



# Complicaciones neurológicas relacionadas con el tratamiento de la esclerosis múltiple: *Hallazgos en RM*

Willem Calderon Miranda<sup>1</sup>, Carlos Torres Arbeláez<sup>2</sup>, Paulo Puac Polanco<sup>3</sup>, Angela Vidal Jordana<sup>4</sup>, José Escudero Fernández<sup>1</sup>, Joaquín Castillo Justribó<sup>4</sup>, Jordi Río Izquierdo<sup>4</sup>, Cristina Auger Acosta<sup>1</sup>, Àlex Rovira Cañellas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona;

<sup>2</sup>Universidad de Ottawa, Canadá;

<sup>3</sup>Universidad McMaster, Canadá;

<sup>4</sup>Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña





# ***Introducción***

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica idiopática del sistema nervioso central (SNC).
- La EM usualmente ocurre entre los 20 y 35 años de edad; con una prevalencia más alta en Europa y Norteamérica.
- La etiología de la EM es desconocida y un origen multifactorial es ampliamente aceptado, incluyendo predisposición genética y factores de riesgo medioambientales.





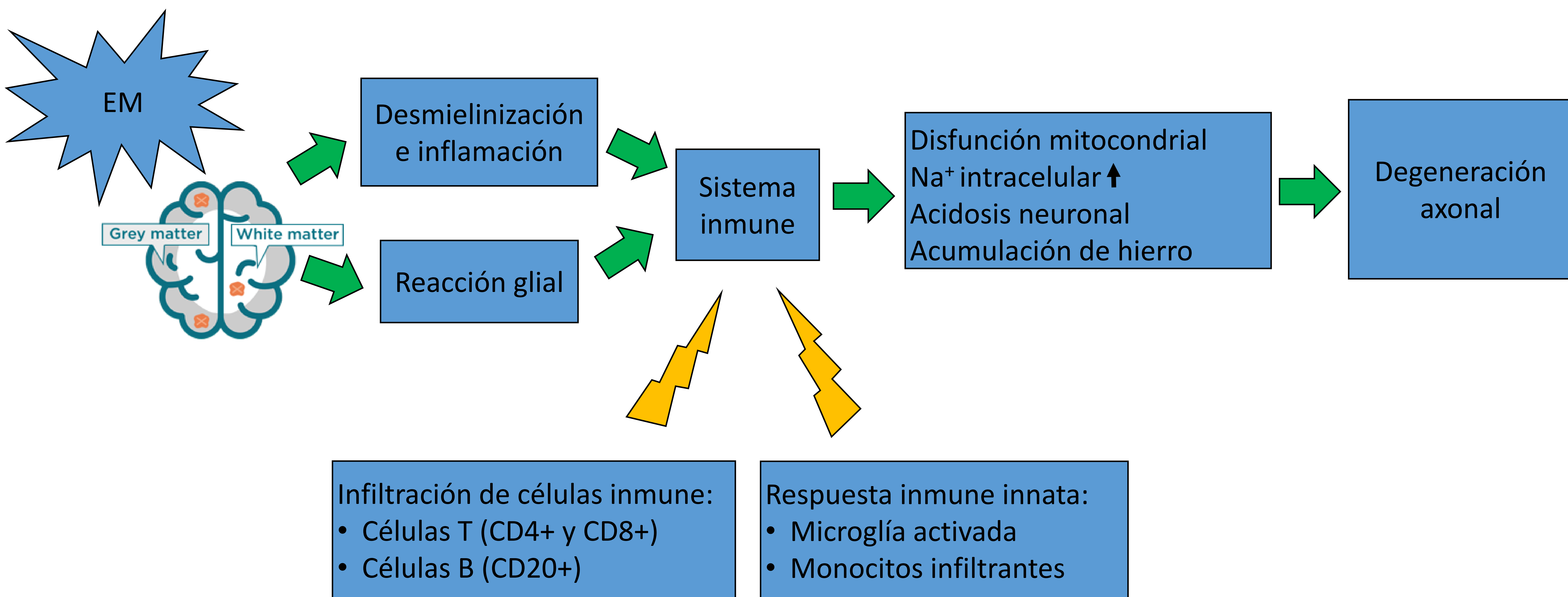
# Objetivos

- Revisar la fisiopatología y los fenotipos de la EM.
- Discutir el mecanismo de acción, indicaciones y riesgos asociados de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) utilizados en la EM.
- Ilustrar la presentación clínica y hallazgos radiológicos de las complicaciones relacionadas con el tratamiento de la EM.





# Fisiopatología











# ***Tratamientos modificadores de la enfermedad***

Drogas aprobadas por la FDA y la EMA para el tratamiento de la EM por ruta de administración:

<b>Inyectable</b>	<b>Intravenoso</b>	<b>Oral</b>
<b>Interferón beta Acetato de glatiramer</b>	<b>Natalizumab Alemtuzumab Ocrelizumab</b>	<b>Teriflunomida Dimetilfumarato Fingolimod Cladribina</b>

EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Vidal A, et al. Neuroimaging Clin N Am 2017; 2:195  
Tintore M, et al. Nat Rev Neurol 2019; 1:53





## ***Inyectable/TME***

<b>Droga</b>	<b>Indicación</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Eventos adversos</b>
Interferón beta	SCA, EMRR	Regulación de la respuesta antiinflamatoria con efectos antivirales y antiproliferativos	Reacciones en el lugar de la inyección, síntomas “flu-like” y pruebas hepáticas y hematológicas alteradas
Acetato de glatiramero	SCA, EMRR	Efecto antiinflamatorio a través de la inmunomodulación de células T	Reacciones locales y sistémicas post-inyección, lipoatrofia

