

Neurosarcoïdose en paraneurosarcoïdose

NIEUWE ONLINEREGISTRATIE VAN PATIËNTEN

Mirjam Datema, Martijn R. Tannemaat, Marjolein Drent en Elske Hoitsma

Neurosarcoïdose kent een grote diversiteit aan klinische verschijningsvormen; afhankelijk van de lokalisatie van de granuloomvorming kan vrijwel ieder neurologisch beeld ontstaan.

Er zijn aanwijzingen dat neurosarcoïdose onvoldoende herkend wordt als aparte klinische entiteit. Bij gebrek aan grote prospectieve onderzoeken zijn we in juni 2014 begonnen met een grote landelijke onlineregistratie van neurosarcoïdosepatiënten op www.neurosarcoïdose.nl.

Wanneer een patiënt met sarcoïdose zich presenteert met neurologische verschijnselen die mogelijk passen bij sarcoïdose, is het van belang de lokalisaties van ziekteactiviteit buiten het zenuwstelsel te vinden die toegankelijk zijn voor biopsie.

Dunne-vezelneuropathie is een frequent voorkomende neurologische complicatie van sarcoïdose. Het wordt getypeerd als epifenomeen en daarmee als 'paraneurosarcoïdose'.

Neurologische uitvalsverschijnselen zijn een indicatie voor immunosuppressieve behandeling.

Er is toenemend bewijs voor een effectieve behandeling van patiënten met refractaire neurosarcoïdose met biologicals.

Of toediening van intraveneuze immunoglobulinen of ARA290, een erythropoëtinederivaat met TNF- α -antagonerende en weefselbeschermende eigenschappen, effectief is bij de behandeling van sarcoïdosepatiënten met dunne-vezelneuropathie is onderwerp van studie.

Een 64-jarige vrouw meldt zich met progressieve balansstoornissen. Zij loopt breedbasisch met een hanentred. Zenuwgeleidingsonderzoek toont een forse axonale sensomotorische polyneuropathie. Liquor- en bloedonderzoek volgens de CBO-richtlijn 'Progressieve polyneuropathie' tonen geen aanknopingspunten. De waarde van ACE is marginaal verhoogd en die van oplosbare interleukine-2-receptor (sIL-2R) is fors verhoogd. Met beeldvormend onderzoek en pathologisch onderzoek van biopten van mediastinale klieren wordt sarcoïdose geconstateerd. Aangezien er voor de longarts geen reden tot behandeling is, wordt besloten een zenuwbiopt te nemen (figuur 1). Hierbij wordt een epineurale granulomateuze ontsteking geconstateerd. Patiënte wordt behandeld met prednison in een afbouwschema en methotrexaat. Hierop treedt enige verbetering op en daalt de sIL-2R-waarde.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Neurologie, Leiden.

Drs. M. Datema, aios neurologie; dr. M.R. Tannemaat, neuroloog en klinisch neurofysioloog.

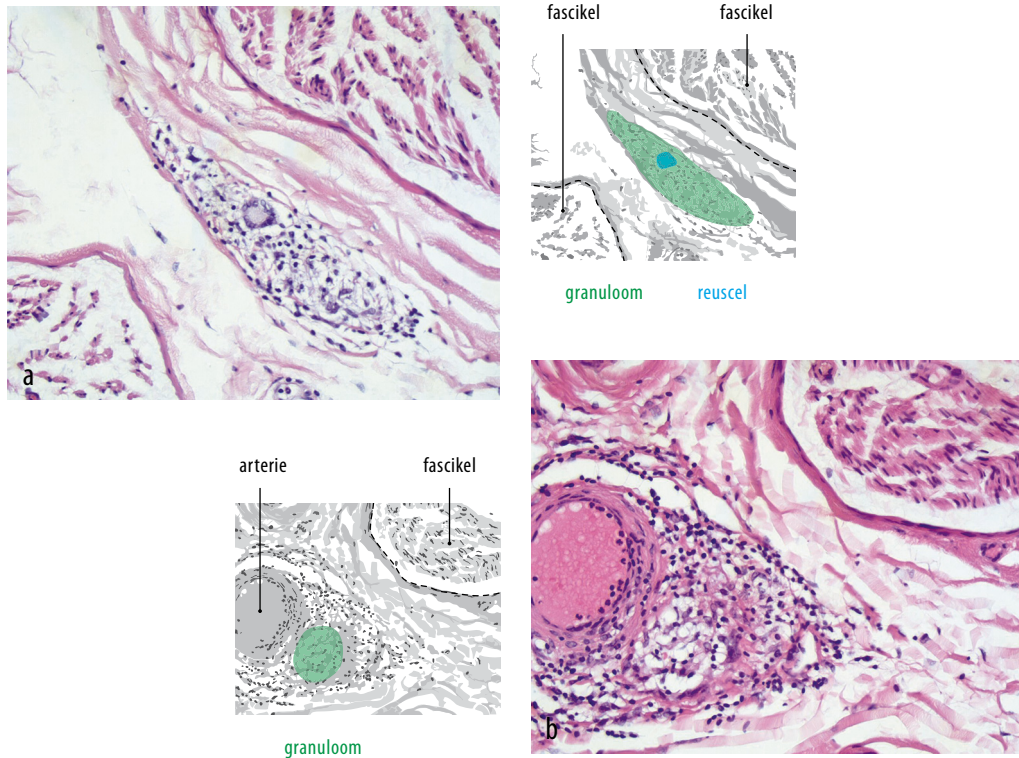
Universiteit Maastricht, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, afd. Farmacologie en Toxicologie, Maastricht.

