

Demir Eksikliğinin Gözden Kaçan Klinik Prezantasyonu; Huzursuz Bacak Sendromu

Overlooked Clinical Presentation of Iron Deficiency; Restless Leg Syndrome

Serhat Sayin¹, Fatoş Dilan Atilla²

¹Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

²Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Öz

Huzursuz bacak sendromu (HBS) bacaklarda hareket etme dürtüsü ile kendini gösteren, şikayetlerin istirahatte arttığı, bacaklarda rahatsızlık veren duyular ile karakterize uyku ilişkili bir hastalık olarak tanımlanmış nörolojik duyu-motor bir bozukluktur. Hastalığın primer (idiyopatik) HBS ve sekonder (semptomatik) HBS olmak üzere iki formu vardır. İdiyopatik form genetik ve kaynağı bilinmeyen etiyolojik nedenleri içerirken, sekonder formun çok çeşitli sebepleri olabilir. Sekonder HBS'nin etiyolojik sebepleri değerlendirildiğinde %43' ünün anemi ile birlikte veya anemi olmaksızın sistemik demir eksikliği ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu yazıda; son 2 yılda 8 kez tam kan bağışında bulunan ve ferritin düşüklüğüne atfedilen sekonder HBS' lu bir olgumuzu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği, Huzursuz Bacak Sendromu, Uyku Bozukluğu

Abstract

Restless legs syndrome (RLS) is a common sleep related neurological sensory-motor disorder which is characterized by uncomfortable and unpleasant sensations in the legs worsening of complaints during periods of rest that manifests as an irresistible urge to move the body to relieve the uncomfortable sensations. The RLS includes two groups in general: primary (idiopathic) RLS and secondary RLS. While the idiopathic group includes unknown genetics and etiological causes, the secondary group may have a variety of etiological causes. When the etiological causes of secondary RLS were evaluated, it was found that 43% were associated with systemic iron deficiency with or without anemia. In this text; we presented a secondary RLS attributed to low ferritin level in a case who had donated whole blood 8 times in the last 2 years.

Keywords: Iron Deficiency, Restless Legs Syndrome, Sleep Disorder

Yazışma Adresi / Correspondence:

Serhat Sayin

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Aksaray

e-posta: drserhat_sa@hotmail.com

Geliş Tarihi: 18.04.2019

Kabul Tarihi: 17.07.2019

Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS) bacaklarda hareket etme dürtüsü ve rahatsızlık veren duyular ile karakterize nörolojik duyu-motor bir bozukluktur.¹ Kişi istirahat sırasında güçlü bir şekilde bacaklarını veya diğer ekstremitelerini hareket ettirme dürtüsü deneyimler. Bu huzursuzluk verici hisler hareketle geçici olarak hafifler ve akşamları kötüleşen, uyku sonrası hafifleyen güçlü bir sirkadiyen ritme sahiptir.² HBS sıklığı genel popülasyonda %3-15 arasında değişmektedir.³ Hastalığın primer (idiyopatik) HBS ve sekonder (semptomatik) HBS olmak üzere iki formu vardır. Primer form genetik ve kaynağı bilinmeyen etiyolojik nedenleri içerir. Primer HBS' de aile hikayesi %50 pozitifdir ve aile hikayesi pozitif olan hastalarda çok sayıda değişik

genetik anormallikler tanımlanmıştır. Sekonder formun çok çeşitli nedenleri olabilir. Demir eksikliği, terminal dönem böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, polinöropati, gebelik ve ilaçlar bu nedenlerin başında gelir. İlaçlardan; antiemetikler, antipsikotikler, antihistaminikler, bazı antiepileptikler, ayrıca trisiklik antidepresan, serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi antidepresanlar HBS'ye sebep olabilir ya da var olan semptomları alevlendirebilir.

HBS' nin ilk modern tanımını 1945 yılında yapan İsveçli nörolog Karl Ekblom aynı zamanda demir düzeyi ile hastalık arasındaki ilişkiyi de ilk tanımlayan kişi olmuştur.⁴ Hastalığın patofizyolojisi tam olarak açıklık kazanamasa da hiperadrenerjik duruma yol açan merkezi sinir sistemindeki dopaminin lokal olarak azalmasının önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Anormal demir metabolizması, dopaminerjik disfonksiyon ve merkezi opiat sistemindeki birtakım anormallikler hastalığa yol açmaktadır.⁵ Demir düzeyinin düşüklüğü veya disfonksiyonu dopaminerjik sistemi yakından etkilemektedir ve demir düzeyinin düşüklüğü HBS etiyojisinde mutlaka tetkik edilmesi gereken önemli bir faktördür.

