

Relato de Caso

# Hemorragia Intracerebral na Esclerose Múltipla: Evolução da Doença ou Complicação Relacionada ao Tratamento?: Relato de Caso

Isidora Semnic <sup>1,\*</sup>, David Bonifačić <sup>1,2</sup>, Vladimira Vuletić <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Neurologia, Centro Hospitalar Clínico de Rijeka, Rijeka, Croácia.

<sup>2</sup> Departamento Clínico de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Rijeka, Centro Hospitalar Clínico Rijeka, Rijeka, Croácia.

\* Correspondência: isidorasemnic@yahoo.com.

**Resumo:** A hemorragia intracerebral (HIC) é um evento incomum, porém clinicamente significativo, em pacientes com esclerose múltipla (EM), e sua relação com as terapias modificadoras da doença (TMDs) permanece incompletamente compreendida. Relatamos o caso de um paciente com EM de longa duração que desenvolveu HIC. O paciente apresentava histórico de 16 anos de EM e demonstrava relutância em relação ao uso prolongado de TMD. A cladribina foi introduzida como tratamento de alta eficácia e, menos de dois anos após o início da terapia, o paciente apresentou uma HIC espontânea. Apesar do evento hemorrágico, o tratamento com cladribina foi mantido, resultando em estabilização subsequente da atividade da EM, com apenas leve déficit neurológico residual. Uma avaliação abrangente não revelou causas secundárias alternativas nem fatores de risco convencionais para a hemorragia. Embora a literatura atual não estabeleça um vínculo definitivo entre cladribina e HIC, a relação temporal observada neste caso levanta a possibilidade de uma contribuição relacionada à terapia. Diante da ausência de evidência causal definitiva, propomos que a neuroinflamação crônica com prejuízo da autorregulação cerebrovascular, associada à imunossupressão induzida pela terapia, possa ter contribuído para o evento. No entanto, não é possível inferir causalidade a partir de uma única observação em relação aos fatores relacionados à doença ou ao tratamento. Mais dados são necessários para esclarecer o risco hemorrágico em pacientes com EM que recebem TMDs, bem como a necessidade de farmacovigilância contínua ao utilizar terapias imunodepletivas de alta eficácia.

**Citação:** Semnic I, Bonifačić D, Vuletić V. Hemorragia Intracerebral na Esclerose Múltipla: Evolução da Doença ou Complicação Relacionada ao Tratamento?: Relato de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):bjcr170.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr170>

Recebido: 13 Janeiro 2026

Aceito: 14 Março 2026

Publicado: 16 Março 2026



**Copyright:** This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

**Palavras-chave:** Hemorragia intracerebral; Esclerose múltipla; Cladribina; Neuroinflamação.

## 1. Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica imunomediada do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação multifocal, desmielinização e lesão axonal progressiva, que coletivamente levam à disfunção neurológica e incapacidade a longo prazo. A doença é impulsionada por linfócitos autorreativos que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), iniciando cascatas inflamatórias que resultam na destruição da mielina [1]. A esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) é o fenótipo clínico mais comum, caracterizado por surtos agudos de sintomas neurológicos seguidos por períodos de remissão parcial ou completa [2]. Embora a recuperação após os surtos possa parecer substancial, a atividade subclínica da doença e o dano tecidual cumulativo frequentemente persistem, contribuindo para a progressão da incapacidade a longo prazo [2].

Nas últimas duas décadas, as terapias modificadoras da doença (TMD) transformaram fundamentalmente o manejo da EM. Essas terapias têm como objetivo reduzir a frequência de surtos, suprimir a atividade da doença em exames de ressonância magnética e retardar o acúmulo de incapacidade. Evidências clínicas robustas sustentam o início precoce das TMDs, uma vez que o tratamento tardio está associado a piores desfechos a longo prazo, incluindo dano neurológico irreversível [3]. Isso é particularmente relevante em pacientes com doença altamente ativa, nos quais a escalada precoce para terapias de alta eficácia pode ser necessária.

A cladribina é uma TMD oral de alta eficácia aprovada para o tratamento da EMRR ativa [4]. Trata-se de um análogo de nucleosídeo de purina cujo metabólito intracelular ativo se acumula seletivamente nos linfócitos, interferindo na síntese e no reparo do DNA e induzindo, em última instância, apoptose [4,5]. A cladribina exerce um efeito mais pronunciado sobre os linfócitos B do que sobre os linfócitos T e induz uma depleção imunológica gradual sem causar lise celular aguda, permitindo uma reconstituição imune lenta ao longo de vários meses [4,6]. Seu esquema de administração oral em ciclos curtos, exigindo tratamento apenas em 8–10 dias por ano durante dois anos, diferencia-a das terapias imunossupressoras contínuas e a posiciona na categoria das terapias de reconstituição imune [6].

