

Hereditarni i sekundarni sindrom nemirnih nogu u bolesnika sa sideropeničnom anemijom

S. Telarović^{1,2}, H. Šarac²

SAŽETAK - Sindrom nemirnih nogu jedna je od najčešćih bolesti s poremećajem pokreta, bilo da je primarni ili sekundarni. Najčešći uzroci sekundarnog sindroma nemirnih nogu su uremija, anemija, trudnoća i ostalo. Prikazan je 77-godišnji bolesnik s vrlo izraženim nemirom u nogama u noćnim satima i pozitivnim hereditetom na sindrom nemirnih nogu s posljedičnom kontinuiranom nesanicom, znatno narušenom kvalitetom života i depresijom sa suicidalnim porivima. Obradom indiciranom od neurologa verificirana je izrazita sideropenična anemija. Nakon upućivanja hematologu provedena je supstitucijska terapija intravenoskim preparatom željeza na što je, uz primjenu klonazepam, uslijedila potpuna regresija sindroma nemirnih nogu uz značajno poboljšanje kvalitete spavanja, a time i kvalitete života. Iako ima veliku učestalost, ovaj sindrom je često neprepoznat, a time i neliječen. Kontinuirana edukacija o značajkama ovog sindroma, njegovo pravodobno prepoznavanje, poznavanje algoritma obrade i terapijskih smjernica, iznimno su značajne za poboljšanje kvalitete života bolesnika sa sindromom nemirnih nogu.

Ključne riječi: sindrom nemirnih nogu, anemija, kvaliteta života

„Wherefore to some, when being abed they betake themselves to sleep, presently in the arms and legs, leapings and contractions on the tendons, and so great a restlessness and tossings of other members ensue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a place of the gretest torture.”

Sir Thomas Willis (De Anima Brutorum, 1672.)

UVOD

Sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome* - RLS) vrlo je česta bolest (1-4), poznata već stoljećima (5-9). Karakterizirana je imperativnom

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

potrebom za pokretanjem udova uvjetovanom neugodnim osjetnim senzacijama, s pojavom simptoma u mirovanju, poboljšanjem nakon aktivnosti, a uz poštivanje cirkadijalnog ritma pojave u večernjim satima i noću (10-13).

RLS je primarni (idiopatski) ili sekundarni, pri čemu su među najčešćim uzrocima sekundarnog oblika uremija (posebice u bolesnika na programu kronične hemodijalize) (14), sideropenična anemija, trudnoća, a često je prisutan i u dobrovoljnih davatelja krvi (15-19). Iako ne ugrožava život, ova bolest može značajno narušiti kvalitetu spavanja i života (20, 21).

Prikazujemo neprepoznati RLS koji je u bolesnika inducirao suicidalne pulzije, uz potpuni oporavak svih neuroloških i psihijatrijskih simptoma nakon supstitucije željeza i primjene klonazepama.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od 77 godina, višegodišnji kardioopat i hipertoničar s intolerancijom glukoze, javio se neurologu zbog izrazitog nemira u nogama u večernjim satima i noću, trajanja oko dvije godine, uz imperativnu potrebu za pomicanjem udova, ustajanjem iz kreveta i hodanjem te uz potpuno poremećenu kvalitetu spavanja. Zbog konsekvativne kontinuirane dnevne pospanosti, iscrpljenosti, iritabilnosti, svadljivosti i disfunkcionalnosti u svakodnevnim aktivnostima i komunikaciji, uslijedio je lančani niz socijalnih problema u obitelji i zajednici. U daljnjem je tijeku zbog sniženih voljnih dinamizama, inapetence sa značajnim padom tjelesne težine, izraženih depresivnih simptoma i prisutnih učestalih suicidalnih pulzija, upućen psihijatru te je hospitaliziran u psihijatrijskoj ustanovi. Bolesniku je ordiniran antidepresiv escitalopram i blokator dopaminskih receptora sulpirid, uz daljnje psihijatrijsko praćenje. Tijekom hospitalizacije i u kasnijem tijeku uslijedilo je daljnje pojačanje simptoma nemira u nogama.

