

DEMİR EKSİKLİĞİ VE RESTLESS LEGS SENDROMU: ÜÇ OLGU SUNUMU*

C. Togay-Işııkay**, A. Bingöl***, N. Mutluer****

Restless Legs Sendromu (Ekbom sendromu) bacaklarda ve nadiren kollarda istirahatte ortaya çıkıp hareketle azalan, rahatsız edici derin parestezilerle karakterize, insomniye yol açan bir hastalıktır.

Tablo sıklıkla uykuda periodik bacak hareketleri ile birlikte. Bir çok hastada altta yatan başka hastalık bulunmamakla birlikte, semptomatik tedavi başlanmadan önce, tedavi imkanı olan etyolojik faktörlerin mutlaka araştırılması gerekir. Bu makalede sadece demir replasmanı ile günler içinde asemptomatik hale gelmiş üç restless legs sendromu olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, anemi, tedavi

Iron deficiency and restless legs syndrome; three cases

Restless legs syndrome is a disorder characterized by uncomfortable deep paresthesias in the legs and occasionally in the arms which occur at rest and relieve by movement. It is a frequent cause of insomnia and most often occurs in association with periodic leg movements in sleep. Although this syndrome is idiopathic in most patients, potential etiologic factors should be investigated before beginning symptomatic therapy. Here we report three patients with symptoms of restless legs syndrome who became asymptomatic after iron substitution.

Key words: Restless legs syndrome, anemia, therapy.

Restless Legs Sendromu (RLS) bacaklarda uzun süre hareketsiz kalmakla ortaya çıkan ve hareket etmekle kaybolan hoş olmayan derin parestezilerle karakterizedir (5-8, 13). Hasta hareket etme (yürüme, gerinme, bacakları ovma gibi) ihtiyacını bir süre için kontrol altında tutabilir ama sonunda buna karşı koyamaz (8, 13), bacakları hareketsiz tutmaktaki zorluk hastanın sosyal yaşamını (misafirliğe gitme, sinemaya gitme, seyahat etme gibi) zorlaştırır (11). Semptomlar geceleri, özellikle de yatarken, iyice artar (5-7, 10, 13, 15) ve hastanın uykuya dalmasını ve uykuyu kesintisiz sürdürmesini zorlaştırır (4, 6, 10). İnsomni nedenleri arasında 4. sırada RLS gelir (4, 5). Semptomlar genelde bilateral ve simetrik (7) ve nadiren kollarda da mevcuttur (11, 15). Semptomlar herhangi bir yaşta başlayabilir (11, 14) ama genelde başlangıç yaşı 50 yaş civarındadır (7, 8) ve orta ve ileri yaşlarda daha şiddetlidir (10, 15). Semptomların frekansı ve şiddeti değişkenlik gösterir, bazen asemptomatik dönemler görülebilir, bu değişkenlik ve hafif olguların atlanması nedeniyle prevalansı tam bilin-

memekte (10, 11, 14, 15), çeşitli çalışmalarda %1-15 arasında değişmektedir (10). Olguların 1/2-1/4'ü familialdir (8, 11) ve kalıtım otozomal dominanttır (11, 15). Nörolojik muayene genelde normal olmakla birlikte (8, 15) aksonal polinöropati bulguları olan olgular da mevcuttur (5, 10). Şu kriterler sağlanıyorsa RLS tanısı konur: 1-Uyluk veya baldırda hoş olmayan paresteziler, 2-Paresteziye bacakları hareket ettirme isteğinin eşlik etmesi ve bacakları hareket ettirmekle parestezilerin kaybolması, 3-Semptomların yalnızca iğnelenme, karıncalanma, uyuşma, kramplar veya yanma hissinden ibaret olmaması (10).

RLS'na uykuda periodik bacak hareketleri (UPBH) sıklıkla eşlik eder (4-6, 8, 10, 11, 13, 15) ama tersi geçerli değildir (6, 8). UPBH "üçlü fleksiyon" (kalça ve dizde fleksiyon ve ayak bileğinde dorsifleksiyon) şeklinde olup uyku sırasında, 90 saniye veya daha az aralıklarla gelen 4 veya daha fazla hareket topluluğundan oluşur (6, 8), bu hareket toplulukları periodik biçimde ortaya çıkarlar ve bir saatte 5'ten fazla olmaları patolojiktir (4, 8). RLS ve UPBH'nin aynı patolojik tablonun farklı görünüşleri olduğu düşünülmektedir (4, 15).

