

# Huzursuz Bacak Sendromu: Olgu Sunumu

Dr. Gülis DURMUŞOĞLU (1), Dr. Levent ÖZGÖNENEL (2), Dr. Şule TÜTÜN (3)

## ÖZET

Huzursuz bacak sendromu (HBS) bulunan hastalar, özellikle alt ekstremitelerde, istirahatte artan duyuşsal ve motor semptomlardan yakınrlar. Huzursuz bacak sendromuna, uykuda periyodik ekstremitte hareket bozukluğu (UPEH) denen bir uyku bozukluğu da sıklıkla eşlik eder. Hastalarda zamanla uyku bozukluğuna bağlı dikkat eksikliği, konsantrasyon bozukluğu gibi şikayetler ortaya çıkar. Levodopa/dopa dekarboksilaz inhibitörü ve dopamin agonistleri gibi dopaminerjik ajanlar HBS ve UPEH tedavisinde önerilmektedir. Bu vaka sunumunun amacı, HBS ve UPEH epidemiyolojisi, patofizyolojisi, klinik semptomatolojisi ve tanısına dikkat çekmek ve tedavi stratejilerini belirtmektir.

**Anahtar kelimeler:** Huzursuz bacak sendromu, Uykuda periodik ekstremitte hareketleri

## SUMMARY

*Restless leg syndrome: A case report*

Patients with restless legs syndrome (RLS) suffer from sensory and motor symptoms evoked in the limbs at rest. Symptoms increase in the evening and during the night. The circadian rhythm and the presence of involuntary periodic limb movement in sleep (PLMS) which are frequently associated with arousals probably cause the leading symptom of sleep disturbances in RLS. Dopaminergic agents such as levodopa/dopa decarboxylase inhibitor (DDI) and dopamin agonists are considered the treatment of choice for RLS and PLMS. The purpose of this case report is to overview the epidemiology, pathophysiology, clinical symptomatology and diagnosis of RLS and PLMS and to focus on the treatment strategies in both disorders.

**Key words:** Restless leg syndrome, Periodic Limb Movement Disorder Syndrome

## GİRİŞ

Huzursuz bacak sendromu(HBS), genellikle istirahat sırasında, özellikle bacaklarda rahatsızlık verici motor ve duyuşsal semptomlarla karakterize nörolojik bir bozukluktur. Hastalar yakınmalarını yanma, uyuşma, ağrı, bıçak saplanması, böcek yürümesi gibi çeşitli şekillerde tarifleyebilirler. Bu semptomlar genellikle dizler ve ayak bilekleri arası bölgede olur, nadiren ayaklar, kalçalar ve üst ekstremitede de görülebilir. Semptomlar genellikle akşamları ve gecenin ilk saatlerinde oluşur, zamanla uyku bozukluğu ve buna bağlı sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu gibi şikayetler ortaya çıkar. Hastalar genellikle bu aşamada doktora başvururlar. (1)

Uluslararası HBS Çalışma Grubu, hastalığın diagnostik kriterlerini tariflemiştir. Buna göre,

- 1.Paresteziler ve ekstremitteyi hareket ettirme ihtiyacı
  - 2.Motor rahatsızlık
  - 3.Semptomların gece artışı
  - 4.Semptomların istirahatle artışı, aktiviteyle azalması
- HBS tanısı koydurur.

Bu kriterlere ek olarak uyku bozuklukları, istemsiz noktumsal ekstremitte hareketleri, progresif klinik gidiş ve pozitif aile hikayesi de bulunabilir. (2)

HBS, % 80 oranında idiopatiktir ve bu hastalarda genellikle otozomal dominant geçiş söz konusudur. Sekonder sebepler arasında ise, demir, magnezyum, kalsiyum, folat eksiklikleri, böbrek yetmezliği, üremi, diabetes mellitus, hipotiroidizm, hipertiroidizm, parkinson hastalığı, romatoid artrit, fibromiyalji sendromu, kronik venöz yetmezlik ile çeşitli ilaçlar ve bazı nörolojik bozukluklar sayılabilir. HBS'ye sebep olduğu bilinen ilaçlar trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, spesifik serotonin reseptör inhibitörleri, nöroleptikler, droperidol, haloperidol, feni-

toin, lityumdur. HBS 'nin periferik nöropatilerle de ilişkili olduğunu ve periferik sinir lezyonlarının HBS için tetikleyici olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Periferik nöropatiler dışında, radikülopatiler, miyelopatiler, multipl skleroz ve sirengomiyeli HBS 'ye sebep olan diğer nörolojik bozukluklardır. (1)

