

COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Yeni Tanılı Tümefaktif Lezyon ve Multipl Skleroz

Newly Diagnosed Tumefactive Demyelinating Lesion and Multiple Sclerosis After COVID-19 Infection

Tuğba ERDOĞAN¹, Belgin KOÇER¹, Sedat ŞEN², Belgin PETEK BALCI³, Murat TERZİ²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

³İstanbul Hamidiye Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun Multipl Skleroz (MS) benzeri tümefaktif demiyelinizan lezyon geliştiren longitudinal uzanımlı transvers myelit (LETM) ve yeni tanılı MS prezentasyonunda paraenfeksiyöz veya postenfeksiyöz etkilerini tanımlamak ve bunun mevcut belirtiler, radyolojik ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları üzerindeki etkisini araştırmak amaçlandı.

Yöntem: Mayıs-Aralık 2020 tarihleri arasında üç farklı MS merkezinde, beş olguda oro-nazofarengeal örneklemede ve bir olguda beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanmış olan semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası ilk santral sinir sistemi (SSS) demiyelinizasyon atağı gelişen veya aagreve olan altı olgu tanımlandı. Olguların belirtileri, radyolojik ve BOS bulguları incelendi.

Sonuç: 24 yaşında bir kadın, yeni gelişen açık halka şeklinde contrast tutulumlu tümefaktif demiyelinizan lezyon (TDL) ile birlikte COVID-19 ile ağırlaşan LETM ile başvurdu. Dört hastaya McDonald 2017 kriterlerine göre ilk MS atağı ve bir hastaya klinik izole sendrom tanısı konuldu. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile klinik semptomların başlangıcı arasındaki süre 4-93 gün arasındaydı. Bütün vakalarda beyin sapı ve spinal kord tutuluşu dikkat çekici idi. Bu durum, COVID-19 enfeksiyonundan sonra merkezi

sinir sistemi (MSS) demiyelinizan hastalığın orta düzeyde aktivitesini desteklemektedir.

Tartışma: SARS-CoV-1 ile ilgili olarak viral replikasyonun gecikmiş otoreaktif T-hücre yanıtına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu immün yanıt nöroenflamasyon, demiyelinasyon ve aksonal hasara sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu MSS'e olfaktör bulbus yolu ile girerek demiyelinasyonunu tetikleyebilir ya da aagreve edebilir. Bu vaka serisi göz önüne alındığında aktif demiyelinizasyonun hastalık sonrası ilk üç ay içerisinde geliştiği görülmektedir. Bu durum enfeksiyona kadar sessiz kalan hastalık sürecinin COVID-19'dan sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonların tetiklenmesi veya aagreve edilmesiyle birlikte belirtilerin ortaya çıkması ile açıklanabilir. Sonuç olarak, bu bildiride SARS-CoV-2 enfeksiyonunun farklı hastalık seviyelerinde serebral ve spinal kord demiyelinizasyonunu tetikleyebileceğini vurgulamayı amaçlıyoruz.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, longitudinal uzanımlı transvers miyelit, manyetik rezonans görüntüleme, multipl skleroz, SARS-CoV-2, tümefaktif demiyelinizan lezyon

ABSTRACT

Introduction: To describe the parainfectious or postinfectious effects of COVID-19 infection on the first demyelinating presentation of Multiple Sclerosis and tumefactive demyelinating lesion (TDL) developing with Longitudinally Extensive Transverse Myelitis (LETM).

Methods: We present six patients who presented with a first CNS demyelination event or whose demyelinating lesions had aggravated after COVID-19 infection between May and December 2020. Nasopharyngeal swab SARS-CoV-2 PCR positivity was detected in five cases and cerebrospinal fluid (CSF) PCR was positive in one. The symptoms, neurological signs, radiological and CSF findings of the cases were examined.

Results: A 24-year-old woman presented with LETM aggravated by COVID-19, accompanied by a newly developed open-ring enhanced TDL. Four patients were diagnosed with the first presentation of MS, and one presented with clinically isolated syndrome according to the McDonald 2017 criteria. The interval between SARS-CoV-2 infection

and the onset of clinical symptoms ranged from 4-93 days. All of the cases present with pyramidal or brain stem findings and have high brain and/or spinal MRI load. This suggests the moderate activity of CNS demyelinating disease after COVID-19 infection.

Conclusions: Based on this case series, all these first demyelinating events suggested that COVID-19 infection might trigger or exacerbate CNS demyelinating disease. SARS-CoV-2 plays a role in the clinical onset of Multiple Sclerosis. Active delayed demyelination developed within the first three months. This can be explained by COVID-triggered neuroimmune response that had been latent, and the initiation of the active disease process began with triggering or aggravation of the lesions in MRI. Multiple Sclerosis should be maintained during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, longitudinally extended transverse myelitis, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, SARS-CoV-2, tumefactive demyelinating lesion

Cite this article as: Erdoğan T, Koçer B, Şen S, Petek Balcı B, Terzi M. COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Yeni Tanılı Tümefaktif Lezyon ve Multipl Skleroz. Arch Neuropsychiatry 2023;60:223–230.

Öne Çıkan Noktalar

- İlk CNS demiyelinizan olaylar, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir.
- SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki ilk üç ay içinde aktif gecikmiş tipte demiyelinizasyon gelişebilmektedir.
- Bu, COVID ile tetiklenen latent nöroimmün yanıtın aktivasyonu ile hastalık sürecinin başlaması şeklinde açıklanabilir.
- Olguların tamamı piramidal veya beyin sapı bulguları ile başvurmuştur bu durum orta düzeyde aktiviteyi desteklemektedir.
- Yeni teşhis edilen Multipl Skleroz COVID-19 salgını sırasında gelişebilir.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi sırasında şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna bağlı olarak gelişen nörolojik semptom ve hastalıkları giderek artan sayıda bildirilmiştir. (1,2). Ancak bu hastalarda demiyelinizan hastalığın ilk presentasyonu çok nadiren rapor edilmiştir. Koronavirüs hastalığı sonrası akut disemine ensefalomyelit (ADEM), akut transvers miyelit ve longitudinal uzanımlı transvers miyelit az sayıda vaka bildirimleri olarak raporlanmıştır (3–10); ancak MS ve Klinik izole sendrom (KİS) literatürde sadece bir kez bildirilmiştir (11).

SARS-CoV-2 nörotrofik karakterli bir virüsdür. Olfaktör bulbusa retrograd iletim yoluyla MSS girer (12). SARS-CoV-2, nöronal retrograd yayılım,

hematojen yayılım veya endirekt yollarla MSS'yi etkileyebilir (13). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası akut veya gecikmiş merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonu veya aksonal hasar bildirilmiştir (12,14). SARS-CoV-1 ile yapılan SARS çalışmaları, viral replikasyonun bir sonucu olarak gecikmiş self-reaktif T-hücre supresyonunun meydana geldiğini göstermiştir. Bu immün yanıt, nöroenflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasara yol açabilir (15,16). Nörolojik tutulum, virüsün nöroinvasiv doğrudan etkisi, postenfeksiyöz immün aracılı hastalık veya MSS'de COVID-19'a sistemik enflamatuvar yanıtın nörolojik komplikasyonu olarak kabul edilir (1,2).