Prof.dr. M. Drent, longarts.

Alrijne Ziekenhuis, afd. Neurologie, Leiden.

Dr. E. Hoitsma, neuroloog.

Contactpersoon: drs. M. Datema (m.datema@lumc.nl).



FIGUUR 1 Biopt van de *N. suralis*. (a) In het epineurium is een niet-necrotiserend granuloom met een meerkernige reuscel zichtbaar, en (b) een granuloom in nauwe relatie met een klein arterietakje (HE-kleuring; microscopische vergroting: 20 x). (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

Sarcoïdose is een complexe en zeldzame aandoening, die zich op veel verschillende manieren kan uiten. Het stellen van de diagnose vormt geregeld een uitdaging en vaak zijn meerdere specialismen betrokken. Als het zenuwstelsel is aangedaan, spreekt men van neurosarcoïdose. Geschat wordt dat er in Nederland 800-1600 patiënten met neurosarcoïdose zijn, op een totaal van 10.000 sarcoïdosepatiënten.¹⁻³ De prevalentie van neurosarcoïdose is dus vergelijkbaar met die van ziekten als amyotrofische laterale sclerose (gemiddeld 1000 patiënten in Nederland) en myasthenia gravis (2000 patiënten). In vergelijking met die ziekten is de literatuur over neurosarcoïdose echter beperkt. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van subklinische neurosarcoïdose hoog is: in een postmortale studie met 320 sarcoïdosepatiënten werd bij 50% van hen neurosarcoïdose gedocumenteerd die tijdens het leven niet herkend was.⁴ Mogelijk worden de symptomen van neurosarcoïdose door zowel patiënten als behandelaars niet herkend, omdat zij onvoldoende op de hoogte zijn van het brede klinische spectrum van neurosarcoïdose. Op dit moment is de kennis over de diagnostiek en therapierespons gebaseerd op kleine patiëntseries en patiëntbeschrijvingen.

In dit artikel bespreken wij de stand van zaken rond de diagnose en behandeling van patiënten met neurosarcoïdose en schetsen de behoefte aan een centrale registratie van deze groep.

ZOEKSTRATEGIE

Met een systematische zoekopdracht zochten we in PubMed en de Cochrane Library naar relevante artikelen op het gebied van het klinisch beeld, de diagnostiek en de behandeling van neurosarcoïdose vanaf het jaar 2000. Op PubMed werd de volgende zoekstrategie gebruikt: (“Neurosarcoïdosis”[All Fields] OR “Neurosarcoïdosis” [Supplementary Concept] OR “nervous system sarcoïdosis”[All Fields]) OR (“sarcoïdosis”[MeSH Terms] OR “sarcoïdosis”[All Fields]) AND neuropathy[All Fields]. In de Cochrane Library zochten we op ‘nervous system sarcoïdosis’. Figuur 2 geeft de resultaten en verantwoording van de gekozen artikelen weer.

KLINISCHE DIVERSITEIT

Sarcoïdose is een granulomateuze multisystemische aandoening met een complexe immunogenetische basis.

