



AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

Aalborg Universitet

Neurosarkoidose

Christensen, Peter Brøgger; Yavarian, Yousef; Holm, Ida; Barzinji, Ismael; Kristensen, Claudia Christina Hilt

Published in:
Ugeskrift for læger

Creative Commons License
CC BY-NC-ND 4.0

Publication date:
2022

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):
Christensen, P. B., Yavarian, Y., Holm, I., Barzinji, I., & Kristensen, C. C. H. (2022). Neurosarkoidose. *Ugeskrift for læger*, 184(17), 1604-1607. Artikel V09210704. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/neurosarkoidose>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V09210704

Neurosarkoidose

Peter Brøgger Christensen¹, Yousef Yavarian², Ida Holm³, Ismael Barzinji¹, & Claudia Christina Hilt Kristensen¹

1) Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Neuroradiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 3) Patologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital,

Ugeskr Læger 2022;184:V09210704

HOVEDBUDSKABER

- Neurosarkoidose ses hos 5-10% af patienterne med sarkoidose og kan opstå overalt i nervesystemet. De kliniske manifestationer varierer meget.
- Diagnostisk udredning er vanskelig med mange differentialdiagnoser.
- Trods immunsuppressiv behandling er recidiv hyppigt. Svært neurologisk funktionstab ses.

Sarkoidose er en immunmedieret, noninfektøs, granulomatøs multisystems sygdom, som er karakteriseret ved nonkaseøse epiteloide granulomer i de ramte organer [1]. Neurosarkoidose (NS), hvor sygdommen rammer nervesystemet, ses i 5-10% af tilfældene, uden at der nødvendigvis er andre tegn på sarkoidose. Sarkoide granulomer og inflammation kan opstå overalt i nervesystemet. NS er derfor karakteriseret ved meget varierende kliniske manifestationer. Diagnosen er vanskelig med mange differentialdiagnoser, og den samlede indsats ved NS involverer typisk flere specialer. Modsat lungesarkoidose, hvor størstedelen af patienterne kommer sig spontant [1], er NS en alvorlig sygdom, som kan medføre svær neurologisk invaliditet og død. Immunsuppressiv behandling er generelt altid nødvendig og kan være langvarig. Incidensen af sarkoidose i Danmark er estimeret til 14,5/1.000.000 [2], svarende til 40-80 nye tilfælde af NS om året. I denne artikel beskrives de diagnostiske kriterier, kliniske manifestationer, udredning og behandling ved NS.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Tidligere var den kliniske definition og hermed den diagnostiske tilgang til NS upræcis. I 2018 foreslog The Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group [3] et sæt diagnostiske kriterier for NS, hvori det fremhæves, at biopsi enten fra nervevæv eller et mere tilgængeligt organ er afgørende for den diagnostiske sikkerhed. Definite (sikker) NS kræver en biopsi fra neuralt væv. Probable (sandsynlig) NS kræver en biopsi fra ekstraneuralt væv. Uden biopsi er det kun muligt at anvende diagnosen possible (mulig). For alle kriterier gælder, at klinik, billeddiagnostiske og biokemiske fund skal være forenelige med NS, og andre årsager skal være udelukket. Begrebet isoleret NS anvendes, når der trods grundig udredning ikke findes tegn på systemisk sarkoidose. Kriterierne skal sikre en ensrettet klinisk tilgang.

KLINISKE MANIFESTATIONER

Hos over 50% af patienterne debuterer NS med neurologiske symptomer [3]. Kranienerveudfald ses i ca. 50% af tilfældene [4-8]. Resten er overvejende med leptomeningeal eller parenkymal involvering. Affektion af medulla

og perifere nerver er mindre hyppigt [8]. En del patienter har ikkeorganrelaterede symptomer som træthed (fatigue) og subjektivt erfarede kognitive deficits [3].

Kranienerver

Perifer facialispareser er hyppigst [4-8]. Subakut opticusneuritis ses også relativt ofte og kan give synstab [6]. Begge tiltande kan være recidiverende og dobbeltsidige og kan ikke skelnes fra pareser, som er opstået af anden årsag. Udfald af de øvrige kranienerver er mere sjældne. Udfald af flere eller multiple kranienerver ses ved svær basal leptomeningitis.

