

COVID-19 Döneminde Merkezi Sinir Sisteminin Demiyelinizan İnflamatuar Bozuklukları: Hafif Enfeksiyöz Semptomları Olan Vakalar

Demyelinating Inflammatory Disorders of the Central Nervous System in the Era of COVID-19: Cases with Mild Infectious Symptoms

Duygu ÖZKAN YAŞARGÜN¹ , Recai TÜRKOĞLU² , Erdem TÜZÜN³ 

¹İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinir Bilim Bölümü, İstanbul, Türkiye

İnsan koronavirüslerinin ana klinik bulgusu solunum tutulumudur ve önde gelen ölüm nedeni akut solunum yetmezliğidir. Bununla birlikte, nörolojik bulgular gibi ekstrapulmoner belirtiler bildirilmiştir (1). Periferik ve merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün demiyelinizan bozukluklarına da sıklıkla koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) sırasında veya COVID-19 aşılama süreci takiben rastlanır (2). COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonların altında yatan mekanizmalar çeşitli ve çok faktörlüdür. Akut nörolojik komplikasyonlar sıklıkla enfeksiyona verilen sistemik yanıtın veya immün disfonksiyondan kaynaklanır. SARS-CoV-2, kan-beyin bariyerini geçerek veya koku alma yoluyla transmukozal invazyon yoluyla MSS'ye erişebilir ve ardından akut veya gecikmiş MSS demiyelinizasyonuna veya aksonal hasara neden olabilir (3-4). MSS sorunları, aguzi, anosmi ve ensefalopati gibi daha sık görülen belirtilerden nöropati, inme ve otoimmün demiyelinizan bozukluklara kadar değişen bir yelpazede ortaya çıkar (5). Bazı COVID-19 hastalarının, özellikle ciddi bir hastalığı olanların, akut enfeksiyon döneminde veya sonrasında (yani COVID-19 sonrası nörolojik belirtiler) MSS belirtileri gösterme olasılığı yüksektir (6). Nöromiyelit optika spektrum bozukluğu (NMOSD), multipl skleroz, akut demiyelinizan ensefalomyelit, izole optik nörit, transvers miyelit ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru ile ilişkili hastalık (MOGAD) dahil olmak üzere MSS'nin çok çeşitli otoimmün demiyelinizan bozuklukları COVID-19'da ortaya çıkabilir (7). Nadiren, çok hafif solunumsal veya sistemik COVID-19 semptomları olan hastalarda veya hatta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği ortaya çıkmadan önce demiyelinizan bozukluklar ortaya çıkabilir.

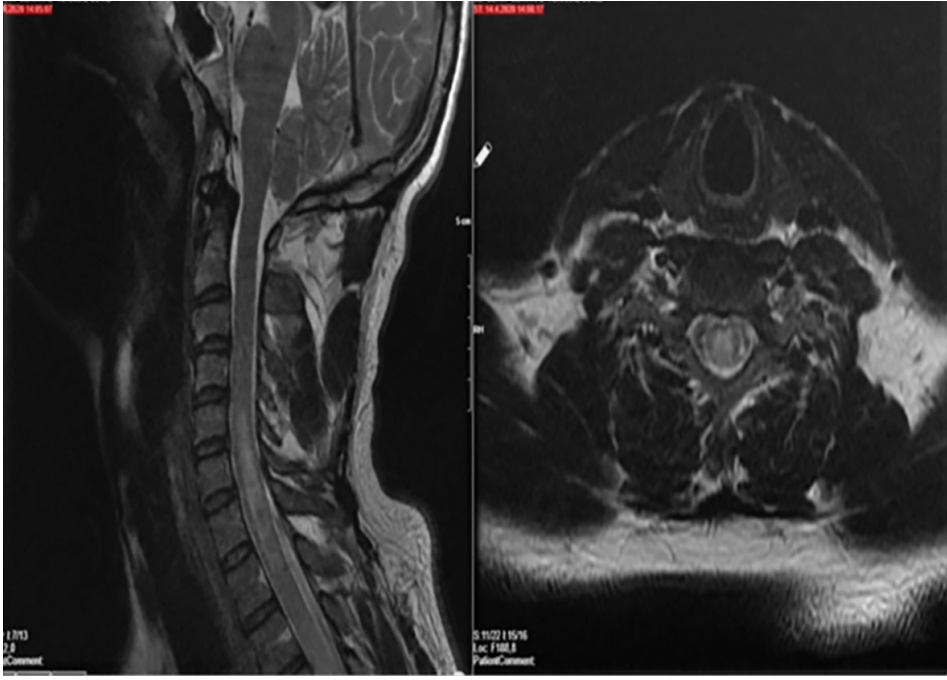
Öne Çıkan Noktalar

- MSS'nin çok çeşitli otoimmün demiyelinizan bozuklukları COVID-19'da ortaya çıkabilir.
- NMOSD; Covid-19 hastalarının nörolojik bulgularının seyrek bir kısmını oluşturur.
- COVID-19 enfeksiyonunda asemptomatik başlayan paraenfeksiyöz NMOSD vakaları nadirdir.