Kod dolaska u neurološku ambulantu, u neurološkom se statusu ne nalazi odstupanja od fiziološkog. S obzirom na intoleranciju glukoze nije se verificiralo znakove dijabetičke polineuropatije. Temeljem anamnestičkih podataka dijagnosticiran je RLS. Ukupni zbroj bodova na ljestvici *International Restless Legs Syndrom Scale* (IRLS) bio je 36/40, što je ukazivalo na jako izražen RLS. Navodi o kontinuiranoj nesanicu bolesnikove majke i gotovo cjelonoćim hodanjima po sobi, što je za njezinog života bilo prisutno godinama, ukazuju na pozitivnu obiteljsku anamnezu sindroma nemirnih nogu.

Nakon ordiniranja klonazepama, uz postupnu titraciju do 1,5 mg/dan u bolesnika je uslijedilo subjektivno poboljšanje. Slijedom algoritma obrade RLS zatražena je obrada parametara metabolizma željeza. U laboratorijskim nalazima izdvaja se snižena razina serumske željeza 2,9 $\mu\text{mol/L}$, povišen UIBC 62,6 $\mu\text{mol/L}$, uredan TIBC 64,5 $\mu\text{mol/L}$, snižen feritin 25 $\mu\text{g/L}$, uredni E 4,19 $\times 10^{12}/\text{L}$, snižen Hgb 87 g/L, snižen Hct 0,30, snižen MCV 73,5 fL. Navedeno ukazuje na sideropeničnu anemiju. Bolesnik je upućen hematologu po čijoj je preporuci učinjena obrada, uključivo i kompletnu gastroenterološku obradu uz ciljane tumorske biljege, kojom se nije pronašlo patološki supstrat.

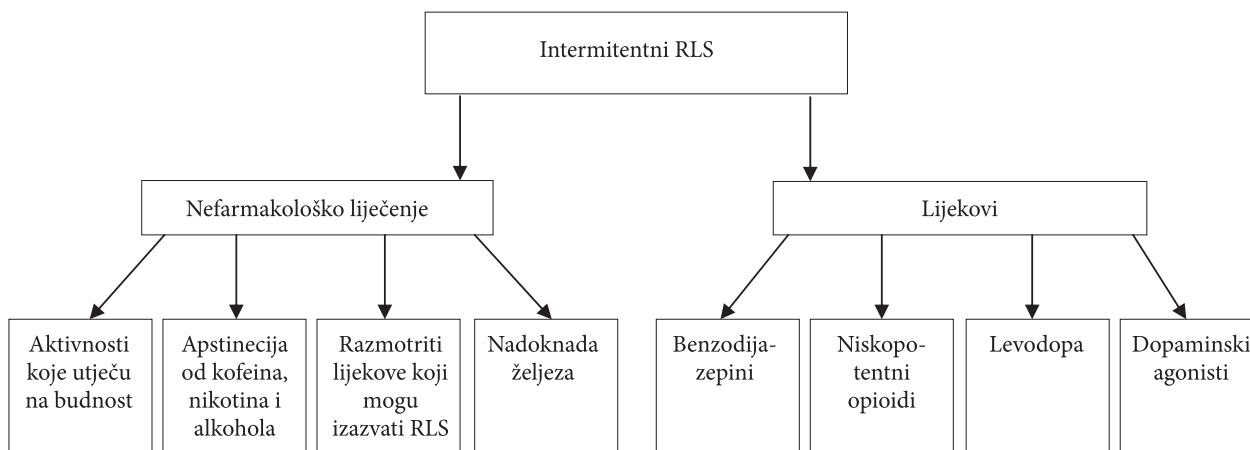
Bolesniku je ordiniran kompleks željezovog (III) hidroksida intravenski u dozi od 100 mg/dan prvi dan, a potom 200 mg/dan (ukupna doza 1800 mg). Nakon završetka terapije uslijedilo je poboljšanje kontrolnih laboratorijskih parametara – E 4,70 $\times 10^{12}/\text{L}$, Hgb 118 g/L, Hct 0,386, Fe 16 $\mu\text{mol/L}$, UIBC 37 $\mu\text{mol/L}$, TIBC 54 $\mu\text{mol/L}$, uz izrazito poboljšanje i potpunu restituciju simptoma RLS, regresiju svih psihijatrijskih simptoma i normaliziranje voljnih dinamizama.