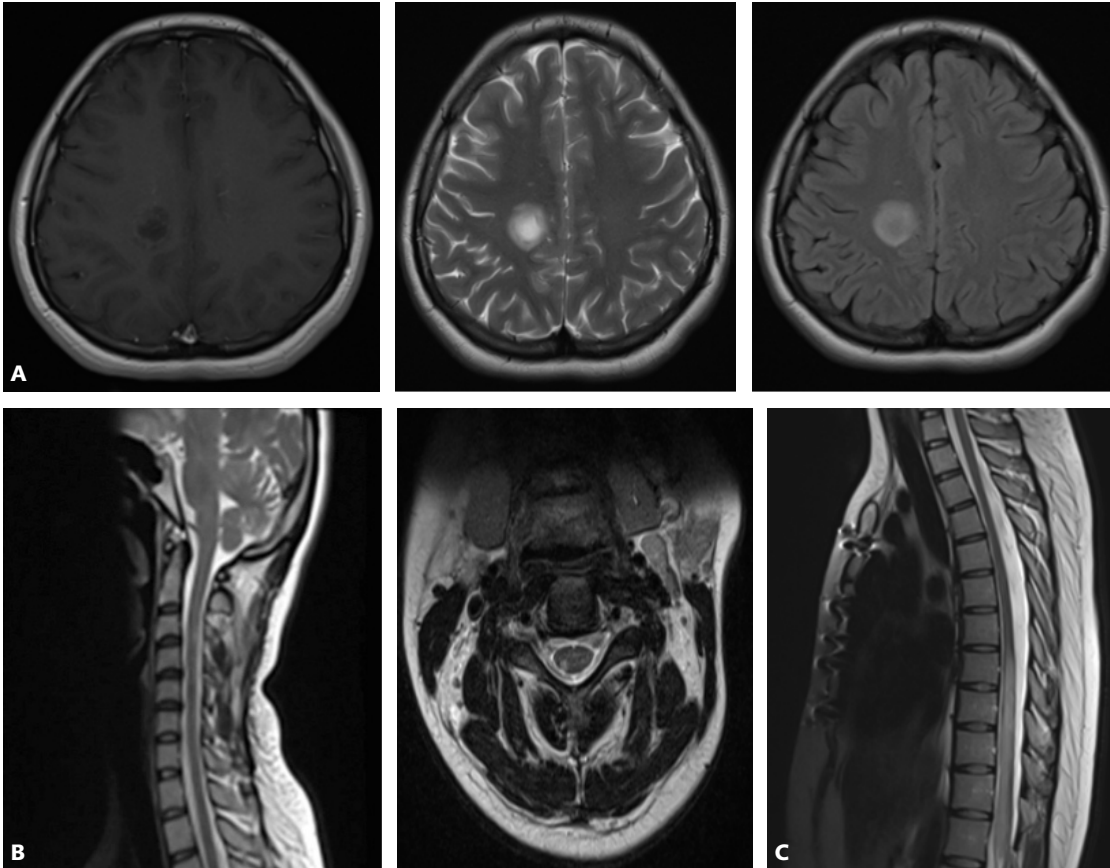
YÖNTEM

Mayıs ve Aralık 2020 arasında nöroloji bölümüne başvuran COVID-19 enfeksiyonu sonrası MSS demiyelinizasyonu geliştiren altı hastayı sunuyoruz. Yirmi dört yaşında bir kadın, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile şiddetlenen longitudinal uzanımlı transvers miyelit ile başvurdu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra serebral açık halkalı tümeaktif demiyelinizan lezyon geliştirdi. 2017 McDonald kriterlerine göre dördü klinik olarak kesin multipl skleroz (KKMS) ve biri klinik izole sendrom ile prezente oldu (17). Ayrıca KKMS tanısı konulan hastalardan birinin beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptandı. Bütün hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylanmıştır (Tarih: 07.06.2022, Karar no: 14).