Ensaio clínicos demonstraram que a cladribina reduz significativamente os surtos, a atividade de lesões na ressonância magnética e a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR [7]. De modo geral, a cladribina é considerada bem tolerada; contudo, devido aos seus efeitos imunossupressores, pode aumentar a suscetibilidade a infecções e, potencialmente, a neoplasias [8]. Eventos adversos vasculares não são comumente relatados, e a hemorragia intracerebral (HIC) não foi identificada como uma complicação reconhecida da terapia com cladribina em ensaios clínicos ou na vigilância pós-comercialização [4]. Segundo um estudo, a cladribina reduz a migração endotelial de células inflamatórias através da BHE em modelos *in vitro* [9].

No entanto, permanecem preocupações teóricas devido a possíveis efeitos sobre a coagulação, a integridade vascular ou lesões vasculares mediadas pelo sistema imune [10]. O período logo após o início do tratamento, caracterizado pela depleção imunológica seguida de reconstituição imune, poderia afetar transitariamente a homeostase vascular em pacientes com fragilidade cerebrovascular pré-existente. A própria EM está associada à neuroinflamação crônica, à disfunção endotelial e à ruptura da BHE, fatores que podem predispor os pacientes a patologias cerebrovasculares [10,11]. Além disso, pesquisas imunológicas sugerem que a resposta inflamatória na EM pode contribuir para a formação de um foco hemorrágico localizado [12].

Considerando os mecanismos inflamatórios compartilhados envolvidos na EM e na HIC, a ocorrência de um acidente vascular cerebral hemorrágico em um paciente com EM tratado com cladribina levanta questões importantes sobre possíveis interações fisiopatológicas e sobre a necessidade de monitoramento mais rigoroso ao utilizar terapias imunodepletivas de alta eficácia.

## 2. Relato de Caso

Relatamos o caso de um homem de 47 anos com longa história de esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Seus sintomas neurológicos iniciais ocorreram em 2003, aos 25 anos, quando apresentou alteração da sensibilidade nos membros inferiores e episódios de diplopia. Seu histórico médico era, de outra forma, irrelevante, exceto por mononucleose infecciosa em 1997. A análise do líquido cefalorraquidiano demonstrou síntese intratecal de IgG, enquanto a ressonância magnética (RM) do encéfalo revelou múltiplas lesões desmielinizantes periventriculares. A RM da coluna cervical identificou uma lesão ao nível da vértebra C1. Com base nesses achados, foi diagnosticada EMRR. Apesar de

preencher os critérios diagnósticos e receber aconselhamento médico, a terapia modificadora da doença (TMD) não foi iniciada naquele momento, em conformidade com a relutância do paciente em iniciar tratamento de longo prazo.

Durante muitos anos, o paciente permaneceu clinicamente estável sem tratamento. Esse período de aparente estabilidade terminou em dezembro de 2018, quando a RM de acompanhamento demonstrou seis novas lesões cerebrais indicativas de inflamação ativa. Em janeiro de 2019, o paciente apresentou perda visual bilateral súbita, compatível com neurite óptica, que melhorou após terapia com corticosteroides intravenosos em altas doses. Outro surto clínico ocorreu em agosto de 2019, acompanhado por envolvimento da medula espinhal torácica. O exame neurológico revelou sinais de disfunção motora, cerebelar, do tronco encefálico e autonômica, incluindo movimentos oculares horizontais sacádicos, desvio da língua, pronação do braço direito, dismetria em ambas as pernas e fraqueza do lado direito.

