

Spleniumda Geçici Lezyonla Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati

Mild Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Lesion in The Splenium

Zerrin YILDIRIM^{1,2}, Sibel MUMCU TİMER³, Didem ÇELİK⁴, Fazilet KARADEMİR², Nilüfer KALE²

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Kandıra Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

⁴Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Spleniumda Geçici Lezyonla Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium "MERS") hafif merkezi sinir sistemi semptomları ve korpus kallosumun spleniumunda geçici lezyonla ortaya çıkan klinikoradyolojik bir sendromdur. Esas olarak çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla, son olarak da Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilişkili bulunmuştur.

Bu makalede ilki kabakulak enfeksiyonu, ikincisi aseptik menenjit, üçüncüsü Marchiafava-Bignami hastalığı ve dördüncüsü de COVID-19 ile ilişkili atipik pnömoni tanısına sahip dört MERS vakası sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Altıncı sinir felci, COVID-19, kabakulak, kafa içi hipertansiyonu, Marchiafava-Bignami hastalığı, papil ödemi, spleniumda geçici lezyonla birlikte hafif ensefalit/ensefalopati

ABSTRACT

Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium (MERS) is a clinico-radiological syndrome with mild central nervous system symptoms and a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. It is mainly associated with a number of viral and bacterial infections, including Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In this paper, we report four MERS patients. One had a mumps infection,

the second had aseptic meningitis, the third had Marchiafava-Bignami disease, and the fourth had atypical pneumonia associated with COVID-19 infection.

Keywords: Abducens nerve palsy, COVID-19, intracranial hypertension, Marchiafava-Bignami disease, mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, mumps, papilledema

Cite this article as: Yıldırım Z, Mumcu Timer S, Çelik D, Karademir F, Kale N. Spleniumda Geçici Lezyonla Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati. Arch Neuropsychiatry 2023;60:90–96.

GİRİŞ

Spleniumda Geçici Lezyonla Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium "MERS") ilk kez Tada ve ark. tarafından tanımlandı (1). Daha sonra Garcia-Monco ve ark. geçici splenial lezyon sendromu terimini önerdiler (2). Bu iki terim de sendromun klinik ve radyolojik tanımlarıdır. Splenial lezyonun nöropatolojik temelini anlaşılmaya sendrom için yeni bir terim önerildi: korpus kallosumun sitotoksik lezyonları (cytotoxic lesions of the corpus callosums "CLOCCs") (3). Günümüzde bu terimler aşağı yukarı birbirinin yerine kullanılmaktadır. CLOCCs her zaman geri dönüşlü olmadığından ve her zaman hafif ensefalopatiye yol açmadığından bu metinde klinik antite için MERS, lezyon örüntüsü için CLOCCs terimlerini kullanmayı tercih ediyoruz.

CLOCCs T2-ağırlıklı (T2), FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) ve diffüzyon-ağırlıklı (diffusion-weighted images "DWI") görüntülerde yüksek sinyal intensitesi ve diffüzyon kısıtlılığı gösterirken T1-ağırlıklı görüntülerde kontrast tutulumu göstermezler. Orta hatta ve görece simetrik olma eğilimindedirler (3).

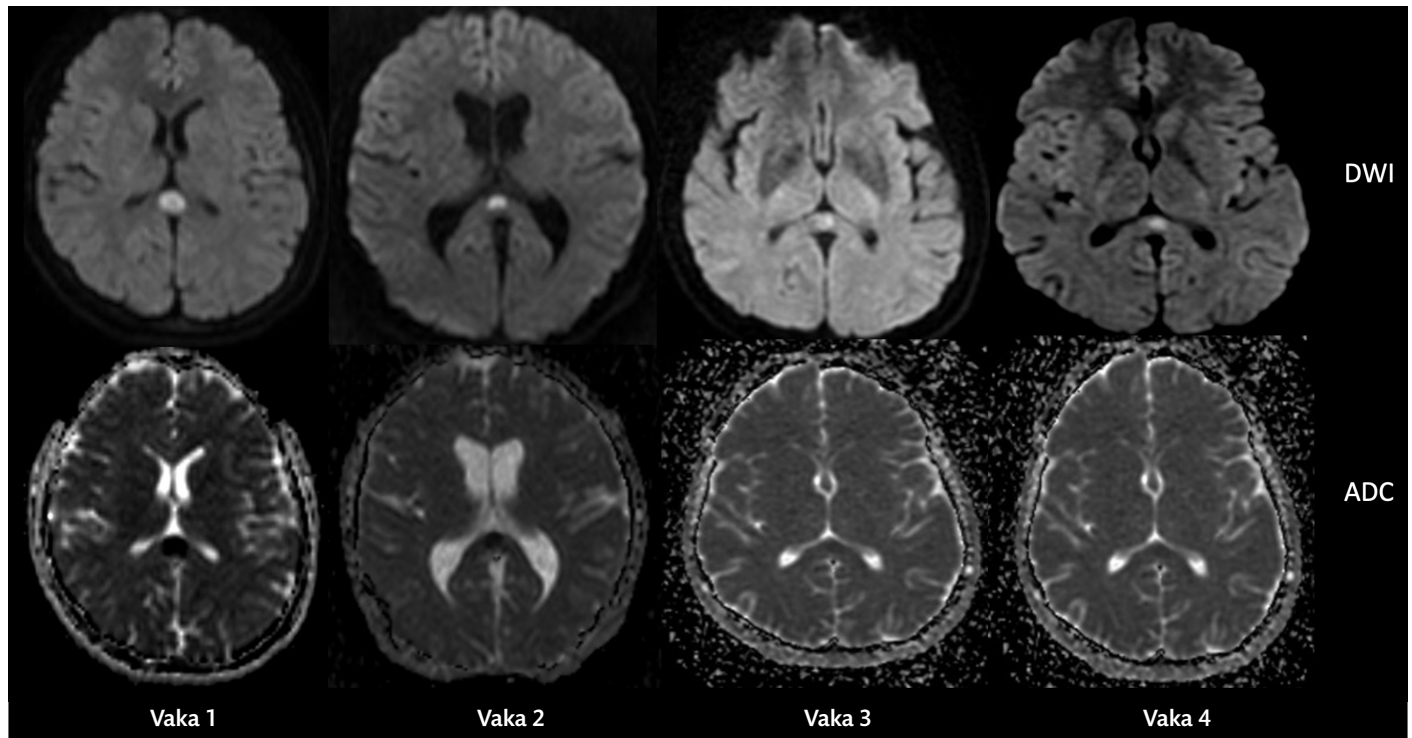
CLOCCs ilaç tedavisi, malignensiler, enfeksiyonlar (adenovirus, aseptik menenjit ya da ensefalit, Epstein-Barr virus, *Escherichia coli*, herpes,