\*SCA, síndrome clínico aislado; EMRR, EM remitente recurrente; TME: tratamiento modificador de la enfermedad

Vidal A, et al. Neuroimaging Clin N Am 2017; 2:195

Tintore M, et al. Nat Rev Neurol 2019; 1:53





## Intravenoso/TME

Droga	Indicación	Mecanismo de acción	Eventos adversos
Natalizumab	EMRR	Se une a la integrina alfa-4 expresada en la superficie celular de los linfocitos, bloqueando su migración a través de la barrera hematoencefálica	LMP (riesgo definido por el estado del virus JC), reacción a la infusión
Alemtuzumab	EMRR	Se une al antígeno CD52 presente en casi todas las células inmunitarias (principalmente células T y B), causando una depleción rápida y prolongada de estas células	Reacción a la infusión, infecciones oportunistas (herpes, listeria, VPH), trastornos autoinmunes (que afectan principalmente a la tiroides, riñones y plaquetas)
Ocrelizumab	EMRR, EMPP	Se une al antígeno de superficie CD20, causando una depleción selectiva de células B	Reacciones a la infusión, infecciones (nasofaringitis, herpes)

TME: tratamiento modificador de la enfermedad; EMRR, EM remitente recurrente; EMPP: EM primaria progresiva; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; VPH, virus del papiloma humano

Vidal A, et al. Neuroimaging Clin N Am 2017; 2:195  
Tintore M, et al. Nat Rev Neurol 2019; 1:53





## Oral/TME

Droga	Indicación	Mecanismo de acción	Eventos adversos
Fingolimod	EMRR	Análogo de la esfingosina 1-fosfato que previene la salida de células T y B de los tejidos linfoides, reduciendo su efecto proinflamatorio en el SNC	Bradycardia, edema macular, infecciones herpéticas, hipertensión, cáncer de piel
Teriflunomida	SCA, EMRR	Inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima clave en la síntesis de pirimidinas para la proliferación de linfocitos T y B	Enzimas hepáticas elevadas, adelgazamiento del cabello, diarrea, náuseas
Dimetilfumarato	EMRR	Efecto inmunomodulador asociado con un cambio en el perfil de células Th (helper)1 (citoquina proinflamatoria) a Th2 (citoquina antiinflamatoria)	Enrojecimiento, gastrointestinal, linfopenia
Cladribina	EMRR	Análogo sintético de la desoxiadenosina que actúa como antimetabolito y cuya acumulación induce la apoptosis selectiva de los linfocitos	Infecciones herpéticas, linfopenia, Erupción cutánea

TME: tratamiento modificador de la enfermedad; SCA: síndrome clínico aislado; EMRR, EM remitente recurrente ; EMPP: EM primaria progresiva.





## ***Complicaciones neurológicas/TME***

- La incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con el tratamiento de la EM es extremadamente baja.
- En general, los medicamentos para la EM son considerados relativamente seguros.
- La RM seriada ha permitido no solo evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica, sino también detectar anomalías asociadas con los medicamentos inmunomoduladores.
- Aunque rara, la complicación neurológica más prevalente es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

TME: tratamiento modificador de la enfermedad

Rovira A, et al. Ther Adv Neurol Disord 2013; 5:298

Wattjes MP, et al. Nat Rev Neurol 2015; 11:597





# Complicaciones neurológicas/TME

Las complicaciones del sistema nervioso central asociadas con los TME son clasificadas como:

## Eventos adversos infecciosos

- Virus JC (VJC)
- Herpesvirus (VHH)
- Virus varicela-zóster (VVZ)
- Criptococosis
- Toxoplasmosis
- Listeriosis
- Nocardiosis

## Eventos adversos no infecciosos

- Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)
- PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible)
- Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)
- Rebote de la actividad de EM
- Lesiones desmielinizantes tumefactivas (LDT)
- Eventos cerebrovasculares asociados a alemtuzumab

TME: tratamiento modificador de la enfermedad

Wijburg MT, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; 92:177  
Otero-Romero S, et al. Expert Rev Clin Immunol 2021; 8:1





## Riesgo estimado de los TME para eventos adversos del SNC

	Alemtuzumab	Cladribina	Dimetilfumarato	Fingolimod	Acetato de glatiramero	Interferón beta	Natalizumab	Ocrelizumab	Teriflunomida
Enfermedades asociadas-VJC	+	-	++	+++	-	±	++++	+	-
Herpesvirus	+	-	+	++	-	-	+++	++	-
Criptococosis	-	-	+	++	-	-	+	-	-
Listeriosis	++	-	+	+	-	-	-	-	-
Nocardiosis	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SVCR	-	-	-	+	-	+	-	-	-
PRES	-	-	-	++	-	-	+	-	-
LPSNC	-	-	-	+	-	-	++	-	-
Eventos cerebrovasculares	++	-	-	-	-	-	-	-	-
LDT	-	-	-	++	-	-	++	-	-

- no casos reportados; ± casos reportados pero una relación causal no claramente definida; + pocos reportes de casos ( $\leq 3$ ); ++ varios reportes de casos o series de casos ( $>3$  pero  $<20$ ); +++ establecido pero riesgo raro ( $\geq 20$  pero  $<50$  casos reportados); ++++ riesgo significativo ( $\geq 50$  casos reportados)

TME: tratamiento modificador de la enfermedad; VJC: virus JC

Modificado de Wijburg MT, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; 92:177





