

Cập nhật chẩn đoán - điều trị hội chứng chân không yên

Nguyễn Hồng Quân

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. SINH BỆNH HỌC VÀ CHẨN ĐOÁN

Hội chứng chân không yên được mô tả lần đầu năm 1685 bởi bác sĩ Thomas Willis. Năm 1945, Karl-Axel Ekbom mô tả chi tiết đặc điểm của bệnh trong luận án tiến sĩ của mình và gọi là hội chứng chân không yên (restless leg), vì vậy bệnh còn có tên là bệnh Willi - Ekbom. Bệnh đặc trưng bởi sự thôi thúc vận động của chân do cảm giác không thoải mái khi nghỉ nhất là về đêm, hết hoặc giảm nhiều khi vận động.

Hội chứng chân không yên dù được phát hiện từ rất sớm nhưng không được quan tâm nhiều cho đến những năm 1990 nhiều nghiên cứu cho thấy đây là một vấn đề sức khỏe cộng đồng. Năm 2003 nhóm quốc tế về hội chứng chân không yên đưa ra bộ tiêu chí về chẩn đoán đầu tiên và được sửa đổi năm 2012. Với việc cơ chế bệnh sinh ngày càng sáng tỏ, nhiều hướng dẫn điều trị ra đời như điều trị ban đầu, lâu dài, điều trị cho trẻ em, phụ nữ mang thai, bổ sung sắt, sử trí và dự phòng biến chứng tăng nặng do dùng dopaminergic kéo dài...

Tỷ lệ mắc hội chứng chân không yên ở châu Âu và Bắc Mỹ khoảng 5-15%, trong khi châu Á và châu Phi mắc ít hơn với tỷ lệ lần lượt là 1% và 0,1%. Phụ nữ mắc nhiều hơn nam giới với tỷ lệ khoảng 2/1, đặc biệt là ở phụ nữ mang thai. Bệnh có xu hướng tăng dần theo tuổi, 33- 40% có khởi phát trước 20 tuổi.

1.1. Sinh bệnh học

Sinh bệnh học của hội chứng chân không yên cho đến hiện tại vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ dù có nhiều bằng chứng cho thấy có những bất thường ở thần kinh trung ương và ngoại vi. Mặc dù là bệnh có xu hướng mãn tính với những đợt bùng

phát nhưng không phải là bệnh thoái hóa tiến triển của thần kinh.

- Các thay đổi của hệ thần kinh trung ương:

Giảm dự trữ sắt ở thần kinh trung ương là phát hiện quan trọng và nhất quán trong các nghiên cứu: các nghiên cứu về định lượng ferritin trong dịch não tủy, chụp cộng hưởng từ nâng cao và siêu âm hệ thần kinh trung ương đều cho thấy có giảm ferritin ở các bệnh nhân có hội chứng chân không yên so với nhóm chứng nhất là ở các vị trí: thể vân, đồi thị, chất đen, nhân đỏ... Các nghiên cứu về giải phẫu bệnh cho thấy không chỉ giảm ferritin mà còn giảm thụ thể transferrin. Việc điều trị bổ sung sắt ở các bệnh nhân có thiếu hụt cho thấy cải thiện rõ rệt tình trạng lâm sàng.

Mối liên quan giữa hệ thống dopaminergic và hội chứng chân không yên chưa được hiểu biết đầy đủ và chưa thấy có bằng chứng về thiếu hụt dopamin nhưng trên lâm sàng việc điều trị dopaminergic cho thấy cải thiện triệu chứng bệnh nhanh chóng và rõ rệt.

Vùng đồi thị và một số chất trung gian dẫn truyền thần kinh như opioids nội sinh, glutamate, glutamine, histamine, GABA cũng được cho là có liên quan tới cơ chế bệnh sinh.

- Mối liên quan của thần kinh ngoại vi:

Mặc dù không có mối liên quan rõ ràng nhưng một số nghiên cứu cho thấy có hiện tượng tăng cảm giác đau, thay đổi dòng máu đến bắp cơ, rối loạn chức năng nội mô ở chân bệnh nhân mắc hội chứng chân không yên.