Öne Çıkan Noktalar

- MERS nadir görülen ve çeşitli etiyojilere sahip klinikoradyolojik bir tanıdır.
- SARS-CoV-2 MERS/CLOCCs'a neden olabilir.
- MERS altıncı kranial sinir paralizisiyle tezahür edebilir.
- Kabakulak enfeksiyonu erişkinlerde dahi MERS'e neden olabilir.

influenza virus A, influenza, *Legionella*, malarya, kızamık, *Mikoplazma*, kabakulak, rotavirus, *Salmonella*, *Stafilokoklar*, *Streptokoklar*, kene kaynaklı ensefalit, varisella-zoster virus), subaraknoid kanama, metabolik hastalıklar, kafa travması ve son zamanlarda Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilişkilendirilmiş sekonder lezyonlardır (3–6).

Bu makalede MERS tanılı dört vakanın klinik ve radyolojik özelliklerini literatür derlemesi eşliğinde sunmaktayız.



Şekil 1. Hastaların manyetik rezonans görüntülemeleri (ADC: apparent diffusion coefficient görüntüleme; DWI: diffüzyon ağırlıklı görüntüleme).

YÖNTEM

Bu makaleye Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden iki vaka (Vaka 1 ve 2) ve Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden iki vaka (Vaka 3 ve 4) dâhil edildi. Bütün katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

BULGULAR

Vaka 1

Yirmi altı yaşında, daha önceden sağlıklı olan kadın hasta akut apati ve anlama güçlüğü ile hastaneye başvurdu. Dört gün önce ateş, halsizlik ve kas ağrılarının başladığı ve ardından yüzünün sağ tarafında şişlik geliştiği öğrenildi. Başvurusu sırasındaki nörolojik muayenesinde apati ve dikkat eksikliği belirgindi, zaman oryantasyonu bozulmuştu ve sol taraflı hemihipoestezi mevcuttu. Sağ parotis bezinde şişlik dikkat çekiyordu.

Rutin laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, ferritin, folat, vitamin B12 düzeyi, hepatit belirteçleri, sifiliz belirteçleri, anti-HIV antikor, akciğer grafisi ve elektrokardiyografinin dâhil olduğu) hafif lökopeni ve trombositopeni dışında normaldi.

DWI ve T2 sekanslarda korpus kallosum (corpus callosum "CC" spleniumunda diffüzyon kısıtlılığı gösteren hiperintens oval lezyon izlendi (Şekil 1). Anormal kontrast tutulumu yoktu. İskemik inme paneli (serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG)-anjyografi, transtorasik ekokardiyografi, vaskülit ve trombofilik işaretleyicileri) ve elektroensefalografi (EEG) incelemeleri normaldi.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normaldi. Beyin omurilik sıvısı ve plazma viral ve bakteriyel panel (BOS aerobik ve anaerobik kültür, BOS Herpes simplex virus (HSV) tip 1 ve tip 2 ve *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction "PCR"), plazma Varisella zoster virus, Sitomegalovirus, *Borrelia*, ve *Brucella* IgM ve IgG antikorları) normaldi.

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) tekniği ile iki kere değerlendirilen kabakulak virusu IgM antikorları pozitif olarak sonuçlandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları on gün sonra geriledi. Hasta başvurusunun 12. gününde tam düzelmeye taburcu edildi.

Vaka 2

On altı yaşında, daha önceden sağlıklı kadın hasta on gündür baş ağrısı ve çift görme yakınmasıyla hastaneye yatırıldı. Nörolojik muayenesinde bilateral abduzens sinir paralizisi ve bilateral evre III papil ödemi saptandı.

Rutin laboratuvar incelemeleri normaldi. DWI ve T2 sekanslarda CC spleniumunda diffüzyon kısıtlılığı gösteren ve anormal kontrast tutulumu olmayan hiperintens oval lezyon izlendi (Şekil 1). Beyin omurilik sıvısı incelemesinde artmış BOS açılış basıncı (470 mmH₂O), %90'ı monosit olmak üzere yüksek beyaz küre (white blood cell "WBC") sayısı (242/mm³), artmış protein düzeyi (95 mg/dl) ve azalmış glukoz (kan glukozunun %26,8'i) saptandı. Beyin omurilik sıvısı Na⁺, K⁺ ve Cl⁻ düzeyleri normaldi. Beyin omurilik sıvısı ve plazma viral ve bakteriyel panel, iskemik inme paneli ve EEG normaldi.

