

## **Propuesta de actuación para el manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple y otros procesos inmunes neurológicos en el contexto de la epidemia de SARS-CoV-2.**

*Grupo GITEM de la Societat Valenciana de Neurologia*

### **1. Introducción**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica debilitante del SNC debida a una desregulación del sistema inmunológico, en la que se pueden distinguir diversas etapas, cada una de ellas con un riesgo para el desarrollo de infecciones virales. El tratamiento es diverso pero fundamentalmente se basa en la supresión del sistema inmune, si bien con diversos fármacos y diversos mecanismos de acción lo que confiere a cada paciente un riesgo de contagio diferente.

El objeto del presente documento es presentar unas recomendaciones para la atención y el manejo terapéutico de los pacientes con EM y otras enfermedades inmunológicas del sistema nervioso central, en función de la situación epidemiológica actual. Estas recomendaciones deben considerarse como opinión de expertos y pueden modificarse en función de nueva información y de las circunstancias especiales de cada paciente.

### **2. Distinguimos tres etapas dentro de la EM y dos situaciones.**

#### **a) Diferentes riesgos según la etapa de la enfermedad:**

- Etapa inicial con baja discapacidad: EDSS entre 0,0 y 3,5. Se trata de pacientes que conservan la capacidad de caminar, con mínimas limitaciones en sus actividades diarias, tanto laborales como de otra índole. Habitualmente bajo tratamiento con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores. El riesgo viene determinado por los fármacos con los que se esté tratando.
- Etapa intermedia: pacientes con discapacidad moderada, con EDSS entre 4 y 6,5. Los pacientes presentan limitaciones para caminar, son frecuentes los problemas de esfínteres, habitualmente presentan infecciones de orina y están en tratamiento con inmunosupresores además de tratamientos sintomáticos. Sería recomendable para este grupo facilitar el teletrabajo, medidas de contacto y uso de mascarillas, además de las medidas derivadas de sus tratamientos específicos.
- Etapa avanzada: pacientes con EDSS mayor de 6,5. Los pacientes tienen problemas para caminar o utilizan silla de ruedas, pueden tener disfagia y dificultad respiratoria. Algunos pacientes pueden estar recibiendo tratamiento inmunosupresor. La recomendación para este grupo de pacientes es que permanezcan en su domicilio el mayor tiempo posible y eviten contactos para evitar el contagio, medidas de contacto y uso de mascarillas, además de las medidas derivadas de sus tratamientos específicos.

**a) Diferentes situaciones:**

- Enfermedad estable en tratamiento: seguir las recomendaciones generales, las específicas para la EM y para cada tratamiento.
  
- Enfermedad de inicio:
  - Sin factores de mal pronóstico: Se recomienda, si no hay contraindicación por otro motivo, iniciar con fármacos de primera línea, preferiblemente interferón beta (IFN-beta), acetato de glatiramer (AG) o teriflunomida. En el caso de interferón y teriflunomida se deben realizar hemogramas para vigilar la posible aparición de linfopenia. Si se optara por dimetilfumarato, se deberá tener en cuenta el mayor riesgo de linfopenia y vigilar de forma estricta la aparición de este evento adverso.
  
  - Con factores de mal pronóstico y criterios para inicio de fármacos de 2ª línea. A tener en cuenta el uso de natalizumab (NTZ), fingolimod o antiCD20. La estratificación según el riesgo de VJC es útil para la elección del fármaco, aunque hay que tener en cuenta el riesgo de seroconversión en los pacientes con serología VJC negativa.
    - Bajo riesgo para leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se debe individualizar la decisión en función de las características de cada paciente y de la enfermedad pero, con la información disponible actualmente, NTZ sería una buena opción a considerar en cuanto a menor riesgo de inmunodepresión sistémica. En este caso, debe valorarse por otro lado el riesgo de seroconversión de VJC, el potencial riesgo neurotrópico viral y la reducción del tránsito linfocitario a nivel intestinal. Además se debe tener en cuenta el riesgo de reactivación de la enfermedad (incluido rebote) ante la necesidad de retirar el tratamiento con NTZ (por ejemplo por infección activa por SARS-CoV-2).
  