Diante de evidências claras de atividade e progressão da doença, e após exames laboratoriais prévios normais (hemograma completo, plaquetas, função hepática e triagem para infecções), a terapia com cladribina foi iniciada em novembro de 2019. O paciente tolerou bem o primeiro ciclo de tratamento e completou o segundo ciclo em dezembro de 2020. Não foi observada trombocitopenia transitória entre os ciclos de tratamento. No início de 2021, o paciente procurou o serviço de emergência neurológica com distúrbio agudo da fala acompanhado de cefaleia. O exame neurológico revelou afasia mista transcortical, sem outros novos déficits focais. Os exames laboratoriais estavam dentro dos valores de referência: hemácias  $5 \times 10^{12}/L$ , hematócrito 43%, plaquetas  $210 \times 10^9/L$ , tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) 32 segundos, tempo de protrombina (TP) 12 segundos, INR 0,9, fibrinogênio 2,9 g/L e D-dímero 341 ng/mL. Ionograma, parâmetros renais e hepáticos, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa foram normais. Testes imunológicos (ANCA, ANA, C3, C4) excluíram vasculite e inflamação sistêmica. O paciente apresentou resultado negativo para álcool sérico e drogas simpatomiméticas. Não foram observados sinais de infecção.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio demonstrou hemorragia intracerebral temporoparietal esquerda. A angiogramografia computadorizada (CTA) não evidenciou anormalidades vasculares, como malformações arteriovenosas (MAV), vascularização tumoral ou aneurismas. A angiografia por subtração digital (DSA) não foi utilizada como método inicial de rastreamento vascular e foi recusada pelo paciente em avaliação posterior. O paciente era normotenso e não apresentava histórico de hipertensão, diabetes, tabagismo, abuso de álcool ou outros fatores de risco cerebrovasculares convencionais. Foi conduzido tratamento conservador com controle da pressão arterial, medidas antiedema e reabilitação. A TC de controle realizada dez dias depois mostrou hematoma estável, com edema perifocal mínimo.

A RM do encéfalo (sequência *Susceptibility Weighted Imaging* — SWI) confirmou hemorragia em fase subaguda tardia na região temporo-occipital esquerda, sem evidência de novas lesões desmielinizantes ou atividade inflamatória. Não foram observados sinais de angiopatia amiloide, siderose superficial cortical ou micro-hemorragias cerebrais nessa sequência. A RM da coluna cervical demonstrou lesões desmielinizantes estáveis, sem atividade da doença. O paciente permaneceu em acompanhamento neurológico regular. A dose final de cladribina foi administrada em dezembro de 2022. A RM do encéfalo e da coluna cervical realizada em agosto de 2024 demonstrou estabilidade radiológica contínua, sem novas lesões. Clinicamente, o paciente apresentou déficits residuais leves, incluindo paraparesia espástica discreta, instabilidade da marcha, espasmos noturnos, urgência urinária e leve dificuldade cognitiva.

### 3. Discussão

A hemorragia intracerebral (HIC) é uma complicação cerebrovascular rara, porém potencialmente devastadora, em pacientes com esclerose múltipla (EM). Embora o acidente vascular cerebral isquêmico ocorra com maior frequência, vários estudos sugerem que pacientes com EM apresentam aproximadamente o dobro do risco relativo de HIC em comparação com a população geral [13,14]. Uma revisão sistemática envolvendo 146.381 pacientes com EM estimou a prevalência combinada de HIC em aproximadamente 0,6% [13], enquanto um estudo de coorte retrospectivo demonstrou frequência de 0,19% [13]. A neuroinflamação desempenha papel central na patogênese tanto da EM quanto da HIC. Micróglia ativada, astrócitos e células imunes infiltrantes liberam citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio, contribuindo para a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e para lesão cerebral secundária [15]. A disfunção crônica da BHE na EM pode aumentar a permeabilidade e a fragilidade vascular, potencialmente predispondo os pacientes a eventos hemorrágicos [11–13].

Comorbidades como hiperlipidemia, consumo de álcool e tabaco, obesidade e hipertensão também podem contribuir para a progressão da EM [16]. No caso do nosso paciente, o histórico médico, além da EM, era negativo para fatores de risco cerebrovasculares. Considerando causas alternativas que poderiam ter provocado esse evento, a avaliação laboratorial do paciente não revelou anemia, trombocitopenia transitória, linfopenia ou coagulopatia antes ou durante o tratamento. Os painéis hepático, renal, inflamatório e de vasculite estavam dentro dos valores de referência. A triagem toxicológica para drogas e álcool foi negativa. A neuroimagem excluiu malignidade, angiopatia cerebral e malformações vasculares. Não foram encontrados sinais de angiopatia amiloide, siderose superficial cortical ou micro-hemorragias cerebrais em sequências de RM sensíveis ao ferro (SWI).