Hastaya asetazolamid (1500 mg/gün), asiklovir (1500 mg/gün) ve seftriakson 2x2 g IV tedavisi başlandı.

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları dokuz gün sonra geriledi.

Takiplerde hastanın diplopi ve papil ödemi düzeldi. İki kere tekrarlanan lomber ponksiyonda açılış basıncı ve WBC sayısı düşmüştü.

Hasta başvurusunun 25. gününde tam düzelmeye taburcu edildi.

Vaka 3

Elli sekiz yaşında kadın hasta acil birimine üç gündür bulantı, kusma ve sanrılar nedeniyle getirildi. Tıbbi özgeçmişinde obezite tedavisi için üç kez intragastrik balon cerrahisi mevcuttu. Sonuncusu başvurusundan yedi gün önce yapılmıştı. Nörolojik muayenesinde dikkat eksikliği ve perseverasyonlar mevcuttu. Rutin laboratuvar incelemeleri hipopotasemi (2,7 mmol/L) dışında normaldi. DWI ve FLAIR sekanslarda CC

spleniumunda diffüzyon kısıtlılığı gösteren hiperintens oval lezyon izlendi (Şekil 1). Lezyon T2 görüntülerde izointensi ve anormal kontrast tutulumu göstermiyordu. İskemik inme paneli ve EEG incelemeleri normaldi.

Hastaya intravenöz K⁺, metoklopramid, intravenöz sıvı replasmanı, vitamin desteği, günde iki kez 0,5 mg haloperidol, günde 2 kez 2,5 mg olanzapin tedavisi başlandı. Hastanın ailesi lomber ponksiyon yapılmasını kabul etmedi. 14 gün sonra hastanın şikâyetleri tamamen geriledi, antipsikotik tedavi durduruldu ve MRG ve laboratuvar bulguları düzeldi. Hastaya nonalkolik Marchiafava-Bignami hastalığı (Marchiafava-Bignami Disease "MBD") tanısı koyuldu.

Vaka 4

On yedi yaşında kadın hasta yedi gündür ilaca dirençli baş ağrısı, halsizlik, iştah kaybı ve kuru öksürük nedeniyle hastaneye yatırıldı. 45 gün önce ebeveynleri üst solunum yolu semptomlarıyla COVID-19 tanısı almıştı ve kendisi de asemptomatik olduğu halde *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) testiyle COVID-19 tanısı almıştı. İki hafta karantına kaldıktan sonra yapılan nazofarengeal sürüntü RT-PCR testi negatifti.

Başvurusunda nörolojik muayenesi normaldi.

Rutin laboratuvar incelemeleri artmış CRP (35 mg/dL), lökositoz (16,000/mm³), hafif hiponatremi (130 mEq/L) ve hipokalsemi (7 mg/dL) dışında normaldi. Akciğer grafisinde bilateral minimal retiküler infiltrasyon gözlemlendi.

DWI ve FLAIR sekanslarda CC spleniumunda diffüzyon kısıtlılığı gösteren hiperintens oval lezyon izlendi. Anormal kontrast tutulumu yoktu (Şekil 1).

Beyin omurilik sıvısı incelemesi normaldi. BOS'ta *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) PCR testi yapılamadı.

Beyin omurilik sıvısı ve plazma viral ve bakteriyel panel, iskemik inme paneli ve EEG normaldi.

Hastaya Ca⁺⁺ ve Na⁺ replasmanı, seftriakson (80 mg/kg/gün) ve azitromisin (2×600 mg/gün) tedavisi başlandı.

Nazofarengeal sürüntü RT-PCR tekrarlandı ve negatif olarak sonuçlandı. Tedavinin 14. gününde hastanın şikâyeti yoktu ve görüntüleme ve biyokimyasal bulguları tamamen düzeldi.

TARTIŞMA

Bu makalede her biri farklı bir etiolojiden kaynaklanan dört MERS vakası sunduk. Hastaların nöroradyolojik ve klinik bulguları 9-14 günde düzeldi.

MERS ilk kez Tada ve ark. (2004) tarafından tanımlandı ve adlandırıldı (1). Onların serisi nöbetler veya bilinç bulanıklığıyla prezente olan 15 hastadan oluşuyordu. Beyin omurilik sıvısı pleositozu saptadıkları altı hasta için ensefalit terimini, pleositoz saptanmayan diğer hastalar için ise ensefalopati terimini kullandılar. Daha sonraki vaka raporları ve çalışmalar ise çeşitli etiolojiler gösterdi. Viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar, epilepsi, ilaçlar, anti-epileptik ilaçların geri çekilmesi, malignensiler, serebrovasküler hastalıklar, travma ve kabakulak aşısı şimdiye kadar MERS ile ilişkilendirildi (3,7,8). Etiyolojilerin detaylı bir listesi Tablo 1'de gösterilmektedir.

Splenium lezyonlarının ayırıcı tanısı iskemik enfarkt, akut dissemine ensefalomyelit, multipl skleroz, lenfoma, glioblastoma multiforme, posterior reversibl ensefalopati sendromu, diffüz aksonal hasar, hidrosefali ve ekstrapontin miyelinolizisi içermektedir (1,3,8).

Bu alternatif tanımlar hastalarımızda klinik ve radyolojik olarak, esas olarak da ilk tanımlamada bildirildiği şekliyle her iki açıdan da tam iyileşme gözlenmesiyle, dışlandı (1).