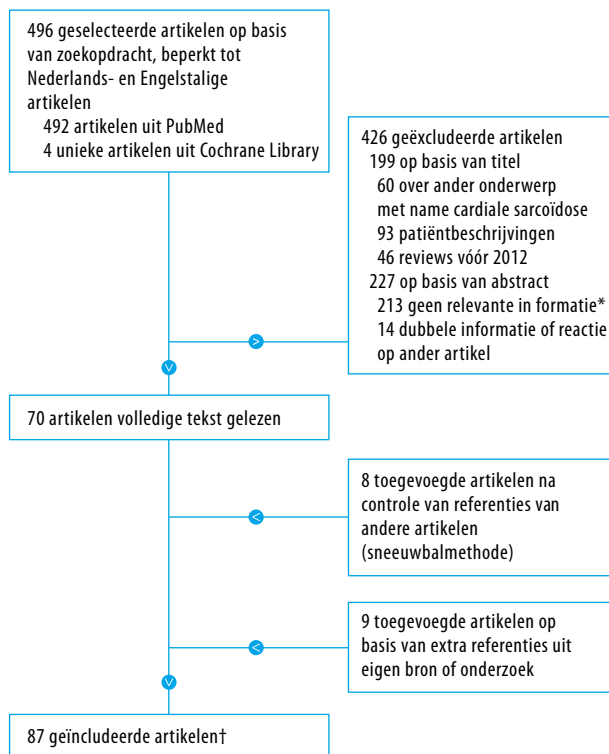
De ziekte kan op alle leeftijden beginnen, met een incidentiepiek van 20-40 jaar. Er is een tweede, kleinere incidentiepiek bij postmenopauzale vrouwen.²

Vermoedelijk is er bij sarcoïdose sprake van een ontregelde immuunrespons, die in eerste instantie gericht is tegen moleculaire componenten van gedode en gedeeltelijk afgebroken micro-organismen zoals myco- en prionibacteriën. Ook kan contact met organische en niet-organische stoffen, zoals silica of talk, een 'trigger' zijn voor het ontstaan van sarcoïdose. Zowel een genetische aanleg als omgevingsfactoren lijken de vatbaarheid voor sarcoïdose te beïnvloeden.³ Als gouden standaard geldt de aanwezigheid van een niet-verkazend granuloom in een biopt (zie figuur 1).

Het merendeel van de sarcoïdosepatiënten heeft longklachten, zoals kortademigheid en hoesten. Daarnaast hebben veel patiënten moeilijker te objectiveren klachten, zoals vermoeidheid, pijn en subjectieve cognitieve klachten.⁵

Neurosarcoïdose Bij neurosarcoïdose is het zenuwstelsel betrokken; dit kan zowel het centrale als perifere zenuwstelsel zijn. In het centrale zenuwstelsel bevinden de granulomen zich vaak in de nabijheid van de hersenvliezen. Dit kan leiden tot een aseptische meningitis, hydrocefalus of hersenzenuwaandoeningen. Daarnaast komen hormonale stoornissen door hypofysedisfunctie voor en zijn psychiatrische stoornissen, met name psychosen, beschreven. Op het niveau van het ruggenmerg is myelitis, vaak over meerdere segmenten, een mogelijke uiting van neurosarcoïdose. Afhankelijk van de lokalisatie van de granuloomvorming kan vrijwel ieder neurologisch beeld ontstaan.⁶⁻⁸ De tabel geeft een overzicht van de prevalentie van de verschillende symptomen van patiënten met neurosarcoïdose.

Dunne-vezelneuropathie Recent is aangetoond dat dunne-vezelneuropathie een frequent voorkomende neurologische complicatie van sarcoïdose is.⁹ Bij ongeveer 65% van de sarcoïdosepatiënten werden aanwijzingen voor dunne-vezelneuropathie gevonden.¹⁰ Bij het opsporen hiervan kan de 'small fiber neuropathy screening list' behulpzaam zijn.¹¹ De gebruikelijke therapie voor patiënten met sarcoïdose, prednison en methotrexaat, lijkt niet effectief tegen dunne-vezelneuropathie. Bovendien worden bij patiënten met dunne-vezelneuropathie regelmatig geen objectieve tekenen van ziekteactiviteit meer gevonden. Het lijkt daarmee aannemelijk dat dunne-vezelneuropathie bij patiënten met sarcoïdose een epifenomeen betreft en geen direct gevolg is van de lokale granulomateuze ontsteking. De pathofysiologie ervan is nog onbekend. De internationale werkgroep Neurosarcoïdose besloot deze aandoening te typeren als 'paraneurosarcoïdose'.¹²



FIGUUR 2 Stroomschema van de zoekstrategie naar artikelen over het klinisch beeld, de diagnostiek en de behandeling van patiënten met neurosarcoïdose vanaf 2000.