- Các yếu tố nguy cơ.

- + Yếu tố gia đình: 40-60% bệnh nhân mắc có yếu tố gia đình, một số gen có liên quan như: MEIS1, BTBDP, MAP2K5/ LBOXCOR1, PRPRD, TOX3...
- + Dự trữ sắt thấp (sắt huyết thanh <45-50 ng/mL), ferritin, độ bão hòa transferin giảm.
- + Tăng ure: 20 -70% bệnh nhân lọc thận mắc bệnh, ghép thận cho thấy cải thiện tình trạng lâm sàng rõ rệt.
- + Bệnh lý thần kinh (tổn thương tủy, bệnh thần kinh ngoại vi, xơ cứng rải rác, parkinson...) đều cho thấy tăng nguy cơ mắc.
- + Mang thai: khoảng 25% số bệnh nhân mang

thai mắc và có xu hướng giảm nhiều sau thai kỳ khoảng 1 tháng.

+ Một số bệnh khác: Migraine, đau xơ cơ, bệnh khớp...

1.2. Phân loại và chẩn đoán

- Hội chứng chân không yên có thể phân loại thành 2 nhóm chính là nguyên phát (khi không xác định được nguyên nhân) và thứ phát.
- Chẩn đoán: Tiêu chí chẩn đoán được ứng dụng rộng rãi nhất là bộ tiêu chí của nhóm quốc tế về hội chứng chân không yên năm 2003 sau đó được sửa đổi năm 2012 với việc bổ sung thêm tiêu chí chẩn đoán loại trừ và chẩn đoán một số thể đặc biệt.

Bảng 1. Tiêu chí chẩn đoán của nhóm quốc tế về hội chứng chân không yên năm 2012

2012 Revised IRLSSG Diagnostic Criteria for RLS
Restless legs syndrome (RLS), a neurological sensorimotor disease often profoundly disturbing sleep and quality of life has variable expression influenced by genetic, environmental, and medical factors. The symptoms vary considerably in frequency from less than once a month or year to daily and severity from mildly annoying to disabling. Symptoms may also remit for various periods of time. RLS is diagnosed by ascertaining symptom patterns that meet the following five essential criteria adding clinical specifiers where appropriate.
Essential Diagnostic Criteria (all must be met) 1. An urge to move the legs usually but not always accompanied by or felt to be caused by uncomfortable and unpleasant sensations in the legs.^{1,2} 2. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying down or sitting. 3. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues.³ 4. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations during rest or inactivity only occur or are worse in the evening or night than during the day.⁴ 5. The occurrence of the above features is not solely accounted for as symptoms primary to another medical or a behavioral condition (e.g., myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, leg cramps, positional discomfort, habitual foot tapping).⁵
Specifiers for Clinical Course of RLS⁶ A. Chronic-persistent RLS: Symptoms when not treated would occur on average at least twice weekly for the past year. B. Intermittent RLS: symptoms when not treated would occur on average < 2/week for the past year, with at least 5 lifetime events.

Specifier for Clinical Significance of RLS

The symptoms of RLS cause significant distress or impairment in social, occupational, educational, or other important areas of functioning by the impact on sleep, energy/vitality, daily activities, behavior, cognition or mood.

Footnotes:

¹Sometimes the urge to move the legs is present without the uncomfortable sensations and sometimes the arms or other parts of the body are involved in addition to the legs.

²For children, the description of these symptoms should be in the child's own words.

³When symptoms are very severe, relief by activity may not be noticeable but must have been previously present.

⁴When symptoms are very severe, the worsening in the evening or night may not be noticeable but must have been previously present.

⁵These conditions, often referred to as "RLS mimics", have been commonly confused with RLS particularly in surveys because they produce symptoms that meet or at least come very close to meeting criteria 1-4. The list here gives some examples of this that have been noted as particularly significant in epidemiological studies and clinical practice. RLS may also occur with any of these conditions, but the RLS symptoms will then be more in degree, conditions of expression or character than those usually occurring as part of the other condition.