## OLGU

55 yaşında bayan hasta polikliniğimize son altı aydır istirahatte olan, özellikle geceleri artan bacaklarında uyuşukluk ve kramp şikayetiyle başvurdu. Hasta semptomlarını böcek yürümesi şeklinde tarifliyordu ve bacaklarının ön yüzünde hissettiğini, dizlerinin üzerinde semptom olmadığını söylüyordu. Semptomların, bacaklarını hareket ettirdiğinde bir miktar azaldığını belirtiyordu. Bunlara ek olarak, uykusuzluğa bağlı konsantrasyon eksikliğinden şikayetçiydi. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında, iki yıl önce menapozu girdiği öğrenildi, herhangi bir ek hastalığı ve geçirilmiş operasyon hikayesi bulunmuyordu. Yirmi paketyıl sigara öyküsü olan hastanın soygeçmişinde önemli bir özellik yoktu. Hastanın sistemik muayenesinde pretibial ödem, ikter, siyanoz, lenfadenomegali saptanmadı. Tiroid normal palpe edildi. Solunum sisteminde her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, dinlemekle bilateral bronkoveziküler solunum sesleri duyuluyordu. Dolaşım sistemi muayene si doğaldı. Karaciğer perküsyonunda beşinci interkostal aralıkta submatite, altıncı interkostal aralıkta matite alınıyordu. Hepatosplenomegali saptanmadı. Traube alanı açık, asit yoktu. Genitoüriner sistem muayenesinde böbrekler palpe edilemedi, suprapubik hassasiyet yoktu. Lokomotor sistem muayenesinde, diz fleksiyonu sağda ağrısız 1 IS, solda ağrısız 120 derecedeydi, her iki dizde krepitasyon mevcuttu, ısı artışı ve hidrops yoktu. Lomber fleksiyon ağrılı ancak açıktı, özel testler negatif olarak değerlendirildi. Hastanın periferik nabızları her iki ekstremitede de alınıyordu. Nörolojik muayenede, hastanın lomber spondilozu olmasına rağmen radikülopati düşündürecek muayene bulgusu yoktu. Parestezi belli bir dermatoma bulunmuyordu. Motor zaaf saptanmadı. Refleksleri normoaktif, patolojik refleks yoktu. Laboratuvar testlerinde Hb: 10,8, Hct:33, MCV:80, MCH:25, Demir:44 (50-150), Ferritin:20 (13-150), Demir bağlama kapasitesi:320 (70-380), Ca:9,3, Mg:2,39, Glukoz:87, Üre:20, Kreatinin:0,7, Ürik asit:3,2, AST:13, ALT:19, ALP:63, LDH:113, CK:45 olarak saptandı. TSH ve tiroid hormon düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastanın her iki diz eklemleri ve lomber vertebra anteroposterior ve lateral grafilerinde dejeneratif değişiklikler mevcuttu. Hastanın bilateral alt ekstremitelerde arteriel ve venöz doppler ultrasonogra-

fi incelemesi normal sınırlarda saptandı. Hastanın şikayetleri, bulguları ve demir eksikliği anemisi saptanması, huzursuz bacak sendromunu desteklemekteydi. Altı ay süreyle günde bir tablet oral demir preparatı ile 100 mg levodopa ve 25 mg benserazid kombine preparatı tedavisi planlanan hastanın bir ay ve üç ay sonraki kontrollerinde uyuşukluk ve kramp şikayetlerinin tamamen kaybolduğu görüldü.

## TARTIŞMA

HBS, kadınlarda iki kat daha fazla görülür. Semptomlar her yaşta ortaya çıkabilir ancak orta-ileri yaşta daha sık görülür. Birçok bayan hastada semptomlar ilk kez gebelikte, özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkıp doğumdan 2-4 hafta sonra genellikle kaybolur.

HBS tanısını koymada hikaye çok önemlidir. Hikayede şikayetlerin sıklığı, süresi, gün içinde oluşup oluşmadığı, uyku bozukluğu olup olmadığı, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve aile hikayesi sorgulanmalıdır. HBS tanısı için diagnostik bir test yoktur. Sekonder sebepleri ekarte etmek için hemogram, BUN, kreatinin, ürik asit, elektrolitler, kan şekeri, tiroid hormonları düzeylerinden faydalanılabilir.

İdiopatik HBS' de ek bir nörolojik bozukluk olmadıkça nörolojik muayene normaldir.