Kabakulak aşısı sonrası MERS başlıca Japonya'da bildirilmiştir (9,10) ve ayrıca kabakulak enfeksiyonuna bağlı MERS ikisinde BOS pleositozu saptanan üç çocukta bildirilmiştir (1). Üçüncü vakada ise BOS asellüler saptanmıştır (11). Zhang ve ark., akut kabakulak virusu enfeksiyonuna bağlı 34 yaşında bir kadın hasta bildirdiler (8). Bu hastada BOS'ta ılımlı pleositoz mevcuttu. İlk hastamızda ise BOS aseptikti. Bildiğimiz kadarıyla hastamız kabakulak enfeksiyonuna bağlı MERS ile literatürdeki ikinci erişkin vakadır.

Tablo 1. MERS/CLOCCs etiyojisi (bkznz. Starkey et al., 2017 (3) ve Tetsuka, 2019 (7) derlemeleri)

Enfeksiyonlar
İnfluenza, rotavirus, kızamık, adenovirus, insan parvovirusu B19, sitomegalovirus, varisella-zoster, rubella, insan herpesvirusu-6, insan herpesvirusu-7, insan immün yetmezlik virusu, kabakulak, parainfluenza, enterovirus, Epstein-Barr virus, SARS-CoV-2, aseptik menenjit ya da ensefalit, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , malarya, dengue humması, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Stafilokoklar</i> , <i>Streptokoklar</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> ,
İlaçlar
Antiepileptik ilaçlar (karbamazepin, fenitoin, valproat, ve lamotrijin) ve antiepileptik ilaç geri çekilmesi, siklosporin, 5-fluorouracil, sisplatin, karboplatin, glufosinate ammonium, metil bromide, kortikosteroidler, intravenöz immunoglobulin, metronidazol, tetrasiklin, semptomimetik stimulan içeren diyet ilaçları, nöroleptik malign sendrom
Malignensiler
Lenfositik lösemi, özefagus kanseri, glioblastom, spinal meningeal melanositom
Metabolik ve toksik
Hipoglisemi, hipernatremi, hiponatremi, Marchiafava-Bignami hastalığı, akut böbrek yetmezliği, hemolitik-üremik sendrom, hepatik ensefalopati, hiperammonemi, tiroid fırtınası, Wernicke ensefalopatisi, vitamin B12 eksikliği, ekstrapontin ve santral pontin miyelinolizis, malnutrisyon, Wilson hastalığı, alkolizm, karbonmonoksit zehirlenmesi
Serebrovasküler hastalıklar
Subaraknoid hemoraji, iskemik inme
Travmatik ve diffüz aksonal hasar
Diğer
Kabakulak aşısı, Kawasaki hastalığı, sistemik lupus eritematozus, otoimmün ensefalit, otoimmün tiroid hastalığı, radyasyon terapisi, preeklampsi, anoreksia nervosa, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, epilepsi, migren statusu, yüksek irtifa hastalığı, geçici global amnezi

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Splenial lezyonlar birçok etiolojisiyle ilişkili olduklarından klinik tezahürleri de alta yatan hastalığa bağlıdır. Ateş, baş ağrısı, nöbet, deliryum, kusma, diare, kognitif bozulma, bilinç bozukluğu, davranış değişiklikleri, dizatri, somnolans, ataksi, papil ödem, görme bozuklukları, ense sertliği, motor bozukluklar literatürde bildirilmiş klinik tezahürlerdir (1,2,7,8,12).

Baş ağrısı ve bilinç bozukluğu erişkinlerde MERS'in en sık nörolojik tezahürleri olarak bildirilmiştir (12). İkinci hastamız diplopi ile atipik bir sunuma sahiptir.

Kafa içi basınç artışı (intracranial hypertension "ICH") da biri mikoplazma enfeksiyonu, biri HSV enfeksiyonu ve biri de ikinci hastamızda olduğu gibi bilinmeyen viral etiolojisiyle sahip üç hastada bildirilmiştir (8,13). Bu üç hastada her ne kadar ortak olarak ICH bulunsada da altıncı kranial sinir paralizisi bildirilmemiştir.

CLOCCs'un kesin patofizyolojik mekanizması bilinmemekle birlikte, CC ve özellikle spleniumdaki nöron ve glianın yüksek yoğunlukta sitokin, glutamat ve aquaporin 4 (AQP4) reseptörlerine sahip olmaları nedeniyle CC spleniumunun sitokinopatiye karşı dayanıksız olduğu öne sürülmüştür (7). Enflamasyon enflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar ve ortaya çıkan sitokinopati kaskadı hücre dışı glutamat seviyelerinin artmasına neden olur. Aşırı uyarılmış glutamat hücre dışı sıvının ve Na⁺un astrositlere ve nöronlara girmesine ve sonuçta sitotoksik ödemeye yol açar (3,7). Başka bir potansiyel mekanizma ise sitotoksik ödemin bir türü olan intramiyelik ödemdir ve CC spleniumu lezyonlarının geri dönüşü karakterini açıklayabilir (7).

Marchiafava-Bignami hastalığı ilk kez İtalyan kırmızı şarap içen kişilerde tanımlanmış nadir bir hastalıktır. Her ne kadar kronik alkolizmle ilişkilendirilmiş olsa da non-alkolik vakalar da bildirilmiştir (14). Bachar ve ark. bizim vakamıza oldukça benzer şekilde gastrik by-pass cerrahisi sonrasında non-alkolik MBD tanısı alan ve 10 günlük tedaviyle klinik ve radyolojik bulguları düzelen bir vaka bildirmişlerdir (15). Marchiafava-Bignami hastalığının iki alt tipi mevcuttur (16). Tip A tüm CC'yi içeren ağır bir klinik sunumla karakterize iken tip B daha ılımlı bir klinik sunum ve fokal kallosal lezyonlarla karakterizedir. Hastamızın klinik ve radyolojik bulguları tip B MBD ile uyumludur.

