

Letter to the Editor: Facial paralysis following messenger RNA COVID-19 Vaccines: The report of two Cases

Editöre Mektup: Messenger RNA COVID-19 Aşılarını Takip Eden Yüz Felci: İki Olgunun Raporu

Ender Salbaş¹, Özge Öcek², Levent Öcek², Ali Yavuz Karahan³

¹ Bor Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Niğde/Türkiye

² Nöroloji Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

³ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak/Türkiye

Letter to the Editor:

The Covid-19 pandemic is a big challenge for all of us and has brought us suffering, death, and fear. This issue is an unprecedented situation and requires an unprecedented response. Fortunately, COVID-19 vaccines have been developed rapidly and in a short period, they were demonstrated to be safe and effective. Also, World Health Organization is working to promote fair access to safe and effective COVID-19 vaccines and coordinates key steps in this process. Nowadays, thankfully more than ten different vaccines have been administered. The vaccination programs started in early December 2020 and more than 20% of the world population has received at least one dose of a COVID-19 vaccine by the end of June 2021 (1,2).

Some of the COVID-19 vaccines have been the first to be produced using the messenger RNA (mRNA) platform. While high effectivity is an expectation of these vaccines also, they are "reactogenic," meaning that they're likely to cause a noticeable immune response. So, according to reports, about side effects following vaccination with the Pfizer and Moderna mRNA vaccines the side effects of the COVID-19 vaccine vary with the type of the vaccine (3,4). While the soreness of the site of injection is the most common side effect, other side effects such as headache, fatigue, muscle aches, joint pain, chills, and fever usually last 24 to 48 hours (3,4). Maybe not as a side effect but, an imbalance was reported in the incidence of facial paralysis following the vaccination. Facial paralysis (FP) was reported during the phase 3 clinical trials of mRNA COVID-19 vaccines (3,4). Seven cases were observed in vaccine groups among the 35611 participants (3,4). Also, facial nerve-related disorders such as facial paresis, facial spasms, and nerve disorders were reported as a drug reaction with mRNA COVID-19 vaccines (5). According to reports, we see

symptoms of nerve pathology can vary from one to another and range in severity from mild weakness to total paralysis (5). According to World Health Organization Pharmacovigilance Database, almost half of the patients with FP were reported from the United States of America (USA) and the United Kingdom (UK) (5). According to our current knowledge, there is no case reported from Turkey.

In June 2021, we had the opportunity to treat two patients with FP who developed nerve damage following the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine (BNT162b2). The purpose of this letter is to describe the individual situation of two FP patients in detail and to help health professionals make a decision about how to do things in similar features.

Case 1: A Caucasian 33-year-old woman developed a sudden onset of weakness of the left half of the face on the fourth day after the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine (BNT162b2) procedure. The weakness has progressed over twelve hours with an inability to close the eye and deviation of angle of mouth to the right (Figure 1). While the attack was preceded there was no history of pain and fever. Also, according to anamnesis, there was no exposure to cold stress, or any kind of vertigo, or impairment of hearing or loss of taste before the episode of facial palsy. There was no contributory family history for this first-ever attack. In the examination facial droop and difficulty making facial expressions, such as closing eyes and smiling, were detected because of facial weakness. According to findings the patient was diagnosed with grade 3 left side facial nerve palsy as stated by House-Brackmann classification scores. General examination and the neurological examination of other cranial nerves did not reveal any abnormality. Biochemical investigations such as liver and kidney function tests and blood sugar and hemogram were normal. The immunological tests and high-resolution computed

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Yavuz Karahan, MD, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Faculty of Usak University, Usak/Turkey

E-Posta/E-Mail: ayk222@hotmail.com || Tel: +90 538 692 1934

Received/Geliş Tarihi: 10.07.2021 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 28.07.2021

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



tomography were also, normal. The SARS-CoV PCR test in the nasal swab was performed twice and both of them were negative. Nerve conduction studies were performed. Axonal facial neuropathy with a drop of compound muscle action potential in the left side compared to the right side (60% for mandibular branch, %45 for nasalis branch, and %63 for zygomatic branch) (figure 1). The conventional rehabilitation and daily steroid (80 mg) were started. Steroid treatment was gradually tapered. Left eye care was provided. In the followed-up, the patient was shown a good response and she had complete recovery of facial palsy in four weeks.

Case 2: A Caucasian 49-year-old male developed a sudden onset of weakness of the right half of the face on the tenth day after the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine (BNT162b2) procedure (Figure 2). Very similarly to the first case, he was diagnosed with grade 2 right side facial nerve palsy as stated by House-Brackmann classification scores. While the same procedures were performed according to nerve conduction studies a milder pattern of axonal facial neuropathy was detected (compared to the contralateral branch: 48% for mandibular branch, %36 for nasalis branch, and %55 for the zygomatic branch). In the followed-up, he was showed a good response and he had complete recovery of facial palsy in three weeks with the same procedure of the treatment.