Eğer polinöropati veya radikülopati düşünülüyorsa sinir ileti çalışmaları ve polisomnografik tetkiklerden faydalanılmalıdır. Polisomnografik tetkik endikasyonları, huzursuz bacak sendromu tanısı şüpheli olan hastalar, polinöropati ve radikülopati düşünülen hastalar, HBS tanısı konmuş olup tedaviye cevapsız hastalar ve obstüktif uyku apnesinden şüphelenilen hastalar olarak sayılabilir. (3)

HBS 'nin yanında, sağlıklı kişilerde de görülebilen ve % 80-90 oranında HBS 'ye eşlik eden bir diğer uyku bozukluğu sebebi Uykuda Periyodik Ekstremit Hareketleri (UPEH)' dir. Uyku bozuklukları klasifikasyonuna göre UPEH, bir uyku siklusu süresince 0,5-5 sn süren, aralarında 5-90 sn süre bulunan en az dört hareket olarak tanımlanmıştır. Buradaki hareketler genellikle nonREM'in hafif dönemlerinde ortaya çıkan istemsiz hareketlerdir. Genellikle Babinski refleksine benzer biçimde baş parmak ekstansiyonu, diğer parmakların fleksiyonu şeklinde olur. Daha ileri durumlarda kalça, diz, ayak bileğinde üçlü fleksiyon refleks biçiminde ortaya çıkar ve genellikle bilateraldir. UPEH' de kesin tanı polisomnografik olarak konur. Bu bozukluk, tek başına olabileceği gibi, narkolepsi, obstrüktif uyku apnesi gibi uyku bozukluklarıyla birlikte olabilir; multipl skleroz, radikülopatiler, spinal kord kesisi, üremi gibi durumlarda ve nöroloptik

ve antidepresan kullanımından sonra görülebilir.(I)

HBS ve UPEH'in patofizyolojisi hakkındaki bilgiler yetersizdir ancak dopaminerjik ajanlarla başarılı tedavi, her iki bozuklukta da olayın dopaminerjik sistemle ilgili olduğunu düşündürür. HBS 'li hastalarda, SPECT ve PET gibi görüntüleme yöntemleriyle yapılan incelemelerde, striatal dopamin-2 reseptöründe azalma ve postsinaptik striatal dopaminerjik disfonksiyon gözlenmiştir. Ayrıca yine PET'le putamen ve kaudat nükleusta presinaptik DOPA düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi demir, levodopayı dopamine çeviren tirozinhidrosilaz enziminin kofaktörüdür. Demir eksikliğinde HBS'nin sık görülmesi, dopamin düzeylerindeki azalmaya bağlanır. Yapılan çalışmalarda, HBS'li hastalarda beyin omurilik sıvısında düşük ferritin ve yüksek transferin düzeyleri saptanmıştır. Bu durum da beyinde depo demirin azalmasına ve serebral demir kullanımında disfonksiyona bağlanmıştır. Yeni bir çalışmada, beş hastada, MR görüntüleme ile putamen ve substansia nigra demir konsantrasyonunun kontrollere göre az olduğu saptanmıştır. (4)

HBS ve UPEH'de tedavi farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak ayrılabilir.

Nonfarmakolojik tedavide hastaya uykudan önce ağır yememesi, uyku saatlerinin düzenli olması, sakin ortamda uyuması, akşamları ağır aktiviteler yapmaması ve sigara, kafein ve alkolü azaltması hatta kesmesi gerektiği anlatılır. Bazı hastalar sıcak-soğuk banyolardan ve elektrik stimülasyonundan fayda görebilir. Bunların yanında sekonder sebepler araştırılır ve tedavi edilir. Altta yatan en sık neden demir eksikliğidir. Bu hastalarda demir tedavisiyle semptomların dramatik şekilde düzeldiği görülür. Magnezyum yetersizliği olanlarda ve orta düzeyde HBS ve UPEH'de magnezyum desteği faydalı bulunmuştur. Çinko, B1, B12, E ve C vitaminleriyle ilgili çalışmalar yetersiz düzeydedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek transplantasyonu komplet remisyon sağlayabilir. Bir vaka sunumunda, spinal kitle lezyonu olan UPEH'li bir hastada dekomresyon sonrası rahatlama bildirilmiştir.

Farmakolojik tedavi ise spesifik diagnostik kriterleri karşılayan ve sekonder sebepler dışlanan hastalara uygulanır. Tedavi, hastalığın ve subjektif şikayetlerin ciddiyetine ve hastanın tedavi isteğine göre düzenlenir.

Farmakolojik tedavide öncelikle dopaminerjik ajanlar tercih edilir. Önerilen tedavi, levodopa ve bir dopa dekarboksilaz inhibitörünün (DDI: karbidopa, benserazid) birlikte kullanımınıdır. 25-400/50-100 mg levodopa/DDI dozlarının HBS 'nin tüm kardinal semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir. İlaç alımından bir saat sonra subjektif şikayetler azalır, uyku kalitesi artar, bu durum polisomnografik tekniklerle de gösterilebilir. Levodopa-