Bir hastamızda da görüldüğü gibi MERS hastalarında hiponatremi sık bildirilmiştir (1).

SARS-CoV-2 ile ilişkili CLOCCs ya da MERS artan şekilde bildirilmektedir (4-6). SARS-CoV-2 nörotropizm, enflamatuvar durumda sitokinopati, hipoksik hasar, hiperkoagülabilitateye bağlı iskemi gibi çeşitli mekanizmalarla nörolojik hasara yol açabilir (17). Siracusa ve ark. nörolojik tutulumun COVID-19 sırasında santral sinir sisteminin (SSS) direkt invazyonuyla, çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom sırasında ya da COVID-19 iyileşmesinden sonra post-enfeksiyöz immünaracılı bir mekanizmayla ortaya çıkabileceğini belirtmiştir. COVID-19'un hiperenflamatuvar fazı sırasında sitokinopatiye bağlı kan-beyin bariyeri hasarı CC sitotoksik ödeminden sorumlu tutulmaktadır (18).

COVID-19 esnasında CC lezyonlarının sıklığı %4-100 arasında değişen oranlarda ortalama %48 olarak bildirilmiştir (19). COVID-19 hastalarında CC spleniumunda geçici lezyonların haricinde iskemi, hemoraji, akut nekrotizan ensefalopati ya da ADEM lezyonları da bildirilmiştir (18,20-26). Beyin omurilik sıvısında artmış sitokin düzeylerinin CLOCCs da dâhil olmak üzere COVID-19'da nörolojik komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Tablo 2 COVID-19 ile ilişkili CLOCCs/MERS vakalarını özetlemektedir (Tablo 2).

Uzunhan ve ark. CLOCCs'a sahip 41 çocuğu değerlendirmişlerdir. Hastaların %61'inde CLOCCs enfeksiyonla ilişkili iken, bunların da %8'i COVID-19 ile ilişkili bulunmuştur (28).

COVID-19 hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında izole ya da ak maddede diffüz lezyonlarla beraber CC tutulumu bildirilmiştir. Bir çalışmada COVID-19 tanılı çocuklarda en sık kranial MRG bulgusunun geçici splenial lezyon olduğu (29), 64 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise bir hastada CLOCCs bulunduğu (30), 37 hastayla yapılan başka bir çalışmada ise iki hastada CLOCCs bulunduğu bildirilmiştir (31). Chougar ve ark.'nın COVID-19 tanılı 73 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %4,1'inde (n=3) CC spleniumunda diffüzyon kısıtlılığı görülmüş ve bunlardan ikisi iskemik olarak yorumlanmıştır (22). La Rovere ve ark. ise 1695 COVID-19 hastasını değerlendirmiş ve ak maddede diffüz lezyonlar ile CC genu ya da spleniumunda lezyonları olan ve ağır ensefalopatiye sahip beş hasta bildirmişlerdir (32). Başka bir çalışmada COVID-19 tanılı 185 hastadan birinde CLOCCs bildirilmiştir (33). Sriwastava ve ark. COVID-19 ile ilişkili SSS enflamatuvar hastalıklarını derlemiş ve 40 hastadan %37'sinde transvers miyelit, %25'inde ADEM, %15'inde akut hemorajik nekrotizan ensefalit/akut hemorajik lökoensefalit ve %23'ünde CLOCCs/MERS saptamıştır (25). Abdel-mannan ve ark. COVID-19 pediatrik multisistem enflamatuvar sendromuna sahip 27 çocuğu değerlendirmiş ve hastaların dördünde nörolojik semptomlarla birlikte beyin görüntülemesinde izole olarak ya da sentrum semiovale tutulumuyla birlikte splenium lezyonu bildirmişlerdir (34). Scullen ve ark.'nın 27 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise bir hastada CC'yi de içeren COVID-19 ilişkili akut nekrotizan ensefalopati bildirilmiştir (35).

Korpus kallosum spleniumunun COVID-19'a bağlı iskemik lezyonları hiperkoagülabilitateye ikincil olarak gelişir. Sparr ve ark. CC spleniumunun iskemik enfarktıyla dört hasta bildirmişlerdir. Her ne kadar CC spleniumunun izole enfarktı nadir olsa da bu hastaların ikisinde lezyon CC spleniumuna izoledir (36).

COVID-19 sırasında CC lezyonlarına spinal kord lezyonu (37), diffüz lökoensefalopati ve mikrokanama (26), çoğul mikrohemoraji alanları (17), subaraknoid kanama (20), derin serebral ak madde lezyonlarının (38) eşlik ettiği vaka bildirimleri de mevcuttur.

SARS-CoV-2 mRNA aşısından sonra gelişen CLOCCs da bildirilmiştir (39).

Hiponatremi MERS hastalarında sıklıkla bildirilmiştir (40,41) ve MERS hastalarının sodyum düzeyleri ılımlı üst solunum yolu enfeksiyonu, diğer ensefalopati türleri ya da febril nöbetlere sahip hastalara göre daha düşük saptanmıştır (41).

Enflamasyon sırasında artmış interlökin-6 (IL-6) ve diğer proenflamatuvar sitokin düzeylerinin hipotalamus ve hipofiz bezini uyarak vasopressin salınımı aracılığıyla hiponatremiye neden olabileceği iddia edilmiştir. Sonuç olarak hipotonik hiponatremi meydana gelir ve CC spleniumu aksonlarının sıkı paketli olması nedeniyle ödem geliştirmeye daha yatkın olduğu öne sürülmüştür (40).

IL-6 ayrıca COVID-19 ilişkili enflamatuvar durumda rol oynayan önemli bir sitokindir ve COVID-19 hastalarında düşük sodyum düzeyi IL-6 ile ters orantılıdır (42,43).

