

COVID-19 Aşısına Bağlı Dirençli Migren Atağının CGRP Monoklonal Antikoru ile Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Treatment of COVID-19 Vaccine Resistant Migraine Attack with CGRP Monoclonal Antibody: A Case Report

Sanem COŞKUN DUMAN¹ , Esra ÖZKAN² , Yasemin GÜRSOY ÖZDEMİR² 

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, Nörobilim Araştırma Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Koronavirüs enfeksiyonunun nörolojik tutulum yapabileceği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. En sık görülen semptom ise baş ağrısıdır. Migren patofizyolojisinde önemli role sahip olan CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptit), CGRP reseptörü ile SARS-CoV-2 spike proteini arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle, COVID-19 sonrası kalıcı baş ağrılarında etkin role sahip olabilir. Bu olgu sunumunda, anti-CGRP monoklonal antikorumun COVID-19 m-RNA aşısı yapılması sonrasında başlayan dirençli migren atağına etkisi tartışılacaktır. Kronik migren tanısı ile takip edilen elli beş yaşındaki kadın hasta COVID-19 m-RNA aşısı olduktan sonra persistan,

şiddetli ve ilaçlardan fayda görmeyen zonklayıcı baş ağrısı olmuştur. Mevcut ilaç dozlarının düzenlenmesine rağmen şikayetlerinde gerileme olmayan hastaya galcanezumab (CGRP monoklonal antikoru – CGRP mAb) başlanması üzerine, ilk doz sonrasında yakınmalarında klinik olarak belirgin düzelleme saptanmış ve takiplerinde aylık 120 mg CGRP mAb tedavisine devam etmesi planlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: CGRP monoklonal antikoru, galcanezumab, koronavirüs, migren

ABSTRACT

Many researches have shown that coronavirus infection can lead to neurological symptoms. The most common symptom is headache. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), which has an important role in the pathophysiology of migraine, may have an active role in persistent headaches after COVID, due to the structural similarity between the CGRP receptor and the SARS-CoV-2 spike protein. In this case report, the effect of the anti-CGRP monoclonal antibody on the migraine attack occurring after COVID-19 m-RNA vaccine will be discussed. A 55-year-old female patient who is followed up with a diagnosis of chronic migraine, had

severe and throbbing headache that started after the COVID-19 m-RNA vaccine. After galcanezumab (CGRP monoclonal antibody – CGRP mAb) was started in the patient whose complaints did not regress despite the adjustment of the current drug doses, clinically significant improvement was observed in her complaints after the first dose and it was planned to continue with 120 mg CGRP mAb per month in her follow-ups.

Keywords: CGRP monoclonal antibody, coronavirus, galcanezumab, migraine

Cite this article as: Coşkun Duman S, Özkan E, Gürsoy Özdemir Y. COVID-19 Aşısına Bağlı Dirençli Migren Atağının CGRP Monoklonal Antikoru ile Tedavisi: Bir Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2023;60:292–294.

GİRİŞ

COVID-19, Aralık 2019'da hayatımıza giren ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs-SARS-CoV-2" şeklinde isimlendirilen virüsün yaptığı bir hastalıktır. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olduğu ilan edilen COVID-19, hafiften ağıra ve birçok organ tutulumu ve semptom ile ortaya çıkabilmektedir (1). Yapılan çalışmalar koronavirüs enfeksiyonlarının nörolojik tutulum yapabileceğini de göstermiştir (2). En sık görülen nörolojik semptom ise baş ağrısıdır (3). Genellikle bilateral olarak frontal alanda baskı tarzında ağrı hissedilmektedir. ICDH-3 (the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition) kriterlerine göre baş ağrılarının %25'i migren, %50'si gerilim tipi baş ağrısı ile uyumludur (4). Baş ağrısının ortalama süresi 2 hafta olmakla birlikte hastaların %20'sinde kronik persistan günlük baş ağrısı görülmeye devam etmiştir (5). Baş ağrısının özellikle yeni başlangıçlı olması ve insomnia, baş dönmesi gibi semptomların da eklenmesi ayrıca ilgi çekicidir (6).

Öne Çıkan Noktalar

- Baş ağrısı COVID-19 enfeksiyonundan sonra sık görülen bir şikayettir.
- Covid'de görülen migren tipi baş ağrısı trigeminovasküler sistem aktivasyonunu düşündürmektedir.
- COVID-19 ile CGRP reseptörü arasındaki benzerlik migren gelişiminden sorumlu olabilir.
- *COVID-19 aşısıyla tetiklenen dirençli migren CGRP monoklonal antikoruyla gerilemiştir.