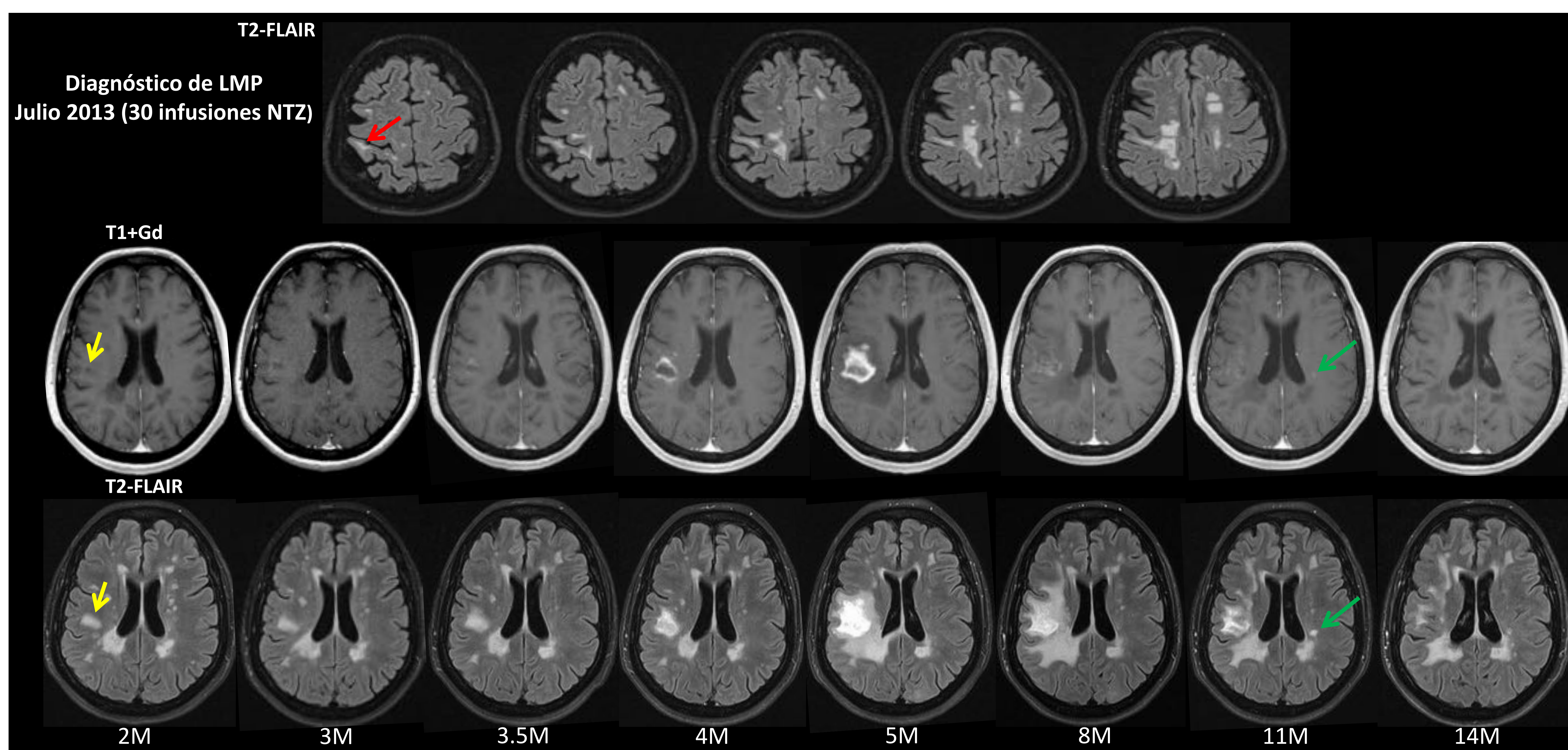
## ***LMP y SIRI relacionada con natalizumab (NTZ)***

- La LMP es una infección cerebral oportunista causada por el VJC.
- El VJC destruye los oligodendrocitos causando desmielinización.
- *Factores de riesgo para LMP relacionada a NTZ:*
  - Anticuerpos anti-VJC+, terapia inmunosupresora previa y tratamiento de NTZ  $\geq$  18 meses.
- *Hallazgos en RM:*
  - Lesiones en la sustancia blanca hiperintensas en T2 asimétricas y confluentes (usualmente involucran las fibras en U subcorticales) en la región supra o infratentorial.
  - Generalmente, no hay edema ni realce asociado.
- SIRI puede ocurrir 3 meses después del retiro de NTZ con o sin plasmaféresis.





## *LMP y SIRI relacionada con natalizumab*



Paciente con EMRR quien desarrolló LMP asociada a natalizumab en la sustancia blanca yuxtacortical parietal derecha (flecha en las imágenes de la fila superior). Tres meses después de la interrupción del tratamiento, el paciente desarrolló SIRI. Imágenes ponderadas en T1 y T2-FLAIR contrastadas obtenidas serialmente (filas inferiores) muestran aumento progresivo de tamaño y realce periférico de la lesión LMP (flechas amarillas). A los 8 meses de seguimiento, esta lesión comienza a disminuir de tamaño y a los 11 meses una lesión de esclerosis múltiple activa es identificada (flechas verdes).