Meninges

Diffus inflammation og noduli i leptomeninges er en hyppigt set tilstand og viser sig klinisk som subakut lymfocytær meningitis med hovedpine og rammer især de basale meninges [4-6], men kan være placeret over konveksiteterne. Komplikationer er ventrikulitis, hydrocefalus, evt. med livstruende forhøjet intrakranielt tryk (Figur 1A) eller kranienerveudfald.

Hjerneparenkym

Sarkoid inflammation og granulomer i hjernen kan give en række neurologiske problemer afhængigt af udviklingshastighed, lokalisation og omfanget af den inflammatoriske proces. Ved NS ses der ofte påvirkning af hypofysen og hypothalamus [7, 9-11] (Figur 1B), hvilket kan give neuroendokrine forstyrrelser som hypofyseinsufficiens og chiasmmainvolvering med synsudfald eller hypotalamiske symptomer med træthed, tørst, apati og ændret temperaturregulering. NS i andre dele af hjernen kan bl.a. give epileptiske anfald, hemipareser, afasi eller ataksi afhængigt af inflammationens placering [5, 7, 9]. Spredte periventrikulære og subkortikale white matter lesions (WM-læsioner), som giver mere diffuse symptomer, ses. Vaskulære forandringer, som er udløst af vaskulitis, eller inflammatorisk tryk på arterier eller hjernens drænvener, kan give et strokellignende billede [12].

Medulla

Granulomer og/eller leptomeningeal inflammation i medulla er oftest lokaliseret torakalt og giver svære pareser, som udvikles gradvist over uger [13]. Cauda equina rammes sjældent.

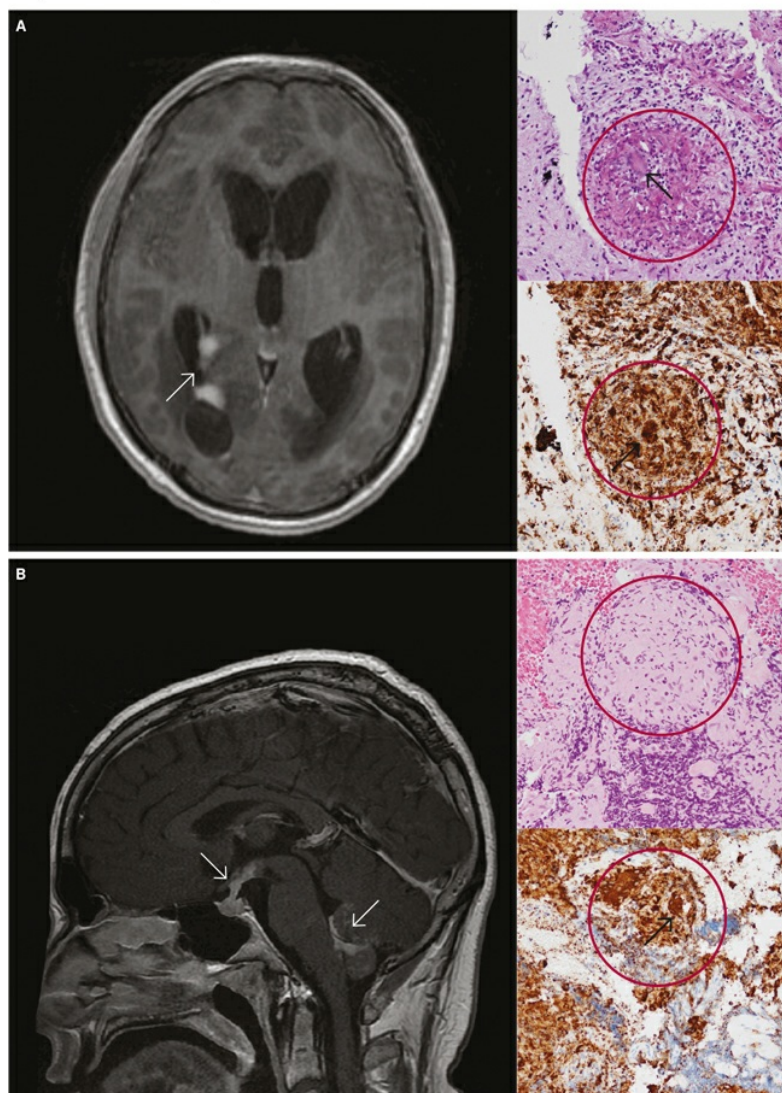
Perifer neuropati

Perifer neuropati ved NS kan være akut, subakut eller kronisk. Den kan ikke skelnes fra andre inflammatoriske neuropatier og skyldes granulomatøs inflammation af myeliniserede nerver eller vaskulitis i vasa nervorum [14]. Småfiberneuropati, formentlig medieret af cytokiner, kan give svære neurogene smerter og autonome forstyrrelser [15].