⁶The clinical course criteria do not apply for pediatric cases nor for some special cases of provoked RLS such as pregnancy or drug-induced RLS where the frequency may be high but limited to duration of the provocative condition.

- Đối với trẻ em về tiêu chí chẩn đoán không thay đổi tuy nhiên có sự khác biệt về ngôn ngữ và nhận thức vì thế cần hiểu ngôn ngữ và hỏi bệnh theo ngôn ngữ của trẻ. Phải để trẻ tự diễn đạt triệu chứng của mình.

Cũng như người lớn, bệnh ảnh hưởng tới giấc ngủ, tâm trạng và nhận thức. Tuy nhiên, ở trẻ em các triệu chứng ảnh hưởng tới giáo dục và hành vi nhiều hơn.

1.3. Các chẩn đoán phân biệt

- Các bệnh có thời thức vận động

Do các thuốc an thần kinh.

Hạ huyết áp tư thế (triệu chứng chỉ có khi đứng và hết khi nằm).

Cử động tự ý của chân...

- Các bệnh lý không thúc đẩy vận động

Chuột rút chân

Không thoải mái do tư thế, đau khớp...

- Bệnh lý mạch máu và bệnh khác

Suy tĩnh mạch chi dưới, viêm động mạch

Bệnh thần kinh ngoại vi...

2. ĐIỀU TRỊ

Để quyết định điều trị cần đánh giá mức độ ảnh hưởng của bệnh đối với bệnh nhân và các yếu tố liên quan. Việc điều trị chỉ xem xét khi ở bệnh nhân có mức độ vừa trở lên và sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nặng hoặc kích hoạt như: sử dụng thuốc an thần kinh, chống trầm cảm (nhất là thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin), thuốc chống nôn, thuốc kháng histamin...

Có một số thang điểm đánh giá độ nặng của bệnh nhưng phổ biến nhất cho đến nay vẫn là thang điểm đánh giá độ nặng của nhóm quốc tế về hội chứng chân không yên (The International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for the severity of restless legs syndrome). Trong đó có bộ 10 câu hỏi được cho điểm từ 0 đến 4 (rất nặng), tổng điểm là 40. Rất nặng là từ 31-40 điểm, nặng 21-30 điểm, trung bình 11-20 điểm, nhẹ từ 1-10 điểm.

2.1. Điều trị không dùng thuốc

Các biện pháp không dùng thuốc cho đến hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ khẳng định hiệu quả điều trị, tuy nhiên một số biện pháp được cho là có thể áp dụng:

- Liệu pháp nhận thức hành vi

- + Giảm rượu, cafein.
- + Thể dục thường xuyên.
- + Đi bộ, ngâm chân, áp lực khí, đệm rung...
- + Xoa bóp chân.

- Tránh các yếu tố tăng nặng

- + Vấn đề giấc ngủ: mất ngủ...
- + Thuốc: tránh sử dụng các nhóm thuốc có thể tăng nặng như chống trầm cảm, an thần kinh, chống nôn, kháng histamin...

- Yoga, châm cứu được một số tác giả cho là có thể có tác dụng nhưng chưa đủ bằng chứng đánh giá.

- Bổ sung sắt:

Cùng với sự phát hiện về thiếu hụt sắt trong hệ thống thần kinh trung ương ở bệnh nhân mắc hội chứng chân không yên, khuyến cáo về vai trò của việc tầm soát thiếu hụt sắt bằng các xét nghiệm ferritin, sắt, độ bão hòa transferrin, tổng lượng sắt gắn kết (Total Iron Binding Capacity) và bổ sung cho các bệnh nhân thuộc nhóm này đã được khẳng định.

Bổ sung sắt đường uống nên áp dụng với bệnh nhân có ferritin dưới 75ng/ml và độ bão hòa transferrin dưới 45%. Liều lượng: 65mg sắt nguyên chất/ngày hoặc mỗi 2 ngày, nên phối hợp với vitamin C 100-200mg và uống vào buổi tối, khi dạ dày rỗng để tăng khả năng hấp thu và khả năng đi vào não của sắt. Không nên sử dụng đồng thời với các sản phẩm có bổ sung calci.