    - Alto riesgo para LMP: Se recomienda individualizar la decisión en cuanto a tratar con fingolimod o fármaco antiCD20 en función de las características de cada paciente y de la enfermedad.
  
- Tratamiento del brote: En el único estudio con coronavirus (SARS) tratados por algún motivo con corticoides, estos no modificaron la evolución. Por tanto, consideramos que se debería tratar los brotes moderados y graves con corticoides y valorar no tratar los leves (sin cambios en la EDSS o con cambios mínimos en EDSS y sin repercusión significativa en el paciente). En caso de no

respuesta a un primer ciclo de corticoides tratar con plasmaferesis (no existen datos, cada caso se deberá evaluar de acuerdo al riesgo de secuelas). En cualquier caso se recomienda NO realizar desescalado de dosis tras la megadosis de esteroides.

**c) Factores de riesgo individuales.** Se deben tener en cuenta y extremar las precauciones en los pacientes con factores de riesgo que impliquen mal pronóstico en enfermedad Covid-19, tales como: edad >60 años, HTA, obesidad, tabaquismo y enfermedad respiratoria previa.

### **3. Actuación según los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores.**

Debemos tener en cuenta algunas características de la infección por coronavirus, aprendidas del SARS y el MERS, tales como:

- Inducción de una profunda linfopenia tanto de CD4 como de CD 8 y CD19 (He et al., 2005).
- Linfopenia como factor relacionado con mayor gravedad y mortalidad en SARS-Corv-2 (Bermejo-Martin et al., 2020).
- Algunos tratamientos inmunosupresores pueden tener un efecto beneficioso sobre la evolución de la infección, como ciclosporina A, micofenolato mofetil, o el interferón beta (Ma-Lauer et al., 2020). Los pacientes que sufrieron SARS y MERS bajo estos tratamientos presentaron menores tasas de infección y cuadros más benignos (Al Ghamdi et al., 2016).

**Recomendación:** dado que los pacientes con EM y tratamiento modificador para la EM pueden tener un mayor riesgo de contagio o de infección grave por COVID-19, **recomendamos realizar la prueba en todo paciente con EM en tratamiento con síntomas respiratorios y fiebre y/o neumonía.**

Bajo estas premisas hemos analizado el riesgo según el mecanismo de acción (MoA) de los fármacos que estamos utilizando para el tratamiento de la EM.

Para todos los fármacos, **en caso de linfopenia significativa (Linfocitos totales <800):**

- **Evitar el contacto**
- **Facilitar el teletrabajo**
- **Usar protección, mascarilla nivel 2.**
- **Considerar al paciente como de alto riesgo, y valorar aplicar medidas de baja laboral temporal.**

- ***Determinaciones de SARS-Corv-2 ante sospecha clínica, existan o no contactos confirmados, con o sin leucopenia/linfopenia e iniciar tratamiento con los antivirales que hayan demostrado efectos en caso de dar positivo.***

#### **a) Fármacos de primera línea inyectables:**

- IFN-beta: no hay aparente motivo para retrasar el inicio de este tratamiento ni para su interrupción, salvo en los casos en los que hubiese una linfopenia significativa (complicación < 1%), en los que se debe aplicar las recomendaciones establecidas para el paciente con linfopenia. En caso de infección por SARS-CoV-2 sería razonable mantener el tratamiento.
- AG: no modifica el estado de inmunidad del paciente, por lo que no hay aparente motivo para retrasar el inicio de este tratamiento ni para su interrupción. En caso de infección por SARS-CoV-2 sería razonable mantener el tratamiento.