Certas terapias modificadoras da doença (TMD) têm sido associadas a alterações no risco cerebrovascular. Alemtuzumabe, interferon-beta, natalizumabe e mitoxantrona foram relacionados a um aumento do risco de HIC, enquanto fingolimode e agentes relacionados podem exercer efeitos protetores ao estabilizar a função endotelial e reduzir a migração de células inflamatórias [13,17–20]. Por exemplo, o interferon- $\beta$  tem sido associado à microangiopatia trombótica e a efeitos vasoconstritores, que podem aumentar o risco de eventos hemorrágicos [21]. Além disso, um estudo hipotetizou que pacientes com EM em uso de TMD apresentam risco reduzido de HIC, pois os efeitos anti-inflamatórios desses tratamentos podem contrabalançar o aumento da permeabilidade vascular observado na EM [22].

Até o momento, não há associação estabelecida entre a terapia com cladribina e HIC [23,24]. No entanto, a ausência de uma associação claramente estabelecida entre cladribina e HIC deve ser interpretada com cautela. Até o momento, não existem estudos com poder estatístico adequado que tenham avaliado sistematicamente eventos cerebrovasculares hemorrágicos em pacientes tratados com cladribina, deixando o verdadeiro perfil de risco vascular ainda incompletamente definido. A relação temporal observada neste caso, ocorrendo menos de dois anos após o início do tratamento durante uma fase ativa da doença, levanta a possibilidade de uma contribuição relacionada à terapia, na qual a cladribina poderia ter atuado como fator precipitante.

Utilizamos a Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Medicamentos de Naranjo para avaliar a causalidade da reação adversa ao medicamento neste caso. A escala indicou uma pontuação de reação adversa possível (3), que estabelece que “a reação seguiu uma sequência temporal após o uso de um medicamento, possivelmente seguindo um padrão reconhecido para o fármaco suspeito e podendo ser explicada pelas características da doença do paciente” [25]. Embora a cladribina possa causar linfopenia [26] e, menos frequentemente, trombocitopenia, mais frequentemente observada em pacientes oncológicos [27] e relatada como um evento imunomediado raro em um único caso na literatura [28], a

avaliação laboratorial do nosso paciente não revelou anormalidades hematológicas que pudessem explicar a HIC. Essas observações reforçam a necessidade de monitoramento cuidadoso e de farmacovigilância contínua ao utilizar terapias imunodepletivas de alta eficácia.

Explicações alternativas para a HIC neste paciente incluem principalmente a introdução da cladribina no contexto de uma doença de longa duração. A imunossupressão induzida pela cladribina pode ter desempenhado papel central ao alterar a vigilância imunológica, a integridade vascular e a regulação da neuroinflamação. A inflamação crônica pode ter promovido angiogênese (facilitando a liberação de mediadores pró-angiogênicos, estimulando a proliferação endotelial e a formação de novos vasos). Entretanto, vasos formados em contexto inflamatório frequentemente são estruturalmente imaturos e frágeis e podem ter sido ainda mais desestabilizados pela depleção imunológica relacionada à terapia. Como a cladribina leva a uma depleção imunológica gradual seguida de reconstituição imune [4,6], esse desequilíbrio imunológico transitório pode ter prejudicado a autorregulação cerebrovascular e aumentado a suscetibilidade a eventos hemorrágicos.

A coincidência temporal da HIC após a introdução da cladribina nos leva a avaliar cuidadosamente a ação do medicamento, uma vez que não é possível dissociar definitivamente a intervenção do evento apenas com base na ausência de relatos previamente publicados. Além disso, o evento pode representar uma reação adversa idiossincrática rara, considerando sua raridade e não necessariamente uma relação direta com os efeitos farmacológicos conhecidos do medicamento ou com sua dose. Embora as TMDs geralmente estejam associadas à redução da atividade inflamatória e possam contribuir para a estabilização endotelial a longo prazo, seus efeitos imunológicos não são uniformes em todas as fases do tratamento.

Terapias imunodepletivas, como a cladribina, induzem um período transitório de redução dos linfócitos: uma Fase Inicial de Tratamento no primeiro ano e uma Fase de Manutenção no segundo ano, sendo que os níveis mais baixos de linfócitos no segundo ano geralmente ocorrem por volta do mês 14 [29]. Essa fase inicial é seguida por uma reconstituição imunológica nos meses subsequentes aos ciclos de tratamento. Essa mudança imunológica dinâmica pode alterar temporariamente a homeostase vascular e a autorregulação cerebrovascular. Portanto, embora o controle sustentado da inflamação possa teoricamente reduzir o risco hemorrágico, as alterações imunológicas que ocorrem após o início do tratamento, particularmente a depleção linfocitária seguida de reconstituição imunológica, podem perturbar temporariamente os mecanismos de regulação vascular, potencialmente aumentando o risco de hemorragia em pacientes com vulnerabilidade cerebral subjacente.