RLS ile sıklıkla birlikte görülen diğer tablolar demir, ferritin, folat ve B12 eksikliği (anemi olması şart değil), polinöropati (üremi, diabet, romatoid art-

*: 1998, Bursa 34. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**Araş.Gör.Dr.

***Yard.Doç.Dr.

****: Prof.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Tablo 1: Olguların epidemiyolojik ve anamnestik özellikleri ve nörolojik muayene bulguları

Olgu	Yaş	Cins	UPBH*	Aile öyküsü	Nörolojik Muayene
1	73	E	+	+	Ekstremitte distallerinde vibrasyon azalmış DTR global abolik
2	43	K	+	-	Normal
3	35	K	-	-	Normal

*:UPBH: Uykuda periodik bacak hareketleri

Tablo 2: Olguların laboratuvar bulguları

Olgu	Hb (13-17.2) g/dL	Ht (39.5-50.3) %	MCV (80.7-95.4) fL	MCH (27.2-33.5) pg	MCHC (32.6-35.6) g/dL	Fe (40-130) mg/dL	SDBK (110-330) mg/dL	TS (20-55) %	Ferritin ng/ml
1	10.3	31.5	77	25.4	N	18	360	5	7 (N:18-370)
2	N	N	N	N	N	N	402	N	9 (N:9-120)
3	11.3	34.8	N	N	32.6	31	372	8	3.6(N:9-120)

N: Normal, Hb: Hemoglobin, Ht: Hematokrit, MCV: Ortalama korpusküler volüm, MCH: Ortalama korpusküler Hb, MCHC: Ortalama korpusküler Hb konsantrasyonu, Fe: Demir, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TS: Transferrin saturasyonu

rit, amiloidoz, kronik alkol kullanımı, Sjögren sendromu, krioglobulinemi, lumbosakral pleksus lezyonları), gebelik, Parkinson hastalığı, uyku apnesi, narcolepsi, vasküler yetmezlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, gastrektomi, aşırı kahve içme, alkol kullanımı ve çeşitli ilaçları (nöroleptikler, lityum, trisiklik antidepressanlar, β -blokerler, antikonvülzanlar, histamin 2 blokerleri) kullanmaktadır (5, 7, 8, 11, 12). Bunlar arasında demir eksikliği özellikle dikkat çekicidir çünkü RLS'lu hastaların %25'inde demir eksikliği varken, demir eksikliği olanların %25-45'inde RLS vardır (5, 11). RLS'nun şiddeti ferritin düzeyi ile ters orantılıdır (11, 12). Bu hastalar, hatta demir eksikliği veya anemi olmayan RLS hastaları bile, demir replasmanından yarar görürler (5).

Olgu sunumu: (Tablo 1)

Olgu-1: 73 yaşında erkek hasta bacaklarında ağrı ve yanma hissi, dizlerde ve kollarda ani bükülmeler, sıçramalar ve bunların neden olduğu uykusuzluk yakınmasıyla baş vurdu. Şikayetleri 25 yaşında başlamış ve artarak devam etmişti. Şikayetler hareketsiz kaldığında veya istirahatte ortaya çıkıp hareket etmekle azalmaktaydı. Gece ancak toplam 3 saat kadar ve kesintili bir uyku uyuyor, uyku sırasında bacaklarındaki sıçrayıcı hareketler devam ediyordu. Ailede sadece babasında benzeri yakınmalar vardı. Hasta bu şikayetlerle daha önce başka bir hastanede "Restless legs sendromu" tanısı almış ama dopamin agonisti tedavisinden (125 mg/gün L-Dopa+Benserazid ile

