

# COVID-19 Sonrası İmmün Reaksiyona Bağlı Atipik Refrakter Longitudinal Ekspansif Transvers Miyelit ve Anaplastik Ependimom - COVID-19 Hakkında Birçok Bilinmeyen Soruyu Gündeme Getiren Bir Vaka Tartışması

## Anaplastic Ependymoma and Atypical Refractory Longitudinal Expansive Transverse Myelitis Due to Immune Reaction After COVID-19 - A Case Discussion That Raises Many Unknown Questions About Covid-19

Yağmur İNALKAÇ GEMİCİ<sup>1</sup>, Fatih ÇELİK<sup>1</sup>, Zeynep Zerrin GÖZ<sup>1</sup>, Aydın İŞİSAĞ<sup>2</sup>, Gülgün YILMAZ OVALI<sup>3</sup>, Mehmet ZİLELİ<sup>4</sup>, Mustafa BARUTÇUOĞLU<sup>5</sup>, Hatice MAVİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

### ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'ye (SARS-CoV-2/COVID-19) sekonder olarak hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan enflamatuvar nörolojik belirtiler bildirilmiştir. Bununla birlikte, spinal tümör ile COVID-19 longitudinal ekspansif transvers miyelit (LETM) birlikteliği ilişkisi bilimiz dâhilinde hiç bildirilmemiştir. Bu olgu sunumunda COVID-19, LETM ve anaplastik ependimom tanılı 24 yaşındaki kadın hastanın klinik prezentasyonu ve tedaviye yanıtı anlatılmaktadır. Hastanın beyin omurilik sıvısında COVID-19 antikor

düzeyi serumdan yüksekti ve immünsüpresif tedaviye dirençliydi. COVID-19 ve spinal tümör arasındaki etkileşim literatür ışığında tartışılmıştır. COVID-19 enfeksiyonunun bu hastada tümör büyümesini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca literatürde anaplastik ependimom ile COVID-19 miyelit birlikteliğinin görüldüğü ilk vakadır.

**Anahtar Sözcükler:** Anaplastik ependimom, COVID-19, Longitudinal ekspansif transvers miyelit

### ABSTRACT

Inflammatory neurologic manifestations, both infectious and non-infectious, have been reported secondary to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2/COVID-19). However, the relationship of spinal tumor and COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) coexistence has never been reported in our knowledge. The clinical presentation and response to treatment of a 24-year-old female patient diagnosed with COVID-19 LETM and anaplastic ependymoma are described in this case report. The

Patient's cerebrospinal fluid COVID-19 antibody level was higher than serum and she was resistant to immunosuppressive treatment. The interaction between COVID-19 and spinal tumor was discussed in the light of the literature. It is thought that COVID-19 infection could trigger tumor growth in this patient. Also, this is the first case of anaplastic ependymoma and COVID-19 myelitis coexistence in the literature.

**Keywords:** Anaplastic ependymoma, COVID-19, Longitudinal extensive transverse myelitis

**Cite this article as:** İnalkaç Gemici Y, Çelik F, Göz ZZ, İşisağ A, Yılmaz Ovalı G, Zileli M ve ark. COVID-19 Sonrası İmmün Reaksiyona Bağlı Atipik Refrakter Longitudinal Ekspansif Transvers Miyelit ve Anaplastik Ependimom - COVID-19 Hakkında Birçok Bilinmeyen Soruyu Gündeme Getiren Bir Vaka Tartışması. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:370-373.

### GİRİŞ

Tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı hakkında hâlâ birçok bilinmeyen var. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2/COVID-19) nörolojik komplikasyonları da bu bilinmeyenler arasındadır. COVID-19'a sekonder olarak hem enfeksiyöz, hem de enfeksiyöz olmayan enflamatuvar nörolojik belirtiler bildirilmiştir (1). Enfeksiyona bağlı gelişen immün reaksiyon, antikor aracılı olarak merkezi sinir sistemi (MSS) hasarına neden olabilir (2). Yazarlar bir incelemede 28/43 (%70) olguda yaygın longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM) olduğunu bildirmiştir (3). Literatürde COVID-19 ile ilişkili

transvers miyelopati ve spinal kitle birlikteliği ile ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bu olguda böyle bir hasta bildirilerek COVID-19 ile kitle arasındaki ilişki tartışılacaktır.