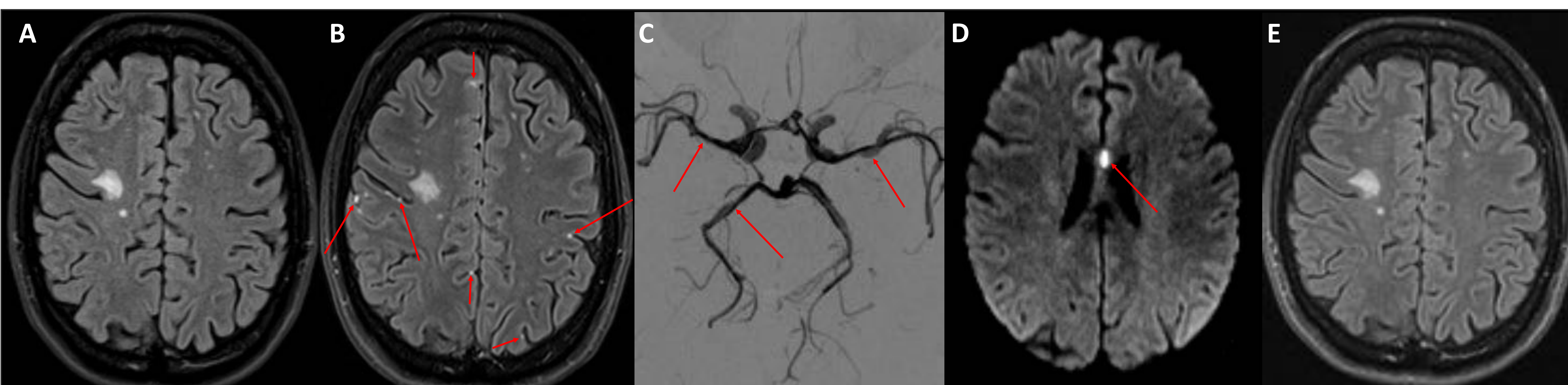
## ***Meningovasculitis por virus varicela zoster (VVZ)***

- Complicación rara asociada con el tratamiento de natalizumab (NTZ).
- Los niveles de IgG anti-VVZ pueden estar elevados en pacientes con EM tratados con NTZ.
- La infección del sistema nervioso central puede ocurrir por reactivación del VVZ latente o por una infección reciente.
- La profilaxis con aciclovir puede estar indicada en algunos casos.
- Los pacientes que tienen EM con serología VVZ negativa deben ser vacunados antes de iniciar una TM (particularmente en terapias de depleción celular).





## ***Meningovasculitis por virus varicela-zóster***



Paciente con EMRR bajo tratamiento con natalizumab (NTZ) con cefalea holocraneal continua y marcha inestable. Imágenes T2-FLAIR contrastadas obtenidas después de 12 infusiones de NTZ (A) y después de 72 infusiones (B). Se observó el desarrollo de pequeñas lesiones nodulares leptomeníngicas en ambos lóbulos frontales y lóbulo parietal izquierdo (flechas). Lesiones similares fueron identificadas en la fosa posterior y la médula espinal (no mostradas). Angiografía por RM (C) mostró irregularidad de los segmentos proximales de las arterias cerebrales media y posterior derechas, y dilatación fusiforme segmentaria del segmento proximal de la arteria cerebral media izquierda y su rama temporal anterior (flechas). RM cerebral realizada 3 semanas después (D) demostró múltiples infartos agudos profundos pequeños en DWI, uno de los cuales afectó el cuerpo calloso (flecha). Tres meses después, una RM cerebral de seguimiento mostró resolución del realce leptomeníngico (E).