Both of our patients did not have previous facial palsy history. Five weeks after the first dose of the vaccine both of our patients were tested for IgG SARS-CoV antibodies. So, both of the patients were not administered the second dose of the vaccine. The first case of FP after the fifth day of the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine (BNT162b2) was reported by Colella et al. (6) but to our knowledge, there are no reports of FP from Turkey (6). In our young and healthy patients, the main evidence is the temporal association between the FP and the vaccine administration. Collella et al. reported a 37-year-old white Caucasian male who developed facial palsy within days after the mRNA vaccine BNT162b2 vaccination (6). Also, Villares et al. announce a 34-year-old woman who detected a right-sided FP following Moderna COVID 19 vaccine (7). Throughout the time of phase three trials of mRNA COVID-19 vaccines 7 cases (7 of 35654 persons) of FP were diagnosed in the vaccine group while only one case was reported among the people who

received the placebo (3,4). According to the recommendations of the United States, Food and Drug Administration, vaccine recipients should be keeping an eye on the potential of FP (5). Renould et al. analyzed the data using the World Health Organization Pharmacovigilance Database to check the association of FP with the mRNA COVID-19 vaccines (5,8). They reported facial nerve-related events in 844 patients (%0.6) such as facial paralysis and paresis, facial spasms, and facial nerve disorders (5). The vast majority of these cases (88.7%) were reported with the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine (BNT162b2). Of the 844 patients, 572 were female. 71.5% of the patients were aged between 18 to 64 years and the median age was 49 years (5). The earliest time to onset of FP was the same day and the latest time to onset was 79 days after the vaccination. The most FP-associated symptom was the headache but, both of our patients described only hypoesthesia and paresthesia as notable symptoms (5).

The association between FP and different kinds of viral vaccines is well-known. Viral reactivations or immune-mediated reactions are implicated. After mRNA COVID-19 vaccination, a reporting rate of FP is not higher than that reported with other kinds of viral vaccines. As of June 29, 2021, more than 3 billion doses have been administered globally, and 41.2 million are now administered each day (1,2).

The risk is likely very low between the FP and mRNA COVID-19 but, the large data from the global study population should be obtained with high-quality retrospective analysis.

Keywords: facial paralysis, Bells palsy, Covid-19, vaccination, mRNA vaccines, side effect, pandemic, Covid-19 pandemic

Figure 1. Lack of movement is observed in the left half of the face.

Resim 1. Sol yüz yarımında harekete katılımında azalma mevcut.



Figure 2. Lack of movement is observed in the right half of the face.

Resim 2. Sağ yüz yarımında harekete katılımda azalma mevcut.



Editöre Mektup:

Covid-19 salgını hepimiz için büyük zorluklara neden olmuş acı, ölüm ve korku getirmiştir. Günümüz için eşi görülmemiş bir durum olan pandemi ile mücadele için yeni yöntemler gerekmektedir. Neyse ki, COVID-19 aşılı hızla ve kısa sürede geliştirilmiş, güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) güvenli ve etkili COVID-19 aşılına tüm ülkelerin hakkaniyetli olarak erişme imkanının sunulabilmesi için önerilerde bulunuyor ve bu süreçteki önemli adımları koordine ediyor. Günümüzde, onun üzerinde farklı Covid aşılı ruhsat almış bulunmaktadır. Aşılı programları Aralık 2020'nin başlarında başlamış ve dünya nüfusunun ~ %20'sinden fazlasına Haziran 2021 sonuna kadar en az bir doz COVID-19 aşılısının uygulandığı bildirilmiştir (1,2).

COVID-19 aşılılarından bazıları messenger RNA (mRNA) teknolojisi kullanılarak üretilen ilk aşılılardır. Bu mRNA aşılıları oldukça "reaktojenik"tir, yani belirgin bir bağışık yanıtı neden olma olasılıkları yüksektir. COVID-19 aşılısının yan etkileri aşılının türüne göre değişkenlik gösterebilir (3,4).

