do troch línií:

- výskum centrálnej dopaminergnej dysfunkcie a štrukturálnych zmien dopaminergného systému
- výskum deficitu železa a jeho transportných mechanizmov a jeho funkcie v nervovom systéme
- genetické štúdie

Tieto výskumné línie sa uberali relatívne nezávisle a priniesli veľa nových čiastkových, pozoruhodných i rozporných výsledkov. Použitím zobrazovacích a funkčných metód ako MR, fMR, SPECT, PET sa u SNN nepodarilo jednoznačne preukázať štrukturálnu léziu nervového systému. Genetické štúdie neodhalili izolovanú genetickú poruchu charakteristickú pre SNN. (Barriere et al., 2005). S množstvom poznatkov v jednotlivých výskumných líniách sa však objavil i trend hľadania vzájomných súvislostí opisovaných príčin a patomechanizmov SNN. Ako príklad je možné uviesť niektoré zistenia, ktoré odrzkadľujú tento trend. Železo je kofaktorom enzýmu tyroxín-hydroxylázy meniaceho levodopu na dopamín. Preto nedostatok železa v mozgu môže ovplyvniť nedostupnosť dopamínu v nervovom systéme

(Nagandla a De, 2013). Genómové asociačné štúdie na populácii severnej Európy odhalili 6 rôznych génov asociovaných s vysokým rizikom vzniku SNN, pričom dva z nich (BTBD9 a MEIS1) preukázali v experimentálnych podmienkach vplyv na dostupnosť dopamínu a železa v nervovom systéme (Freeman a Rye, 2013). SNN sa považuje za patologický stav „lokalizovaný“ výlučne v CNS. Dopaminergná teória predpokladá, že na vzniku senzitivných a motorických príznakov SNN sa v rozhodujúcej miere podieľa dysfunkcia centrálne nervového descendného dopaminergného kontrolného systému. Existuje však i koncepcia, že príznaky SNN môžu byť primárne generované na úrovni PNS. Táto predstava sa opiera o častú asociáciu SNN s neuropatiou tenkých A-delta a C vlákien nervu. Deafferentácia týchto vlákien opísaná pri neuropatii tenkých vlákien vedie k remodelácii nociceptívneho systému ako i remodelácii motorických vzorcov na úrovni miechy, ktorá je zodpovedná za objavenie sa senzitivných i motorických príznakov SNN. Podľa týchto predstáv môže byť príčina SNN „lokalizovaná“ v PNS (Gemignani et al., 2009).

Záver

Pojmy porucha, choroba a syndróm sú v medicíne presne vymedzené a nemali by sa za-

mieňať. V medicíne máme oveľa viac syndrómov ako chorôb a ešte menej striktno definovaných nozologických jednotiek. Opis klinického syndrómu zákonite vedie k snahe o zistenie jeho príčiny, patogenézy a štrukturálnej alebo funkčnej poruchy a definovanie choroby ako nozologickej jednotky. Tento proces umožňuje zjednotiť diagnostický a terapeutický postup u konkrétnej choroby, ako i jej exaktnejšiu klasifikáciu. Nie vždy je aj jednoduchý a krátkodobý. Tak je to i v prípade SNN, kde tento proces pokračuje a je podľa poznania literatúry aktuálne zameraný hlavne na genetiku syndrómu. Zo súčasného pohľadu však naďalej ostáva iba v rovine syndrómu. Či v budúcnosti splní kritéria choroby, alebo zostane iba syndrómom, ukážu ďalšie výsledky úspešne napredujúceho výskumu.

Literatúra

1. Ekbohm KA. Restless legs. a clinical study. *Acta Med Scand* 1945; 158: 1–123.
2. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord* 1995; 10(5): 634–642.
3. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. 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.
4. Merriam-Webster's Collegiate Dictionary (p. 532, 11th ed.). Springfield, MA: Encyclopedia Britannica, 2008.
5. International Restless Legs Syndrome Study Group, 2012 revised diagnostic criteria for RLS. Available at: <http://irls.org/diagnostic-criteria/> (Accessed on October 01, 2012).
6. The Great Soviet Encyclopedia, 3rd Edition (1970–1979). © 2010 The Gale Group, Inc.
7. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med*. 2009 Oct; 10(9): 976–981.
8. Bentley AJ, Rosman KD, Mitchell D. Can the sensory symptoms of restless legs syndrome be assessed using a qualitative pain questionnaire? *Clin J Pain*. 2007; 23(1): 62–66.
9. Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol*. 2005; 77(3): 139–165.
10. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J*. 2013 Jul; 89(1053): 402–410.
11. Freeman AA, Rye DB. The molecular basis of restless legs syndrome. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Oct; 23 (5): 895–900.
12. Gemignani F1, Brindani F, Vitetta F, Marbini A. Restless legs syndrome and painful neuropathy-retrospective study. A role for nociceptive deafferentation? *Pain Med*. 2009 Nov; 10(8): 1481–1486.

Článok je prevzatý z
Neurol. praxi 2015; 16(2): 114–116

doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.

Neurologické oddelenie Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda Bratislava Antolská 11, 851 07 Bratislava-Petržalka kucera@pe.unb.sk