Vaka 4'ün semptomları asemptomatik COVID-19'dan 45 gün sonra ortaya çıkmış olduğundan bu hastada CLOCCs ile COVID-19'u kolayca ilişkilendiremeyiz. COVID-19 ile ilişkili enflamatuvar durumun ve artan IL-6 düzeylerinin hiponatremiye neden olabileceğini ve Vaka 4'te hem hiponatreminin hem de atipik pnömoninin MERS patofizyolojisine katkıda bulunmuş olabileceğini varsayıyoruz.

Sonuç olarak MERS erişkinlerde nadir görülen ve çeşitli etiolojik nedenlere sahip klinik ve radyolojik bir tanıdır. Bu çalışma az sayıda hastayı içermesine rağmen, bu durumun patofizyolojisinin ve neden sadece CC spleniumunu içerdiğinin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Tablo 2. COVID-19 ilişkili MERS/CLOCCs vakaları

Yaş, cinsiyet	Başlangıç merkezi sinir sistemi bulguları	Solunum/enfeksiyon semptomları	COVID-19 Tanısı	Referans
75y, E	Serebellar ataksi ve dezoryantasyon	Ateş ve hipoksemi	NP RT-PCR (+)	Hayashi, 2020 (44)
10y, E	Görsel hallusinasyonlar, ajitasyon ve dezoryantasyon	Ateş, dispne, diare, raş	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG (+)	Bektas, 2021 (45)
11y, K	Kişilik değişikliği, ajitasyon	Ateş, dispne, raş	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG (+)	Bektas, 2021 (45)
60y, E	Aralıklı bilinç bozukluğu	Öksürük, baş ağrısı	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgM ve IgG (+)	El Aoud, 2020 (46)
47y, E	Konfüzyon	Febril kuru öksürük ve baş ağrısı	NP RT-PCR (+)	Chauffier, 2020 (47)
33y, K	Sanrılar, disfori	NA	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgM (+)	Sen, 2021 (48)
73y, E	Bilinç değişikliği	Solunum sıkıntısı ve ateş	NP RT-PCR (+)	Agarwal, 2020 (20)
69y, E	Akut başlangıçlı ensefalopati	Ateş	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgA ve IgG (+)	Kakadia, 2020 (49)
8y, E	Baş ağrısı, menenjizm, konfüzyon, ajitasyon, kas güçsüzlüğü	Ateş, raş, karın ağrısı, kusma, dolaşım şoku	NP RT-PCR (+)	Abdel-Mannan, 2020 (34)
15y, K	Baş ağrısı, konfüzyon, kas güçsüzlüğü	Ateş, dispne, raş, kusma, dolaşım şoku	NP RT-PCR (+)	Abdel-Mannan, 2020 (34)
40y, E	Paresteziler, hafif baş ağrısı, görme bulanıklığı	Grip benzeri semptomlar	NP RT-PCR (+)	De Oliveira, 2020 (50)
12y, E	Baş ağrısı, letarji	Ateş, karın ağrısı, diare, kusma, konjonktivit, şok	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgG (+)	Gaur, 2020 (38)
9y, E	Letarji, ataksi, dizartri	Ateş	NP RT-PCR (-) Bronko-alveolar lavaj PCR (+)	Gaur, 2020 (38)
40 s, K	Bilinç bozukluğu ve ekstremitte perezisi	NA	NA	Klironomos, 2020 (33)
55y, E	Baş ağrısı, sersemlik, bilinç bozukluğu	Ateş	NP RT-PCR (+)	Forestier, 2020 (5)
49y, E	Akut ensefalopati	NA	NP RT-PCR (+)	Edjlali, 2020 (4)
51y, E	Akut ensefalopati	NA	NP RT-PCR (+)	Edjlali, 2020 (4)
13y, K	Sersemlik, yürümede dengesizlik, hallusinasyonlar, ajitasyon	Ateş, kusma, diare, öksürük	NP RT-PCR (+)	Lin, 2020 (51)
34y, E	Ensefalopati, kornea ve gag reflekslerinin yokluğu, multifokal miyoklonus, ağrılı uyardan kaçınmanın yokluğu	Ateş, nefes darlığı, öksürük	NP RT-PCR (+) anti-SARS-CoV-2 S1 IgM (+)	Benameur, 2020 (27)
11y, E	Hallusinasyon	Bilateral konjonktival hiperemi ve ateş	NP RT-PCR (-) anti-SARS-CoV-2 IgG (+)	Celebi, 2021 (52)
26y, E	Akut konfüzyon	Kuru öksürük	NP RT-PCR (-)	Moreau, 2020 (6)
22y, E	Baş ağrısı	Ateş	RT-PCR (-)	Youn, 2021 (39)
23y, E	İşitsel hallusinasyonlar, baş ağrısı, dezoryantasyon ve gecikmiş verbal yanıtlar	Ateş, halsizlik, sersemlik, kusma	NP RT-PCR (+)	Elkhaled, 2020 (53)
45y, E	Baş ağrısı	Miyalji, ateş	NP RT-PCR (+)	Micci, 2021 (54)
42y, E	Baş ağrısı ve güçsüzlük	Ateş, öksürük, bulantı, kusma	NP RT-PCR (-) toraks BT ile tanı	Gursoy, 2021 (55)
58y, E	Güçsüzlük, presenkop	Halsizlik, öksürük	NP RT-PCR (+)	Gursoy, 2021 (55)

BT: bilgisayarlı tomografi; E: erkek; K: kadın; NP: nazofarengeal; RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Hasta Onamı: Bütün katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Author Contributions: Fikir- ZY, NK, SMT; Tasarım- ZY, DÇ, SMT, FK ; Denetleme- NK, ZY; Kaynaklar- (-); Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ZY, SMT, DÇ, FK; Analiz ve/veya Yorum- ZY, SMT, DÇ; Literatür Taraması- ZY, SMT; Yazıyı Yazan- ZY, SMT; Eleştirel İnceleme- ZY, SMT, DÇ, FK, NK.