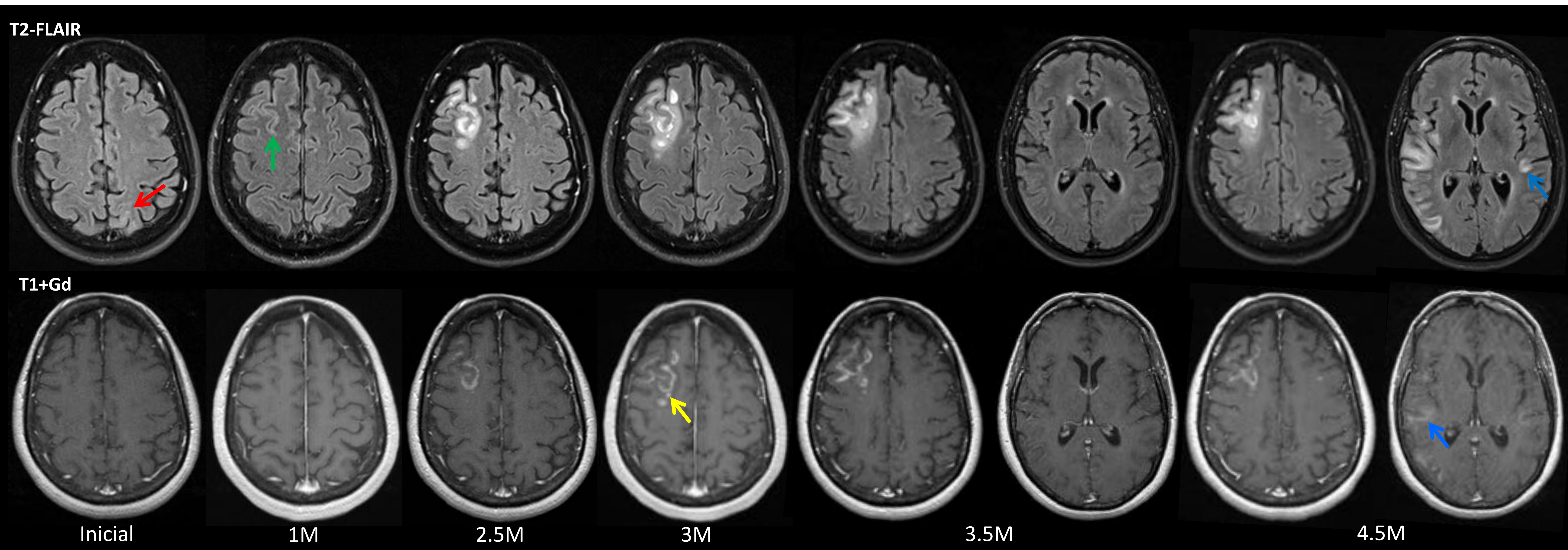


## ***Encefalitis aséptica relacionada con natalizumab (NTZ)***

- Los eventos adversos del sistema nervioso central asociados con el tratamiento de NTZ suelen ser de tipo infeccioso (principalmente infecciones oportunistas).
- El riesgo de infección es secundario a la inmunosupresión inducida por NTZ.
- También se han descrito procesos inflamatorios asépticos relacionados con TME, pero son extremadamente raros; solo se ha reportado un caso de meningitis aséptica desde la aprobación de NTZ.
- La etiología es desconocida.
- Nosotros describimos, a nuestro conocimiento, el primer caso de encefalitis aséptica relacionada con NTZ.



## Encefalitis aséptica relacionada con natalizumab (NTZ)



Mujer de 57 años con diagnóstico de EM atípica que inició tratamiento con NTZ (índice VJC positivo). Después de 9 dosis de NTZ, presentó disminución de la visión bilateral, fatiga y dolor muscular. Las pruebas séricas y de líquido cefalorraquídeo (LCR) para infección no fueron destacables, incluida una PCR de VJC en LCR negativa. RM cerebral inicial mostró una lesión nueva en la sustancia blanca yuxtacortical parietal izquierda (flecha roja, fila superior). RM de seguimiento fue realizada 1 mes después demostrando la estabilidad de esta lesión; sin embargo, un discreto engrosamiento cortical focal fue identificado en los giros frontal superior y medio del lóbulo frontal derecho (flecha verde, fila superior). Entre 2,5 y 3,5 meses de seguimiento, este engrosamiento cortical incrementó progresivamente, así como el relace y edema asociados, y una lesión de EM activa fue identificada (flecha amarilla, fila inferior). El NTZ fue retirado. Un mes después, la paciente desarrolló alteración cognitiva y disartria. Una nueva RM mostró extensión de la lesión a la región temporoparietal derecha y afección cortical focal del lóbulo temporal izquierdo (flechas azules). La biopsia cerebral reveló encefalitis aséptica. La paciente fue satisfactoriamente tratada con ciclofosfamida y se inició tratamiento con ocrelizumab.



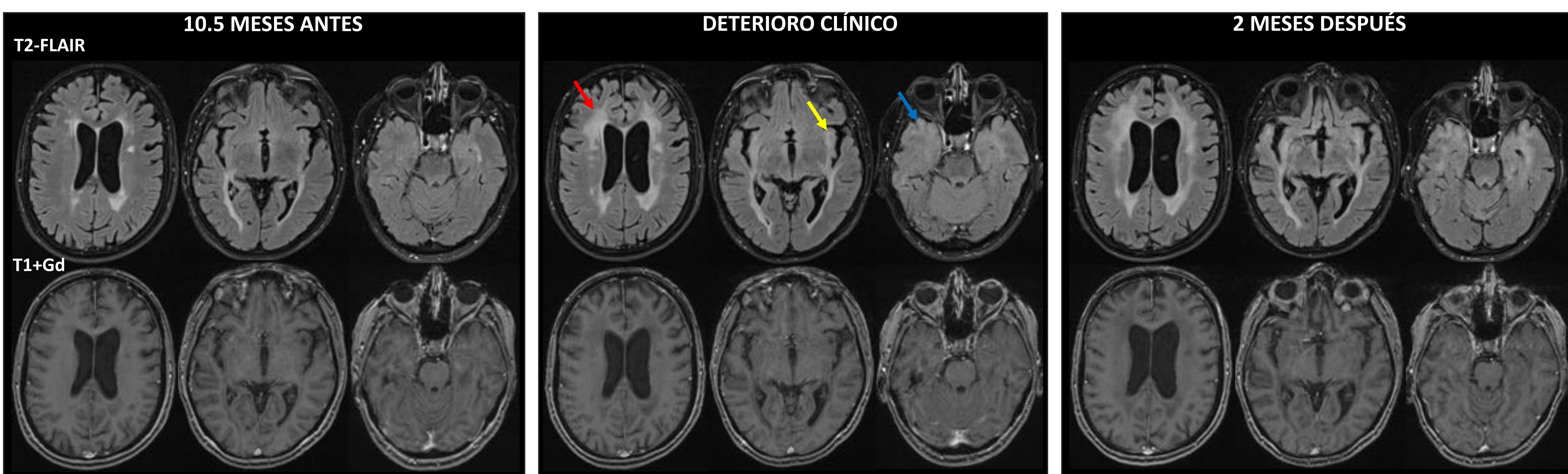


## ***Meningoencefalitis aséptica relacionada con ocrelizumab***

- Ocrelizumab fue aprobado por la FDA y la EMA en 2017 para el tratamiento de EMRR y EMPP (indicación única).
- Puede haber un alto riesgo de infecciones oportunistas en pacientes que desarrollan neutropenia y linfopenia secundarias a la terapia de depleción de células B (ocrelizumab).
- Sin embargo, a veces una meningoencefalitis aséptica puede también ocurrir en el contexto de tratamiento con ocrelizumab .
- Desde su aprobación, solo se han descrito tres casos. Nosotros describimos el cuarto caso de meningitis aséptica.