Pfizer ve Moderna, mRNA aşılısı uygulandıktan sonra, enjeksiyon bölgesinde ağrı (en yaygın yan etki), baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrıları, eklem ağrısı, titreme ve ateş gibi yan etkiler genellikle 24 ila 48 saat sürer (3,4). Belki yan etki olarak değil ama aşılımadan sonra yüz felcinin görülme sıklığında bir farklılık olduğu bildirilmiştir. mRNA COVID-19 aşılılarının faz 3 klinik çalışmaları sırasında yüz felci (YF) bildirilmiştir (3,4). 35611 katılımcı arasında aşılı gruplarında yedi fasiyal paralizisi olgusu gözlemlendiği bildirilmektedir. Ayrıca yüz parezisi, yüz spazmı, sinir bozuklukları gibi yüz siniri ile ilgili rahatsızlıklar mRNA COVID-19 aşılıları ile ilaç reaksiyonu olarak bildirilmiştir (5). Sinir patolojisi semptomlarının kişiden kişiye değişebildiğini ve hafif zayıflıktan tam felce kadar değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü Farmakovijilans Veritabanı'na göre, YF'li hastaların neredeyse yarısı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık'tan (İngiltere) bildirilmiştir (5). Güncel bilgimize göre Türkiye'den bildirilen bir vaka bulunmamaktadır.

Haziran 2021'de Pfizer-Biontech Covid-19 (BNT162b2) aşılısının ardından YF gelişen iki hastayı tedavi ettik. Bu mektubun amacı, iki YF hastasının klinik özelliklerini ayrıntılı olarak tanımlamak ve sağlık profesyonellerinin benzer durumlarda süreç konusunda karar vermelerine yardımcı olmaktır.

Olgu 1: 33 yaşındaki beyaz kadın hastanın yüzünün sol yarımında, Pfizer-Biontech Covid-19 (BNT162b2) aşılı uygulamasını takip eden dördüncü gün ani güçsüzlük gelişmiş (Resim 1). Zayıflık, gözü kapatamama ve ağzın sağa kayması on iki saat içinde ilerleme göstermiş. Sorgulamasında yüz felci öncesinde ağrı ve ateş öyküsü yoktu. Ayrıca, öyküsünde yüz felci öncesi soğuk strese maruz kalma veya herhangi bir vertigo, işitme bozukluğu veya tat kaybı tarif etmiyordu. Aile geçmişinde yüz felci öyküsü yoktu. Muayenede yüzde sarkma ve yüz kaslarında zayıflık nedeniyle gözlerin kapanması ve gülümseme gibi mimiklerin yapılmasında güçlük tespit edildi. Bulgulara göre hastaya House-Brackmann sınıflandırma puanlarında belirtildiği gibi grade 3 sol taraf yüz felci teşhisi kondu. Genel muayene ve diğer kraniyal sinirlerin nörolojik muayenesinde herhangi bir anormallik tespit edilmedi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kan şekeri ve hemogram gibi biyokimyasal tetkikler normaldi. İmmünojenik testler ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı

tomografi (BT) de normaldi. Burundan alınan örnek ile SARS-CoV PCR testi iki kez yapıldı ve ikisi de negatif çıktı. Sinir iletim çalışmaları yapıldı. Sağ tarafa göre sol tarafta bileşik kas aksiyon potansiyelinde düşme ve aksonal nöropati (mandibular dal için %60, nazalis dalı için %45 ve zigomatik dal için %63) (Şekil 1). Konvansiyonel rehabilitasyon, egzersiz tedavisi ve günlük oral kortikosteroid (80mg/gün) tedavisi başlatıldı. Steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Sol göze kapama yapıldı. Takipte hastada tedaviye oldukça iyi yanıt alındı ve dört hafta içinde yüz felci tamamen iyileşti.

Olgu 2: 49 yaşındaki beyaz erkek, Pfizer-Biontech Covid-19 (BNT162b2) aşılama sonrası onuncu günde, yüz sağ yarımında ani kas gücü kaybı gelişmiş (Resim 2). İlk vakaya çok benzer şekilde, House-Brackmann grade 2 sağ yüz felci teşhisi kondu. Sinir iletim çalışmalarına göre aynı işlemler yapılırken daha hafif bir aksonal nöropati paterni saptandı (karşı tarafa göre: mandibular dal için %48, nazalis dalı için %36 ve zigomatik dal için %55). Takipte, tedaviye iyi yanıt alındı ve tedavinin aynı prosedürü ile üç hafta içinde yüz felci tamamen iyileşti.