başlangıçta semptomlar hafiflemiş ancak 1-2 yıl sonra semptomlar tekrar artınca 500mg/gün'e dek çıkmış) yarar görmediği için tedaviyi bırakmıştı. Nörolojik muayenede 4 ekstremitte distallerinde vibrasyon duyusu azalmış ve derin tendon refleksleri global olarak abolik bulundu. ENMG'de sensorimotor aksonal polinöropati ile uyumlu bulgular saptandı. Familial RLS +UPBH tanısı konan hastaya 125 mg/gün L-Dopa + 12.5 mg/gün karbidopa başlandı. Yakınmalarda gerileme olmayınca 10 mg/gün baklofen eklendi ve bir kaç gün aralarla Baklofen 40 mg/gün'e dek çıktı. Hasta bu kombine tedaviyle toplam 5 saat kadar kesintili olarak uyuyordu, ağrıların azaldığını ama bacaklarındaki uyku sırasındaki hareketlerin değişmediğini belirtti. Tedavinin 3. haftasında laboratuvar tetkiklerinde Hb, Ht, MCV, MCH, serum demiri (Fe), transferrin saturasyonu (TS) ve ferritin düşük, serum Fe bağlama kapasitesi (SDBK) yüksek bulundu (Tablo 2) ve hastaya demir eksikliği anemisi tanısı kondu. Almakta olduğu tedaviye ferro glikokol sülfat 2x567.7 mg/gün (4 hafta süreyle) eklendi ve daha sonra 6 ay boyunca 1x567.7 mg/gün ile devam etmesi planlandı. Bu tedavi başladıktan bir kaç gün sonra hasta parestezilerin kalmadığını, gece 7-8 saat kesintisiz uyuyabildiğini bildirdi, eşi UPBH'lerinin devam ettiğini bildirmesine karşın hasta bunların farkında değildi. 3 ay sonraki kontrolünde hala hiç bir şikayeti yoktu ve laboratuvar bulguları normale dönmüştü ama UPBH devam ediyordu.

Olgu-2: 43 yaşında bayan hasta bacaklarında

karıncalanma hissi, atmalar ve uykusuzluk yakınmasıyla baş vurdu. Şikayetleri 10 yıldır mevcuttu ve hareketle azalmaktaydı. Daha önce amitriptilin, fluoksetin, klomipramin hidroklorür ve opipramol kullanmış ancak yakınmaları geçmemişti. Nörolojik muayenesi ve ENMG'si normaldi. RLS+UPBH tanısı konan hastaya 125 mg/gün L-Dopa+12.5 mg/gün karbidopa ve 10 mg/gün baklofen başlandı. Laboratuvar tetkiklerinde SDBK yüksek ve ferritin alt sınırdaki bulundu (Tablo 2). Demir eksikliği anemisi tanısı konan hastaya ferro glikokol sülfat 2x567.7 mg/gün başlandı. 1 ay sonraki kontrolde hasta asemptomatikti ve 7-8 saat kesintisiz uyuyabiliyordu.

Olgu-3: 25 yaşında bayan hasta bacaklarda yanma hissi, huzursuzluk ve hareket ettirme ihtiyacı yakınması ile baş vurdu. Şikayetleri geceleri yattığında oluyor ve uykuya dalmasını 2-3 saat geciktiriyordu. Nörolojik muayenesi ve ENMG'si normaldi. RLS tanısı konan hastaya laboratuvar tetkikleri sonuçlanana dek herhangi bir tedavi başlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde Hb, Ht, MCHC, serum Fe, TS ve ferritin düşük, SDBK yüksek bulundu. Demir eksikliği anemisi tanısı konan hastaya ferro glikokol sülfat 2x567.7 mg/gün başlandı. Bir ay sonraki kontrolde hasta asemptomatikti.

Tartışma:

RLS ilk kez 1685'te Thomas Willis tarafından tarif edilmiş ama sendroma adını koyan ve ilk kez bir seri hasta üzerinde özelliklerini tam olarak tanımlayan 1945'te Ekbom olmuştur (11). Ekbom aynı zamanda RLS hastalarının %25'inde demir eksikliği olduğunu bildiren ilk kişidir (10, 11).