Bolesnik je prije i nakon terapije popunio upitnik o kvaliteti života u RLS - *Johns Hopkins RLS-QOL Questionnaire*. Ukupni zbroj bodova prije terapije iznosio je 88, dok se nakon terapije značajno smanjio na 17. Došlo je i do izrazitog poboljšanja svih simptoma RLS-a mjereno ljestvicom IRLS prije (36/40) i nakon terapije (8/40).

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

U prikazanog bolesnika simptomi RLS bili su dvije godine neprepoznati. Izraženost tegoba s posljedičnim značajnim poremećenjem kvalitete života doveli su do suicidalnih namjera bolesnika zbog čega je konzultiran psihijatar, uz hospitalno liječenje u psihijatrijskoj ustanovi. RLS može biti izazvan ili potenciran brojnim lijekovima i supstancijama (22-24), među ostalim neurolepticima, antidepresivima, metoklopramidom, antagonistima kalcija (14), nekim antihistaminicima te je u opisanog bolesnika primjena antidepresiva i blokatora dopaminskih receptora dodatno agravirala već postojeći RLS.

Sideropenična anemija čest je uzrok RLS (17, 24, 25) i potrebno ju je korigirati prema preporukama za liječenje RLS (sl. 1) (26-30). Sideropenična anemija je najčešća vrsta anemije, uz smanjenu koncentraciju željeza, najčešće zbog menstrualnog ili gastrointestinalnog krvarenja i/ili u slučajevima



Sl. 1. Algoritam liječenja intermitentnog sindroma nemirnih nogu

[Prema: Mayo Clin Proc. An Algorithm for the Management of Restless Legs Syndrome (26)]

nedovoljnog unosa željeza hranom ili smanjene apsorpcije željeza iz gastrointestinalnog trakta. Poznato je da bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega ili kroničnom upalnom bolesti imaju poremećenu apsorpciju željeza iz probavnog trakta (31), a što je dodatni čimbenik razvoja RLS u bolesnika s uremijom.

Već 1953. god. je švedski liječnik Nils Brage Nordlander (32) ukazao na povezanost snižene koncentracije željeza i nastanka nekih oblika RLS. Željezo je iznimno važan metal u brojnim metaboličkim procesima (25) i ima važnu ulogu u patofiziologiji nekih neurodegenerativnih bolesti, među ostalim Parkinsonovoj i Alzheimerovoj bolesti. Važnu ulogu u pohrani željeza ima feritin (u obliku H i L – u jetri i u mozgu), u transportu transferin (Tf), za ulazak u stanice transferin receptor (Tfr), a za regulaciju proteini (“*iron regulating protein*” – IPR1 i IPR2) (33). Analizom cerebrospinalnog likvora bolesnika s RLS, mjereno neurološkim slikovnim metodama (“*neuroimaging*”) kao i postmortalnom analizom na autopsijskim studijama zabilježene su snižene koncentracije željeza (25) uz sniženje serumskog feritina, što ukazuje na važnost ovog metala u nastanku RLS-a. Tako su u svojoj studiji Connor i sur. dokazali smanjenje količine Tf i H-feritina (H-Frt) u mijelinskim frakcijama postmortalno analiziranog tkiva CNS-a bolesnika s RLS (*Western blot analysis*), kao i neurološkim slikovnim (“*neuroimaging*”) analizama (*voxel-based morphometry* – VBM) (34). Recentna istraživanja ukazuju na značenje mitohondrijskog feritina (FtMt) u patogenezi RLS (35).