Bu vakada, COVID-19 için koruyucu aşı olması sonrasında gelişen şiddetli baş ağrısı atakları nedeniyle değerlendirilen 55 yaşında kronik migren tanılı kadın hastanın SARS-CoV-2 aşısının baş ağrısının klinik özellikleri üzerindeki etkisini ve CGRP mAb galcanezumab ile profilaktik tedavisinin sonuçlarını tanımlanmıştır.

OLGU

55 yaşındaki kadın hasta hastanemiz Nöroloji Polikliniğine başvurdu. 10 yaşından beri tekrarlayan baş ağrısı atakları olan hastanın tıbbi öyküsünde bir özellik yoktu. Geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu öyküsü mevcut değildi. Psikojenik nedenler ile tetiklenen, bulantının eşlik ettiği, orta-şiddetli, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı vasıfta ağrısı bulunan hasta hiçbir aura veya trigemino-otonom semptom bildirmemi. ICHD-3 kriterlerine göre konulan, kronik migren tanısıyla Topiramet ve Sertralin kullanan ve normalde bu ilaçlar ile baş ağrısı kontrol altında olan hasta, COVID-19 m-RNA aşısı olduktan sonra başlayan önceki ağrısıyla aynı karakterde ancak persistan, şiddetli (Visual analogue scale (VAS): 9) ve ilaçlardan fayda görmeyen zonklayıcı baş ağrısından şikayetçiydi. Mevcut ilaç dozlarının düzenlenmesine rağmen şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine hastaya galcanezumab (CGRP monoklonal antikor - CGRP mAb) başlandı. Ağrı günlüğü tutmakta olan hastanın tedavisinin ilk dozu (2*120 mg/mL) sonrasında ağrı şiddetinde (VAS: 4), ve persistan karakterdeki baş ağrısında belirgin düzelleme olduğu gözlemlendi. Galcanezumab tedavisine bağlı bir yan etki gözlenmedi. Takiplerinde aylık 120 mg CGRP mAb tedavisine devam etmesi planlandı.

TARTIŞMA

SARS-Cov-2'nin sinir sistemini etkileme mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Çalışmalara göre nöronal yoldan retrograd transport ile (olfaktör sinir aracılığıyla) viral enfeksiyon periferik ve merkezi sinir sistemlerinin doğrudan etkilenmesine ve erken dönemde nörolojik semptomlara neden olmaktadır. Başağrısı ile anozmi arasındaki ilişki de kranyal sinirlerin virüs ile doğrudan invazyonunu desteklemektedir (7). Ayrıca virüsün endotelial hücrelerde yaptığı yaygın inflamasyonda vasküler patogeneze ve başağrısına neden olarak trigeminovasküler aktivasyona tetikleyebilir (8).

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) migren patofizyolojisinde önemli role sahiptir. Trigeminal sistem aktivasyonunda, nosiseptif iletilerde, vazodilatasyonda, enflamasyonda, periferik-santral sensitizasyonda rol oynamaktadır. C lifleri tarafından trigeminal gangliyondan CGRP salınımı, uydu glial hücrelerde ve ayrıca Aδ trigeminal afferentlerde CGRP reseptörlerini aktive eder. Bu CGRP salımı, duyarlılaşmaya ve trigeminal Aδ lifleri tarafından abartılı periferik ve merkezi sinyalleşmeye yol açar.

Interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktör alfanın (TNF-α) etkisiyle artan CGRP'nin ayrıca solunum sistemi ve sepsis gibi immünolojik durumlarda da etkisi olduğu bilinmektedir. IL-6 seviyesi özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında yüksek seyretmektedir. Kalsitonin gen ilişkili peptid salınımı, öksürük, ateş ve ağrı gibi COVID-19 semptomlarının neden olmaktadır. CGRP, bazı COVID-19 hastalarında T hücre yanıtının Th17 ve IL-17 lehine artışına neden olarak proinflamatuvar duruma doğru ilerlemesinde rol oynayabilir (9).