### OLGU

Yirmi dört yaşında kadın hasta, bir aydır devam eden alt ekstremitelerde ilerleyici güçsüzlük ve mesane fonksiyon bozukluğu şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Üç ay önce, evindeki bazı üyelerin SARS-CoV-2

### Öne Çıkan Noktalar

- mRNA COVID aşısına bağlı enflamatuvar miyelitle omurilik kitlesi bir arada bulunabilir.
- Bildiğimiz kadarıyla, bu birliktelik literatürde ilk kez rapor edilmektedir.
- Bu iki durum birbirini kötüleştirebilir.
- Bu hastalarda altta yatan bir glial tümör hızla ilerleyebilir.
- Bu tür hastalarda maligniteyi saptamak için ileri araştırmalar yapılmalıdır.

testleri pozitif çıkmış. Birkaç gün sonra diğer aile üyelerinde de benzer semptomlar gelişmiş. Bir ay sonra BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ile aşılması uygulanmış.

Özgeçmişinde bir yıldır bel ağrısı ve dört aydır kabızlık şikâyeti mevcuttu.

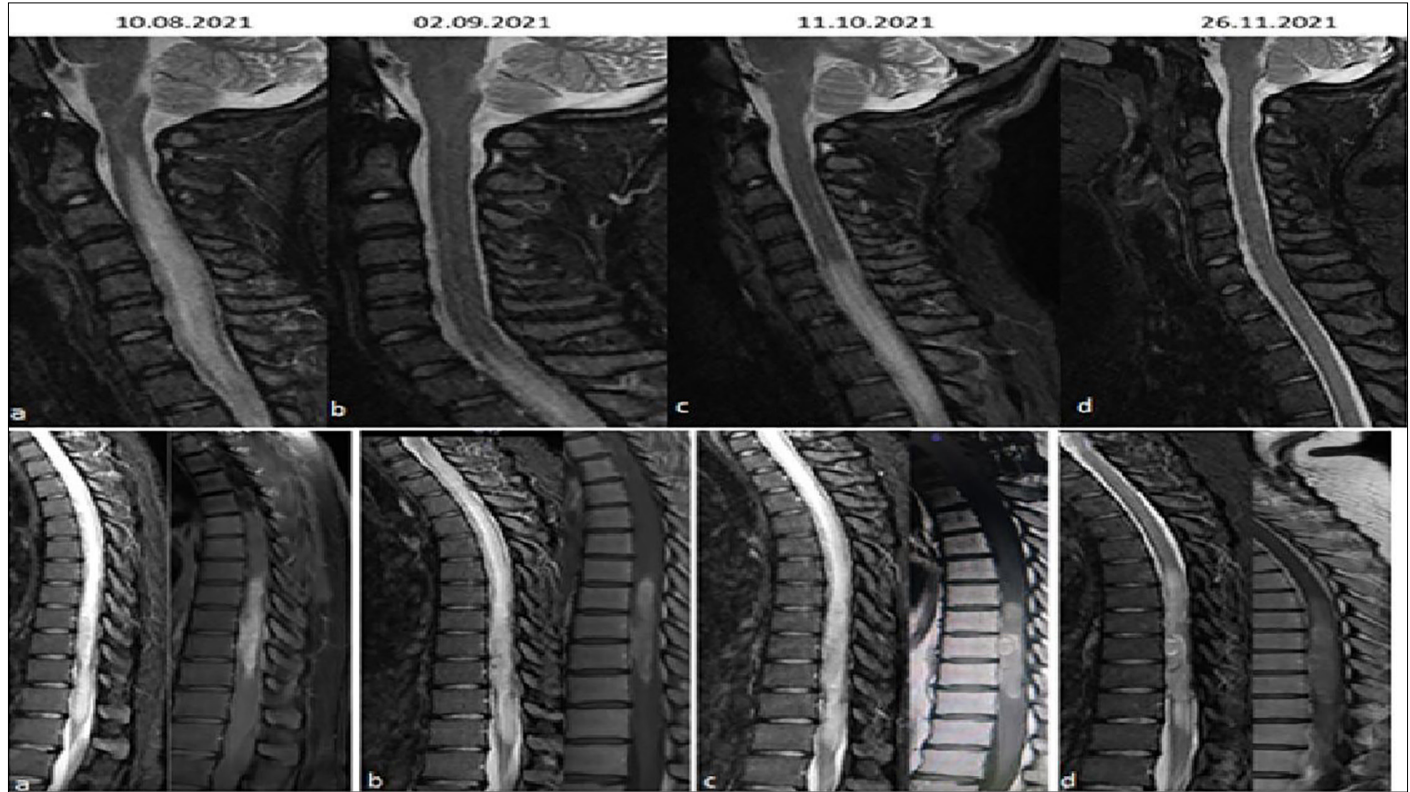
Nörolojik muayenesinde alt ekstremitte kas gücü solda 0/5, sağda 2/5 idi. Torakal (Th)10 seviyesinin altında duyu kaybı vardı. Patellar ve aşıl refleksleri bilateral artmıştı. Plantar refleksi solda ekstansördü, sağda yoktu. İdrar sondası mevcuttu.