Veliku važnost u dijagnostici RLS, evaluaciji tijeka bolesti i učinka terapije imaju različite ocjenske ljestvice za RLS, korištene i u ovog bolesnika s velikom validnošću. Njihovom uporabom objektiv-

ziran je i kvantificiran stupanj poboljšanja simptoma RLS, kao i kvalitete života opisanog bolesnika. Najčešće korištene ljestvice su *International Restless Legs Syndrome Scale of the International RLS Study Group* (IRLS) (ljestvica), *Johns Hopkins RLS Questionnaire* (JHRLS), *Johns Hopkins Severity Scale* (JHSS), *Cambridge-Hopkins Questionnaire* (CHRLSQ), a za kvalitetu života *Johns Hopkins RLS Quality of Life Questionnaire* (JHRLSQ), *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) te različiti ciljani upitnici za kvalitetu spavanja, npr. *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Medical Outcomes Study* (MOS) *Sleep Scale* i dr. (10,11,36,37).

Upitnici kvalitete spavanja vrlo su važni s obzirom da je RLS jedan od najčešćih uzroka nesanice sa snažnim djelovanjem na arhitektoniku spavanja (produljena latencija usnivanja, fragmentirano spavanje, “*non restorativno*” spavanje, dnevna pospanost, sindrom kroničnog umora), a što je mjereno i dokazano polisomnografskim ispitivanjima (PSG). Ekscesivna dnevna pospanost kaskadnim slijedom često za posljedicu ima iritabilnost, svadljivost, smanjenu radu sposobnost i radni učinak, veću učestalost prometnih nezgoda te sindrom kroničnog umora. Sve navedeno u velikoj mjeri umanjuje kvalitetu života bolesnika, a i njihove okoline, a što je bilo prisutno i u opisanog bolesnika i njegove obitelji. Stoga je razumljivo da gotovo sve studije o RLS uključuju i različite upitnike kvalitete života, čime se objektivizira značajni utjecaj tog sindroma na kvalitetu življenja.

S obzirom na nesanicu i potrebu za kretanjem tijekom noći, bolesnici s RLS često se nazivaju “noćnim šetačima”, a što značajno smanjuje kvalitetu spavanja samih bolesnika, a nerijetko i drugih članova obitelji. Svoje neugodne osjetne senzacije u ekstremitetima bolesnici različito i vrlo slikovito inter-

Ljestvica International Restless Legs Syndrom Scale (IRLS) (37).

(Prije popunjavanja upitnika potrebno je bolesniku objasniti značenje termina sindrom nemirnih nogu – RLS).

- | | |
|---|---|
| <p>1. Uobičajeno, kako možete opisati nelagodu u udovima uslijed RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> <p>2. Uobičajeno, kako možete opisati potrebu za pomicanjem udova uslijed RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> <p>3. Uobičajeno, koliko se smanje vaše tegobe nakon hodanja?</p> <p>(4) Ne smanjuju se</p> <p>(3) Blago se smanje</p> <p>(2) Srednje se smanje</p> <p>(1) Skoro potpuno se izgube</p> <p>(0) Nema simptoma RLS-a</p> <p>4. Uobičajeno, koliko je izražen poremećaj spavanja uslijed RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> <p>5. Koliko je izražena dnevna pospanost uslijed RLS-a?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> | <p>6. Uobičajeno, koliko je izražen Vaš RLS u cjelosti?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> <p>7. Koliko često imate RLS?</p> <p>(4) Vrlo često (6 do 7 dana tjedno)</p> <p>(3) Često (4 do 5 dana tjedno)</p> <p>(2) Srednje često (2 do 3 dana tjedno)</p> <p>(1) Rijetko (1 dan tjedno ili manje)</p> <p>(0) Nikada</p> <p>8. Kada imate RLS, koliko je njegovo prosječno trajanje?</p> <p>(4) Vrlo izraženo (8 ili više sati tijekom 24 sata)</p> <p>(3) Izraženo (3 do 8 sati tijekom 24 sata)</p> <p>(2) Srednje (1 do 3 sata tijekom 24 sata)</p> <p>(1) Blago (manje od 1 sat tijekom 24 sata)</p> <p>(0) Ništa</p> <p>9. Uobičajeno, koliki je utjecaja RLS-a na sposobnost obavljanja Vaših svakodnevnih aktivnosti, primjerice brige o obitelji, kući, društvenim, radnim, školskim obvezama i dr.?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> <p>10. Koliko RLS utječe na Vaše ponašanje, npr. izaziva ljutnju, depresivnost, tugu, uznemirenost i iritabilnost?</p> <p>(4) Vrlo izraženo</p> <p>(3) Izraženo</p> <p>(2) Srednje</p> <p>(1) Blago</p> <p>(0) Ništa</p> |
|---|---|