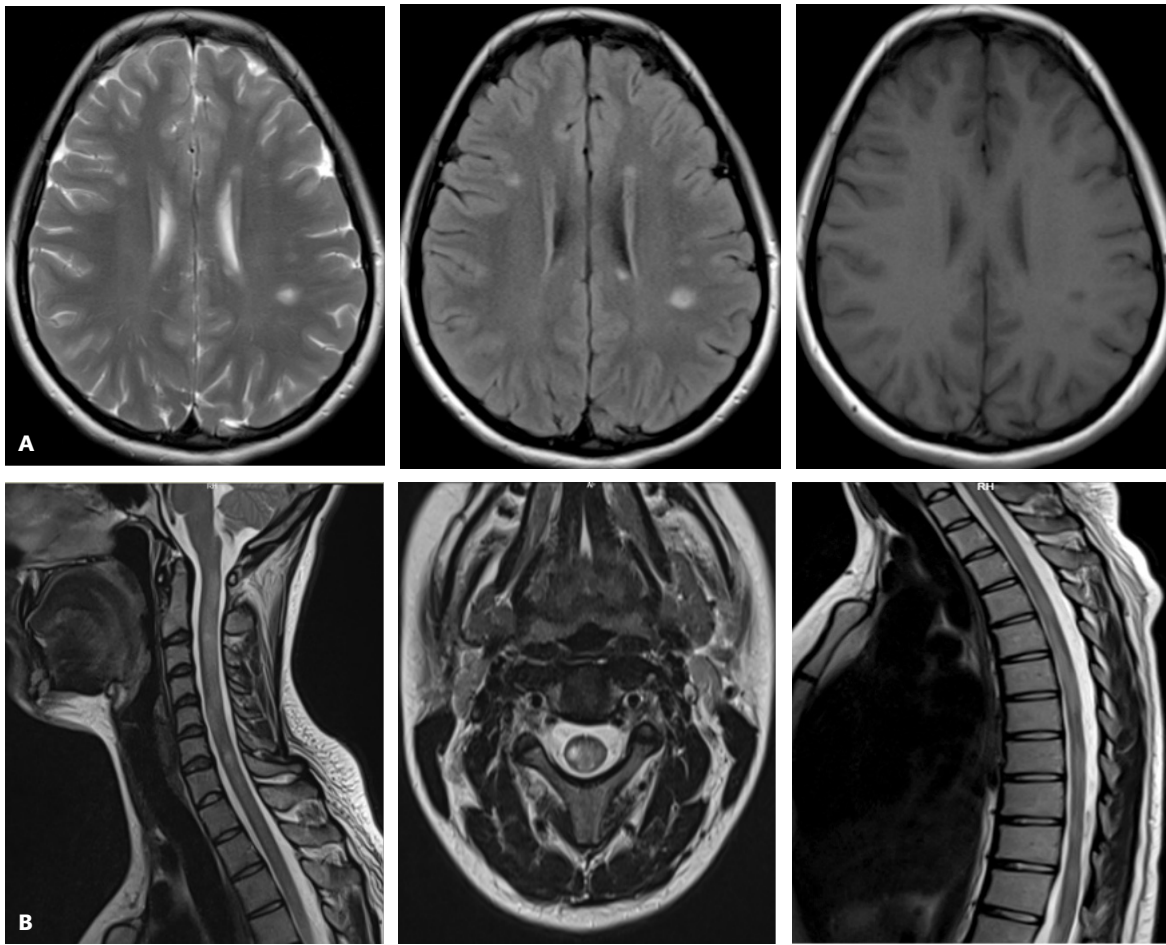
BULGULAR

Olgu 1

24 yaşında bir kadın, Haziran 2020'de her iki alt ekstremitede uyuşma ve sırt ağrısı şikâyeti ile lokal bir hastaneye başvurdu. Nörolojik muayenesinde T8 spinal kord duyu seviyesinin altında duyu kaybı mevcuttu. Kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normaldi, ancak torakal MRG'de T2/FLAIR hiperintensitesi ve T1 hipointensitesi olan T7-T12 spinal kord



Şekil 1. Sağ lateral ventriküle uzanan derin beyaz cevherde açık halka şeklinde kontrast tutulumu olan tümeaktif demiyelinizan lezyon (a). C2-3 ve C3-4'te posterolateral yerleşimli kısa segment demiyelinizan lezyonlar. (C) T7-T12'de santral yerleşimli geniş lezyon (b).



Şekil 2. T2/FLAIR hiperintensitesine ve T1 hipointensitesine sahip multipl periventriküler, subkortikal ve jukstakortikal demiyelinizan plaklar (a). Servikal ve üst torakal spinal kordda multipl, birleşik ve genişleyen multi-segment demiyelinizan lezyonlar (b).

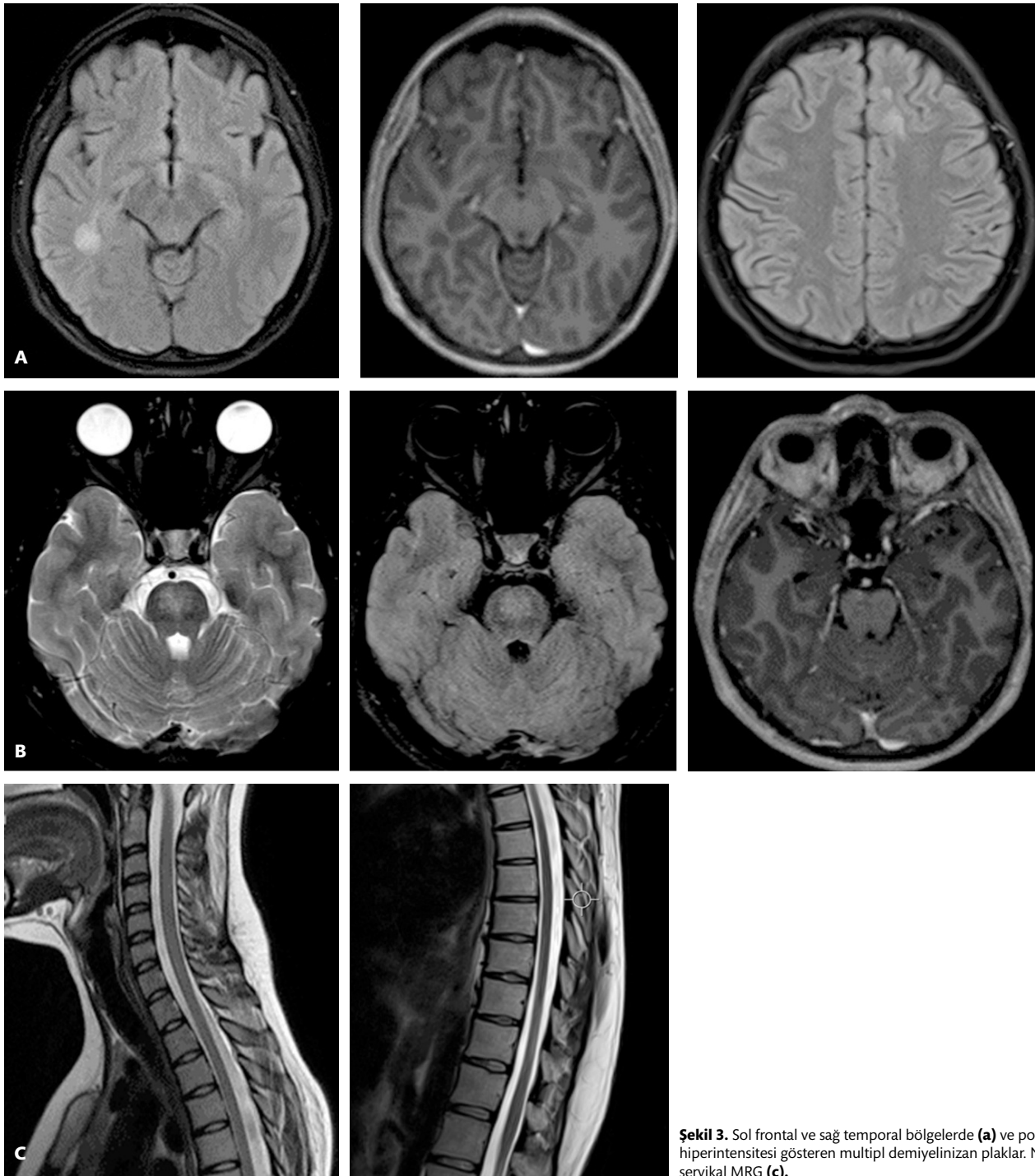
segmentlerinde yaygın bir lezyon saptandı. T1 kontrast görüntülerinde yamalı kontrastlanma mevcuttu. Beyin omurilik sıvısı analizinde %10 mononükleer hücreler, sınırdan artan protein seviyesi (51,7 mg/dl) ve normal glikoz seviyesi görüldü. Beyin omurilik sıvısı Brucella aglütinasyon testi, Borrelia burgdorferi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Mycobacterium tuberculosis PCR testleri negatifti. Serum ve BOS anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyeleri normaldi ve serum aquaporin-4 (AQP-4) antikoru negatifti. Beyin omurilik sıvısı oligoklonal bandı (OKB) negatif, immünoglobulin G (IgG) indeksi normal (0,52) idi. Longitudinal uzanımlı transvers miyelit (LETM) teşhisi kondu ve beş gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. Tamamen iyileşti. Altı hafta sonra tekrar alt ekstremitelerde uyuşma şikâyeti ile aynı hastaneye başvurdu. Yedi gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. Tedavi sonrası kısmi olarak iyileşti.