Deve-se enfatizar que linfopenia nunca foi documentada em nosso paciente. No entanto, uma possível alteração imunológica transitória não pode ser excluída, pois pode ter contribuído para a desestabilização do sistema imunológico e para o comprometimento da regulação vascular em algum momento antes do início da HIC. Ao avaliar a abordagem diagnóstica da fisiopatologia da HIC em nosso paciente, é importante observar que a angiografia por subtração digital (DSA) não foi realizada como parte da avaliação vascular inicial. Em vez disso, utilizou-se a angiotomografia computadorizada (CTA), um método não invasivo com alta acurácia diagnóstica (aproximadamente 95% de sensibilidade e 99% de especificidade) para detectar causas macrovasculares [30]. No entanto, o paciente recusou avaliação vascular adicional.

De acordo com a literatura atual, quando os achados da CTA são negativos, recomenda-se a realização de DSA, pois esse exame ainda pode identificar uma etiologia vascular subjacente em até 20% dos casos, particularmente em pacientes sem doença de pequenos vasos conhecida ou hipertensão, ou na presença de características de imagem atípicas, como calcificações, hemorragia subaracnoide associada ou localização incomum da hemorragia [31]. A ausência de DSA em nosso protocolo diagnóstico é a razão pela qual a possível ligação entre cladribina e HIC, mesmo considerando a relação temporal neste

caso, permanece apenas presumida e não pode ser afirmada com certeza como contribuição relacionada à terapia. Além disso, a hipótese de angiogênese em resposta à inflamação crônica permanece especulativa, uma vez que não houve evidência de neovascularização ou de vasos frágeis no local da hemorragia.

Neste caso, a ocorrência de HIC dentro de dois anos após o início da cladribina e durante a fase ativa do tratamento levanta a possibilidade de uma contribuição relacionada à terapia. Embora a literatura atualmente disponível não estabeleça uma associação definitiva entre cladribina e eventos cerebrovasculares hemorrágicos, faltam estudos de grande escala especificamente voltados para avaliar esses desfechos, o que limita uma estimativa precisa do risco. Embora a neuroinflamação crônica possa ter criado um substrato cerebrovascular vulnerável, consideramos que a terapia imunossupressora possa ter atuado como um fator desencadeante. Além disso, o evento pode representar uma reação adversa idiossincrática rara em um indivíduo suscetível. Essas considerações ressaltam a importância de uma interpretação cautelosa e da manutenção da farmacovigilância ao avaliar eventos cerebrovasculares em pacientes que recebem terapias imunodepletivas.

#### 4. Conclusão

Este relato de caso descreve uma ocorrência rara de hemorragia intracerebral (HIC) em um paciente com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) após tratamento com cladribina. Embora não seja possível estabelecer uma relação definitiva, a associação temporal levanta a possibilidade de uma contribuição relacionada ao tratamento. A imunossupressão induzida pela cladribina pode ter afetado a homeostase vascular mediada pelo sistema imune e a autorregulação cerebrovascular, potencialmente aumentando a suscetibilidade a complicações hemorrágicas. Embora a neuroinflamação crônica e o início tardio da terapia possam ter representado fatores predisponentes, nosso relato de caso sugere que o tratamento imunomodulador pode ter atuado como um fator desencadeante. Este caso destaca a necessidade de avaliação cuidadosa de risco, monitoramento rigoroso e farmacovigilância contínua ao utilizar terapias imunodepletivas de alta eficácia. Estudos adicionais são necessários para caracterizar melhor os potenciais riscos cerebrovasculares associados à cladribina e a agentes imunomoduladores semelhantes.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa:** A paciente forneceu consentimento informado por escrito para participação, e o estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas estabelecidas na Declaração de Helsinki.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Nenhum.

#### Referência

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015 Sep;15(9):545-58. doi:10.1038/nri3871.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
3. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2018 Oct;25(10):1262-e110. doi:10.1111/ene.13692.
4. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017 Oct;14(4):874-87. doi:10.1007/s13311-017-0573-4.
5. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2011 Jan-Feb;34(1):28-35. doi:10.1097/WNF.0b013e318204cd90.
6. Alroughani R, Inshasi J, Farouk S, et al. Role of immune reconstitution therapy with cladribine tablets in the management of relapsing multiple sclerosis in older patients. *Neurol Ther.* 2025 May 17. doi:10.1007/s40120-025-00767-1.

7. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomized trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):257-67. doi:10.1016/S1474-4422(14)70005-5.
8. European Medicines Agency. Mavenclad: EPAR – product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Mar 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>
9. Ford RK, Juillard P, Hawke S, Grau GE, Marsh-Wakefield F. Cladribine reduces trans-endothelial migration of memory T cells across an in vitro blood-brain barrier. *J Clin Med.* 2022 Oct 12;11(20):6006. doi:10.3390/jcm11206006.
10. Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *J Stroke.* 2020 Jan;22(1):29-46. doi:10.5853/jos.2019.02236.
11. Cramer SP, Simonsen H, Frederiksen JL, Rostrup E, Larsson HB. Abnormal blood-brain barrier permeability in normal-appearing white matter in multiple sclerosis investigated by MRI. *Neuroimage Clin.* 2014;4:182-9. doi:10.1016/j.nicl.2013.12.001.
12. Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):12665-709. doi:10.3390/ijms131012665.
13. Ou YBM, Awuah WA, Shah MH, et al. Intracerebral haemorrhage in multiple sclerosis: assessing the impact of disease-modifying medications. *Eur J Med Res.* 2024;29:344. doi:10.1186/s40001-024-01945-x.
14. Stefanou MI, Giannopoulos V, Kitsos DK, et al. Prevalence and epidemiology of stroke in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024 Jul;271(7):4075-85. doi:10.1007/s00415-024-12331-2.
15. Zhou Y, Wang Y, Wang J, Stetler RA, Yang QW. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog Neurobiol.* 2014 Apr;115:25-44. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.11.003.
16. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(3):263-81. doi:10.1177/1352458514564491.
17. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol.* 2012;12:41. doi:10.1186/1471-2377-12-41.
18. Azevedo CJ, Kutz C, Dix A, Boster A, Sanossian N, Kaplan J. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. *Lancet Neurol.* 2019 Apr;18(4):329-31. doi:10.1016/S1474-4422(19)30076-6.
19. Sánchez-Soblechero A, Cuello JP, Martínez Ginés ML, et al. Recurrent intracranial hemorrhage in a patient with relapsing multiple sclerosis under interferon- $\beta$  therapy. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Jan;37(1):77-9. doi:10.1016/j.nrleng.2021.02.007.
20. Lu L, Barfejani AH, Qin T, Dong Q, Ayata C, Waeber C. Fingolimod exerts neuroprotective effects in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2014 Mar 7;1555:89-96. doi:10.1016/j.brainres.2014.01.048.
21. Olea T, Díaz-Mancebo R, Picazo ML, Martínez-Ara J, Robles A, Selgas R. Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:97-100. doi:10.2147/IJNRD.S30194.
22. Zulfiqar M, Qeadan F, Ikram A, et al. Intracerebral hemorrhage in multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Feb;28(2):267-75. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.050.
23. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018 Oct;24(12):1594-604. doi:10.1177/1352458517727603.
24. Nabizadeh F, Mohamadi M, Rahmani S, Rajabi R, Afrashteh F, Najdagh S, Mirmosayyeb O. Safety and efficacy of cladribine in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023 Sep;44(9):3045-57. doi:10.1007/s10072-023-06794-w.
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale [Internet]. Evidencio; Version 1.37. Available from: <https://www.evidencio.com/models/show/661>
26. Giovannoni G, Coyle PK, Vermersch P, et al. Integrated lymphopenia analysis in younger and older patients with multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Front Immunol.* 2021 Dec 24;12:763433. doi:10.3389/fimmu.2021.763433.
27. Pagano L, Criscuolo M, Broccoli A, et al. Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. *Blood Cancer J.* 2022;12:109. doi:10.1038/s41408-022-00702-9.
28. Cladribine. *Reactions Weekly.* 2023;1973:90. doi:10.1007/s40278-023-45818-3.
29. Rolfes L, Pfeuffer S, Huntemann N, Schmidt M, Su C, Skuljec J, et al. Immunological consequences of cladribine treatment in multiple sclerosis: a real-world study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Aug;64:103931. doi:10.1016/j.msard.2022.103931.
30. Manninen AL, Isokangas JM, Karttunen A, Siniluoto T, Nieminen MT. A comparison of radiation exposure between diagnostic CTA and DSA examinations of cerebral and cervicocerebral vessels. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Dec;33(10):2038-42. doi:10.3174/ajnr.A3123.
31. Sporns PB, Psychogios MN, Boulouis G, et al. Neuroimaging of acute intracerebral hemorrhage. *J Clin Med.* 2021 Mar 5;10(5):1086. doi:10.3390/jcm10051086.