Örnek bir vaka olarak; 36 yaşında özgeçmişinde herhangi bir özellik olmayan erkek hasta, Mart 2020 tarihinde hastanemiz acil servisine iki gündür baş ağrısı ve baş dönmesi şikayeti ile başvurmuştu. Ateşi, hiposmisi veya hipoguzisi yoktu. Nörolojik ve sistemik muayeneleri ve kraniyal MRG'si normaldi. Pandemi döneminde SARS-CoV-2 genomunun real-time PCR ile tespiti için yapılan nazofaringeal sürüntü testi pozitif bulundu. COVID aşılı Mart 2020'de mevcut değildi.

Yatışının beşinci gününde ateş, halsizlik ve öksürük gelişti. Spiral göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde buzlu cam görünümünün saptanması nedeniyle COVID-19 pnömonisinden şüphelenildi. Aynı gün alt ekstremitelerde akut güçsüzlük ve parestezi ile birlikte idrar ve gaita inkontinans da başladı. Nörolojik muayenede hafif paraparezi (Tıbbi Araştırma Konseyi ölçeğine göre 4/5), üst ekstremitelerde normal kas kuvveti, normal derin tendon ve plantar refleksleri yoktu. Her iki alt ekstremitelerde pozisyon ve hafif dokunma duygusu bozuktu, T10 seviyesine kadar duyu kaybı vardı ve karın cildi refleksi yoktu. Hastanın bilinci açık, oryante, basit sözel komutlara uyuyordu ve ense sertliği, Kernig veya Brudzinski bulguları yoktu. Spinal MRG, servikal spinal bölgenin dorsosantral bölgesinde hafif genişleme ile üç bitişik vertebral segmentine (C5-7) uzanan 10-12 mm çapında bir T2 hiperintens lezyon ve ventrocentralde 5-6 mm çapında T2 hiperintens lezyon mevcuttu. Dorsal spinal bölgede (T9-12), Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde meninkslerde, parankimde ve bu iki spinal bölgede contrast tutan lezyon görülmedi (Şekil 1). Beyin omurilik sıvısı (BOS), bulanık ve soluk sarı görünümdeydi,

Cite this article as: Özkan Yaşargün D, Türkoğlu R, Tüzün E. COVID-19 Döneminde Merkezi Sinir Sisteminin Demiyelinizan İnflamatuar Bozuklukları: Hafif Enfeksiyöz Semptomları Olan Vakalar. Arch Neuropsychiatry 2023;60:191–193.



Şekil 1. T2 ağırlıklı bir sagittal spinal MRG kesitinde, C5-7 seviyesinde (sol panel) hiperintensite ve hafif ödem ve T2 ağırlıklı aksiyal spinal kord kesitinde T10 seviyesinde hiperintensite (sağ panel).

130 hücre/µl (%60 lenfosit, %40 nötrofil), artmış protein (57 mg/dl) ve normal glikoz (65 mg/dl) seviyeleri mevcuttu. BOS'ta oligoklonal bantlara rastlanmadı ve BOS'un Gram boyamasında mikroorganizma saptanmadı. SARS-CoV-2, herpes simpleks 1 ve 2, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis ve Listeria monocytogenes için CSF'nin bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) paneli ile BOS, kan ve idrar kültürleri negatifti. Anti-nükleer antikor, anti-fosfolipid antikorlar, otoimmün ensefalit antikorları, aquaporin-4 (Aqp-4) ve MOG antikorları için serolojik tahliller negatifti. Transvers miyelitten şüphelenilerek 7 günlük pulse steroid tedavisi başlandı.