Olgu

Otuzdört yaşında erkek hasta son 10 gündür özellikle istirahatte ve gece yattıktan sonra şiddeti artan bacaklarda gerilme, huzursuzluk ve rahatsızlık şikayetleri ile merkezimize başvurdu. Hastanın medikal geçmişinde allerjik rinit ve hava yolu duyarlılığı nedeni ile uzun süredir montelukast ve desloratadin kombinasyonu kullanımı vardı. Son iki yılda 8 kez tam kan bağıışı öyküsü olan hastanın şikayetleri son kan bağıışından sonra başlamıştı. Özellikle istirahat sırasında; otururken ve uzanırken bacakları hareket ettirme isteği ve rahatsızlık hissi tanımlayan hasta bu huzursuz hissin bacaklarını gerdirme ve hareket ettirme ile azaldığını ifade etti. Şikayetleri gün geçtikçe artan ve gece uyuma problemi yaşamaya başlayan hasta bu durum hayat kalitesini bozmaya başlayınca tıbbi yardım almak için başvurmuştu.

Fizik muayenede hiçbir patolojik bulguya rastlanmayan hastanın kilosu ve beden kitle indeksi normal aralıktaydı. Laboratuvar incelemede böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testi ve elektrolit düzeyleri normaldi. Hemogramda Hb normal aralıkta olan ancak MCV: 76 fl (79-94) saptanan hastanın kan bağıışı öyküsü de olması üzerine demir parametreleri çalışıldı. Serum demir: 40 µg/dl (30-190), total demir bağlama kapasitesi: 336 ng/ml (110-370), transferrin saturasyonu: %11 (20-50), ferritin: 8 ng/ml (30-400) saptandı. Demir eksikliği tespit edilen hastanın semptomlarının HBS'ye bağlı olabileceği düşünüldü. Uluslararası HBS Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (Tablo 1) ile değerlendirilen hastaya HBS tanısı konuldu. Hastanın aile öyküsünde HBS yoktu ve hastalık demir eksikliği ile ortaya çıktığı için sekonder HBS kabul edildi. Oral demir sülfat tedavisi kiloya uygun dozda başlanan hasta iki hafta sonraki poliklinik kontrolünde şikayetlerinin azaldığını belirtti. Tedavinin dördüncü haftasında demir parametreleri tamamen düzelen hasta şikayetlerinin tamamen ortadan kalktığını ve uyku problemlerinin de artık kalmadığını belirtti. Demir tedavisi ferritin düzeyi >100 ng/ml oluncaya kadar devam ettirildi. Hastada benzer şikayetler bir daha yaşanmadı ve düzenli poliklinik takibine alındı.

Yazımız için hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tablo 1. Huzursuz Bacak sendromu tanı kriterleri

Temel tanı kriterleri	
1.	Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlar veya kötüleşir
3.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlar
4.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşir veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar
5.	Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler.
Destekleyici klinik özellikler	
1.	Aile öyküsü
2.	Dopaminerjik tedaviye yanıt
3.	Periyodik ekstremite hareketleri (uyanık veya uyku sırasında)
4.	Beklenen gündüz uyku halinin olmaması
Klinik seyir ile ilişkili belirteçler	
a.	Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması
b.	Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizodu olması
Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler	
HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duygu durum üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.	

Uluslararası HBS Çalışma Grubu Tanı Kriterleri. Tanı; 5 temel tanı kriteri veya 4 temel tanı kriteri ile 4 destekleyici, klinik seyir ve anlamlılık belirteçleri ile konur.