## ***Meningoencefalitis aséptica relacionada con Ocrelizumab***



Mujer de 61 años con EMPP en tratamiento con ocrelizumab desde 2012. Siete años después, presentó empeoramiento de la marcha y deterioro cognitivo. La citología del LCR mostró un proceso inflamatorio con predominio de linfocitos. La PCR del LCR y los cultivos para virus, bacterias y micobacterias fueron negativos. Imágenes ponderadas en T2-FLAIR (fila superior) y T1 post Gad (fila inferior) mostraron la aparición de lesiones en la sustancia blanca sin realce, confluentes en lóbulos frontal y temporal, e ínsula (flechas). Sin edema ni efecto de masa asociado. Ocrelizumab fue retirado. Una RM cerebral de seguimiento realizada 2 meses después mostró progresión en la extensión de estas lesiones. El paciente murió 6 meses después del deterioro clínico. La necropsia cerebral estableció un diagnóstico definitivo de extensa meningoencefalitis microglial supra e infratentorial sin patógeno aislado.





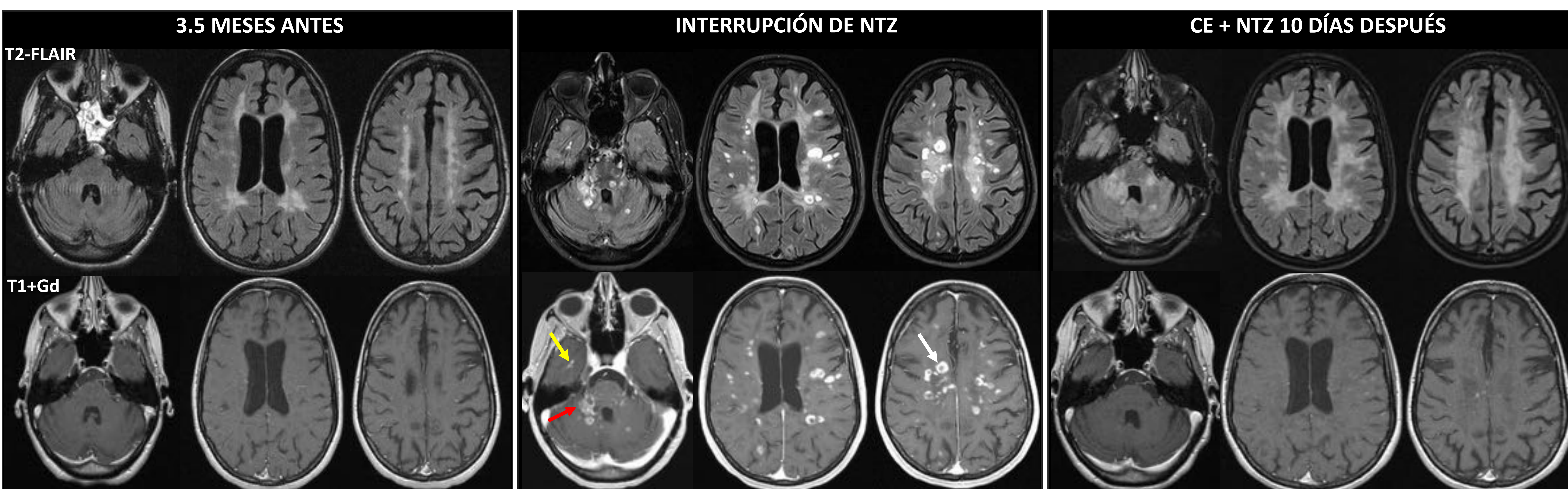
## ***Rebote de la actividad de EM***

- Generalmente asociado con la interrupción del tratamiento con natalizumab (NTZ).
- El efecto de "rebote" puede ocurrir en el 10-30% de los pacientes y probablemente sea secundario a una migración masiva de linfocitos al sistema nervioso central.
- Mayor riesgo cuando hay:
  - Número más alto de lesiones Gd+ pre-NTZ
  - Puntaje EDSS basal más alto ( $\geq 4.0$ )
  - Aumento de la discapacidad (EDSS) durante el tratamiento de NTZ
- El empeoramiento clínico significativo está proporcionalmente relacionado con el número de lesiones de Gd+ post-NTZ.
- Rebote de la actividad de EM después de la retirada de fingolimod también se ha descrito.





## *Rebote de la actividad de EM*



Imágenes ponderadas en T2-FLAIR y T1 contrastadas obtenidas en una mujer de 32 años con EMRR muestran captación de contraste en múltiples lesiones nuevas (flechas) en la región supra e infratentorial después de la interrupción de NTZ debido a la presencia de factores de riesgo para LMP (60 infusiones de NTZ y anti-JCV+). Dado el importante deterioro clínico del paciente, se decidió iniciarle altas dosis de corticosteroides (CE) intravenosos y reiniciar NTZ. Una marcada disminución de la actividad inflamatoria fue evidente 10 días después.