#### **b) Fármacos de primera línea orales:**

- Teriflunomida: es un inmunosupresor selectivo que normalmente no produce linfopenia. Consideramos que iniciar o mantener dicho tratamiento en el momento actual supone un bajo riesgo. Por tanto, no hay aparente motivo para retrasar el inicio de este tratamiento ni para su interrupción, pero se debe realizar control de hemograma para descartar la ausencia de linfopenia. En caso de infección por SARS-CoV-2 se debería retrasar el inicio del tratamiento hasta su resolución; si ya estuviera iniciado, se debe valorar su interrupción y realizar procedimiento de eliminación acelerada. Se podría valorar mantener dicho tratamiento en caso de infección leve y ausencia de neutropenia y/o linfopenia.
- Dimetilfumarato: posee un mayor riesgo de linfopenia respecto al resto de fármacos de primera línea, aunque esta sólo es significativa en un 3% de los pacientes (Luna et al., 2020). La decisión sobre su inicio debe individualizarse en función del beneficio terapéutico esperado y de los posibles riesgos percibidos por paciente y médico. Se debe realizar control de hemograma y no hay aparente motivo para interrumpir dicho tratamiento en los pacientes estables que no presenten linfopenia. Ante infección activa por SARS-CoV-2 se debería retrasar el inicio del tratamiento hasta su resolución; si ya estuviera iniciado, se debe valorar su interrupción, siendo altamente recomendable en el caso de enfermedad moderada/grave o linfopenia.

### c) Fàrmacos de segunda línea orales:

- Cladribina: es un tratamiento de inducción que produce, por su mecanismo de acción, linfopenia en aproximadamente el 50% de los pacientes. Dentro de este grupo de fármacos, supone un riesgo intermedio. El efecto de cladribina se ejerce fundamentalmente sobre la

inmunidad adaptativa, respetando en gran medida la innata, que es la principal implicada en la primera fase de contención de la replicación del virus. El riesgo de infecciones es similar al placebo excepto para las infecciones por VVZ y en relación con el grado de linfopenia - grados 3 y 4 (Giovannoni et al., 2010). A tener en cuenta también que con este tratamiento se produce un aumento en los niveles de citoquinas antiinflamatorias (Il-4, Il-5, Il-10) y un descenso de otras proteínas proinflamatorias (BFGF- basic fibroblast growth factor- TGF-b1, TNF-alfa)(Laugel et al., 2011). En cuanto al inicio del tratamiento, nuestra recomendación es que se debe valorar el riesgo-beneficio individual para minimizar los riesgos de este fármaco durante la epidemia. En los pacientes que ya lo hayan recibido se deben seguir las recomendaciones establecidas para los pacientes con linfopenia y, si no hay incidencias, se debe completar el 2º ciclo para prevenir la reactivación de la EM. Si hay linfopenia se debe retrasar el 2º ciclo hasta su recuperación, máximo 6 meses. En caso de infección por SARS-CoV-2 se debe retrasar el inicio del tratamiento hasta su resolución. Si se requiere retrasar el tratamiento más allá de 6 meses, valorar la interrupción definitiva y cambio a otro fármaco con mejor perfil de riesgo/beneficio.

- Fingolimod. Los análogos del receptor de esfingosina 1-P también producen linfopenia asociada a su mecanismo de acción. Regulan el tráfico de linfocitos entre los órganos linfoides primarios y secundarios, atrapando las células T naive y las células T de memoria central en los órganos linfoides secundarios, sin afectar a las células T de la memoria efectora y, por lo tanto, sin comprometer la inmunovigilancia. El grado de linfopenia no está asociado a la eficacia del fármaco ni tampoco al riesgo de contraer infecciones. Se trata de una linfopenia funcional y, en este sentido, se ha visto que el riesgo de contraer infecciones comunes es relativamente bajo con fingolimod (Francis et al., 2014). Además, fingolimod inhibe la expresión de las citocinas Th1 y Th17 y mejora la diferenciación reguladora de las células T (promueve la diferenciación a Th2) (Sica et al., 2019). En la infección por Covid19 se produce una tormenta de citoquinas (con activación de citoquinas implicadas en la respuesta Th1 y Th17), responsable del síndrome de distrés respiratorio agudo y de la gravedad de la enfermedad; por tanto, su regulación podría tener implicaciones beneficiosas en esta enfermedad. En base a esta capacidad de regular el sistema inmune se está llevando a cabo un ensayo clínico (ClinicalTrials.gov, identificador NCT04280588) para