Demir santral sinir sisteminde kullanımı olan bir maddedir. BOS'ta Fe 0.4 mmol/l'den azdır ve serum demir düzeyinin gösterdiği diüurnal dalgalanmaları göstermez (2). Ferritin de BOS'ta bulunan bir maddedir (1). Santral sinir sistemindeki demir homeostazının en doğru göstergelerinin BOS demir ve ferritin düzeyleri olması düşüncesi bize mantıklı görünmektedir ama bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. RLS ve akatizi konusunda yapılmış çeşitli çalışmalarda serum Fe ve ferritin düzeyleri kullanılmıştır (2, 3, 9, 10, 12). Serum Fe düzeyi vücuttaki Fe durumunu değerlendirmede sınırlı bir yere sahiptir çünkü Fe transportunu etkileyen pek çok klinik durum vardır (12). Transferrine bağlı Fe ise transit halde olan Fe'dir, dokulardaki fonksiyonel Fe düzeyinin güvenilir bir göstergesi değildir (2). Öte yandan ferritin vücuttaki Fe depolarının bir göstergesidir, serum Fe düzeyi düşmeye başlamadan ferritin azalmaya başlar (preanemik durum) ve günümüzde Fe eksikliğinin en önemli endikatörü

sayılmaktadır (12). Olgu 1 ve 3'te hem Fe eksikliği anemisinin diğer laboratuvar bulguları (Hb, Ht, MCHC, serum Fe ve TS düşüklüğü, SDBK artışı) hem de ferritin düşüklüğü varken Olgu 2'de sadece SDBK artışı ve ferritin düşüklüğü şeklinde preanemik durum mevcuttu.

Fe santral sinir sisteminde μ opiat ve dopamin D₂ reseptörlerinin içinde yer alan bir maddedir (2, 8, 10-12) ve dopamin biosentezi için gereklidir (7). Fe eksikliği durumunda bu reseptörlerde reverzibl hipofonksiyon ortaya çıkmaktadır (2, 3, 5, 7, 11, 12). RLS etyopatogenezindeki hipotezlerden biri olan diensefalospinal dopaminerjik nörotransmisyon bozukluğu D₂ reseptörlerinin hipofonksiyonu ve dopamin biosentezinin azalmasıyla açıklanabilir, RLS hastalarının BOS'ında dopamin ve homovanillik asit düzeylerinin artmış olması, dopaminerjik ajanlara klinik cevap alınması, dopamin reseptör blokerlerinin semptomları arttırması, yaşla birlikte striatal D₂ bağlanma bölgelerinin azalması sonucu RLS semptomlarının daha sık ve daha şiddetli görülmesi bu hipotezi destekler (4, 5, 7, 11, 12). Öte yandan dopamin agonisti kullanan hastalarda rebound fenomeninin görülmesi bu tedavinin RLS'daki spesifik defekti etkilemediğinin bir kanıtıdır (6). Zaten eğer ana problem D₂ reseptörünün Fe eksikliğine bağlı hipofonksiyonu ve dopamin biosentezinin gene Fe eksikliği nedeniyle azalması ise dopamin agonistleri bu sekonder probleme yönelik ilaçlar olmakta, asıl problem olan Fe eksikliği devam etmektedir. Bu durum bazı hastalarda zaman içinde dopamin agonistlerine verilen cevabın giderek azalmasını veya değişmesini (14) açıklayabilir. Nitekim bazı hastalarda Fe replasmanı yapıldıktan sonra diğer tedavileri kesmek mümkün olabilmektedir (12). Bu tartışma tedavide opiatların etkinliği ve kullanımı için de geçerlidir.

Öte yandan RLS'lu hastaların büyük bir kısmında tam kan sayımı ve serumda Fe eksikliği anemisinin göstergeleri yoktur (10, 11) ama bu durum BOS'taki Fe ve ferritin düzeyleri hakkında bir fikir veremeyebilir, BOS Fe homeostazı bozulmuş ama periferik kandaki Fe homeostazı normal olabilir. Nitekim serum değerleri normal olan hastaların da Fe tedavisine cevap vermeleri (5) bu nokta ile ilişkili olabilir.