Bổ sung sắt bằng truyền tĩnh mạch: Cần nhắc truyền tĩnh mạch sắt nếu độ bão hòa transferrin <45% và nồng độ ferritin huyết thanh <100 ng /mL và với bệnh nhân hạn chế khả năng hấp thu hoặc không dung nạp theo đường uống hoặc không đáp ứng với đường uống sau 3 tháng.

Theo dõi và xét nghiệm lại sau mỗi 3 tháng là

cần thiết để tránh quá tải sắt. Có thể dừng điều trị nếu ferritin trên 100ng/ml và nguyên nhân gây thiếu hụt sắt đã được giải quyết (nếu có) hoặc không đáp ứng với điều trị.

Hiệu quả điều trị đối với bổ sung sắt đường uống có thể cần tới vài tuần, bổ sung sắt đường tĩnh mạch có thể thấy sau vài ngày điều trị.

2.2. Điều trị dùng thuốc

Các thuốc thuộc nhóm dopaminergic

- Levodopa là một trong những thuốc đầu tiên được sử dụng để điều trị hội chứng chân không yên và có hiệu quả tốt, nên dùng trước khi đi ngủ nếu bệnh nhân chỉ có triệu chứng về đêm.

Một số lưu ý: khi dùng levodopa kéo dài có một số nguy cơ: hiện tượng augmentation, đây là biểu hiện tăng toàn diện các triệu chứng sau một thời gian dùng levodopa. Các biểu hiện của augmentation bao gồm các triệu chứng xuất hiện sớm hơn, nặng hơn, thời gian từ lúc nghỉ đến lúc xuất hiện triệu chứng ngắn hơn và có thể lan tới vùng khác của cơ thể (lan tới tay). Bệnh nhân đòi hỏi khi cần dùng tăng liều để kiểm soát triệu chứng. Khoảng 60-70% bệnh nhân có hiện tượng này nếu dùng liều trên 300mg/ngày trên 2 tháng. Giảm tác dụng khi dùng kéo dài; tác dụng dội ngược cuối liều (triệu chứng tăng nặng vào buổi sáng sớm). Vì vậy, khuyến cáo hiện tại chỉ nên dùng levodopa liều thấp cho những bệnh nhân mắc hội chứng chân không yên ngắt quãng hoặc dùng ngăn ngừa cho phụ nữ mang thai ở những tháng cuối thai kỳ.

- Các thuốc đồng vận dopaminergic: Pramipexole, Rotigotine, Ropinirole là những thuốc có hiệu quả tốt được FDA chấp thuận cho điều trị hội chứng chân không yên, nguy cơ hiện tượng augmentation thấp hơn so với levodopa, tỷ lệ mắc khoảng 3-9% khi dùng 1 năm. Vì vậy có thể là lựa chọn ban đầu nếu bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc tác động đến phối tử của kênh calci alpha 2 delta, hoặc có thể phối hợp với thuốc

thuộc nhóm này với các bệnh nhân kháng trị.

Trong các nghiên cứu cho thấy thuốc giúp giảm 6-7 điểm theo thang điểm IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for the severity of restless legs syndrome). Cần lưu ý tác dụng gây nguy cơ rối loạn kiểm soát xung động (impulse control disorders).

- Một số thuốc khác như cabergoline, pergolide có hiệu quả kiểm soát triệu chứng tốt nhưng có nhiều tác dụng phụ đặc biệt là nguy cơ gây bệnh lý van tim và gần đây đã được khẳng định là có hại nhiều hơn nên không còn được chỉ định.