* 'Geen relevante informatie' betekent dat het artikel geen informatie biedt over epidemiologie, klinisch beeld, diagnostiek of behandeling van neurosarcoïdose die voor dit overzichtartikel geschikt werd geacht.

† De 25 belangrijkste artikelen worden genoemd in de literatuurlijst.

DIAGNOSTIEK

Neurologische betrokkenheid kan de eerste uiting zijn van sarcoïdose, maar deze kan zich ook later manifesteren. Bij 50-70% van de patiënten met neurosarcoïdose vormen de neurologische verschijnselen de eerste symptomen, zonder dat er op dat moment systemische klachten zijn. Het stellen van de juiste diagnose is bij deze groep daarom een uitdaging. Het is van belang lokalisaties van ziekteactiviteit buiten het zenuwstelsel te vinden die toegankelijk zijn voor het verkrijgen van bipten. Geïsoleerde neurosarcoïdose, dat wil zeggen: sarcoïdose waarbij uitsluitend ziekteactiviteit is binnen het zenuwstelsel, is zeldzaam. In het algemeen zal de diagnose 'neurosarcoïdose' dus ook leiden tot de diagnose 'systemische sarcoïdose'.²

Een thoraxfoto heeft een lage sensitiviteit (14%) voor het opsporen van longafwijkingen. De sensitiviteit van een

TABEL Klinische verschijnselen bij patiënten met neurosarcoïdose*

kenmerk	studie; 1e auteur en referentie			
	Nozaki et al. ⁷	Nozaki et al. ⁷	Pawate et al. ⁸	Joseph et al. ⁶ §
demografisch gegeven				
patiënten; n	10	60	54	30
leeftijd; gemiddelde (spreiding)	41 (20-60)	41 (16-64)	41 (12-66)	40 (20-72)
♀	60	68	74	47
symptoom				
neuritis optica	NV	NV	35	36
overige hersenzenuwuitval	40	70	64¶	28
hoofdpijn	90	28	17	27
paresthesiën	50	42	NV	23
zwakte of vermoeidheid	30	33	NV	9
insulten	30	18	17	9
braken	NV	NV	NV	23
ataxie	0	28	4	20
encefalopathie	20	28	4	3
myelopathie	20	22	19	16
hemiparese	30	3	NV	3
neuroendocriene symptomen	0	8	2	NV
aseptische meningitis	10	13	NV	NV
radiculopathie	20	0	NV	NV
perifere neuropathie	10	8	2	NV

NV = niet vermeld.

* Getallen zijn %, tenzij anders aangegeven.

† De eerste serie van Nozaki et al.⁷ bevat patiënten met geïsoleerde neurosarcoïdose.

‡ De tweede serie van Nozaki et al.⁷ bevat patiënten met systemische sarcoïdose.

§ De series van Joseph et al.⁶ en Pawate et al.⁸ beschrijven het eerste symptoom en bevatten zowel patiënten met geïsoleerde neurosarcoïdose als met systemische sarcoïdose.

|| In deze categorie zijn 'encefalopathie', 'cognitieve klachten' en 'verwardheid' samengevoegd.

¶ Deze categorie bestaat uit 35% neuritis optica, 11% uitval van N. facialis, 9% gehoorverlies en 9% uitval van overige hersenzenuwen.

CT-scan met hoge resolutie (HRCT) is bij klinische aanwijzingen voor sarcoïdose hoger (67%).¹³ Voor longafwijkingen heeft HRCT de voorkeur. Een PET-scan kan activiteit van sarcoïdose opsporen. Voor het zoeken naar extrathoracale lokalisaties en het vinden van een geschikte locatie voor biopsie is een PET-scan bij sommige patiënten bruikbaar.³

Oogheelkundige evaluatie kan helpen bij het vinden van sarcoïdosehaarden, omdat oculaire afwijkingen worden gevonden bij 10-30% van de patiënten met systemische sarcoïdose. Uveïtis is een vroege uiting van sarcoïdose en kan asymptomatisch verlopen. Conjunctivitis of papillitis kunnen biptlokalisaties vormen en dit kan helpen in het diagnostisch proces.³