Omuriliğin MRG görüntülerinde T2 ağırlıklı ve Kısa-T1 İnversiyon Düzenleme (STIR) kesitlerinde C1'den konus medullarise kadar hiperintensite vardı. Kontrast sonrası görüntülerinde lezyonun Th7 ve Th11 seviyeleri arasında homojen gadolinyum tutulumu görüldü. Bu MRG

bulguları uzunlamasına yaygın transvers miyelit (LETM) ve omurilikte kitle lezyonu olarak değerlendirildi. Kranial MRG normaldi.

Serumlarda SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi negatif, ancak antikor testi pozitif (3,75 U/mL) çıktı. Lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısında (BOS) protein düzeyi 672 mg/dl idi, 200 lenfosit vardı ve patolojik hücre yoktu. Aside dirençli bakteri ve meningoensefalit PCR paneli negatifti. BOS'ta COVID antikor düzeyi 19,20 U/mL idi. Serumdaki enfeksiyöz parametreler negatifti. Vaskülitik profil, B12, folat ve tümör belirteçlerinde patoloji yoktu. Protein ve immünespit elektroforezinde belirgin bir patoloji yoktu. Periferik yayma, toraks ve batin bilgisayarlı tomografi, lenf bezleri, pelvis ve mamografi ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Paterji testi negatifti ve oral veya genital aft olmaması nedeniyle Neuro-Behçet dışlandı. Otoimmün ensefalit antikorları negatifti. Serum ve oligoklonal bantlarda anti-aquaporine 4, anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorları ve BOS'ta anti-MOG antikorları negatifti. Beyin omurilik sıvısı immünglobulin G endeksi normaldi. Görsel olarak uyarılmış potansiyel (VEP) normaldi.