pretiraju navodeći da imaju “Coca-Cola u mojim venama”, elektrošokove ili struju u nogama, lude noge (“crazy legs”) ili, po asocijaciji na slavnog pjevača – “Elvis’s legs” (2). Tako Yoakum (38) u svom radu navodi potresne ispovjedi bolesnika s RLS koji opisuju: “...noći su pakao, ... dođe mi da odsječem noge, ...patim od ovoga godinama, ...obišao sam jako puno različitih liječnika dok nisam saznao od čega bolujem”.

RLS je po učestalosti jedna od najčešćih bolesti s poremećajem pokreta, a često je hereditarno uvje-

tovana, što je dokazano brojnim istraživanjima (39-43).

Studije ukazuju na veliku učestalost obiteljskog oblika RLS (50-60% nasljednih oblika). Analizom više obitelji verificirani su genski lokusi (2q, 9p, 12q, 14q, 20p, 6p i) intronska (intergenska) područja genoma – MEIS 1, BTBD9, MAP2K5/LBO-XCOR1 (39). Pri tome prisutnost jednog alela povećava rizik nastanka RLS za 50% (33, 40).

U navedenog je bolesnika obiteljska anamneza (majka) pozitivna. Istraživanja genetski uvjetova-

nih obiteljskih oblika RLS-a ukazuju da su u većini slučajeva ovi tipovi RLS kroničnog tijeka, dugogodišnjeg trajanja – po jednoj studiji srednje trajanje 24 godine (44) te da većina članova obitelji ima oblik s ranim početkom (*“early-onset disease”*), uglavnom s blagim ili srednje izraženim simptomima. U ovog bolesnika, uz predisponirajuću nasljednu komponentu, provocirajući i precipitirajući čimbenik bila je sideropenična anemija, potom i primjena psihijatrijske terapije, što je utjecalo i na vrlo izraženu jačinu simptoma, za razliku od izolirano genetskih oblika RLS.

Unatoč svemu, RLS je, na žalost, vrlo često neprepoznat, što dokazuje i ovaj prikaz. Stoga je posebno važno kontinuirano naglašavanje učestalosti RLS, upoznavanje stručnjaka, a i laika sa simptomatikom sindroma, dijagnostičkim i terapijskim smjernicama, jer pravodobno dijagnosticiranje i adekvatno liječenje u većine bolesnika dovode do značajnog poboljšanja, što čini ovu skupinu bolesnika posebno zadovoljnom primijenjenom terapijom, uz kontinuirano visoku stopu suradljivosti (*“compliance”*).

LITERATURA

1. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock 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: 1064-8.
2. Wepner U. Restless Legs Syndrome – very frequent, very torturing, often overlooked. Awaken by restless legs. *NMW Fortschr Med* 2005; 147: 4-5.
3. Tison F, Crochard A, Leger D i sur. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005; 65: 239-46.
4. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011; 26: 114-20.
5. Willis T. *De anima brutorum*. London: Davis, 1672.
6. Willis T. *The London Practice of Physick: Or the Whole Practical Part of Physick Contained in the Works of Dr Willis*. London: Bassett Crooke, 1685, 404.
7. Wittmaack T. *Pathologie und Therapie der Sensibilität – Neurosen*. Leipzig: E. Schäfer, 1861.
8. Ekbom KA. *Asthenia crurum paraesthetica* (“irritable legs”): A new syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paresthesia in legs, responding to certain extent to treatment with prisco and doryl. Note on paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1944; 118: 197-209.
9. Ekbom KA. Restless legs. A clinical study of a hitherto overlooked disease in the legs characterized by peculiar paresthesia (“anxietas tibi-arum”), pain and weakness. A short review of paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1945; 158: 4-122.
10. Satija P, Ondo WG. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2008; 22: 497-518.
11. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP i sur. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale and subscales in a clinical-trial setting. *Sleep Med* 2006; 7: 340-9.
12. Hening W, Walters AS, Allen RP i sur. 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 Med* 2004; 5: 237-46.
13. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 337-46.
14. Telarović S, Relja M, Trkulja V. Restless Legs Syndrome in Hemodialysis Patients: Association with Calcium Antagonists. *Eur Neurol* 2007; 58: 166-9.
15. Carrillo F, Mir P. Symptomatic causes of restless legs syndrome. *Neurologia* 2009; 24: 841-4.
16. Burcell B, Allen RP, Miller JK, Hening WA, Earlev CJ. RLS and blood donation. *Sleep Med* 2009; 10: 844-9.
17. Quinn C, Uzbek M, Saleem I i sur. Iron status and chronic kidney disease predict restless legs syndrome in an older hospital population. *Sleep Med* 2011; 12: 295-301.
18. Neau JP, Marion P, Mathis S i sur. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol* 2010; 64: 361-6.
19. Arunthari V, Kaplan J, Fredrickson PA i sur. Prevalence of restless legs syndrome in blood donors. *Mov Disord* 2010; 25: 1451-5.
20. Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster i sur. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009; 10: 295-305.
21. Sethi KD. Restless Legs Syndrome sees the light of day. *Lancet Neurology* 2008; 7: 564-5.