RLS'da pek çok ilaç (L-dopa, bromokriptin, klonazepam, selegilin, kodein, morfin, oksikodon, metadon, triazolam, diazepam, alprazolam, nitrazepam, trisiklik antidepresanlar, propranolol, baklofen, klonidin, karbamazepin, triptofan, orfenadrin sitrat, vit.E, Vit.C, magnezyum ve demir) kullanılmıştır (1, 5, 7, 8, 11). Ne var ki bu ilaçların etkinlikleri çoğu zaman anekdotaldır (7). Bu ilaçlar arasında sadece L-

dopa, bromokriptin, oksikodon, karbamazepin, klonidin ve klonazepamın çift-kör, randomize, kontrollü çalışmalarla plaseboya üstün oldukları gösterilmiş (7, 8, 11) ama bunları birbiriyle karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır (11). Yan etkilerinin az olması nedeniyle ilk sırada önerilen ilaç L-dopadır (7, 11). Olgu 1 L-dopa+karbidopa ve baklofen tedavisine çok az cevap vermiş, Olgu 3 ise sadece Fe replasman tedavisi almıştır, her iki hasta da Fe replasmanı başlandıktan sonra günler içinde asemptomatik hale gelmiştir. Olgu 2'de L-dopa+karbidopa, baklofen ve Fe replasman tedavisinin aynı anda başlanması nedeniyle hangi ilaçtan yararlandığını kesin olarak söylemek mümkün değildir.

Hastalarımızda Fe replasmanına aldığımız dramatik cevap sonucu ve etyopatogeneizde Fe'in rolü ve buna bağlı olarak tedavi ile ilişkili yukarıdaki tartışma ışığında, RLS tanısı konan hastalarda öncelikle ferritin düzeyi bakılarak Fe eksikliği aranmasını ve eğer aşikar veya preanemik Fe eksikliği saptanırsa önce Fe replasman tedavisi yapılarak cevabın gözlenmesini, ancak bundan sonra diğer ilaçların denemesini önermekteyiz. RLS hastalarında BOS'ta Fe ve ferritin düzeylerini saptayan bir çalışmanın yapılması gerektiğini de düşünüyoruz.

Kaynaklar:

- 1- Adams R.D., Victor M., Ropper A.H.: Principles of Neurology, 6. Edition. New York, McGraw-Hill Comp., 1997, p. 16.
- 2- Barnes T.R., Halstead S.M., Little P.W.: Relationship between iron status and chronic akathisia in an in-patient population with chronic schizophrenia. Br J Psychiatry, 1992; 161: 791-6.
- 3- Barton A., Bowie J., Ebmeier K.: Low plasma iron status and akathisia. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1990; 53: 671-4.
- 4- Brodeur C., Montplaisir J., Godbout R., Marinier R.: Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa. Neurology, 1988; 38: 1845-8.
- 5- Feigen A.: Restless legs syndrome. JAMA, 1995; 274 (15): 1191-2.
- 6- Guilleminault C., Cetel M., Philip P.: Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. Neurology, 1993; 43: 445.
- 7- Kaplan B., Mason N.A.: Levodopa in restless legs syndrome. Ann Pharmacotherapy, 1992; 26: 214-6.
- 8- Krueger B.R.: Restless legs syndrome and periodic movements of sleep. Mayo Clin Proc, 1990; 65: 999-1006.
- 9- Nemes Z.C., Rotrosen J., Angrist B., Peselow E., Schoentag R.: Serum iron levels and akathisia. Biol Psychiatry, 1991; 29: 411-3.
- 10- O'Keefe S.T., Gavin K., Lavan J.N.: Iron status and restless legs syndrome in the elderly. Age and Aging, 1994; 23: 200-3.
- 11- O'Keefe S.T., Noel J., Lavan J.N.: Restless legs syndrome in the elderly. Postgrad Med J, 1993; 69: 701-3.
- 12- O'Keefe S.T.: Restless legs syndrome. Arch Intern Med, 1996; 156: 243-8.
- 13- Pelletier G., Lorrain D., Montplaisir J.: Sensory and motor components of the restless legs syndrome. Neurology, 1992; 42: 1663-6.
- 14- von Scheele C., Kempf V.: Long-term effect of dopaminergic drugs in restless legs, a 2-year follow-up. Arch Neurol, 1990; 47: 1223-4.
- 15- Walters A.S., Picchetti D., Hening W., Lazzarini A.: Arch Neurol, 1990; 47: 1219-20.