Myopati

Granulomatøs inflammation i muskler er oftest asymptomatisk [4].

FIGUR 1 A. Aksial MR-skanning, T1-vægtet med kontrast. Ependymale/ventrikulære forandringer. Sekundær behandlingskrævende hydrocefalus. Biopsi fra mesencephalon ved akvadukten viste granulomdannelse (rød cirkel) Farvning: øverst t.h. perjodsyre-Schiff (PAS), nederst t.h. CD 68 (markør for makrofager/epiteloidceller). Sort pil: flerkernet epiteloïd kæmpecelle. Patienten opfyldte kriterierne for definite neurosarkoidose (NS) med biopsi fra neuralt væv. **B.** Sagittal MR-skanning, T1-vægtet med kontrast. Kontrastopladdning ved hypofysestikken og hypothalamus (venstre pil). Posteriort parenkymal og leptomeningeal opladdning ved cerebellum og vermis (højre pil). Biopsi fra mediastinal lymfeknude viste nonkaseøs granulom (rød cirkel) og inflammation. Sort pil: flerkernet epiteloïd kæmpecelle. Farvning: øverst t.h. hæmatoxylin-eosin, nederst t.h. CD 68. Patienten opfyldte kriterierne for probable NS med biopsi fra ekstraneuralt væv.



Billeder fra Neurologisk, Neuroradiologisk og Patologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

NEURODIAGNOSTISKE UNDERSØGELSER

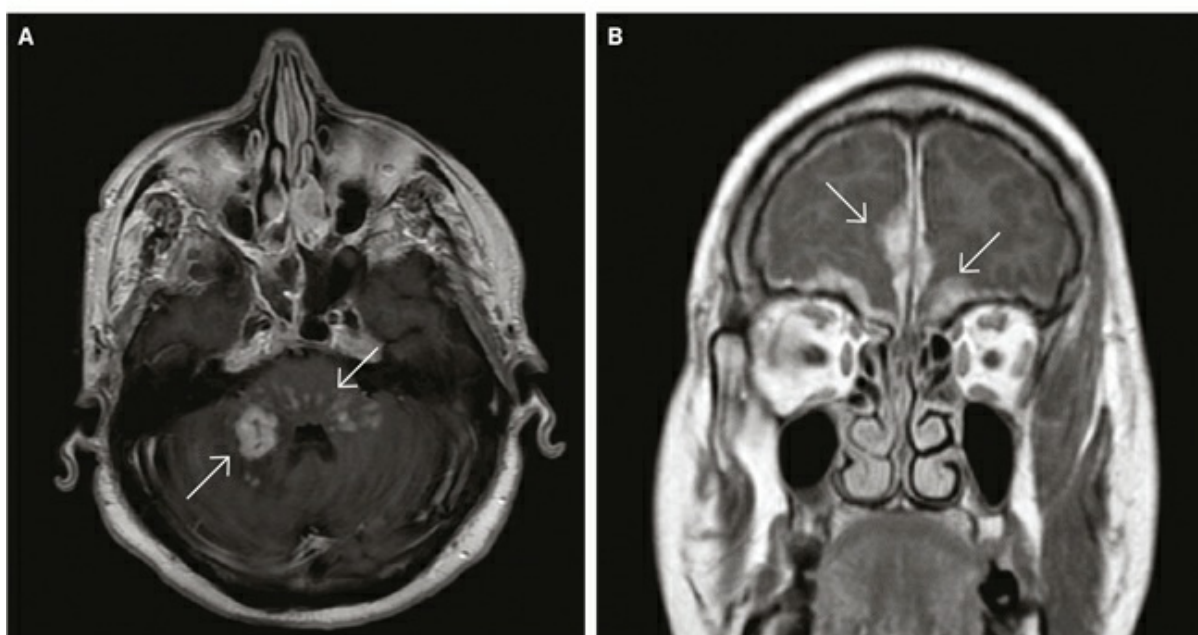
MR-skanning og undersøgelse af cerebrospinalvæsken (CSV) er de vigtigste metoder til påvisning af neuroinflammation. Ingen af dem er dog specifikke for NS.