evaluar la eficacia de fingolimod en pacientes con neumonía asociada a Covid-19. Los pacientes con fingolimod que han presentado infecciones virales exóticas, como el dengue, se recuperan sin complicaciones diferentes a la población general (Fragoso et al., 2016). Por tanto, los pacientes con EM que reciben tratamiento con moduladores de S1P parecen tener un riesgo relativamente bajo de complicaciones por COVID-19 en base a los resultados actuales. Nuestra recomendación

es que no existe aparente motivo para retrasar el inicio de este fármaco ni para su interrupción. Por precaución, se deben seguir las recomendaciones descritas para los pacientes con linfopenia. En caso de infección activa por SARS-CoV-2 se recomienda retrasar el inicio del tratamiento o, si ya estuviera iniciado, suspenderlo ante infección moderada o grave y valorar su reanudación una vez esta se haya resuelto.

#### **d) Fármacos de segunda línea de uso parenteral.**

- Alemtuzumab (ALT): Se trata de un fármaco de inducción considerado de alto riesgo, dada la rápida e irreversible inmunosupresión, tanto de linfocito T como B, que se produce tras su administración. Nuestra recomendación es evitar en la medida de lo posible inicio de tratamiento con ALT, así como retrasar la administración de segundos ciclos y sucesivos mientras durante el periodo de epidemia, valorando riesgo-beneficio individual.

En cuanto al tiempo desde última dosis, se recomienda:

- Para pacientes con menos de 6 meses desde la última dosis: aislamiento en domicilio y las recomendaciones establecidas para la linfopenia.
- Para pacientes entre 6 meses y 1 año desde la última dosis: seguir las recomendaciones establecidas para linfopenia.
- Para pacientes con más de 1 año desde la última dosis y linfopenia persistente: se seguirán las recomendaciones para linfopenia.

La reconstitución inmune completa puede tardar meses/años, por tanto se debe tener especial precaución, extremando las medidas de higiene y aislamiento social, en los pacientes a los que se les haya administrado el último ciclo en los últimos 6-12 meses, incluso aunque se haya recuperado la linfopenia.

En caso de infección por SARS-CoV-2 se recomienda retrasar la administración del 2º ciclo hasta que ésta se haya resuelto.

- AntiCD20 (Rituximab/Ocrelizumab): estas terapias de alta eficacia suponen un riesgo intermedio ante infecciones virales, al tener un menor impacto en la depleción de linfocito T. Se recomienda limitar el inicio de estos tratamiento a pacientes RR con factores de mal pronóstico, individualizando cada caso. Puede ser una buena opción en pacientes con formas RR y alto riesgo para LMP. Es la única opción terapéutica en formas progresivas activas, en este sentido se debe tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente y su grado de discapacidad. Se debe valorar el beneficio terapéutico esperado en función del riesgo potencial de la depleción de linfocitos B, incluyendo una menor respuesta a futuras vacunas.

No recomendamos suspender el tratamiento de forma profiláctica si no hay incidencias pero si ajustar las dosis al momento en que comience la reconstitución de linfocitos B (CD19>2% y/o CD27>0,05%) en lugar de administrarlos de forma fija cada 6 meses.

Recomendamos determinar la concentración de IgG en sangre y suplementar en caso de hipogammaglobulinemia por debajo del límite considerado normal (600 mg/dl). Con el fin de evitar visitas al hospital, se recomienda el uso de inmunoglobulinas subcutáneas.