Üç hafta sonra öksürük başladı. Nazofaringeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testi pozitif. COVID-19'a yönelik tedavi almadı. Eşzamanlı olarak her iki alt ekstremitelerde güçsüzlük, idrar yapamama ve kabızlıktan şikâyeti başladı. Hastanemize yatırıldı. Nörolojik muayenesinde, arefleksi, flask parapleji ve T8 spinal kord duyu seviyesinin altında duyu kaybı saptandı. Bağırsak disfonksiyonu nedeniyle üriner kateterizasyon yapıldı. Serum anti-nötrofil antikor (ANA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti-çift sarmallı DNA antikoru (anti-ds-DNA), antifosfolipit, anti-SSA/anti-SSB, anti-AQP4 ve anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (anti-MOG) antikoru negatifti. Görsel Uyarılmış Potansiyeller-VEP normaldi. Kraniyal MRG'de derin beyaz cevherde sağ lateral ventriküle uzanan açık halka şeklinde kontrast tutulumu olan tümeaktif demiyelinizan bir lezyon saptandı. Spinal kordda T7 spinal kord seviyesinden T12 seviyesine uzanan periferik kontrastlanma gösteren santral yerleşimli ekspansil lezyon

izlendi. Kısa segmentli posterolateral yerleşimli demiyelinizan lezyonlar, omurilikte C2-3 ve C3-4'te izlendi (Şekil 1). Hastaya tekrarlayıcı LETM nedeniyle gün aşırı altı seans plazmaferez uygulandı. Plazmaferez sonrası kısmi iyileşme görüldü. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde paraparezi (3/5 MRC skoru) ve duyu kaybı mevcuttu. Plazmaferez sonrası kısmi düzelleme nedeniyle hastaya ardışık beş gün süreyle günde 0,4 g/kg dozunda intravenöz immünglobulin (Ivlg) uygulandı. Dört hafta sonra nörolojik muayenesinde sol alt ekstremitede 5-/5 güçsüzlük ve spastisite, bilateral Babinski bulguları ve bilateral hiperaktif Aşil refleksi görüldü. Servikal ve torakal spinal korddaki lezyonlar geriledi; ancak, tüm kraniyal demiyelinizan lezyonlar ilerlemiş ve yeni demiyelinizan lezyonlar gelişmişti. Kraniyal MRG ilerlemesi nedeniyle, on gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon ve ardından oral idame kortikosteroid tedavisi aldı. MS veya Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSH) için yakın klinik ve radyolojik izlem planlandı. Üç ay sonra hastanın nörolojik muayenesinde fark yoktu. Klinik seyir ve MRG takiplerine göre seronegatif NMOSH tanısı konuldu. Rituximab infüzyonu başlandı.

Olgu 2

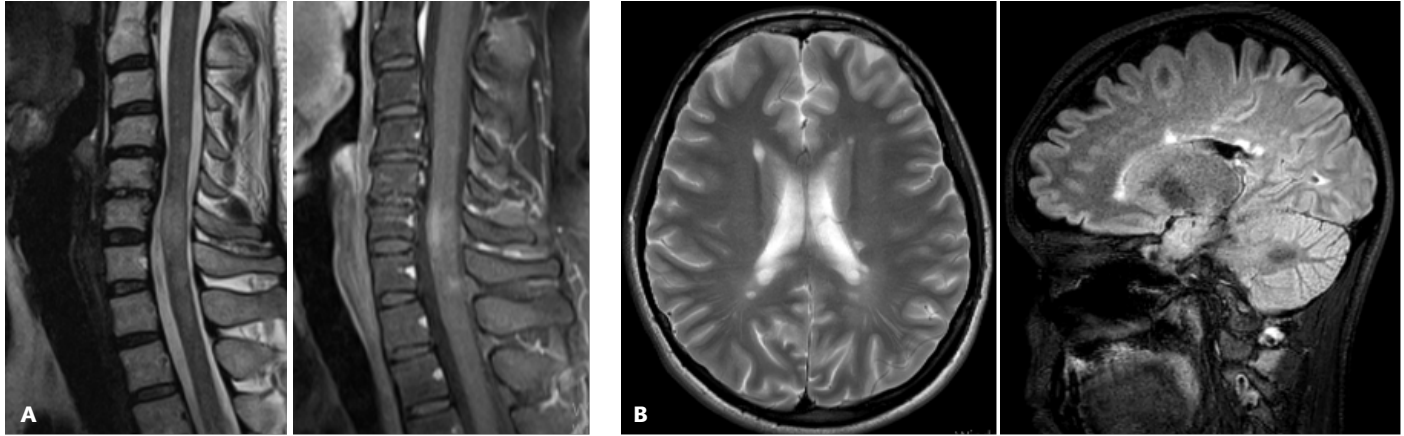
Yirmi yaşında bir kadın, Ekim 2020'de her iki alt ekstremitede karıncalanma şikâyeti başladı. Dört hafta sonra şikâyetlerine sağ elde karıncalanma, sol intrinsik el kaslarında güçsüzlük ve yürüme ataksisi eklendi. Yaklaşık sekiz hafta önce, ilk semptomlar başladığında ateşi (38,5°C) vardı, ancak tat veya koku kaybı yaşamadı. Nörolojik muayenesinde sol horizontal bakışta nistagmus izlendi. Sol üst ekstremitede ve her iki alt ekstremitede kas güçsüzlüğü mevcuttu (MRC skorunda 4/5). Patella ve Aşil refleksi hiperaktif. Sol alt ekstremitede ağrı ve kaba dokunma hissinde azalma saptandı. Bilateral Hoffman ve Babinski işaretleri pozitif. Solda Aşil klonusu ve intansiyonel tremor mevcuttu. Kraniyal MRG'de T2/FLAIR



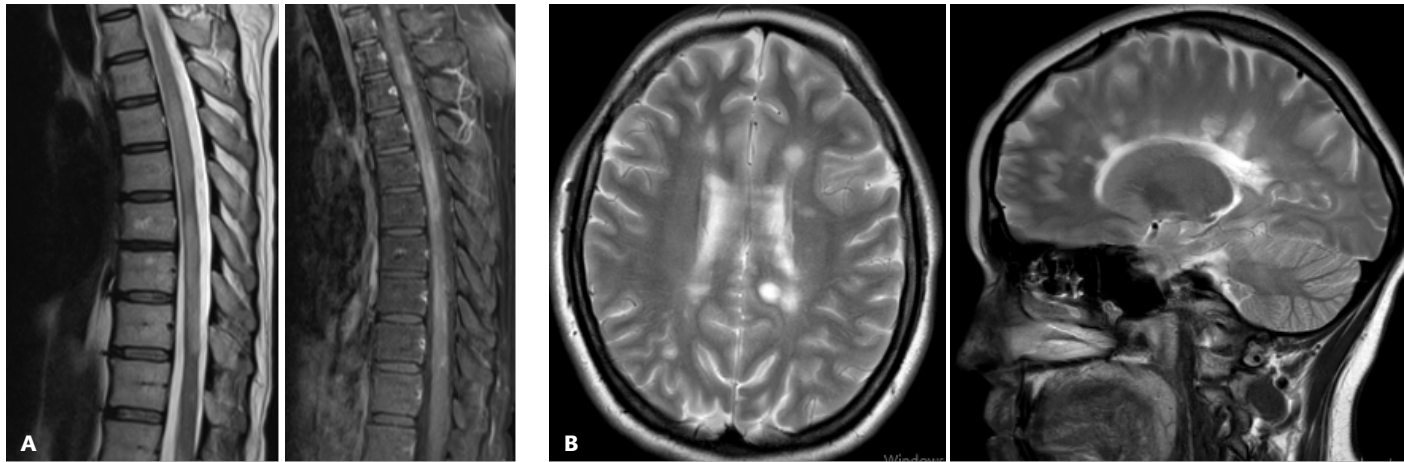
Şekil 3. Sol frontal ve sağ temporal bölgelerde (a) ve ponsta (b) T2/FLAIR hiperintensitesi gösteren multipl demiyelinizan plaklar. Normal torakal ve servikal MRG (c).