MRI

Bij de diagnostiek van patiënten met neurosarcoïdose is MRI sensitief maar weinig specifiek. De meest voorkomende afwijkingen zijn witte-stofafwijkingen die onderscheiden moeten worden van andere inflammatoire witte-stofziekten, zoals multipale sclerose. Dit onderscheid kan gemaakt worden op basis van persistente aankleuring van parenchymateuze afwijkingen na contrasttoediening, leptomeningeale aankleuring na contrasttoediening, vaak met aankleuring van de dura (bij 30-40% van de patiënten met multipale sclerose), en de mate van uitbreiding op myelumniveau. Uitbreiding van de afwijking over meer dan 3 segmenten wijst eerder op sarcoïdose dan op multipale sclerose.^{1,2} Overige MRI-bevindingen bij patiënten met

neurosarcoïdose zijn hydrocefalus en afwijkingen van de hypofyse.¹⁴

BLOEDONDERZOEK

De concentratie van ACE is bij slechts 30-40% van de patiënten met neurosarcoïdose verhoogd.² Bovendien kan de ACE-waarde verhoogd zijn bij patiënten met diverse andere aandoeningen. Hierdoor is dus zowel de sensitiviteit als de specificiteit van deze bepaling niet optimaal.^{2,3} Bij sarcoïdose is de concentratie van de oplosbare interleukine-2-receptor ('soluble interleukin-2 receptor', sIL-2R) vaak verhoogd; deze waarde is een maat voor de T-celactivatie. Deze bepaling is echter niet specifiek; de waarde kan ook verhoogd zijn bij patiënten met andere inflammatoire aandoeningen, zoals multipole sclerose, lymfomen of infecties. Longitudinale studies tonen dat met name de sIL-2R-waarde een goede marker is voor het beloop van de ziekte, beter dan bijvoorbeeld de ACE-waarde.^{15,16} Van alle laboratoriumparameters correleert sIL-2R het best met tekenen van inflammatie op de PET-scan.¹⁷ Tot 10% van de patiënten met sarcoïdose heeft hypercalciëmie, waarschijnlijk door productie van calcitriol in de granulomen.

LIQUORONDERZOEK

Het verrichten van routinematig liquoronderzoek dient met name ter uitsluiting van andere afwijkingen, in het bijzonder infectieuze oorzaken. Een verhoogd leukocytengetal, verhoogde waarde van totaal eiwit, verlaagde glucosewaarde en afwijkende IgG-index komen voor, maar bij 23-33% van de patiënten is de liquoranalyse in het geheel niet afwijkend.^{1,2}

De waarde van het bepalen van de ACE-liquorconcentratie wisselt sterk tussen de diverse kleine patiëntseries. De sensitiviteit lijkt relatief laag: deze concentratie is verhoogd bij 28-75% van de neurosarcoïdosepatiënten. De specificiteit is bij deze series hoger (tot 94%), maar de ACE-concentratie kan ook verhoogd zijn bij patiënten met andere neuro-inflammatoire of -degeneratieve ziekten.² Bij myelumlokalisaties van neurosarcoïdose werd bij 1 patiëntserie minder vaak een verhoogde ACE-waarde gevonden dan bij intracerebrale lokalisaties.¹⁸ De diagnostische waarde van bepaling van de sIL-2R-liquorwaarde is niet geheel bekend.

THERAPIE

NEUROSARCOÏDOSE

Systemische glucocorticoïden zijn de eerste keus voor de behandeling van neurosarcoïdosepatiënten.³ Een gevalideerd protocol voor de vorm, dosering en duur ontbreekt. Het is echter gebruikelijk te beginnen met methylpredni-

solon 1000 mg per dag intraveneus gedurende 3-5 dagen, gevolgd door prednison 1 mg/kg oraal per dag. Bij het afbouwen tot onder 20-25 mg/dag komen de klachten geregeld terug, maar langdurige toediening van hoge doses glucocorticoïden geeft veel bijwerkingen.¹ Het lijkt dan ook aan te bevelen gelijktijdig met het beginnen van de behandeling met prednison ook glucocorticoïd-sparende therapie te geven om de dosering van de glucocorticoïden relatief snel af te kunnen bouwen. De meeste ervaring is met methotrexaat in een dosering van 10-25 mg per week.¹⁹ De World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) heeft een gratis te verkrijgen app ontwikkeld over het gebruik van methotrexaat bij sarcoïdosepatiënten (zie: <http://www.wasog.org/mtx-app.htm>).