Yatışının 8. gününde bulantı, kusma ve klorpromazine dirençli inatçı hıçkırıklar başladı, bu bulgular postrema sendromunu düşündürdü. Kas kuvveti her iki üst ekstremitede 4/5 ve her iki alt ekstremitede 3/5 idi. Kranial MRG'de sol serebellar hemisfer ve medullada kontrastlanmayan T2 lezyonları görüldü (Şekil 2). Nörolojik bulguların artan ve ilerleyici olması nedeniyle, otoimmün inflammatuar nöropatileri ekarte etmek için nörofizyolojik inceleme de yapıldı. Motor ve duysal sinir iletim çalışmaları, F yanıtı ve iğne elektromiyografi bulguları normaldi. Aqp-4 ve MOG antikor tespiti için yapılan testlerde serum ve BOS'ta bu antikorlar görülmedi. Hastaya seronegatif NMOSD tanısı, uzunlamasına yaygın transvers miyelit (LETM) ve area postrema sendromu olan akut miyelitin iki temel klinik özelliğinin varlığı, mekanda yayılma (omurilik, beyin sapı ve serebellum) ve ilişkili nörogörüntüleme özellikleri temelinde konuldu. Temel klinik bulgularla (MRI'de spinal ve medulla lezyonları) (8). Toplam 5 gün intravenöz immünglobulin 0,4 gr/kg/gün verilmiştir.

Hasta, yalnızca üst ekstremitenin motor semptomlarını iyileştiren birinci basamak immün baskılayıcı tedavilere zayıf yanıt verdi ve siklofosamid gibi ikinci basamak tedavileri almayı reddetti. Anti-viral tedavi altında 2 haftada solunum bulguları geriledi. Oksijen satürasyonu takip boyunca normal sınırlardaydı ve entübasyon ya da yoğun bakım ihtiyacı olmadı. Eylül 2022'de yapılan kontrol muayenesinde hastanın üst ekstremiteler motor gücü normal, alt ekstremitelerin her ikisi de plejikti (3/5). T10 seviyesinde his kaybı olan hasta tekerlekli sandalye ile mobilize edildi.

Nadir bir COVID-19 ile ilişkili nörolojik bulgu göstermesinin yanı sıra, hastamızın dikkate değer özellikleri, COVID-19'un asemptomatik döneminde NMOSD başlangıcı, BOS'ta oldukça yüksek hücre sayısı,



Şekil 2. Aksiyal T2 ağırlıklı MRG kesitinde sol serebellar hemisferde ve medullada iki adet punktat lezyon (kırmızı oklar).

NMOSD antikorlarının olmaması ve birinci basamak immünsupresan tedavilere dirençli olmasıydı.

Araştırmalar neticesinde, sadece 3 yaşında bir kız ve 35 yaşında ve postpartum 6. ayında olan başka bir kadın hasta, asemptomatik COVID-19'a sekonder LETM ile başvurduğu bilinmektedir (9,10). Transvers miyelit kendi başına nadirdir ve insidansı yılda bir milyonda bir ila sekiz vaka arasında değişmektedir (11). COVID-19 enfeksiyonunu takiben az sayıda transvers miyelit vakası bildirilmiştir ve sonuçları ölümcülden tam iyileşmeye kadar değişmektedir (12,13). Otoimmün demiyelinizan bozuklukları olan COVID-19 hastalarında immünsüpresyona yanıt sıklıkla olumlu olsa da, çalışmadaki hastamız gibi bazı tedaviye dirençli başka hastalar da bildirilmiştir (7, 14, 15).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, doğrudan viral invazyon, sitokin fırtınası ve otoimmün yanıt olan COVID-19 ile ilişkili demiyelinizasyonun olası mekanizmalarını değerlendirmiştir (15). Bu bağlamda, hastamızın BOS'undaki oldukça yüksek lenfosit ve nötrofil sayısı, intratekal bölmede artmış inflamasyonun ve varsayılan olarak MSS'ye karşı bir otoimmün reaksiyonun göstergesi olabilir. Viral enfeksiyonların, miyeline özgü T hücrelerini aktive etmek ve bu yolla erken veya gecikmiş virüs kaynaklı demiyelinizasyon gelişimini hızlandırmak için MSS'ye karşı bir inflamatuvar yanıtı indüklediği iyi bilinmektedir (16).

NMOSD, COVID-19 hastalarında meydana gelen omurilik bozukluklarının küçük bir bölümünü oluşturur. Yakın tarihli bir incelemede, akut transvers miyelit gösteren 23/31 hastanın aksine, omurilik tutulumu olan 31 COVID-19 hastasından yalnızca 2'si Aqp-4 antikoru pozitif NMOSD kriterlerini karşıladı. Hastamız, Aqp-4 antikoru ve şiddetli COVID pnömonisi (15) prezentasyonu bakımından daha önce bildirilen birkaç NMOSD hastasından farklıdır. Burada bahsedilen seronegatif NMOSD'nin virüs kaynaklı farklı patofizyolojik mekanizmalar yoluyla ortaya çıkıp çıkmadığının daha fazla araştırılması gerekir.