En caso de infección activa por SARS-CoV-2 se recomienda retrasar la administración del siguiente ciclo hasta que esta se haya resuelto.

- Natalizumab: se trata del tratamiento de alta eficacia indicado para EMRR con menor riesgo de inmunosupresión sistémica, dado que por su mecanismo de acción no produce linfopenia periférica. Recomendamos valorar su uso en formas RR activas con factores de mal pronóstico en función del riesgo para LMP (serología VJC, bandas oligoclonales tipo IgM, inmunosupresión previa) dado el menor riesgo de infecciones sistémicas.

Se debe tener en cuenta el potencial riesgo neurotrófico, y que en la actualidad existe un caso confirmado de encefalitis por SARS-Cov-2 (Moriguchi et al., 2020). No existe evidencia que esta situación pueda ser favorecida por NTZ dado su MoA de cierre de BHE, pero habrá que seguir de forma estrecha a los pacientes en los que se inicie este tratamiento.

También debemos tener en cuenta la reducción del tránsito linfocitario a nivel intestinal y su hipotético riesgo de aumento de replicación viral a este nivel.

No recomendamos suspender NTZ de forma profiláctica dado el bajo riesgo infeccioso y el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Recomendamos en los casos en los que sea posible prolongar la administración cada 5 semanas (debe discutirse y obtenerse en este

caso un consentimiento informado, al no estar está posología incluida en ficha técnica).

En caso de infección activa por SARS-CoV-2 se recomienda retrasar la administración de la siguiente dosis de NTZ. Dado el riesgo de reactivación de la enfermedad se debe valorar una terapia puente o el cambio a otro tratamiento modificador de la enfermedad en función del riesgo/beneficio individual.

### **e) Fármacos y procedimientos d 3ª línea**

- Mitoxantrona: recomendamos evitar el inicio de tratamiento, así como posponer los ciclos ya pautados en la medida de lo posible.

En los pacientes a los que se les haya administrado la última dosis en menos de 6 meses se recomienda aislamiento en domicilio y las recomendaciones establecidas para el paciente con linfopenia.

- Trasplante Autólogo de Médula ósea: Se pospondrá hasta el control de la epidemia. En los pacientes a los que se les haya realizado en menos de 6 meses se recomienda aislamiento en domicilio y las recomendaciones establecidas para el paciente con linfopenia.

### **f) Fármacos inmunosupresores clásicos:**

Se entienden englobados en este grupo aquellos fármacos de uso no exclusivo en esclerosis múltiple, cuya acción radica en generar una inmunosupresión más o menos intensa del sistema inmune.

En este grupo se diferencian por un lado fármacos inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporina...) y por otro lado las inmunoglobulinas.

En el caso del primer grupo:

- Pacientes con linfopenia/neutropenia: seguir las mismas indicaciones explicadas anteriormente para pacientes con linfopenia.
- Pacientes sin linfopenia/neutropenia: se recomiendan las medidas para la población general, adoptando el teletrabajo si este fuera posible.

Respecto al empleo de inmunoglobulinas, se deben emplear con la frecuencia anteriormente fijada. Valorando la posibilidad de espaciar las dosis si su enfermedad se encuentra lo suficientemente estable y su médico especialista lo considera posible, con el fin de evitar las visitas a hospital o centros de infusión. Por otro lado también podría valorarse el cambio a inmunoglobulinas de uso subcutáneo, si se considera procedente tanto por las características de su enfermedad como por las del paciente



en concreto (tanto en su forma de presentación como en la capacidad de él mismo o de un cuidador de realizar el aprendizaje de la bomba), así como de la disponibilidad de bombas de infusión subcutánea de inmunoglobulinas.