MR-skanning

Ved NS anvendes MR-skanning med gadoliniumkontrast [10, 16]. Inflammation ses som øget kontrastoptagelse bedst på T1-vægtede sekvenser (Figur 1 og Figur 2). MR-skanningsfund, der rejser særlig mistanke om NS er:

inflammatoriske forandringer ved kranienerver, i leptomeninges, i hjernevævet især omkring hypofysen/hypothalamus eller tumorlignende granulomer (Figur 2A), evt. med masseeffekt. Diffus og/eller nodulær leptomeningeal opladning er typisk, især i basale meninges og kan give involvering af kranienerver eller hydrocefalus. Periventrikulære eller subkortikale WM-læsioner er hyppige. I medulla er leptomeningeal opladning og/eller granulomer, oftest lokaliseret torakalt evt. som en langstrakt læsion over 2-3 segmenter typisk [13].

FIGUR 2 A. Aksial MR-skanning, T1-vægtet med kontrast. Granulom i højre cerebellar pedunkel (højre pil). Nodulære læsioner i pons og venstre cerebellar pedunkel (venstre pil). **B.** Koronal MR-skanning, T1- vægtet med kontrast. Svær dural opladning med påvirkning af hjerneparenkym.



Billeder fra Neurologisk og Neuroradiologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Cerebrospinalvæske

Ved CSV-undersøgelse kan man bekræfte neuroinflammation, udelukke infektion og malignitet herunder lymfom. Markører for centralnervesystem (CNS)-inflammation er lymfocytær pleocytose, øget koncentration af spinalprotein og forhøjet immunglobulin G-indeks. Forhøjelse af en eller flere af de ovenfor nævnte ses hos langt de fleste [5, 6, 8, 9]. Oligoklonale bånd ses hos 20-35% [4-7, 9], men er hyppigere ved multipel sklerose (MS) end ved NS. CSV-fund korrelerer med symptomernes sværhedsgrad og MR-skanningsforandringer [6, 17]. Ved isoleret facialispareser er CSV mindre reaktiv end ved svær leptomeningeal involvering eller parenkyminvolvering [6]. CSV-plasmaglukose-ratioen kan være lav [6]. Hverken angiotensinkonverterende enzym (ACE) eller interleukin 2-receptor i CSV er en sikker markør ved NS [18] og kan være forhøjet ved andre inflammatoriske og infektiøse CNS-sygdomme, ved meningeal karcinomatose og lymfom. Måling af CD4-/CD8-ratio i CSV er ikke rutine i Danmark, men i et nyligt publiceret studie har man påvist forhøjet ratio ved NS i forhold til MS og andre inflammatoriske tilstande [19].

Som anført i Tabel 1 kan man vha. CSV-diagnostik udelukke de fleste differentialdiagnoser.

TABEL 1 Differentialdiagnoser ved neurosarkoidose. Udredning sker med PCR-reaktioner i CSV, serologiske prøver, screening for relevante CSV-autoantistoffer, dyrkning af CSV, CSV-cytologi inkl. flowcytometri. Ved vaskulær mistanke MR/CT-angiografi, evt. arteriografi.

CNS-infektion	Tuberkulose, neurosyfilis, neuroborreliose, CNS-svampeinfektioner, parasitære CNS-infektioner, Whipples sygdom, progressiv multifokal leukoencefalopati
Maligne tilstande	Lymfom med CNS-spredning eller primært CNS-lymfom, CNS-tumorer, meningeal karcinomatose
Anden CNS-inflammation	MS, herunder tumefaktiv MS, NMO, NMO spectrum disorders, anti-MOG-encefalomyelitis, ADEM, primær CNS-vaskulitis, CLIPPERS, autoimmun GFAP
Systemisk med CNS-fund	SLE, Sjögrens syndrom, Behets syndrom, IgG4-relateret hypertrofisk parenkymmeningitis, Wegeners granulomatose, reumatoid arthritis
CNS, vaskulært	Primær CNS-vaskulitis, dural arteriovenøs fistel i hjerne eller rygmarv, arteriovenøs malformation, stroke

ADEM = akut dissemineret encefalomyelitis; MOG = myelinoliogdendrocytglykoprotein; CLIPPERS = chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids; CNS = centralnervesystemet; CSV = cerebrospinalvæske; GFAP = glial fibrillary acidic protein astrocytopathy; MS = multipel sklerose; NMO = neuromyelitis optica; SLE = systemisk lupus erythematosus.