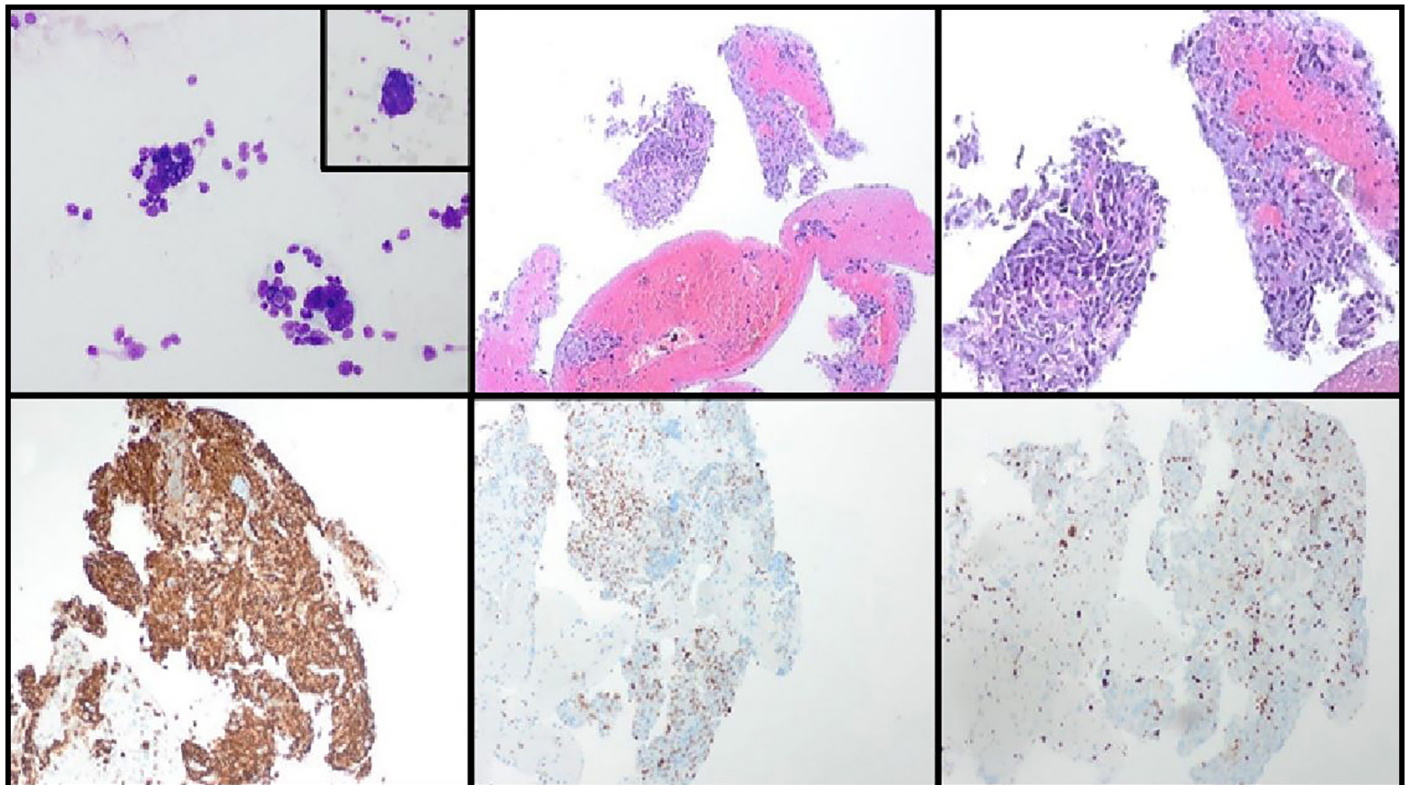
Olası COVID enfeksiyonuna ek olarak COVID aşılamaından bir ay sonra miyelopati gelişmiş olması COVID enfeksiyonuna bağlı miyelit düşündürdü. Hastaya ardışık yedi gün 1000 mg/gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi verildi. Tedavi sonrası klinik düzelme gözlenen hastanın bir hafta içinde sırt ağrısı yeniden başladı ve alt ekstremitte kas gücü yeniden 2/5'e geriledi. Spinal MRG tekrarlandı ve IVMP sonrası servikal bölgedeki hiperintensitenin T1 düzeyine kadar gerilediği görüldü. Ancak torasik omurilikte kontrast tutan lezyonda gerileme gözlenmedi (Şekil 1). Biyopsiden önce gün aşırı beş kür plazma değişimi (PE) uygulandı. Tekrar