#### **4. Pacientes con Esclerosis Múltiple y desescalado de las medidas preventivas de la propagación de la infección por SARS-CoV-2.**

Si bien la experiencia es todavía escasa en cuanto al número de pacientes con EM y diferentes tratamientos que han sufrido COVID-19, la respuesta general a la infección no parece haber sido distinta a la población ajustada por edad y sexo. En este sentido, la recomendación para los pacientes con EM es que sigan las indicaciones para la población general o seguir las recomendaciones para los pacientes con linfopenia si la hubiera. Se permite el retorno al trabajo de forma presencial sino puede realizarse teletrabajo y se deberá:

- ***Evitar el contacto***
- ***Facilitar el teletrabajo***
- ***Usar protección, mascarilla nivel 2.***
- ***Determinaciones de SARS-Corv-2 ante sospecha clínica, existan o no contactos confirmados, con o sin leucopenia/linfopenia e iniciar tratamiento con los antivirales que hayan demostrado efectos en caso de dar positivo.***

#### **5. Gestión de la Consulta externa**

- Se realizaran todas las visitas programadas como primeras visitas así como las urgencias.
- Se realizaran visitas telefónicas tras revisión por miembros de la Unidad de las características del paciente, y en caso que se considere no necesario la asistencia al Hospital se procederá a realizar un visita telefónica, siempre informando al paciente que si así lo desea puede acudir a la visita programada.
- Dentro de ellas:
  - 1) Los pacientes que tengan que acudir a consultas de forma presencial, lo harán preferiblemente solos. Aquéllos que precisen estar acompañados (por discapacidad y/o tutela), lo harán por un único acompañante.
  - 2) Se evitará estrechar las manos a pacientes o familiares.
  - 3) Intentar mantener una distancia de metro y medio con el paciente en todo momento que sea posible.
  - 4) Emplear para el examen guantes desechables y lavarse las manos previa y posteriormente a la exploración.

- 5) Proceder a la limpieza con desinfectantes de todo material exploratorio que se haya empleado durante la realización del examen (oftalmoscopio, martillo...). Emplear para ello el líquido o procedimiento desinfectante adecuado del que se disponga y se haya determinado en el hospital o centro.
- 6) No explorar el fondo de ojo como rutina.
- 7) Tanto el paciente como el profesional deberán llevar mascarillas quirúrgicas.
- 8) Si se ha de explorar el fondo de ojo o se precisa exploración con alto riesgo de exposición a aerosoles, se realizará cubriéndose el profesional con una mascarilla FFP2-3, pantalla de protección y EPI.

## 5. Limitaciones actuales

- En caso de considerar el cierre de consultas en un futuro, las visitas de los pacientes con EM y tratamiento Inmunomodulador o inmunosupresor no pueden cancelarse ni demorarse sin la supervisión de neurólogos especialistas en EM. Un no control de la gestión de riesgos puede implicar un mayor riesgo para los pacientes con EM en tratamiento y, la no continuación y retirada de tratamientos de EM en pacientes sin la supervisión de neurólogos especialistas en EM puede producir graves consecuencias neurológicas irreparables. Por lo que la recomendación es que, llegado el caso, se realizaran consultas telemáticas no presenciales para valoración de gestión de riesgos.
- En cuanto a las medidas que debe tomar el personal sanitario que atiende pacientes, se deben seguir las recomendaciones realizadas por el Departamento de Salud

## 6. Metodología de preparación de la actualización del documento.

- Documento actualizado por la Dra. Carmen Alcalá de la Unidad de Neuroinmunología del HUP La Fe de València
- Actualizado y enmendado vía e-mail por: Dr. Javier Mallada del Hospital de Elda, Dr. Lamberto Landete del Hospital Universitario Dr. Peset de València, Dr. Francisco Carlos Pérez-Miralles del HUP La Fe, Dr. Francisco Gascón del HCU de València y Dr. B. Casanova del HUP La Fe de València.
- Documento original preparado por el responsable de la Unidad de Neuroinmunología. Dr. B Casanova
- Documento discutido y enmendado en sesión del 10-3-20 de la UNI: Dr. C Alcalá, S. Carratalá, J. Castillo, L Cubas, M. Escutia, Dra. S García y Dr. FC Pérez-Miralles.
- Documento nuevamente discutido y enmendado en sesión interhospitalaria del 11-3-2020, con la participación adicional del Dr. Berenguer del Hospital general de Castelló. La Dra. Laura Navarro del Hospital General d'Elx, el Dr. Ángel