Các thuốc tác dụng trên phối tử của kênh calci alpha 2 delta (gabapentine, pregabalin)

- Các thuốc này có hiệu quả tốt và có không gây hiện tượng augmentation vì thế các cập nhật khuyến cáo hiện tại nên là lựa chọn ban đầu cho các bệnh nhân thể mãn tính, dai dẳng (Chronic persistent restless legs syndrome) trừ khi có chống chỉ định hoặc cảnh báo thận trọng. Thuốc có ưu thế

với các bệnh nhân có đau mãn tính, có bệnh lý thần kinh ngoại vi, mất ngủ.

- Thận trọng do làm tăng nguy cơ xuất hiện ý tưởng và hành vi tự sát, rối loạn thăng bằng, tăng cân, trầm cảm nặng, bệnh lý có thể dẫn tới suy hô hấp (COPD), nghiện chất. Các tác dụng không mong muốn tăng theo liều sử dụng.

Các thuốc khác

- Các opioid: các thuốc thuộc nhóm này như (tramadol, codeine, oxycodone, methadone) có hiệu quả nhưng có nguy cơ lạm dụng thuốc nên chỉ áp dụng với các bệnh nhân kháng trị với liều thấp, hoặc với các bệnh nhân bị thể ngắt quãng. Bệnh nhân cần được thảo luận về hiệu quả cũng như nguy cơ lạm dụng thuốc.

- Các loại thuốc khác như carbamazepine, clonidine, amantadine, benzodiazepine, bổ sung magie... có thể có hiệu quả trong hội chứng chân không yên nhưng chỉ được báo cáo trong một số ít các nghiên cứu và chưa có đủ bằng chứng.

Bảng 2. Một số loại thuốc thông dụng

Loại thuốc	Liều dùng (mg/ngày)	Tác dụng không mong muốn
Pramipexole	0,125-0,75	Nôn, buồn ngủ, rối loạn kiểm soát xung động
Ropinirole	0,24-4,0	Nôn, buồn ngủ, rối loạn kiểm soát xung động
Rotigotine (miếng dán)	1-3	Nôn, buồn ngủ, rối loạn kiểm soát xung động, kích ứng da.
Levodopa	50-200	Nôn, augmentation, mất tác dụng
Gabapentin enacarbil	600-1800	Buồn ngủ, rối loạn thăng bằng, đau đầu, nôn
Gabapentin	100-2400	Buồn ngủ, rối loạn thăng bằng, đau đầu, nôn
Pregabalin	50-450	Buồn ngủ, rối loạn thăng bằng, đau đầu, nôn

3. KẾT LUẬN

Hội chứng chân không yên là bệnh lý có xu hướng mãn tính dai dẳng nhất là ở các bệnh nhân cao tuổi, có đáp ứng tốt với điều trị thuốc. Mục đích điều trị nhằm giảm bớt hoặc loại bỏ triệu chứng

giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Trước khi điều trị thuốc bệnh nhân cần được sàng lọc thiếu hụt sắt và các yếu tố tăng nặng hoặc kích hoạt triệu chứng để có điều chỉnh phù hợp. Ưu tiên sử dụng các biện pháp không dùng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al.** Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018; 41:27.
2. **Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al.** The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults--an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012; 35:1039.
3. **Daniel L. Picchietti, Oliviero Bruni, et al.** Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Medicine* 14 (2013) 1253–1259.
4. **Daniel L. Picchietti, Jennifer G. Hensley, Jacquelyn L. Bainbridge, et al.** Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Medicine Reviews* 22 (2015) 64e77.
5. **Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al.** The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013; 14:675.
6. **Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, et al.** Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016; 21:1.
7. **Karl Jr. Ekbom.** The History of Restless Legs Syndrome: Some Early Clinical Observations. *J Neurol Disord Stroke* 5(1) (2017): 1117.
8. **Michael H. Silber, et al.** The Appropriate Use of Opioids in the Treatment of Refractory Restless Legs Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):59-67.
9. **Shiyi Guo, Jinsha Huang, et al.** Restless Legs Syndrome: From Pathophysiology to Clinical Diagnosis and Management. *Front, Aging Neurosci*, 02 June 2017.
10. **Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, et al.** The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc* 2021; 96:1921.
11. **Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al.** Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 87:2585.