nın plazma yarı ömrü ile uyumlu olarak, ilacın etkisi sabaha karşı azalır. Bazı hastalarda HBS semptomları gündüz saatlerine kayabilir, daha yoğunlaşabilir ve diğer vücut parçalarını da kapsayabilir. Bu duruma augmentasyon (çoğalma) etkisi denir. Dolayısıyla bu hastalara multipl ve yüksek doz levodopa uygulaması gerekir. Yüksek doz levodopa alan hastalarda augmentasyon daha sık görülebileceğinden maksimum doz olan 400 mg aşılmamalıdır. Gerekirse, farklı farmakolojik ajanlara geçilebilir. Parkinson hastalarında kullanılabilen tüm dopamin agonistleri HBS'li hastalarda denenmiştir. Yarılma ömrü 3-8 saat olan bromokriptin, HBS'de ilk kullanılan dopamin agonisti olmuş, 7,5 mg dozlarında HBS semptomlarında subjektif olarak yarar sağladığı ve UPEH sayısını azalttığı görülmüştür. Ancak yarı ömrü 7-16 saat olan pergolidle 28 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 0,5 mg pergolidin HBS semptomlarını ve UPEH sayısını azalttığı, total uyku süresini artırdığı görülmüştür. Levodopaya bağlı augmentasyon gelişen hastalarda 0,4 mg (0,1-1,25 mg) pergolidin gündüz semptomlarını tamamen düzelttiği görülmüştür. Çok merkezli kontrollü bir çalışmada pergolidin minimum bir yıllık stabil etkisi gösterilmiş, augmentasyon ve benzeri olaya rastlanmamıştır. Dopaminerjik yan etkiler olan hipotansiyon, bulantı, nazal tıkanıklık pergolidle daha sık görülebilir. Bu yüzden ilaca 0,05 mg dozla başlanıp doz yavaşça artırılmalı ve tedavinin başlangıcında günde 3 kez 10-20 mg domperidon, pergolidin yanına eklenmelidir. Ciddi HBS 'li olgularda ve levodopaya bağlı augmentasyon gelişmiş olgularda kabergolinin de faydalı etkileri gösterilmiştir. Kabergolin, 65 saatin üzerinde bir yarı ömüre sahiptir. Bu nedenle, ciddi olarak etkilenmiş hastalarda bile gün boyunca HBS semptomlarında belirgin düzelme görülür. Doz 0,5-2 mg arasında değişir, bazı hastalarda 4-5 mg dozlara çıkmak gerekebilir. Tedaviye 0,5 mg ile başlanıp haftada bir 0,5 mg artırılmalıdır.

Bugün, dopaminerjik ajanlara yanıt vermeyen hastalarda opioidlerin kullanılması önerilmektedir. İki çift kör çalışmaya göre her gece iki veya üç kez verilen 5 mg oksikodonun HBS semptomlarını ve uyku bozukluklarını azalttığı gösterilmiştir. Geceleri bir kez verilen prooksimfenin 300 mg'a kadar dozlarında HBS semptomlarını ve motor aktiviteyi azalttığı ancak UPEH sayısını belirgin olarak azaltmadığı görülmüştür. Tramadolle 12 hastada yapılan bir çalışmada 7 hastada 50-150 mg tramadol etkili bulunmuştur.

Bunların yanında, ergot agonistleri olan lisurid ve alfa dihidroergokriptinle yapılan çalışmalar sürmektedir ve şu ana kadar yapılmış olan araştırmalarda etkili bulunmuşlardır. Günde 300 mg amantadinin serebral dopamin metabolizmasını etkileyerek HBS' de etkili olduğu gösterilmiştir. Subkutan apomorfın infüzyonlarının da ciddi

HBS 'li olgularda etkili olabileceği düşünülmektedir. Halen karbamazepin, valproik asit, gabapentin ve benzodiazepinlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. (5)

Gebeler ve çocuklarda HBS tedavisi dikkat gerektirir ve bu hastalar için kanıta dayalı tedavi seçenekleri yoktur. Gebelere farmakolojik tedavi uygulanmamalı, doğumdan sonra semptomların düzeleceği anlatılmalıdır. Bazı olgularda demir ve magnezyum desteği faydalı olabilir. Çocuklarda levodopa ve pergolidin yararlı etkileri gösterilmiştir ancak uzun süreli gözlem ve kontrollü çalışmalar yetersizdir.

## KAYNAKLAR

- 1- **Karin Stiasny, Wolfgang Hermann Oertel.** Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Medicine Reviews* 2002; 6 (4): 253-265
- 2- **Wlaters 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- **Montplaisir J, Boucher S, Poirier G.** Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov. Disord.* 1997; 12 (1): 61-65
- 4- **Trenkwalder C, Stiasny K.** L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome. A double-blind crossover trial. *Sleep* 1995; 18 (8): 681-688
- 5- **Hening W, Allen R, Earley C.** The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review.* *Sleep* 1999; 22 (7): 970-998