Pérez Sempere del Hospital General d'Alacant y la s Doctoras Eva Fernández y Julia del Hospital de Albacete y el Dr. Angel Mateu del Hospital de Dènia.

- Han aportado enmiendas el Dr. Landete del Hospital Dr. Peset de València; los Doctores Francisco Gascón y José Andrés Domínguez del Hospital Clínic de València, y la Dra. María Carcelen del Hospital General de València.
- Finalmente se ha reelaborado el documento con las aportaciones consensuadas de los Doctores Landete y Ángel Pérez, así como las aportaciones del Dr. Emmanuel del Hospital de Alzira y la Dra. Carcelen del Hospital General de València

València 3 de mayo 2020.

### **Bibliografía consultada**

- Al Ghamdi, M., Alghamdi, K.M., Ghandoor, Y., Alzahrani, A., Salah, F., Alsulami, A., Bawayan, M.F., Vaidya, D., Perl, T.M., Sood, G., 2016. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis* 16, 174. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1492-4>
- Bermejo-Martin, J.F., Almansa, R., Menéndez, R., Mendez, R., Kelvin, D.J., Torres, A., 2020. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Infect* 80, e23–e24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.029>
- Fragoso, Y.D., Gama, P.D. da, Gomes, S., Khouri, J.M.N., Matta, A.P. da C., Fernanda Mendes, M., Stella, C.R.A.V., 2016. Dengue fever in patients with multiple sclerosis taking fingolimod or natalizumab. *Mult Scler Relat Disord* 6, 64–65. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.01.005>
- Francis, G., Kappos, L., O'Connor, P., Collins, W., Tang, D., Mercier, F., Cohen, J., 2014. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler J* 20, 471–480. <https://doi.org/10.1177/1352458513500551>
- Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Soelberg Sørensen, P., Vermersch, P., Chang, P., Hamlett, A., Musch, B., Greenberg, S.J., CLARITY Study Group, 2010. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362, 416–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
- He, Z., Zhao, C., Dong, Q., Zhuang, H., Song, S., Peng, G., Dwyer, D.E., 2005. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 9, 323–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>

- Laugel, B., Borlat, F., Galibert, L., Vicari, A., Weissert, R., Chvatchko, Y., Bruniquel, D., 2011. Cladribine inhibits cytokine secretion by T cells independently of deoxycytidine kinase activity. *J Neuroimmunol* 240–241, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.09.010>
- Luna, G., Alping, P., Burman, J., Fink, K., Fogdell-Hahn, A., Gunnarsson, M., Hillert, J., Langer-Gould, A., Lycke, J., Nilsson, P., Salzer, J., Svenningsson, A., Vrethem, M., Olsson, T., Piehl, F., Frisell, T., 2020. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol* 77, 184. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3365>
- Ma-Lauer, Y., Zheng, Y., Malešević, M., von Brunn, B., Fischer, G., von Brunn, A., 2020. Influences of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivatives on cellular cyclophilins and viral nucleocapsid protein during human coronavirus 229E replication. *Antiviral Res* 173, 104620. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104620>
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., Kojin, H., Ito, M., Onishi, H., Shimizu, T., Sasaki, Y., Enomoto, N., Ishihara, H., Furuya, S., Yamamoto, T., Shimada, S., 2020. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94, 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Sica, F., Centonze, D., Buttari, F., 2019. Fingolimod Immune Effects Beyond Its Sequestration Ability. *Neurol Ther* 8, 231–240. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-00162-7>