Her iki hastamızda da daha öncesinde yüz felci öyküsü bulunmamaktaydı. Aşının ilk dozundan beş hafta sonra, iki hastamızda da IgG SARS-CoV antikorları tespit edildi. Bu nedenle, her iki hastaya da aşının ikinci dozu uygulanmadı. Pfizer-Biontech Covid-19 (BNT162b2) aşısının beşinci gününden sonraki ilk YF vakası Colella ve ark. (6) tarafından bildirilmiştir ancak bilgimize göre Türkiye'den YF olgu raporu bulunmamaktadır (6). Genç ve ek hastalıkları olmayan hastalarımızda YF ile aşı uygulamasının ilişkisine dair temel kanıt aralarındaki zamansal ilişkidir. Collella ve arkadaşları, mRNA BNT162b2 aşısından birkaç gün sonra yüz felci gelişen 37 yaşındaki beyaz ırktan bir erkeği bildirmiştir (6). Ayrıca Villares ve arkadaşları Moderna COVID 19 aşısının ardından sağ taraflı YF tespit eden 34 yaşındaki bir kadını bildirmiştir (7). MRNA COVID-19 aşılarının üçüncü faz denemeleri süresince aşı grubunda 7 vaka (35.654 kişiden 7'si) teşhis edilirken plasebo alan kişiler arasında sadece bir vaka bildirilmiştir (3,4). Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) önerilerine göre, aşı uygulananlar YF'nin görülme ihtimaline karşı hazırlıklı olmalıdırlar (3,4). Renould ve ark. Dünya Sağlık Örgütü'nün farmakovijilans veri tabanına ait veriyi inceledikleri bir çalışmada; YF, parezisi, yüz spazmları ve yüz

sinir bozuklukları gibi problemlere ait 844 hasta (%0,6) kaydının olduğu bildirilmiştir (5). Bu vakaların büyük çoğunluğu (%88,7) Pfizer-Biontech Covid-19 (BNT162b2) aşısı ile rapor edilmiştir. 844 hastanın 572'sinin kadın cinsiyette olduğu, hastaların %71,5'inin 18-64 yaş arasında olduğu ve ortanca yaşı ise 49 olduğu bildirilmiştir (5). Yine aynı çalışmada YF'nin gelişimi en erken aynı gün ve en geç de aşılardan 79 gün sonra olduğu bildirilmektedir (5). YF ilişkili en sık semptom baş ağrısı olarak bildirilmesine rağmen her iki hastamızda da sadece hipoestezi ve parestezi yakınması mevcuttu.

YF ve farklı viral aşı türleri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. YF'de viral re-aktivasyonların veya immün aracılı reaksiyonların rol oynadığı düşünülmektedir. mRNA COVID-19 aşısından sonra, YF raporlanım oranı diğer viral aşı türleriyle bildirilenden daha yüksek değildir (3,4). 29 Haziran 2021 itibarıyla, küresel olarak 3 milyardan fazla doz uygulanmış bulunmaktadır ve her gün 41,2 milyon doz uygulandığı bildirilmektedir (1,2).

YF ve mRNA COVID-19 arasında risk muhtemelen çok düşüktür, ancak küresel çalışma popülasyonundan elde edilen büyük veriler yüksek kaliteli retrospektif analiz ile elde edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: fasiyal paralizi, yüz felci, Bell Palsisi, mRNA aşısı, Covid-19, yan etki, pandemi, Covid-19 pandemisi

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren Helsinki deklarasyonuna göre yazılı imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; Patients provided written informed consent according to Helsinki declaration.

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

None of the authors declare any conflict of interest .

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; ÖÖ, LÖ, tedavi süreci; ÖÖ, LÖ, AYK Literatür taraması; ES, AYK, yazım aşaması; ES, AYK, ÖÖ, LÖ

Author contribution status; The diagnosis and follow-up process of the case; LD, LO, treatment process; ÖÖ, LO, AYK Literature review; ES, AYK, writing phase; ES, AYK, ÖÖ, LO

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.969419>

REFERENCES - KAYNAKLAR

1. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (by the 05 July 2021)
2. US Food and Drug Administration (2020) Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization Review Memorandum. <https://www.fda.gov/media/144416/download>
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383 (27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
5. Renoud L, Khouri C, Revol B, Lepelley M, Perez J, Roustit M, et al. Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database *JAMA Intern Med* 2021 doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2219.
6. Colella G, Orlandi M, Cirillo N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. *J Neurol.* 2021 DOI: 10.1007/s00415-021-10462-4.
7. Martin-Villares C, Vazquez-Feito A, Gonzalez-Gimeno MJ, de la Nogal-Fernandez B. Bell's palsy following a single dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine: a case report. *J Neurol* 2021 doi: 10.1007/s00415-021-10617-3.
8. Kamath A, Maity N, Nayak MA. Facial paralysis following influenza vaccination: a disproportionality analysis using the Vaccine Adverse Event Reporting System Database. *Clin Drug Investig.* 2020;40(9):883-889. doi:10.1007/s40261-020-00952-0.