Bij het falen van de behandeling met glucocorticoïden in combinatie met glucocorticoïd-sparende therapie kunnen biologicals worden ingezet. Bij patiënten met systemische sarcoïdose zijn tumornecrosefactor(TNF)- α -antagonisten effectief gebleken.³ De meeste onderzoeken zijn gedaan met infliximab, een chimeer monoklonaal antilichaam.²⁰ De dosering van infliximab is 5 mg/kg; de gift wordt herhaald na 2 weken en vervolgens iedere 4 weken. Sinds het begin van deze eeuw verschijnen diverse patiëntbeschrijvingen en patiëntseries die positieve effecten beschrijven van behandeling met infliximab op het beloop van neurosarcoïdose.^{3,21,22} Ook cognitieve klachten kunnen aanzienlijk afnemen na behandeling met TNF- α -antagonisten.⁵

DUNNE-VEZELNEUROPATHIE

Voor patiënten met dunne-vezelneuropathie is nog geen adequate curatieve medicamenteuze behandeling. Het effect van symptomatische behandeling met neuropathische pijnstillers is vaak teleurstellend en gaat gepaard met een aanzienlijk aantal bijwerkingen. Hoewel de pathofysiologie van dunne-vezelneuropathie anders wordt geacht dan die van sarcoïdose, zijn TNF- α -antagonisten mogelijk ook effectief voor de symptomen van dunne-vezelneuropathie. Na behandeling van minimaal 1 jaar met intraveneus toegediende infliximab of adalimumab reageerde ruim de helft van 91 sarcoïdosepatiënten met dunne-vezelneuropathie goed met een aanzienlijke klachtenvermindering.^{22,23} Daarnaast werd recent beschreven dat 3 sarcoïdosepatiënten met ernstige dunne-vezelneuropathie verbeterden na intraveneus toegediende immuunglobulinen.²⁴ Inmiddels zijn in de Cleveland Clinic circa 60 sarcoïdosepatiënten behandeld met immuunglobulinen met een respons van ruim 50% (ongepubliceerde gegevens). Bij gebrek aan gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek kunnen nog geen uitspraken gedaan worden over de exacte waarde van deze behandelingen.

LEERPUNTEN

- **Neurosarcoïdose kan zich op diverse manieren manifesteren; er zijn aanwijzingen dat de symptomen van neurosarcoïdose onvoldoende worden herkend door behandelaars en patiënten.**
- **Het vinden van ziekteactiviteit buiten het zenuwstelsel kan leidend zijn bij het stellen van de diagnose 'neurosarcoïdose'; dit kan met PET-CT.**
- **De aanwezigheid van dunne-vezelneuropathie bij sarcoïdosepatiënten is geen direct gevolg van de granulomateuze ontsteking, maar wordt beschouwd als 'paraneurosarcoïdose'.**
- **Er is toenemend bewijs voor een effectieve behandeling met biologicals van patiënten met refractaire neurosarcoïdose.**
- **Om de kennis over neurosarcoïdose en paraneurosarcoïdose te vergroten en meer onderzoek mogelijk te maken, bestaat sinds juni 2014 een landelijke onlineregistratie van neurosarcoïdosepatiënten op www.neurosarcoïdose.nl.**

Een andere ontwikkeling betreft studies met ARA290, een derivaat van erythropoëtine met TNF- α -antagonerende en weefselbeschermende eigenschappen, zonder de erythropoëse te stimuleren. Dierproeven tonen een sterk neuroprotectief effect aan na zenuw schade. De eerste studies bij patiënten met dunne-vezelneuropathie die door sarcoïdose is geïnduceerd, tonen een afname van de pijn en terugkeer van dunne vezels.²⁵ De waarde van het gebruik van infliximab, intraveneuze immunoglobulinen en ARA290 voor de behandeling van patiënten met dunne-vezelneuropathie zal de komende tijd uit vervolgstudies moeten blijken.