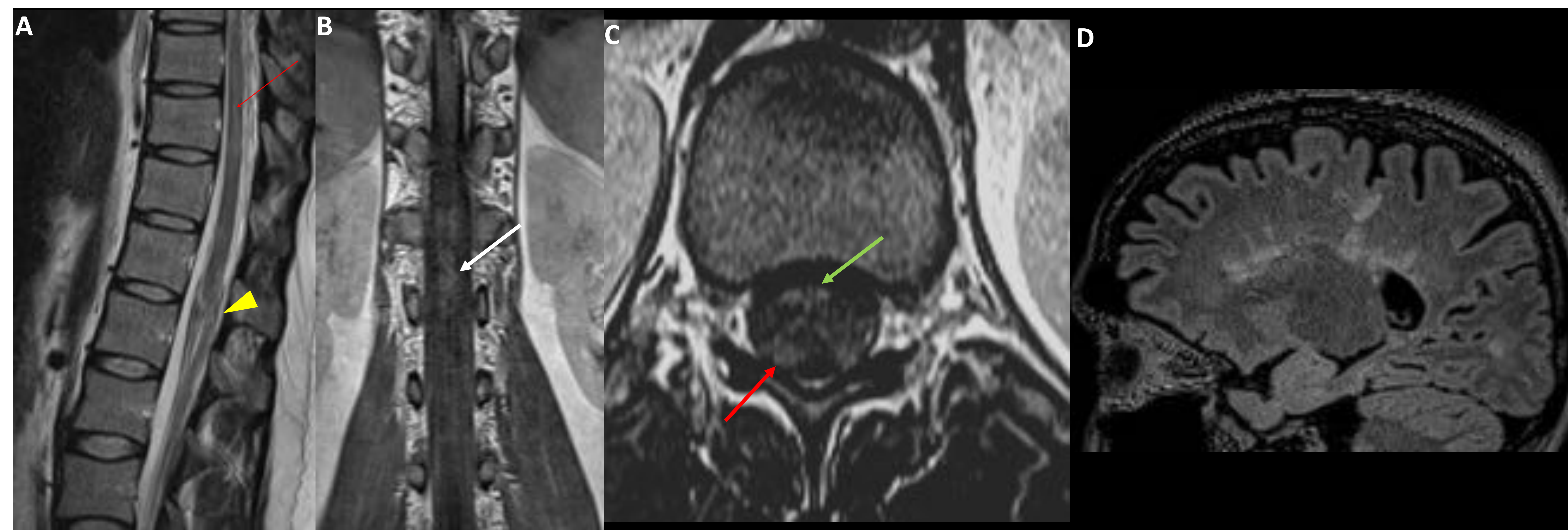
## ***Neuropatía axonal motora aguda***

- Subtipo axonal del síndrome de Guillain-Barré (SGB), caracterizada por debilidad motora pura y ausencia de desmielinización en electromiografía (EMG).
- Asociada con anticuerpos IgG contra GM1 y GD1a (gangliósidos) expresados en los nervios motores de las extremidades.
- Hay pocos casos descritos de SGB en pacientes con leucemia linfocítica crónica en tratamiento con alemtuzumab; pero solo uno con EM.
- La inmunosupresión profunda relacionada con alemtuzumab podría causar una desregulación del sistema inmunitario y la autoinmunidad con riesgo de desarrollar SGB.
- En RM, se observa engrosamiento y realce del cono medular y la cauda equina, con mayor compromiso de las raíces nerviosas anteriores.
- Un mayor grado de realce se asocia con un peor pronóstico.
- El tratamiento consiste de inmunoglobulinas o plasmaféresis intravenosa.





## ***Neuropatía axonal motora aguda (NAMA)***



Paciente con EM en tratamiento con alemtuzumab con paresia distal persistente del miembro superior derecho, de aparición súbita, y trastorno progresivo de la marcha. El análisis del LCR mostró pleocitosis linfocítica (88 células/ $\mu$ L). EMG demostró pérdida axonal aguda severa en el nivel C7-T1 (principalmente del lado derecho) y leve en el aspecto proximal del miembro inferior izquierdo (raíces nerviosas de L5) sin evidencia de desmielinización. Imagen ponderada en T2 sagital (A) de la médula espinal torácica inferior muestra múltiples lesiones focales T2 hiperintensas (A, flecha) y engrosamiento de las raíces de la cola de caballo a nivel del cono medular (A, punta de flecha). Imágenes ponderadas en T1 contrastadas coronal (B) and transverso (C) demuestran realce asociado de las raíces nerviosas (B y C, flecha). Imagen ponderada en T2-FLAIR del cerebro parasagital muestra múltiples lesiones de EM típicas en la sustancia blanca subcortical y periventricular (D).





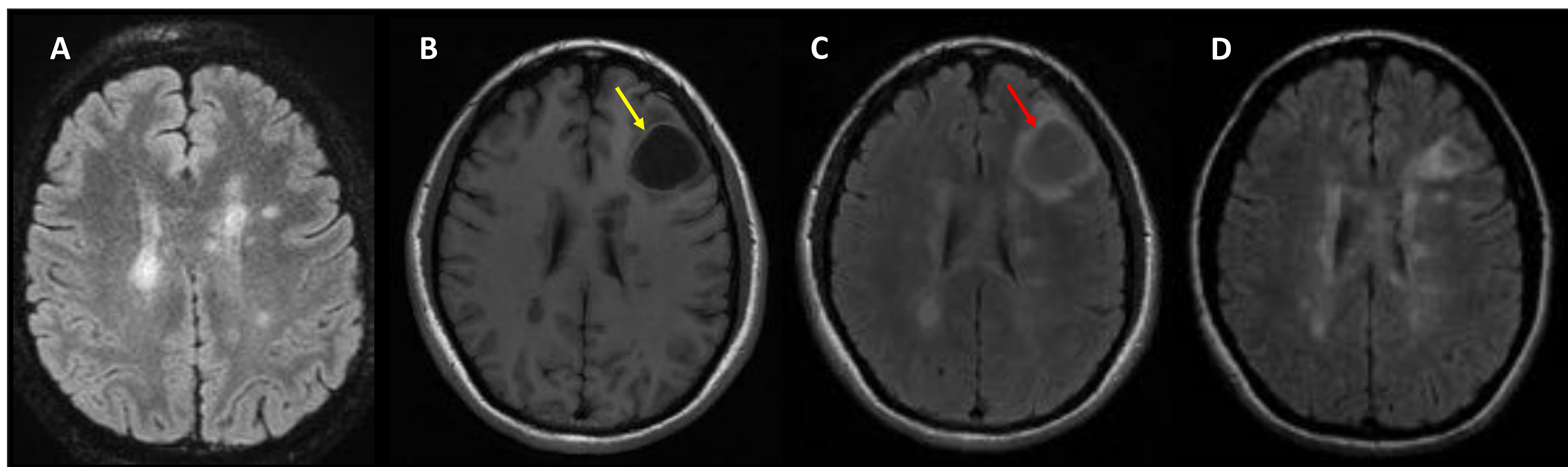
## ***Lesión de EM tumefactiva/fingolimod***