hiperintensitesi ve T1 hipointensitesi gösteren multipl periventriküler, subkortikal ve jukstakortikal demiyelinizan plaklar görüldü. Hiçbir difüzyon kısıtlaması veya kontrastlanma gözlenmedi. Servikal ve üst torakal spinal kordda T2 hiperintensitesi ve T1 hipointensitesi gösteren multipl, primer olarak birleşme eğiliminde multi-segmentli demiyelinizan lezyonlar tespit edildi (Şekil 2). Nazofaringeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testi negatif ve toraks BT taramasında akciğerlerde infiltratif değişiklik izlenmedi. Serum anti-AQP-4 IgG ve anti-MOG antikoru negatif. Beyin omurilik sıvısı protein seviyesi yüksek (66 mg/dl) ve glukoz normal tespit edildi. Gram/Wright boyama ile bakteri ve lökosit saptanmadı ve BOS kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremedi. Meningoensefalit hızlı test paneli, BOS Herpes Simpleks virüs-1 (HSV-I), Herpes Simpleks virüs-2 (HSV-II), Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Brucella aglütinasyon, Venereal Disease Research Laboratory Test (VDRL), Rapid

plasma reagin (RPR) testleri ve Mycobacterium tuberculosis PCR testleri negatif. Beyin omurilik sıvısı OKB tip 2 pozitif, IgG indeksi yüksek (2,06) ve BOS SARS-CoV-2 PCR testi pozitif. P100 dalga latansı sol VEP sisteminde uzamıştı, sağ VEP sisteminde normaldi. 2017 McDonald kriterlerine (17) göre SARS-CoV-2 ile şiddetlenen KKMS teşhisi kondu. Hastaya 10 gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. COVID-19 tedavisi verilmedi. Üç hafta idame tedavisi olarak oral metilprednizolon ile taburcu edildi. Kortikosteroid tedavisi sonrası nörolojik muayenesinde sol intrinsik el kaslarında minimal kas güçsüzlüğü, bilateral pozitif Hoffman ve Babinski bulguları, hiperaktif patella ve Aşil refleksleri sekel olarak saptandı. İdame tedavi olarak teriflunomid başlandı. Bir ay sonra tekrarlanan kraniyal ve tüm spinal MRG'sinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.



Şekil 4. C6-C7'de heterojen kontrast tutulumu olan kısa segmentli demiyelinizan bir lezyon (a). T2/FLAIR hiperintensitesine sahip multipl periventriküler ve jukstakortikal demiyelinizan plaklar (b).



Şekil 5. C6, T4 (kontrast tutan) ve T10'da multipl kısa segmentli demiyelinizan lezyonlar (a). T2/FLAIR hiperintensiteli periventriküler ve jukstakortikal demiyelinizan plaklar (b).

Olgu 3

On sekiz yaşında bir kadın, Mayıs 2020'de dizatri ile başvurdu. Doksan üç gün önce anosmi, sırt ağrısı ve yorgunluk ile giden SARS-CoV-2 enfeksiyon öyküsü mevcuttu. SARS-CoV-2 nazofaringeal sürüntü testi ve serum SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikorları pozitif. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) infiltratif değişiklikler izlenmedi. COVID-19'dan tamamen iyileşti. Nörolojik muayenesinde sadece minimal dizatri izlendi. Kraniyal MRG'de pons, sol frontal ve sağ temporal bölgelerde T2/FLAIR hiperintensitesi gösteren multipl demiyelinizan plaklar izlendi. Pons lezyonlarından birinde difüzyon ağırlıklı görüntülemeye difüzyon kısıtlaması ve T1 kontrast serisinde kontrast artışı saptandı. Servikal ve torakal spinal kord MRG normaldi (Şekil 3). Beyin omurilik sıvısı glukoz ve protein seviyeleri normaldi. Gram/Wright boyama ile bakteri ve lökosit saptanmadı ve BOS kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremedi. Beyin omurilik sıvısı OKB'si tip 2 pozitif ve IgG indeksi yüksekti (2,76). Serum ANA, anti-ds-DNA, anti-SSA/anti-SSB, pANCA/cANCA, serum anti-AQP4 ve anti-MOG antikorları negatif. 2017 McDonald kriterlerine (17) göre KKMS tanısı kondu ve on gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. Metilprednizolon tedavisi sonrası tamamen iyileşti. Hastaya idame tedavisi olarak dimetil fumarat tablet başladı.

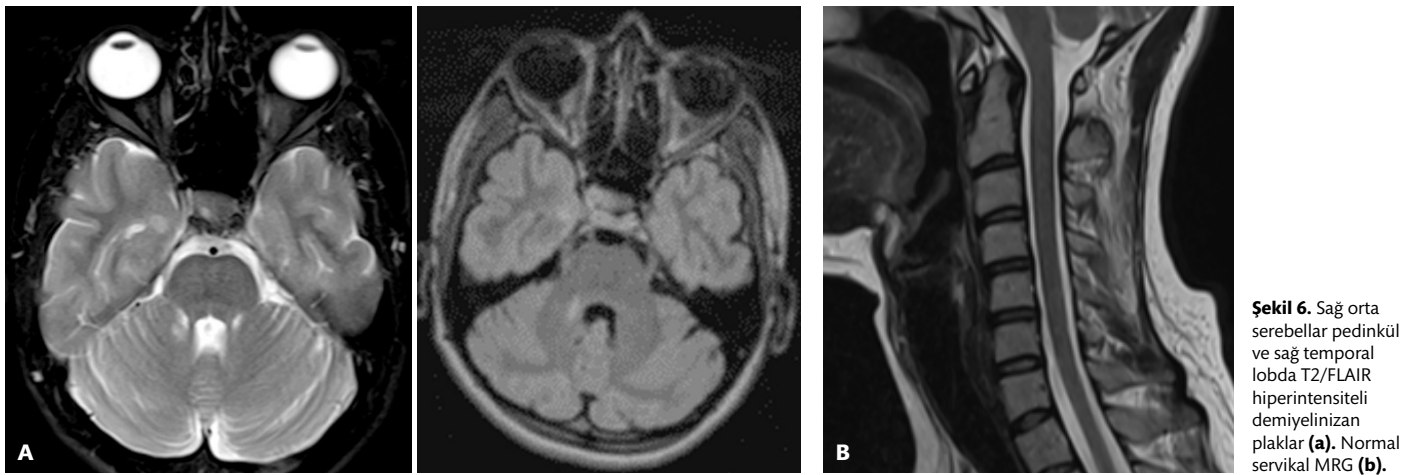
Olgu 4

Aralık 2020'de 39 yaşında kadın, iki hafta süren ve giderek artan paraparezi nedeniyle hastaneye başvurdu. Parapareziden 5 gün önce