Espindola ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, enflamatuvar nörolojik hastalıkları olan COVID-19 hastalarının BOS'u, ağırlıklı olarak mononükleer hücrelerden oluşan pleositoz ile karakterize olarak bulunmuştur. Yine bizim olgumuza benzer şekilde bu hastaların çoğunda BOS'ta ve intratekal IgG sentezinde SARS-CoV-2 RNA'sı yoktu. Meningoensefalit ve menenjit, COVID-19 hastalarında ortaya çıkabilir ve 8 ila 396 hücre/mm³ arasında değişen yüksek hücre sayımlarından sorumludur (17). BOS' ta yüksek hücre sayısı nedeniyle bu tanı seçeneklerini de göz önünde bulunduramıza rağmen, meningeal iritasyon belirtilerinin olmaması, bilincin açık ve meningeal kontrastlanmama olmaması nedeniyle bunlar dışlandı.

Kısaca, burada COVID-19 enfeksiyonunun asemptomatik aşamasında başlayan nadir bir para-enfeksiyöz NMOSD vakasını tanımladık. Hastaneye ilk kabulünde hastada herhangi bir COVID-19 enfeksiyonu semptomu veya hiposmi ve hipoguzi gibi sıklıkla karşılaşılan nörolojik semptomlar mevcut değildi. Bu olgu sunumunda, para-enfeksiyöz NMOSD'de nörolojik belirtilerin enfeksiyöz semptomların başlangıcından önce gelişebileceğini, Aqp-4 ve MOG antikollarının bulunmayabileceğini ve tedavi yanıtının özellikle olumsuz olabileceğini vurgulamak istiyoruz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Author Contributions: Fikir- RT; Tasarım- DÖY; Denetleme- ET; Kaynaklar- DÖY; Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- RT; Analiz ve/veya Yorum- DÖY; Literatür Taraması- DÖY; Yazıyı Yazan- DÖY; Eleştirel İnceleme- ET.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ashrafi MR, Azizimalamiri R, Badv RS, Tavasoli AR, Nikkhah A, Montazerlotfelahi H, et al. (2020) Coronavirus, its neurologic manifestations, and complications. *Iranian Journal of Pediatrics*, 30 (2). pp. 1-4.
2. Mirrosayyeb O, Ghaffary EM, Vaheb S, Pourkazemi R, Shaygannejad V. Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) following COVID-19 vaccines: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*. 2023 Apr;179(4):265-281. [Crossref]
3. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019; 12(1):14. [Crossref]
4. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain* 2021; 144:2696-2708. [Crossref]
5. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jul;194:105921. [Crossref]
6. Yamanyar GK, Halacli B, Yildirim M, Topeli A. Neurological complications during the course of severe COVID-19: is it just the tip of the iceberg? *Acute Crit Care*. 2022 Feb;37(1):124-126. [Crossref]
7. Feizi P, Sharma K, Pasham SR, Nirwan L, Joseph J, Jaiswal S, et al. Central nervous system (CNS) inflammatory demyelinating diseases (IDDs) associated with COVID19: A case series and review. *J Neuroimmunol*. 2022 Oct 15;371:577939. [Crossref]
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. [Crossref]
9. Kaur H, Mason JA, Bajracharya M, McGee J, Gunderson MD, Hart BL, et al. (2020). Transverse Myelitis in a Child With COVID-19. *Pediatric neurology*, 112, 5-6. [Crossref]
10. Lee G. Acute longitudinal extensive transverse myelitis secondary to asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Reports* 2021;14:e244687. [Crossref]
11. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, et al. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2010;9:A395-9. [Crossref]
12. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, et al. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2020;13:e236720. [Crossref]
13. Chakraborty U, Chandra A, Ray AK, et al. COVID-19-associated acute transverse myelitis: a rare entity. *BMJ Case Rep* 2020;13:e238668. [Crossref]
14. Miyaue N, Yoshida A, Yamanishi Y, Tada S, Ando R, Hosokawa Y, et al. Nagai M. Refractory Longitudinally Extensive Transverse Myelitis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination in a Japanese Man. *Intern Med*. 2022 Mar 1;61(5):739-742. [Crossref]
15. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: A review. *J Spinal Cord Med*. 2023 May;46(3):390-404. [Crossref]
16. Perlman S, Zhao J (2017) Roles of regulatory T cells and IL-10 in virus-induced demyelination. *J Neuroimmunol* 15(308):6-11. [Crossref]
17. Espindola OM, Brandão CO, Gomes YCP, Siqueira M, Soares CN, Lima MASD, et al. (2021). Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 102, 155-162. [Crossref]