- Aunque hay pocos casos descritos, EM tumefactiva puede ocurrir después de iniciar fingolimod, generalmente tras haber recibido otro TME.
- Suele presentarse en pacientes con EM de larga evolución, probablemente reflejando una alteración en la distribución de las células inmunitarias.
- En general, la RM muestra una lesión solitaria similar a una masa con realce irregular, edema y efecto de masa asociado (patrón pseudotumoral).
- El 80% de estas lesiones mostrarán una buena respuesta radiológica después de altas dosis de esteroides; sin embargo, es posible que en algunos casos se requiera plasmaféresis.





## ***Lesión de EM tumefactiva/Fingolimod***



Varón de 34 años con diagnóstico de EMRR. El paciente fue inicialmente tratado con acetato de glatirameró pero debido a nuevas recaídas y actividad en la RM, se decidió cambiar a fingolimod. Después de 5 meses de tratamiento con fingolimod, el paciente desarrolló convulsiones. RM basal antes del cambio a fingolimod (A) y unos meses después: imágenes ponderadas en T1 (B) y T2-FLAIR (C) contrastadas muestran una lesión desmielinizante pseudotumoral en el lóbulo frontal izquierdo con leve edema perilesional y realce periférico. RM de seguimiento realizada 2 meses después de terapia de esteroides intravenosos muestra una casi resolución completa de la lesión (D). Cortesía de la Dra. Virginia Meca, Madrid.





## Conclusiones

- Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) para el tratamiento de la EM son considerados seguros con pocos eventos adversos neurológicos descritos.
- El efecto inmunosupresor de algunos medicamentos para la EM puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas del sistema nervioso central (principalmente LMP).
- Algunos TME pueden producir un "efecto rebote" de la actividad de la EM después de su interrupción (principalmente con NTZ) o lesión tumefactiva inducida después del inicio del tratamiento (principalmente con fingolimod).
- La RM seriada es útil para monitorear la actividad de la EM y para detectar complicaciones inducidas por el tratamiento.





## Referencias

- Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):807-22.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
- Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):195-204.
- Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jan;15(1):53-58.
- Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 Sep;6(5):298-310.
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015;11:597-606.
- Wijburg MT, Warnke C, McGuigan C, et al. Pharmacovigilance during treatment of multiple sclerosis: early recognition of CNS complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb;92(2):177-188.
- Otero-Romero S, Sánchez-Montalvá A, Vidal-Jordana A. Assessing and mitigating risk of infection in patients with multiple sclerosis on disease modifying treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Mar 8:1-16
- McNamara C, Sugrue G, Murray B, MacMahon PJ. Current and Emerging Therapies in Multiple Sclerosis: Implications for the Radiologist, Part 2- Surveillance for Treatment Complications and Disease Progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Sep;38(9):1672-1680.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925-933.
- Vidal-Jordana A, Tintoré M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):780-5.





# Referencias

- Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 2016 Jul 1;73(7):790-4.
- Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, et al. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 849–852.
- Kohlmann R, Salmen A, Chan A, et al. Serological evidence of increased susceptibility to varicella-zoster virus reactivation or reinfection in natalizumab treated patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 1823–1832.
- Foley RW, Tagg NT, Schindler MK, Fenton KM, Reich DS, Cortese I, Mowry EM. Recurrent natalizumab-related aseptic meningitis in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Sep;23(10):1424-1427.
- Rotstein DL, Bharatha A, Selchen D. Severe aseptic temporal lobe encephalitis on fingolimod. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Jul;23:4-6.
- Abbi KK, Rizvi SM, Sivik J, et al. Guillain-Barré syndrome after use of alemtuzumab (Campath) in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia: a case report and review of the literature. *Leuk Res.* 2010 Jul;34(7):e154-6.
- Hradilek P, Woznicova I, Slonkova J, Lochmanova A, Zeman D. Atypical acute motor axonal neuropathy following alemtuzumab treatment in multiple sclerosis patient. *Acta Neurol Belg* 2017;117(4):965-967.
- Gutiérrez-Gutiérrez G, Ibáñez Sanz L, Lobato Rodríguez R. Contrast uptake by anterior roots in acute motor axonal neuropathy. *Neurologia.* 2014 Jan-Feb;29(1):59-61.
- Castelli R, Gritti G, Cannavò A, et al. Successful management with intravenous immunoglobulins in alemtuzumab-induced acute inflammatory demyelinating neuropathy: clinical report of three patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012 Aug;34(4):717-20.
- Theriault M, Solomon AJ. Two cases of meningitis associated with ocrelizumab therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb;38:101866.
- Pilz G, Harrer A, Wipfler P, et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology.* 2013 Nov 5;81(19):1654-8.
- Cicero S, Rissanen E, Carter K, et al. Aseptic Neutrophilic Meningitis With Hypoglycorrhachia Following a Single Ocrelizumab Infusion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(5):e1025.
- Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Neurological safety of fingolimod: An updated review. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2017;8(3):233-243.