öksürük, boğaz ağrısı ve ateşin eşlik ettiği nazofaringeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği mevcuttu. Toraks BT'sinde infiltratif değişiklikler izlenmedi. Hastaya Favipiravir tedavisi başlandı. On gün içinde COVID-19'dan tamamen iyileşti. Özgeçmişinde kronik hastalık öyküsü yoktu. Nörolojik muayenesinde paraparezi (3/5 bilateral) ile her iki alt ekstremitede derin tendon refleksi hiperaktivitesi saptandı. T1 spinal kord duyu seviyesinin altında ağrı ve kaba dokunma duyusunda azalma izlendi. Kraniyal MRG'de T2/FLAIR hiperintensitesine sahip multipl periventriküler ve jukstakortikal demiyelinizan plaklar izlendi. Servikal MRG'de, C6-C7 spinal kord segmentlerinde heterojen kontrast tutan kısa segmentli bir demiyelinizan lezyon (bir buçuk vertebral segment uzunluğunda) izlendi (Şekil 4). Torakal spinal kord MRG'si normaldi. Serum anti-AQP4 ve anti-MOG antikorları negatif. Beyin omurilik sıvısı OKB'si tip 3 pozitif ve IgG indeksi yüksekti (1,21). Vaskülit ve enfeksiyon için yapılan tüm rutin kan tetkikleri normaldi. 2017 McDonald kriterlerine (17) göre KKMS tanısı kondu ve yedi gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. Metilprednizolon tedavisi sonrası tamamen iyileşti. Hastaya immünomodülatör tedavi olarak haftada üç kez 44 mikrogram interferon beta-1a subkutan enjeksiyonları uygulandı.

Olgu 5

36 yaşında erkek hasta Kasım 2020'de paraparezi ile hastaneye başvurdu. Paraparezi öncesi bir haftadır her iki alt ekstremitelerde uyuşma şikâyeti vardı. Başvurudan 20 gün önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü vardı ve hastalığın ilk döneminde iki kez pozitif nazofaringeal sürüntü SARS-



Şekil 6. Sağ orta serebellar pedinkül ve sağ temporal lobda T2/FLAIR hiperintensiteli demyelinizan plaklar (a). Normal servikal MRG (b).

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, radyolojik özellikleri ve BOS bulguları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Klinik	Tanı	SARS-Cov-2 enfeksiyon intervali	BOS			MRI		
						Protein	Oligoklonal band	IgG indeks	Kranial	Servikal	Torakal
1	24	K	Paraparezi	LETM	5 gün	51.7 mg/dl	Tip 1 negatif	0.52	Tümeaktif demyelinizan plak ve multipl demyelinizan plaklar	C2-C3 ve C3-C4 segmentlerinde kısa segment demyelinizan plaklar	T7-T12 segmentlerinde santral yerleşimli ekspansif lezyon
2	20	K	Triparezi, Ataksi	MS	32 gün	66 mg/dl	Tip 2 pozitif	2.06	Multipl demyelinizan plaklar	Multipl demyelinizan plaklar	Multipl demyelinizan plaklar
3	18	K	Dizatri	MS	93 gün	Normal	Tip 2 pozitif	2.76	Multipl demyelinizan plaklar	Normal	Normal
4	39	K	Paraparezi	MS	5 gün	Normal	Tip 3 pozitif	1,21	Multipl demyelinizan plaklar	C6-7 seviyesinde kısa segment demyelinizan plaklar	Normal
5	36	E	Tetraparezi	MS	20 gün	Normal	Tip 2 pozitif	0,97	Multipl demyelinizan plaklar	C6 seviyesinde kısa segment demyelinizan plak	T4 ve T210 seviyelerinde kısa segment demyelinizan plaklar
6	29	K	Vertigo, Ataksi, Sağ ekstremitelerde parestezi	KIS	4 gün	Normal	Tip 1 negatif	0.49	Multipl demyelinizan plaklar	Normal	Normal

IgG indeks normal değer <0.6, BOS protein normal değer <45 mg/dl; KIS: Klinik İzole Sendrom; LETM: Longitudinal Uzunlamlı Transvers Miyelit; MS: Multiple Skleroz.

CoV-2 PCR testleri mevcuttu. Hasta hafif semptomlarla evinde izole edildi ve hastaya favipiravir tedavisi uygulandı. Nörolojik muayenesinde üst ekstremitelerde 4/5, alt ekstremitelerde 3/5 kas gücünde tetraparezi saptandı. Derin tendon refleksleri global olarak hiperaktifti. Bilateral Babinski işaretleri pozitifti. Bilateral alt ekstremitelerde hafif dokunma hissi azalmıştı. Kranial MRG'de T2/FLAIR hiperintensitesi gösteren multipl periventriküler plaklar ve bir adet jukstakortikal demyelinizan plak izlendi. T1 kontrast serisinde kontrast artışı saptanmadı. Spinal MRG'de C6, T4 ve T10 vertebra segmentlerinde çok sayıda kısa segmentli (bir vertebral segment uzunluğunda) demyelinizan lezyonlar izlendi. T1 kontrast serisinde T4 vertebra segment lezyonunda kontrast tutulumu izlendi (Şekil 5). Serum ANA, anti-ds-DNA, anti-SSA/anti-SSB, pANCA/cANCA, antifosfolipit, serum anti-AQP4 ve anti-MOG antikolları negatifti. Bilateral VEP dalga latansları normaldi. Beyin omurilik sıvısı protein ve glukoz seviyeleri normaldi. Gram/Wright boyama ile bakteri ve lökosit saptanmadı ve BOS kültüründe mikroorganizma üremedi. Beyin omurilik sıvısı OKB'si tip 2 pozitif ve IgG indeksi 0,97 idi. 2017 McDonald

kriterlerine (17) göre KKMS tanısı kondu ve yedi gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. Metilprednizolon tedavisi sonrası kısmen iyileşti. Üst ekstremitelerde zayıflığı ve duyuşal şikâyetler neredeyse tamamen düzeldi. Her iki alt ekstremitelerde (4/5) kas güçsüzlüğü vardı. Fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı. İdame tedavisi olarak dimetil fumarat tablet başlandı.