DIAGNOSTISK TILGANG

Hvis en patient med biopsiverificeret sarkoidose får neurologiske symptomer, er mistanken om NS stor. Derimod er patienter uden kendt sarkoidose en stor klinisk udfordring. Her er det afgørende at fastslå, hvorvidt en eller flere af de nævnte kliniske manifestationer af NS er til stede, og om MR-skanning og CSV-undersøgelse viser tegn på CNS-inflammation. Patienten skal udredes for systemisk sarkoidose og differentialdiagnoser. Fluorodeoxyglukose-PET-helkropsskanning og UL-vejledt transbronkial nåleaspirationsbiopsi har de seneste år øget chancen for at opnå en histologisk diagnose [1] og dermed stille diagnosen probable NS. Screening for øjen- og hudforandringer bør indgå i udredningen. Forhøjelse af biomarkører som ACE og interleukin 2-receptor i serum kan støtte diagnosen [1, 5, 9]. Normale værdier udelukker ikke NS. I et studie med 68 patienter var serum-ACE kun forhøjet hos 24% [9]. Generelt er man tilbageholdende med at tage biopsi fra nervevæv pga. risikoen for skade. Det kan overvejes hos patienter med svære symptomer, hvor der ikke er fundet andet egnet organ at bioptere fra.

DIFFENTIALDIAGNOSER

CNS-infektioner, herunder systemiske infektioner, som spredes til CNS, andre inflammatoriske tilstande i CNS og malignitet skal overvejes (Tabel 1). De fleste kan udelukkes ved relevant udredning. Facialispareser ved NS kan ikke skelnes fra langt hyppigere årsager som idiopatisk perifer facialispareser eller neuroborreliose. Overvejelser om NS bør ske, hvis paresen er recidiverende eller dobbeltsidig. Subakut opticusneuritis ved NS ligner klinisk den, der ses ved MS eller neuromyelitis optica (NMO). Multiple kranienerveudfald ved svær basal leptomeningitis kan også ses ved tuberkulose, neurosyfilis, meningeal karcinomatose eller diffus lymfocytær meningitis.

Herudover er der en række neuroradiologiske differentialdiagnoser [10, 16]. Forandringer i hjernen kan ligne gliomer, metastaser, store MS-plaques (tumefaktiv MS) eller subakut infarkt. Svære durale forandringer (Figur 2B) kan ligne meningeom, subduralt hæmatom eller meningitis. NS i medulla kan minde om tumor eller plaque ved MS og NMO. Både chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to

steroids (CLIPPERS) med inflammation omkring pons [20] og autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy med meningoencefalomyelitis kan forveksles med NS [21].

Ved recidiv af NS efter en stabil periode (flere år) bør differentialdiagnoserne genovervejes for at opportunistisk CNS-infektion sekundært til immunsupprimerende behandling eller malignitet, herunder lymfom, ikke overses. Endvidere er der beskrevet ti tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati i forbindelse med tilsyneladende recidiv af NS [22] under steroidbehandling.