Çıkar Çatışması: The authors declared that there is no conflict of interest.

Finansal Destek: Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854–1858. [Crossref]
- Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, Martinez A, Ruiz L, Cabrera A, et al. Reversible splenial lesion syndrome (RESLES): what's in a name? *J Neuroimaging* 2011;21: e1–14. [Crossref]
- Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, Moritani T. Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum That Show Restricted Diffusion: Mechanisms, Causes, and Manifestations. *Radiographics* 2017;37:562–576. [Crossref]
- Edjlali M, Le Gal A, Louvet M, Matt M, Leveque C, Diffre C, et al. Teaching NeuroImages: Cytotoxic lesions of the corpus callosum in encephalopathic patients with COVID-19. *Neurology* 2020;95:1021–1022. [Crossref]
- Forestier G, de Beaurepaire I, Bornet G, Boulouis G. Cytotoxic lesion of the corpus callosum as presenting neuroradiological manifestation of COVID-2019 infection. *J Neurol* 2021;268:1595–1597. [Crossref]
- Moreau A, Ego A, Vanderghyest F, Taccone FS, Sadeghi N, Montesinos I, et al. Cytotoxic lesions of the corpus callosum (CLOCCs) associated with SARS-CoV-2 infection. *J Neurol* 2021;268:1592–1594. [Crossref]
- Tetsuka S. Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. *Brain Behav* 2019;9:e01440. [Crossref]
- Zhang S, Ma Y, Feng J. Clinico-radiological spectrum of reversible splenial lesion syndrome (RESLES) in adults: a retrospective study of a rare entity. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e512. [Crossref]
- Hara M, Mizuochi T, Kawano G, Koike T, Shibuya I, Ohya T, et al. A case of clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *Brain Dev* 2011;33:842–844. [Crossref]
- Takanashi J, Shiihara T, Hasegawa T, Takayanagi M, Hara M, Okumura A, et al. Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *J Neurol Sci* 2015;349:226–228. [Crossref]
- Kimura KFT, Ishii W, Imai Y, Tanabe S, Kuwabara R, Fujita Y, et al. Mumps-virus-associated clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Int J Clin Pediatr* 2012;1:124–128. [Crossref]
- Yuan J, Yang S, Wang S, Qin W, Yang L, Hu W. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) in adults—a case report and literature review. *BMC Neurol* 2017;17:103. [Crossref]
- Degirmenci E, Degirmenci T, Cetin EN, Kiroglu Y. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) in a patient presenting with papilledema. *Acta Neurol Belg* 2015;115:153–155. [Crossref]
- Chen XWY, Wang Y, Tong D, Zhu B. Alcoholic and Non-Alcoholic Marchiafava-Bignami Disease: A Comparative Study. *Neurosci Med* 2016;7:99–105. [Crossref]
- Bachar M, Fatakhov E, Banerjee C, Todnem N. Rapidly Resolving Nonalcoholic Marchiafava-Bignami Disease in the Setting of Malnourishment After Gastric Bypass Surgery. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018;6:2324709618784318. [Crossref]
- Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinicoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol* 2004;251:1050–1059. [Crossref]
- Rasmussen C, Niculescu I, Patel S, Krishnan A. COVID-19 and Involvement of the Corpus Callosum: Potential Effect of the Cytokine Storm? *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:1625–1628. [Crossref]
- Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr* 2021;47:123. [Crossref]
- Najt P, Richards HL, Fortune DG. Brain imaging in patients with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health* 2021;16:100290. [Crossref]
- Agarwal N, Martini R, Pedrotti G, Della Sala SW. Unusual lesion in the splenium of the corpus callosum and coronavirus infectious disease-19. *BJR Case Rep* 2020;6:20200068. [Crossref]
- Azevedo ZMA, Camacho KG, Caixeta D, Lima-Setta F, Salles T, Goes FV, et al. Children's Multisystem inflammatory syndrome with myopathy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2021;54:e0865–e2020. [Crossref]
- Chougar L, Shor N, Weiss N, Galanaud D, Leclercq D, Mathon B, et al. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations. *Radiology* 2020;297:E313–E323. [Crossref]
- Conklin J, Frosch MP, Mukerji SS, Rapalino O, Maher MD, Schaefer PW, et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *J Neurol Sci* 2021;421:117308. [Crossref]
- Sawlani V, Scotton S, Nader K, Jen JP, Patel M, Gokani K, et al. COVID-19-related intracranial imaging findings: a large single-centre experience. *Clin Radiol* 2021;76:108–116. [Crossref]
- Sriwastava S, Tandon M, Podury S, Prasad A, Wen S, Guthrie G, et al. COVID-19 and neuroinflammation: a literature review of relevant neuroimaging and CSF markers in central nervous system inflammatory disorders from SARS-COV2. *J Neurol* 2021. [Crossref]
- Tristan-Samaniego DP, Chiquete E, Trevino-Frenk I, Rubalcava-Ortega J, Higuera-Calleja JA, Romero-Sanchez G, et al. COVID-19-related diffuse posthypoxic leukoencephalopathy and microbleeds masqueraded as acute necrotizing encephalopathy. *Int J Neurosci* 2020:1–6. [Crossref]
- Benamer K, Agarwal A, Auld SC, Butters MP, Webster AS, Ozturk T, et al. Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:2016–2021. [Crossref]
- Aksu Uzunhan T, Maras Genc H, Kutlubay B, Kalin S, Bektas G, Yapici O, et al. Cytotoxic lesions of the corpus callosum in children: Etiology, clinical and radiological features, and prognosis. *Brain Dev* 2021;43:919–930. [Crossref]
- Palabiyik F, Akcay N, Sevketoglu E, Hatipoglu N, Sari EE, Inci E. Imaging of Multisystem Inflammatory Disease in Children (MIS-C) Associated With COVID-19. *Acad Radiol* 2021;28:1200–1208. [Crossref]
- Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterle H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology* 2020;95:e1868–e1882. [Crossref]
- Kremer S, Lersy F, de Seze J, Ferre JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology* 2020;297:E242–E251. [Crossref]
- LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol* 2021;78:536–547. [Crossref]
- Klironomos S, Tzortzakakis A, Kits A, Ohberg C, Kollia E, Ahromazdae A, et al. Nervous System Involvement in Coronavirus Disease 2019: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. *Radiology* 2020;297:E324–E334. [Crossref]
- Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol* 2020;77:1440–1445. [Crossref]
- Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont AS, Kahn L. Coronavirus 2019 (COVID-19)-Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. *World Neurosurg* 2020;141:e437–e446. [Crossref]
- Sparr SA, Bieri PL. Infarction of the Splenium of the Corpus Callosum in the Age of COVID-19: A Snapshot in Time. *Stroke* 2020;51:e223–e226. [Crossref]
- Kim JW, Abdullayev N, Neuneier J, Fink GR, Lehmann HC. Post-COVID-19 encephalomyelitis. *Neurol Res Pract* 2021;3:18. [Crossref]
- Gaur P, Dixon L, Jones B, Lyall H, Jan W. COVID-19-Associated Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:1905–1907. [Crossref]
- Youn T, Yang H. Cytotoxic Lesion of the Corpus Callosum (CLOCCs) after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *J Korean Med Sci* 2021;36:e228. [Crossref]
- Shi BC, Li J, Jiang JW, Li MX, Zhang J, Shang XL. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion secondary to encephalitis complicated by hyponatremia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17982. [Crossref]
- Takanashi J, Tada H, Maeda M, Suzuki M, Terada H, Barkovich AJ. Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* 2009;31:217–220. [Crossref]
- Akbar MR, Pranata R, Wibowo A, Irvan, Sihite TA, Martha JW. The Prognostic Value of Hyponatremia for Predicting Poor Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:666949. [Crossref]

43. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2(COVID-19)infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest* 2020;43:1137–1139. [\[Crossref\]](#)
44. Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *J Neurol Sci* 2020;415:116941. [\[Crossref\]](#)
45. Bektas G, Akcay N, Boydag K, Sevketoglu E. Reversible splenial lesion syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in two children. *Brain Dev* 2021;43:230–233. [\[Crossref\]](#)
46. El Aoud S, Sorial D, Selmaoui A, Menif I, Lazard M, Si Hocine M, Thomas L. A first case of Mild Encephalitis with Reversible Splenial Lesion (MERS) as a presenting feature of SARS-CoV-2. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:139–141. [\[Crossref\]](#)
47. Chauffier J, Poey N, Husain M, Broucker T, Khalil A, Lariven S, et al. First case of mild encephalopathy with reversible splenial lesion in SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis Now* 2021;51:99–101. [\[Crossref\]](#)
48. Sen M, Yesilkaya UH, Balcioglu YH. SARS-CoV-2-associated first episode of acute mania with psychotic features. *J Clin Neurosci* 2021;87:29–31. [\[Crossref\]](#)
49. Kakadia B, Ahmed J, Siegal T, Jovin TG, Thon JM. Mild encephalopathy with reversible splenium lesion (MERS) in a patient with COVID-19. *J Clin Neurosci* 2020;79:272–274. [\[Crossref\]](#)
50. De Oliveira FAA, De Melo TFB, Rocha-Filho PAS. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum associated with COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78:738. [\[Crossref\]](#)
51. Lin J, Lawson EC, Verma S, Peterson RB, Sidhu R. Cytotoxic Lesion of the Corpus Callosum in an Adolescent with Multisystem Inflammatory Syndrome and SARS-CoV-2 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:2017–2019. [\[Crossref\]](#)
52. Yılmaz Çelebi M, Öztürk Atasoy T, Cem E, Şahinkaya Ş, Kıymet E, Bayram N, et al. Coronavirus Disease 2019-associated Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum Diagnosis As a Result of Hallucination in a Child With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:e283–e284. [\[Crossref\]](#)
53. Elkhalel W, Ben Abid F, Akhtar N, Abukamar MR, Ibrahim WH. A 23-Year-Old Man with SARS-CoV-2 Infection Who Presented with Auditory Hallucinations and Imaging Findings of Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum (CLOCC). *Am J Case Rep* 2020;21:e928798. [\[Crossref\]](#)
54. Micci L, DesRosiers T. Too Hot to Handle: Early Temperature Management and Unique Treatment of Hyperpyrexia in SARS-CoV2 Encephalopathy. *Mil Med* 2021;usab295. [\[Crossref\]](#)
55. Gursoy G, Uzunalioglu BM, Tunc CE, Memis Z, Gocgun N, Zerdali E, et al. COVID-19 Associated Transient Cytotoxic Lesion of the Corpus Callosum: Report of Two Cases and Current Literature Review. *Med Bull Haseki* 2021;59 Suppl 1:50–53. [\[Crossref\]](#)