Olgu 6

29 yaşında kadın hasta Kasım 2020'de sağ üst ve alt ekstremitelerde parestezi, vertigo ve ataksi şikâyetleri ile hastaneye başvurdu. Hasta lokal bir hastanede sağlık çalışanı olarak çalışmakta idi. Başvurudan 4 gün önce tat, koku kaybı ve yorgunluk öyküsü ile nazofaringeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR test pozitifliği mevcuttu. Serum SARS-CoV-2 IgM ve IgG antikolları da pozitifti. Toraks BT'de akciğerlerde infiltratif değişiklik izlenmedi. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde ataksik yürüyüş ve vibrasyon duyusunda azalma saptandı (vibrasyon süresi üst ekstremitelerde 19 saniye, alt ekstremitelerde 13 saniyeydi). Kranial MRG'de sağ orta

serebellar pedinkülde, sağ temporal lobda ve sol periventriküler alanlarda T2/FLAIR hiperintensitesi olan multipl demiyelinizan plaklar izlendi. Sağ orta serebellar pedinkül lezyonlarından biri T1 kontrast serilerinde kontrast tutulumu ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeye difüzyon kısıtlılığı gösteren aktif bir lezyondu (Şekil 6). Servikal ve torakal spinal kord MRG'si normaldi. Serum ANA'sı düşük pozitif (<1/100) ve anti-ds-DNA, anti-SSA/anti-SSB, pANCA/cANCA, serum anti-AQP4 ve anti-MOG antikörleri negatifti. Beyin omurilik sıvısı proteini, glukoz ve hücre sayıları normaldi. Beyin omurilik sıvısı OKB'si tip 1 negatifti ve IgG indeksi normaldi (0,49). 2017 McDonald kriterlerine göre klinik olarak izole sendrom (KİS) teşhisi kondu ve yedi gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. Metilprednizolon tedavisi sonrası tamamen iyileşti. Ancak hasta herhangi bir hastalık modifiye edici ajan kullanmak istemedi. Altı ay sonra hastanın sol kolunda parestezi başladı. Servikal spinal MRG'de yeni bir lezyon izlendi. Oligoklonal bant, tekrarlanan BOS'ta tip 2 pozitif. 2017 McDonald kriterlerine (17) göre KKMS tanısı kondu ve on gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulandı. İdame tedavisi olarak dimetil fumarat tablet başlandı. Tüm hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ve BOS bulguları Tablo 1'de açıklanmıştır.

TARTIŞMA

Literatürde giderek artan sayıda COVID-19'un nörolojik belirtilerini tanımlayan vakalar raporlanmaktadır. Ellul ve arkadaşları 901 hastada COVID-19 ile ilişkili nörolojik belirtiler bildirdi; bu hastalardan 2'si ensefalopati, ensefalit olmak üzere nöbet, inme, periferik sinir sistemi (PNS), kas tutulumu ve ADEM ile başvurdu ve bir hastada COVID-19'dan 5-9 gün sonra başlayan miyelit izlendi; tedaviden sonra tüm hastalar düzeldi (1). Maury A ve arkadaşları tarafından yayımlanan 580 vakalık incelemede akut transvers miyelitli sadece altı hasta, COVID-19'un başlangıcından 2-10 gün sonra başlayan nörolojik semptomlar yaşadı ve önemli klinik iyileşme gösterdi ve demiyelinizan hastalık grubunda 13 ADEM vakası gözlemlendi (2). Bildirdiğimiz vakalar, açık halkalı kontrast tutan tümeaktif demiyelinizan lezyon geliştiren LETM ile KKMS ve KİS teşhisi konulan vakalardır.

NMOSH, LETM'nin en yaygın nedenidir ve AQP4-IgG antikoru negatif hastalarda bile uzun segmenti içeren tekrarlayan transvers miyelit ataklarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Bununla birlikte LETM, multipl skleroz (MS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), sistemik lupus eritematozus (SLE), sarkoidoz, primer Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, viral, bakteriyel ve parazit enfeksiyonları gibi çeşitli etiyolojik spektrumlara ve ayırıcı tanılara sahip olabilir (18). Akut COVID-19'u takiben longitudinal uzanımlı transvers miyelit (LETM) çok nadir olarak bildirilmiştir (3,4,9). İlk hastamızda T1 hipointensitesi ve T2 hiperintensitesi ile karakteristik longitudinal uzanımlı yaygın torasik lezyon mevcuttu. Bununla birlikte serebral tümeaktif demiyelinizan lezyonu ve servikal kısa segment posterolateral lezyonu vardı, bu da bizi ayırıcı tanıda hem NMOSH hem de MS'yi düşünmeye yönlendirdi. Ayırıcı tanı demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerin yanı sıra klinik izlem temelinde yapılmalıdır (19). Longitudinal yayımlı transvers miyelit olgularının %10'u takip döneminde MS'e dönüşebileceğinden ayırıcı tanıda MS de düşünülmelidir (20). İlk hastamız LETM klinik tablosu ile başvursa da COVID-19 sonrası oluşan kraniyal ve servikal demiyelinizan lezyonlar MS için tipikti ve takipte NMOSH ile uyumlu ciddi klinik sekel gelişmedi. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan önce bazı semptomları mevcuttu. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası yeni kraniyal lezyonu tespit edildi ve miyeliti SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra ağırlaştı. Bu durumda, koronavirüsün merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonunu güçlendiren bağışıklık tepkilerine neden olabileceğini düşündük.

MS, esas olarak aktive T hücrelerinin aracılık ettiği, B hücrelerinin önemli bir katkısı olan MSS'nin kronik otoimmün bir hastalığıdır. Periferik oteoreaktif T hücreleri, MSS'nin bağışıklık yanıtını yönetir (21). Tetikleyici, T hücrelerini aktive eden bir virüs veya endojen bir protein

(örn., miyelin bazik protein) ile patojenik bir eksojen protein (örn., viral antijen) arasındaki çapraz reaktivite olabilir (22). Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu multipl skleroz gelişimine yol açabilir (23). SARS-CoV-2 ve multipl skleroz ile nedensel ilişki de çok nadiren tanımlanmıştır. Ancak MS hastalarının beyinlerinde ve BOS'larında intratekal anti-Human Coronavirus (HCoV) antikoru ve HCoV RNA tespit edilmiştir (24,25). Bu bulgu, koronavirüsün merkezi sinir sisteminde nöroenflamasyonu tetiklediğini desteklemektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı optik nörit ile başvuran ve MS tanısı alan bir hasta bildirilmiştir. Bu hastada nazofaringeal sürüntü ve BOS SARS-Cov-2 PCR testleri negatifti, ancak hem IgM hem de IgG geçmiş bir enfeksiyonla uyumlu olarak pozitif (11). 3, 4, 5 ve altı numaralı hastalara McDonald 2017 kriterlerine (17) göre MS tanısı konuldu. Olgu 3 hariç tüm hastalarda semptomlar (ateş, boğaz ağrısı, anozmi, yaşlanma ve yorgunluk) ve nazofaringeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü vardı. Olgu 3, negatif nazofaringeal sürüntü PCR sonuçları ile BOS'ta SARS-CoV-2 PCR pozitifliğine sahipti. Bu bulgunun olası bir açıklaması, Domingues ve ark.'nın vaka raporunda vurgulandığı gibi, COVID-19 ile semptomların ilk ortaya çıkışı arasındaki uzun zaman aralığıdır. (26). Hastanın ilk semptomlar başlamadan önce ateş öyküsü mevcuttu. Hasta 2, semptomsuz nazofaringeal sürüntü SARS-Cov-2 PCR testi pozitifliğinden sonra ilk miyelit atağı ile başvurdu. SARS-Cov-2 IgM antikoru testi de pozitif idi. Bu verilere göre SARS-CoV-2, CNS demiyelinizan hastalığı tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Ayrıca, COVID-19'dan sonraki ilk 3 aya kadar olan sürede tümeaktif demiyelinizan lezyonlar ve MS gelişebilir.