BEHANDLING

Behandling af NS er en udfordring pga. den diagnostiske usikkerhed, sygdommens alvor samt mangel på placebokontrollerede studier og bør kun varetages af få højt specialiserede afdelinger. I modsætning til lungesarkoidose kræver NS altid immunsuppressiv behandling, da symptomerne er potentielt invaliderende. Behandlingen er individuel og afhænger af symptomernes sværhedsgrad (Tabel 2). Der er konsensus om, at steroid er førstevalg [4-6, 8-10, 23] enten peroralt givet i lette tilfælde eller som intravenøst givet methylprednisolon i moderate til svære tilfælde, evt. som pulskure. Steroidbehandling skal aftrappes meget langsomt for at undgå recidiv og bibeholdes i lang tid også efter tillæg af anden- og tredjelinjebehandling [24-26, 27]. Det er ikke ualmindeligt, at steroid ikke kan trappes helt ud. Andenlinjeimmunsuppressiv behandling skal overvejes tidligt i forløbet. Steroidbesparende præparater som methotrexat (MTX), azathioprin eller mycophenolatmofetil (MMT) kan benyttes. MTX er mest anvendt [6, 8, 9, 27] og har en lavere recidivrate: MTX 47%, MMT 79% [27]. Uanset valg af præparat skal den steroidbesparende behandling bibeholdes i 2-3 år, i nogle tilfælde længere [6, 9, 10]. Ved recidiv på andenlinjebehandling har cyclophosphamid været anvendt [9]. I disse tilfælde er TNF-alfablokkeren infliximab en ny behandlingsmulighed og anbefales nu også tidligt ved svær NS [26, 28]. Effekten er påvist i tre relativt store retrospektive studier [25, 26, 29], oftest i kombination med MTX eller MMT. Bedring på MR-skanning sås hos 71-82% [26, 29] og klinisk respons hos 70-89% [24, 28]. Recidivraten var dog høj: 50-56% i to studier ved en medianbehandlingstid på 18-20 mdr. [24, 25], hvilket taler for en længere behandlingstid på 3-4 år [26, 28]. Det anslås, at ca. 20% har behov for tredjelinjebehandling med infliximab [26]. Perifer neuropati ved NS responderer dårligt på behandling. Intravenøst givet immunglobulin og infliximab kan forsøges [29].

TABEL 2 Behandling ved neurosarkoidose.

Præparat	Indikation	Dosis	Monitorering
Prednisolon	Let NS, f.eks. facialispærese	0,5 mg/kg/dag i 2-4 uger Langsomt aftrappet med 5 mg/2. uge	Klinisk effekt
I.v. methylprednisolon	Moderat-svær NS: leptomeningitis, multiple kranienerver, hypofyse/hypothalamus, granulomer i cerebrum og medulla, opticus-neuritis	1 g i.v./dag i 3-5 dage, evt. gentaget som pulskure, efterfulgt af prednisolon peroralt som ovenfor	Klinisk effekt, MR-skanning med kontrast, øjenlæge
Methotrexat*	Moderat-svær NS, hvor længerevarende steroidbehandling er påkrævet: steroidbesparende Ved recidiv på steroidbehandling	15-20 mg/uge + folat Varighed: år Peroral steroidbehandling bibeholdes i en lang periode, aftrappes herefter	Klinisk effekt, MR-skanning med kontrast, øjenlæge MTX-blodprøver
Infliximab	Moderat-svær NS Recidiv på 2. linjebehandling Evt. tidligt ved svær NS	3-7 mg/kg i.v., dag 0, 2 og 6 Derefter hver 4.-6. uge Varighed: 2-3 år Oftest sammen med MTX og steroid som forsøges aftrappet	Latent tuberkulose, hepatitis B inden start Hæmatologiske parametre Levertal kontrolleres løbende Effekt bedømmes som ovenfor

i.v. = intravenøs; MTX = methotrexat; NS = neurosarkoidose.

a) Azathioprin og mycophenolatmofetil er alternativer.

Behandlingen monitoreres på basis af klinisk effekt og aftagende kontrastoplading på MR-skanning. Ved opticusneuritis er oftalmologisk vurdering en markør for synspåvirkning. CSV-fund kan ikke anvendes, da de inflammatoriske markører falder pga. den immunsupprimerede behandling. Måling af neurofilament lighth

chain i CSV kan være et supplement til MR-skanning [30].

Behandling af endokrine forstyrrelser pga. hypofysepåvirkning og/eller hypotalamisk påvirkning eller steroidbehandling er vigtig.

PROGNOSE

Prognosen ved NS er alvorlig, fordi sygdommen angriber neuralt væv og samtidig har en høj recidivrate. Forløbet er monofasisk hos 50%; resten er relapsing/remitterende eller progressiv [6, 7]. Prognosen er god for isoleret kranienervparese som facialisparese [4-8] og dårligst for svær leptomeningitis, granulomer i hjernen/medulla, hydrocefalus og recidiverende opticusneuritis [4-9]. Tiårsoverlevelsesraten er 89%, men tiårsraten for neurologisk recidiv er høj (72%) [23]. 35% har et moderat til svært funktionstab [23].