Tartışma

Erişkin HBS insidansının kadınlarda erkeklerin iki katı olduğu bilinmektedir. Bunun nedeninin ise; demir eksikliğinin daha sık görülmesi ve östrojen-progesteron döngüsünün metabolik yollarda yarattığı değişiklikler olduğu söylenebilir. Demir metabolizması HBS patofizyolojisinde oldukça önemlidir. Demir ve HBS arasındaki ilişkiyi ilk vurgulayanlardan olan ve bunun üzerine çalışmalar yapan Karl Ekbon 1960 yılında ağır HBS saptanan olguların %25'inde serum demir düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir (normal aralık: erkekler için 50-170 mg/dL; kadınlar için 65-176 mg/dL; çocuklar için 50-120 mg/dL).⁶ Yine başka bir çalışmada HBS olan hastaların %43'ünde demir eksikliği saptanmıştır.⁷ HBS semptomlarının şiddeti serum ferritin seviyesi ile korele bulunmuştur (normal aralık: erkekler için 15-200 ng/mL; kadınlar için; 12-150 ng/mL, çocuklar için; 7-140 ng/mL).⁸

Tirozin hidroksilaz dopamin üretiminde hız sınırlayıcı enzimdir ve tirozinin hidroksilasyonu için kofaktör olarak demir gereklidir. Dolayısıyla demir eksikliği dopamin üretiminin indirekt olarak azalmasına neden olur.⁵ Beyindeki demirin

çoğunluğu hücre içi demir için depolama görevi gören ferritinde bulunur. Sağlıklı bireylerde beyinde bölgesel demir dağılımının homojen olmadığı ve substantia nigra, derin serebellar nükleus, korpus striatum, red nukleusta daha yoğun olduğu bildirilmiştir. HBS’de dopamin metabolizmasının ana merkezi olan bazal ganglionlarda demirin azalmış olduğu otopsi çalışmalarında gösterilmiştir.⁹

Klinik deneyimler şiddetli huzursuz bacak sendromun çoğunlukla bir kez başladığında yaşam boyu tedavi gerektiren kronik ilerleyici bir hastalık olduğunu göstermektedir. Dirençli vakalarda dopaminerjik ajanlar ve pregabalin, gabapentin gibi $\alpha 2\delta$ agonistler kullanılabilir. Klinik seyirde varyasyonlar (atak ve remisyon dönemleri) özellikle genç erişkinlerde yaygındır.¹⁰ Sunulan olguda her ne kadar demir tedavisi klinik regresyon ve sonrasında tam remisyon elde edilse de genç erişkin olması ve şiddetli HBS semptomları ile başvurusu nedeni ile takibe alınmıştır.

Demir düşüklüğüne aneminin eşlik etmesi ve anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk, saç dökülmesi, konsantrasyon bozukluğu, solukluk gibi şikayetlerin olması durumunda bu düşüklük genellikle gözden kaçmamakta ve tedavi edilmektedir. Ancak aneminin eşlik etmediği durumlarda demir parametreleri genellikle istenmez ve demir düşüklüğüne bağlı birçok semptom herhangi bir nedene bağlanamaz. Demir düşüklüğüne sekonder ortaya çıkan HBS ise bu durumun en trajik örneklerinden biri olup hastanın hayat kalitesini ciddi düzeyde etkiler ve doğru tanı alamayan hastalara gereksiz yere antidepresan ve bazen antipsikotik reçete edilir. HBS klinik değerlendirmede atlanmaması gereken nörolojik duyu-motor bir bozukluktur. HBS ön tanısı olan hastalarda demir parametreleri anemi olsun veya olmasın mutlaka değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 18(2): 128-47.
2. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley C, Kirsch J, Knight H. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther.* 2004; 26(6): 925-35.
3. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2137-41.
4. Ekblom KA. Restless legs. *Acta Med Scand.* 1945; 158: 1-123.
5. Guo S, Huang J, Jiang H, Han C, Li J, Xu X, Zhang G, Lin Z, Xiong N, Wang T. Restless Legs Syndrome: From Pathophysiology to Clinical Diagnosis and Management. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 171.
6. Ekblom KA. (1960). Restless legs syndrome. *Neurology.* 1960; 10: 868-73.
7. Matthews W B. Letter: iron deficiency and restless legs. *Br. Med. J.* 1976; 1(6014): 898.
8. O’Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing.* 1994; 23(3): 200-3.
9. Moon HJ, Chang Y, Lee YS, Song HJ, Chang HW, Ku J, et al. T2 relaxometry using 3.0-tesla magnetic resonance imaging of the brain in early- and late-onset restless legs syndrome. *J. Clin. Neurol.* 2014; 10(3): 197-202.
10. Allen RP, Picchetti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15(8): 860-73.