Üstelik CGRP reseptörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve SARS-CoV-2'nin trigeminal ganglion nöronlarındaki hücrelere girmek için bağlandığı iki reseptör ile birlikte bulunur (10). Grubumuzun daha önce yaptığı çalışmada CGRP reseptörü ile SARS-CoV-2 spike proteini arasında yapısal benzerlik tespit edilmiştir (11). Bu taklit, CGRP ve reseptörleri ile benzerlikleri nedeniyle vücutta antikorların uzun süreli reaksiyonuna, dolayısıyla COVID-19 sonrası kalıcı baş ağrılarında yol açabilir. Diğer viral sistemik enfeksiyonlardan ziyade özellikle COVID-19'da kalıcı bir baş

ağrısının neden ortaya çıktığını da açıklayabilir. Kalsitonin gen ilişkili peptid mAb ile tedavi edilen hastanın kalıcı şiddetli baş ağrısının azalması da bu durumu desteklemektedir. Yapılan diğer bir çalışma da CGRP reseptörün spike proteinin reseptör aktive modifiye protein 1 (RAMPT1) arasındaki protein benzerliğini göstermiştir (12). Bu benzerlik SARS-Cov-2 enfeksiyonu veya aşısı sonrasında görülen persistan ve yeni başlangıçlı baş ağrılarını açıklayabilir. Kalsitonin gen ilişkili peptid mAb ile tedavi sonrasında şikayetlerde görülen azalma da bu bulguyu desteklemektedir.

Literatürdeki diğer olgu vakaları da göstermektedir ki COVID-19 enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan persistan ve şiddetli başağrıları CGRP mAb ile düzelleme göstermiştir (13,14). Ancak bildiğimiz kadarıyla olgumuz SARS-Cov-2 aşısı sonrasında ortaya çıkan persistan başağrısının tedavisinde CGRP mAb kullanımı sonrasında fayda gören ilk olgudur.

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı pulmoner komplikasyonların tedavisi için bir burun spreyi yüksek afiniteli CGRP reseptör antagonisti kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır (15). Bu da göstermektedir ki COVID-19 enfeksiyonu sırasında anti CGRP monoklonal antikorunun kullanımı risk oluşturmamakla birlikte klinik iyileşmeye de katkıda bulunabilir. Bu olasılığı kanıtlamak için detaylı moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta Onamı: Bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- YGÖ, SCD, EÖ; Tasarım- YGÖ, EÖ; Denetleme- YGÖ, EÖ; Kaynaklar- YGÖ; Malzemeler- YGÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- YGÖ, SCD; Analiz ve/veya Yorum- YGÖ, SCD; Literatür Taraması- SCD; Yazıyı Yazan- SCD, EÖ; Eleştirel İnceleme- YGÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*. 2020;95:77-84. [Crossref]
- Simon OJ, Menzler K, Timmermann L. Update 2021: COVID-19 aus Sicht der Neurologie [Update 2021: COVID-19 from the perspective of neurology]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146:918-923. [Crossref]
- 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]
- López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40:1432-1442. [Crossref]
- García-Azorín D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzales-Martinez A, et al. Post-COVID-19 persistent headache: a multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia*. 2022;42:804-809. [Crossref]
- Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Cena D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study. *Cephalalgia*. 2021;41:1332-1341. [Crossref]
- Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020;40:1443-1451. [Crossref]
- Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Role of endothelial cell receptors in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;34:262-268. [Crossref]
- Morimoto Y, Ogami A, Nagatomo H, Hirohashi M, Oyabu T, Kuroda K, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) as hazard marker for lung injury induced by dusts. *Inhal Toxicol*. 2007;19:283-289. [Crossref]
- Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davison RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R373-R381. [Crossref]

11. Yapici-Eser H, Koroglu YE, Oztop-Cakmak O, Keskin O, Gursoy A, Gursoy-Ozdemir Y. Neuropsychiatric symptoms of COVID-19 explained by SARS-CoV-2 proteins' mimicry of human protein interactions. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:656313. [\[Crossref\]](#)
12. Kanduc D. From Anti-SARS-CoV-2 immune response to the cytokine storm via molecular mimicry. *Antibodies (Basel)*. 2021;10:36. [\[Crossref\]](#)
13. Grassini A, Marcinnò A, Roveta F, Gallo E, Cermelli A, Boschi S, et al. Impact of COVID-19 on chronic migraine treated with erenumab: a case report. *Neurol Sci*. 2021;42:3079–3081. [\[Crossref\]](#)
14. Özkan E, Celebi Ö, Keskin Ö, Gursoy A, Gürsoy-Özdemir Y. Is persistent post-COVID headache associated with protein-protein interactions between antibodies against viral spike protein and CGRP receptor?: a case report. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:858709. [\[Crossref\]](#)
15. Caronna E, José Gallardo V, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Sanchez-Mateo NM, Viguera-Romero J, et al. Safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine during the COVID-19 pandemic: Present and future implications. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36:611–617. [\[Crossref\]](#)