Korrespondance Peter Brøgger Christensen. E-mail: p.broegger@rn.dk

Antaget 6. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. februar 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V09210704

SUMMARY

Neurosarcoidosis

Peter Brøgger Christensen, Yousef Yavarian, Ida Holm, Ismael Barzinji, & Claudia Christina Hilt Kristensen

Ugeskr Læger 2022;184:V09210704

Neurosarcoidosis (NS) affects 5-10% of sarcoidosis patients and can involve any part of the nervous system. The prognosis can be serious and relapse is common. The diagnostic work-up is difficult with many differential diagnoses in inflammatory, infective and malignant neurological diseases. There is no specific marker for NS. Recently proposed diagnostic criteria for NS emphasise that biopsy plays an important role. Infliximab appears to be effective when other treatments are inadequate. The review summarises the clinical features, imaging and laboratory findings, treatment and prognosis of NS.

REFERENCER

1. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155-67.
2. Sikjær MG, Hilberg O, Ibsen R et al. Sarcoidosis: a nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir Med*. 2021 Jul 30;187:106548.
3. Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):1546-53.
4. Stern BJ, Krumholz A, Johns C et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol*. 1985;42:909-17.
5. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcome of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *Q J Med*. 2009;102:449-60.
6. Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: clinical features, imaging and CSF results. *J Neurol*. 2018;265:1906-15.
7. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:297-04.
8. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: a systematic review and

- meta-analysis. *BMC Neurol.* 2016;16(1):220.
9. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al. Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *Q J Med.* 1999;92:103-17.
 10. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:289-95.
 11. Langrand C, Bihan H, Raverot G et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *QJM.* 2012;105:981-93.
 12. Jachiet V, Lhote R, Rufat P et al. Clinical, imaging, and histological presentation and outcomes of stroke related to sarcoidosis. *J Neurol.* 2018;265:2333-41.
 13. Sohn M, Culver DA, Judson MA et al. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci.* 2014;347(3):437-47.
 14. Said G, Lacroix C, Planté-Bordeneuve V et al. Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: a clinicopathological study of 11 patients. *Brain.* 2002;125(Pt2):264-75.
 15. Heij L, Dahan A, Hoitsma E. Sarcoidosis and pain caused by small-fiber neuropathy. *Pain Res Treat.* 2012;2012:256025.
 16. Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:15.
 17. Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B et al. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci.* 2013;335:124-30.
 18. Bridel C, Courvoisier DS; Vuilleumier N, Lalive PH. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol.* 2015;285:1-3.
 19. Chazal T, Costopoulos M, Maillart E et al. The cerebrospinal fluid CD4/CD8 ratio and interleukin-6 and -10 levels in neurosarcoidosis: a multicenter, pragmatic, comparative study. *Eur J Neurol.* 2019;26:1274-80.
 20. Pitcock SJ, Debruyne J, Krecke KN et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain.* 2010;133(9):2626-34.
 21. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol.* 2017;81:298-09.
 22. Jamilloux Y, Néel A, Lecouffe-Desprets M et al. progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with neurosarcoidosis. *Neurology.* 2014;82:1307-13.
 23. Joubert B, Chapelo-Abriç C, Biard L et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. *Jama Neurol.* 2017;74(11):1336-44.
 24. Cohen-Aubert F, Bouvry D, Galanaud D et al. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *J Neurol.* 2017;264:891-97.
 25. Gelfrand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. *Neurology.* 2017;89:2092-2100
 26. Kidd DP. Sarcoidosis of the central nervous system: safety and efficacy of treatment, and experience of biological therapies. *Clinical Neurol Neurosurg.* 2020;194:105811.
 27. Bitoun S, Bouvry D, Borie R et al. Treatment of neurosarcoidosis: a comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology.* 2016;87:1-5
 28. Fritz D, Timmermans W MC, van Laar J AM et al. Infliximab treatment in pathology-confirmed neurosarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e847.
 29. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z et al. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med.* 2017;126:135-38.
 30. Byg KE, Nielsen HH, Sejbaek T et al. Elevated neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and plasma reflect inflammatory MRI activity in neurosarcoidosis. *Brain Sci.* 2021;11:238.