**Şekil 1.** Radyolojik bulgular omuriliğin C1'den konus medullarise kadar uzanan kısmında MRG STIR görüntülerinde (Kısa-T1 İnversiyon İyileşmesinde) hiperintensite gösteriyor. Kontrast sonrası görüntülerde lezyonun Th7 ve Th11 seviyeleri arasında homojen gadolinyum tutulumu görüldü. Servikal ve torakal omurilik MRG STIR sekansında C1'den konusa hiperintensite görülmektedir. T7-11 düzeyinde (1A-a) kontrast artışı görülmektedir. Servikal ve torakal omurilik MRG STIR sekansı, C8'den konusa kadar hiperintensite göstermektedir. T7-11 düzeyinde (1A-b) kontrast artışı görülmektedir. Servikal ve torakal omurilik MRG STIR sekansı, C7'den konusa kadar hiperintensite göstermektedir. Kontrast artışı T7-11 düzeyinde (1A-c) görülür. STIR sekansında servikal spinal kord normaldir. Torakal STIR ve kontrast+ görüntülerde (1A-d) T7-11 kontrastlı lezyon ve minimal perilezyonel ödem görülmüyor. Bu MRG bulguları longitudinal yaygın transvers miyelit (LETM) ve omurilikte kitle lezyonu olarak değerlendirildi. Dört aylık bir süre boyunca lezyonların zamansal değişimi gösterilmiştir.

Ağustos 2020	Mayıs 2021	Temmuz 2021	Ağustos 2021	Eylül 2021	Ekim 2021	Kasım 2021
• Bel ağrısı+	• Bel ağrısı ve kabızlık.	• Bel ağrısı ve kabızlık.	• Transvers miyelit kliniği.	• Nörolojik muayene bilateral LLMS: 2/5 (24 Ağustos 2021).	• Plazmaferez sonrası LLMS: +3/5, bir hafta içinde LLMS 1/5'e kötüleşti.	• Bir hafta içinde LLMS yeniden 0/5'e geriledi.
• Radyolojik değerlendirme yok.	• COVID-19 semptomları+ Bir ay sonra hasta Biontech ile aşılandı.	• Dış merkez kontrastsız torakal MRG T7- 11 aralığında T2-hiperintens lezyon+	• Nörolojik muayene LLMS: sağ: 0/5, sol: 2/5.	• MRG C8'den konusa uzanım gösteren LETM	• MRG'de C7'den konusa uzanım gösteren LETM.	• 5 gün IVIG ve 500 mg rituksimab+
	• Radyolojik değerlendirme yok.		• MRG: C1'den konusa uzanım gösteren LETM (10.08.2021 fig. 1a-1).	• 5 kür plazma değişimi uygulandı.	• 5 gün IVMP+ (Tedavi sonrası LLMS bilateral 2/5 olarak değerlendirildi).	• Klinik iyileşme görülmedi.
			• 7 gün IVMP	• (22.09.2021 (başlangıç) - (02.10.2021 (bitiş))).		• T7-11 lezyonu kaldı LETM gözlenmedi.
			• 18 Ağustos 2021 Nörolojik muayene bilateral LLMS+4/5.			

**Şekil 2.** Bu dönemde verilen tedaviler ile hastanın klinik ve radyolojik zamansal akış şeması. MRG: manyetik rezonans görüntüleme, NE: nörolojik muayene, LLMS: alt ekstremitelerdeki kas kuvveti, R: sağ, L: sol, LETM: uzunlamasına yaygın transvers miyelit, IVMP: intravenöz metilprednizolon, PE: plazma değişimi, IVIG: intravenöz immünoglobulin.



**Şekil 3.** Yüksek derecede anaplastik hücreler ve normal görünen ependimal hücrelerle karıştırılmış bir atipik hücre (a); GFAP (d, DABx200) ve nükleer olig-2 (e, DABx200) boyamaları ile kanıtlanmış, aynı malzeme içinde elde edilen, yüksek dereceli bir habis glial tümörü (sırasıyla b ve c, H&E, x100 ve x200) yansıtan çok küçük doku parçaları yüksek (%20'ye kadar) Ki-67 çoğalma endeksi (f, DABx200). EMA ve CK AE1/AE3 ile immünreaktivite olmaması ve olig-2 ile boyanmış hücre oranının yüksek olması nedeniyle derece 3 ependimom tanısı önerilmektedir.

klirik düzelme gözlemlendi. On gün içinde hastanın kliniği tekrar kötüleşti (Ayrıntılar Şekil 2'de mevcuttur).