22. Trotti LM, Rye DB. Restless legs syndrome. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 661-73.
23. Monaca C. Pathophysiology of restless legs syndrome. *Presse Med* 2010; 39: 587-91.
24. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 401-6.
25. Godau J, Klose U, Di Santo A, Schweitzer K, Berg D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008; 23: 1184-7.
26. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP i sur. An algorithm for the management of restless legs syndrome, *Mayo Clin Proc* 2004;79: 916-22.
27. Haba-Rubio J, Krieger J. Management of restless legs syndrome. *Presse Med* 2010; 39: 571-8.
28. Cuellar NG, Hanlon A, Ratcliffe SJ. The relationship with iron and health outcomes in persons with restless legs syndrome. *Clin Nurs Res* 2011; 20: 144-61.
29. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P i sur. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2001; 23: 2267-302.
30. Ondo WG. Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 494-6.
31. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. U: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, ur. *Blood, principles and practice of hematology*, 2. izd. *Blood principles and practice of hematology*. 2. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003; 1399-433.
32. Nordlander NB. Therapy in restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1953; 145: 453-7.
33. Telarović S. O sindromu nemirnih nogu. *Neurol Croat* 2008; 57: 59-66.
34. Connor JP, Ponnuru P, Lee BY i sur. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011; 12: 614-9.
35. Snyder AM, Wang X, Patton SM i sur. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. *J Neuropatol Exp Neurol* 2009; 68: 1193-9.
36. Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B i sur. Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. *Sleep Med* 2009; 10: 1097-100.
37. Schapira A, Winkelmann JW, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C. Presenting the case for RLS management. A Satellite Symposium at the 8th EFNS meeting, Paris, 2004, 13.
38. Yoakum R. Night Walkers: do your legs seem to have a life of their own? Your torment has a name. *Mod Maturity* 1994; 37: 82-4.
39. Winkelmann J, Polo O, Provini F i sur. Genetics of restless legs syndrome (RLS): State-of-the-art and future directions. *Mov Disord* 2007; 22 (suppl. 18): 449-58.
40. Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 211-6.
41. Cuellar NG. Advances in the science of genomics in restless legs syndrome. *Biol Res Nurs* 2010; 12: 178-87.
42. Yang Q, Li L, Yang R i sur. Family-based and population-based association studies validate PTPRD as a risk factors for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2011; 26: 516-9.
43. Sas AM, Di Fonzo, Bakker SL i sur. Autosomal dominant restless legs syndrome maps to chromosome 20p13 (RLS-5) in a Dutch kindered. *Mov Disord* 2010; 25: 1715-22.
44. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A i sur. Family study of restless legs syndrome in Quibec, Canada: clinical characterization of 671 familiar cases. *Arch Neurol* 2010; 67: 617-22.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Srđana Telarović, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju i Klinika za neurologiju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: srdjana.telarovic@post.t-com.hr