COVID-19'un etkisi paraenfeksiyöz veya postenfeksiyöz olabilir. COVID-19 semptomlarının başlangıcı ile nörolojik semptomların gelişimi arasındaki süre 3 gün ile üç hafta arasında değişmektedir (1). Merkezi sinir sistemine viral invazyon, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemi modifikasyonu yoluyla MS'nin ilk aşamasını başlatabilir (27). Kan beyin bariyerini (KBB) geçen SARS-CoV-2 ve sitokinler, glial hücreleri aktive eder ve MS gelişimine yol açabilecek enflamatuvar sinyal kaskadını başlatır (28). Olgularımızda, COVID-19 semptomları ile nörolojik belirtilerin başlangıcı arasındaki süre 4 ila 32 gün arasındaydı. Buna karşılık sadece bir hastada bu aralık 93 gündü ve bu hastaya altı ay sonra yeni gelişen klinik atak ve objektif radyolojik lezyon ile McDonald 2017 kriterlerine göre KKMS tanısı kondu. Bu hastada COVID-19 enfeksiyonu hastalığın başlangıcında akut merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonunu tetiklemiş ve ilk üç ay içinde aktif gecikmiş demiyelinizasyon gelişmiştir. Vaka 2, 3, 4 ve 5'te radyolojik olarak izole edilmiş sendrom (RIS) zemininde yeni aktif lezyonlar gelişirken, vaka 1 ve 6'da ise ilk defa yeni aktif lezyonlar gelişmiştir. Vaka 2,3,4,5 radyolojik olarak izole sendrom vakalarında sistemik immün aktivasyonlu bir atak gelişmesi ve vaka 1 ve altı yeni gelişen akut enflamasyona bağlı demiyelinizasyon mekanizmaları ile açıklanabilir. COVID-19 enfeksiyonu sonrası sistemik immün aktivasyon ile demiyelinizasyon tetiklenebileceği gibi yeni gelişen demiyelinizan hastalıklar da beklenmektedir (28). Nihai sonuç, artan vaka sayısı, klinik, radyolojik ve nöropatolojik çalışmalar ile belirlenebilir.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun farklı hastalık seviyelerinde serebral ve spinal demiyelinizasyonu güçlendirebileceğini vurgulamayı amaçlıyoruz. Ek olarak, serebral tümeaktif demiyelinizan lezyonlar ve LETM lezyonları bir arada olduğunda, ayırıcı tanı için klinik takip gerekmektedir. Tüm bu ilk demiyelinizan olaylar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun MSS demiyelinizasyonunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Koronavirüs ile ilgili daha önce yayımlanmış vakalar ve çalışmalar, merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonunu tetiklemenin yanı sıra MS oluşumuna da neden olabileceğini göstermektedir (28). Daha ileri nöropatolojik araştırmalar bu konu hakkında daha detaylı bilgi sağlayacaktır.

Kongre Sunumu: 57. Ulusal Nöroloji Kongresi (29.11.2021), Antalya

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 07.06.2022, Karar no: 14).

Hasta Onamı: Bütün hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- TE, BK; Tasarım- TE, BK; Denetleme- TE, BK; Kaynaklar- BK; Malzemeler- BK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BK, SŞ, BPB, MT; Analiz ve/veya Yorum- BK, SŞ, BPB, MT; Literatür Taraması-TE, BK; Yazıyı Yazan- TE, BK; Eleştirel İnceleme- BK, MT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu makale için herhangi bir mali destek olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A ve ark. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767–783. [Crossref]
2. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177:51–64. [Crossref]
3. Baghbanian SM, Namazi F. Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)-a case report. *Acta Neurol Belg.* 2020;121:1875–1876. [Crossref]
4. Zoghi A, Ramezani M, Roozbeh M, Darazam IA, Sahraian MA. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102324. [Crossref]
5. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e236720. [Crossref]
6. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S ve ark. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurol.* 2020;267:2196–2197. [Crossref]
7. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140:1–6. [Crossref]
8. Parsons T, Banks S, Bae C, Gelber J, Alahmadi H, Tichauer M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol.* 2020;267:2799–2802. [Crossref]
9. Fumery T, Baudar C, Ossemann M, London F. Longitudinally extensive transverse myelitis following acute COVID-19 infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102723. [Crossref]
10. Moreno-Escobar MC, Kataria S, Khan E, Subedi R, Tandon M, Peshwe K ve ark. Acute transverse myelitis with Dysautonomia following SARS-CoV-2 infection: A case report and review of literature. *J Neuroimmunol.* 2021;353:577523. [Crossref]
11. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102377. [Crossref]
12. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M ve ark. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019;12:14. [Crossref]
13. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267:2179–2184. [Crossref]
14. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K ve ark. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162:1491–1494. [Crossref]
15. Savarin C, Bergmann CC. Viral-induced suppression of self-reactive T cells: Lessons from neurotropic coronavirus-induced demyelination. *J Neuroimmunol.* 2017;308:12–16. [Crossref]
16. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386. https:// [Crossref]
17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G ve ark. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–173. [Crossref]
18. Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK ve ark. Longitudinal extensive transverse myelitis – it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:688–698. [Crossref]
19. Juryńczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:20–25. [Crossref]
20. Cobo Calvo A, Martínez MAM, Alentorn-Palau A, Escuer JB, Pinel RL, Martínez-Yélamos S. Idiopathic acute transverse myelitis: outcome and conversion to multiple sclerosis in a large series. *BMC Neurol.* 2013;13:135. [Crossref]
21. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38:212–225. [Crossref]
22. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995;80:695–705. [Crossref]
23. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models.* 2020;32:27–33. [Crossref]
24. Murray RS, Brown B, Brian D, Cabirac GF. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann Neurol.* 1992;31:525–533. [Crossref]
25. Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology.* 1992;191:502–505. [Crossref]
26. Domingues RB, Mendes-Correa MC, de Moura Leite FBV, Sabino EC, Salarini DZ, Claro I ve ark. First case of SARS-CoV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J Neurol.* 2020;267:3154–3156. [Crossref]
27. Mayo L, Quintana FJ, Weiner HL. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunol. Rev.* 2012;248:170–187. [Crossref]
28. Satheesh NJ, Salloum-Asfar S, Abdulla SA. The Potential Role of COVID-19 in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis-A Preliminary Report. *Viruses.* 2021;13:2091. [Crossref]