Lomber ponksiyon tekrarlandı ve yine çok yüksek protein ve orta derecede lenfositik pleositoz saptandı. Enfeksiyon lehine atipik hücre ve patoloji yoktu. İkinci konsey kararı ile biyopsi öncesi intravenöz immünooglobulin (İVİG), İVMP ve tek doz rituksimab tedavileri ardışık olarak uygulandı. Tedavilere kısmi yanıt gözlemlendi, ancak tedavinin etkisi geçtikten sonra hastanın kliniği her seferinde daha da kötüleşti. Bu dönemde verilen tedaviler ile hastanın klinik ve radyolojik tetkiklerinin zamansal ilerleyişi Şekil 3'te anlatılmıştır. En son yapılan MRG'de klinik tablodaki kötüleşmeye rağmen T2'deki hiperintens lezyon boyutunun neredeyse kontrast tutulum alanı ile eşdeğer olduğu görüldü. Biyopsi patolojisinde anaplastik hücreler izlendi ve yüksek dereceli glial tümör olarak rapor edildi (Şekil 3). Torakal bölgedeki lezyon cerrahi olarak rezeke edildi. Patoloji raporu anaplastik ependimom olarak sonuçlandı.

## TARTIŞMA

Sunulan hastada kortikosteroid ve PE'ye dramatik yanıt, BOS'ta atipik hücre bulunmayışı, lenfositik pleositoz varlığı, kontrast tutan lezyonun boyutunda anlamlı artış yokluğu ve BOS'ta miyelit lehine serumdan daha yüksek COVID-19 antikoru saptanması, immünsupresif tedaviler sonrası tedavi etkinliği son bulduğunda klinik tablonun hızlı kötüleşmesi miyeliti destekler iken BOS'ta protein fazlalığı, kontrastlanmış lezyonda gerileme olmaması ve epidural boşluğa yayılım varlığı da kitleyi düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu olguda kitle ile COVID-19 enfeksiyonu ve/veya mRNA COVID-19 aşısına bağlı enflamatuvar miyelit birlikteliği düşünülmüştür.

COVID-19 ile ilişkili enflamasyonun hızlı nörolojik bozulmaya neden olabileceği, tümörögenezi artırabileceği ve tümöral kitlenin COVID-19 ile ilişkili miyelit gelişimini ve hızlı ilerlemesini tetikleyebileceği olasılıkları değerlendirildi.

COVID-19 mRNA aşısı sonrası akut dissemine ensefalomiyelit kliniği ile başvuran, görüntülemesi yapılan sadece bir makaleye rastlanmıştır (4). Ancak takipte hastaya glioblastoma multiforme tanısı konulmuştur. Kanser hastalarının immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyona yatkınlığı iyi bilinmektedir. Ek olarak, SARS-CoV2 reseptörlerinin ve proteazın (ACE2, CTSL ve TMPRSS2) aşırı ekspresyonu, birçok tümör türünde önemli ölçüde artmıştır, bu da virüsün hücreye girişini kolaylaştırmaktadır ve kanser hastaları SARS-CoV2'ye daha duyarlıdır (5,6). Yani altta yatan tümöral kitle COVID-19 enfeksiyonunun miyelit şeklinde oluşmasını tetiklemiş olabilir.