ONLINEREGISTRATIE VAN PATIËNTEN

De kennis over neurosarcoïdose bij individuele artsen is beperkt door de zeldzaamheid van de ziekte en de diversiteit aan betrokken zorgverleners. Daarom is er een grote behoefte de ervaring te bundelen met een centrale registratie van deze patiëntengroep. Hiermee kan meer inzicht verkregen worden in de incidentie, symptomen, waarde van ziekteparameters en therapierespons. In juni 2014 zijn wij daarom een landelijke onlineregistratie

begonnen van patiënten met neurosarcoïdose. Deze patiënten kunnen zich aanmelden op www.neurosarcoïdose.nl. Vervolgens wordt de betrokken behandelaar verzocht om online een kort formulier in te vullen (benodigde tijd: ongeveer 2 min). Deze registratie zal als kennisbank gaan fungeren en het is de bedoeling dat deze internationaal wordt uitgebreid via de WASOG (www.wasog.org).

WAT MOET U WETEN OVER NEURO SARCOÏDOSE

Neurosarcoïdose en dunne-vezelneuropathie zijn onderschatte entiteiten. Registreer uw patiënt met neurosarcoïdose of dunne-vezelneuropathie bij sarcoïdose op www.neurosarcoïdose.nl.

Longartsen en internisten Een groot deel van uw sarcoïdosepatiënten heeft klachten die wijzen op dunne-vezelneuropathie. Vraag hier specifiek naar. De small-fiber-neuropathy-screeninglist kan hierbij behulpzaam zijn.¹¹ Deze klachten reageren doorgaans niet op de gebruikelijke behandeling voor sarcoïdose, namelijk prednison en methotrexaat.

Neurologen De meerderheid van de patiënten die zich presenteren met neurosarcoïdose heeft op dat moment geen systemische symptomen, terwijl er meestal al wel sprake is van systemische afwijkingen. Probeer lokalisaties van ziekteactiviteit buiten het zenuwstelsel die toegankelijk zijn voor het verkrijgen van biopsies voor pathologisch onderzoek. Hierbij kan een PET-scan nuttig zijn.

Oogartsen Neuritis optica kan een eerste uiting zijn van neurosarcoïdose. Uveïtis kan een vroege uiting van sarcoïdose zijn en kan asymptomatisch verlopen.

Dr. S.G. van Duinen, neuropatholoog, LUMC, Leiden, stelde figuur 1 beschikbaar.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: M.R. Tannemaat is lid van de wetenschappelijke adviesraad van Araim Pharmaceuticals; E. Hoitsma ontving onderzoeksubsidies van Astellas en de Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland, en niet-financiële ondersteuning van Curavista.

Aanvaard op 31 december 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8383

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8383**

LITERATUUR

- 1 Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2012;41(6 Pt 2):e331-48.
- 2 Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:307-13.
- 3 Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155-67.
- 4 Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43:372-6.
- 5 Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen PA, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration.* 2010;80:212-9.
- 6 Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:297-304.
- 7 Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA. Isolated neurosarcoidosis: case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist.* 2012;18:373-77.
- 8 Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM.* 2009;102:449-60.
- 9 Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet.* 2002;359:2085-6.
- 10 Hoitsma E, Drent M, Verstraete E, et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fibre neuropathy in sarcoidosis. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:2326-33.
- 11 Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: Construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;105:95-100.
- 12 Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31:19-27.
- 13 Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol.* 2006;253:488-95.
- 14 Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:289-95.
- 15 Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2010;137:1391-7.
- 16 Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PG, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem.* 2003;49:1510-7.
- 17 Mostard RL, Vöö S, van Kroonenburgh MJ, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;105:1917-24.
- 18 Sohn M, Culver DA, Judson MA, Bast A, Scott TF, Tavee J, Nozaki K. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci.* 2014;347:195-8.
- 19 Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:545-61.
- 20 Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795-802.
- 21 Pereira J, Anderson NE, McAuley D, Bergin P, Kilfoyle D, Fink J. Medically refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *Intern Med J.* 2011;41:354-7.
- 22 Wijnen PA, Cremers JP, Nelemans PJ, et al. Association of the TNF- α G-308A polymorphism with TNF-inhibitor response in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43:1730-9.
- 23 Hoitsma E, Faber CG, van Santen-Hoeufft M, De Vries J, Reulen JP, Drent M. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:73-7.
- 24 Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, Pearson KS, Culver DA. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;105:101-5.
- 25 Dahan A, Dunne A, Swartjes M, et al. ARA 290 improves symptoms in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and increases corneal nerve fiber density. *Mol Med.* 2013;19:334-5.