Tümör oluşumuna neden olan en önemli faktör tümörün mikroçevresidir. Bu mikro ortam, anjiyogenez, proliferasyon ve çoklu sinyal yolları gibi tüm kanser özelliklerini düzenler (7). Savunmasız hücrelerde, sitokinler gibi enflamatuvar maddelerin aşırı ekspresyonu nedeniyle sinyal yolları değişebilir (8). Bu sinyal yollarının en önemlileri, COVID-19 tarafından da aktive edildiği gösterilen NF-κB ve STAT yollarıdır (9,10). COVID-19 S proteininin glioma hücreleri üzerindeki epidermal büyüme faktörü reseptörlerine, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörlerine ve hepatosit büyüme faktörü reseptörlerine bağlanma afinitesi olabileceği ileri sürülmektedir (11). COVID-19'un S proteini yoluyla glioma tümör oluşumunu indükleyebileceği, bunun COVID-19 ile enfekte bireylerde glioma gelişme riskini artırabileceği ve COVID-19 ile enfekte glioma hastalarında tümör büyümesini artırabileceği düşünülmüştür (11). Bizim olgumuzda da bu dört aylık

sürede immünsupresif tedaviler sonrası hastanın kliniğinde kısa süreli düzelme olmasına rağmen enflamasyondaki değişiklik klinik değişikliği tam olarak açıklayamamaktadır. Çünkü hastanın kasım ayındaki MR görüntülerinde enflamasyonu neredeyse tamamen geçmesine rağmen hastanın parapleji düzelmedi. Bu durumda tümör büyümesinin etkili olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, hastanın mevcut bulguları ile tümör oluşumu bir hipotez olarak hâlâ tartışmalıdır ve bu fenomeni incelemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Son olarak, bildiğimiz kadarıyla, literatürde anaplastik ependimom ve COVID-19 miyelit birlikteliğinin olmaması olgumuzu sunmaya değer kılmaktadır. Sonuç olarak, COVID-19 ile enfekte olmuş ve BOS proteini çok yüksek olan refrakter nörolojik semptomları olan hastalarda altta yatan bir glial tümörün hızla ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır. Bu tür hastalarda malignite varlığının saptanması için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

**Hasta Onamı:** Hasadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- YİG, FÇ, ZZG, Aİ, GYO, MZ, MB, HM; Tasarım- YİG, FÇ, ZZG, Aİ, GYO, MZ, MB, HM; Denetleme- HM, YİG, FÇ; Kaynaklar- HM, YİG; Malzemeler- YİG, FÇ, ZZG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- YİG, FÇ, ZZG, Aİ, GYO, MZ, MB, HM; Analiz ve/veya Yorum- YİG, FÇ, ZZG, Aİ, GYO, MZ, MB, HM; Literatür Taraması- YİG, FÇ, ZZG, HM; Yazıyı Yazan- YİG, FÇ, ZZG, Aİ, GYO, MZ, MB, HM; Eleştirel İnceleme- YİG, FÇ, ZZG, Aİ, GYO, MZ, MB, HM.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yok.

## KAYNAKLAR

- Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2021;268(2):392-402. [Crossref]
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020;49(3):717-726. [Crossref]
- Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021;12:653786. [Crossref]
- Sullivan CO, Zach F, Moser T, Pilz G, Harrer A, Trinka E, et al. Misinterpretation of glioblastoma as ADEM. potentially harmful consequences of over-diagnosis of COVID-19 vaccine-associated adverse events. *J Neurol*. 2022;269(2):616-618. [Crossref]
- Bao R, Hernandez K, Huang L, Luke JJ. ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: implications for SARS-CoV-2 COVID-19. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001020. [Crossref]
- Dong Q, Li Q, Duan L, Wang H, Yan Y, Yin H, et al. Expressions and significances of CTSL, the target of COVID-19 on GBM. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(3):599-608. [Crossref]
- Taniguchi K, Karin M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:309-324. [Crossref]
- Li N, Grivnikov SI, Karin M. The unholy trinity: inflammation, cytokines, and STAT3 shape the cancer microenvironment. *Cancer Cell*. 2011;19:429-431. [Crossref]
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607-613. [Crossref]
- Ebrahimi, Alireza. Correlation of CoVID-19 infection and tumorigenesis. *Letters in Applied NanoBioScience*, 2020. 2021;10(3):2578-2587. [Crossref]
- Khan I, Hatiboglu MA. Can COVID-19 induce glioma tumorigenesis through binding cell receptors? *Med Hypotheses*. 2020;144:110009. [Crossref]