TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 31



NÖROİMMÜNOLOJİ

EDİTÖRLER

Canan Yücesan

Aslı Tuncer

Cihat Uzunköprü

NOBEL TIP KİTABEVLERİ



NÖROİMMÜNOLOJİ

EDİTÖRLER

Canan Yücesan

Aslı Tuncer

Cihat Uzunköprü

Sanovel

Sanovel İlaç'ın koşulsuz katkılarıyla

© 2023 Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

Nöroimmünoloji

Editörler
Canan Yücesan
Aslı Tuncer
Cihat Uzunköprü

ISBN: 978-605-335-843-5
DOI: 10.55697/Noroimmunoloji.2023

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 31

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarlarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz Kullanılamaz.

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ
Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA
Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90
www.noroloji.org.tr

NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ. **www.nobeltip.com**
Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul
Tel : (0212) 632 83 33
E-posta : destek@nobeltip.com

DAĞITIM
Tel : (0212) 771 52 11 - (0212) 771 33 09
E-posta : hasannazli@nobeltip.com

Yayımcı	:	Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	:	50192
Baskı / Cilt	:	Birinci Baskı Matbaacılık Maltepe Mah. Davutpaşa Çiftehavuzlar Sok. No.2/6 Zeytinburnu–İstanbul
Matbaa Sertifika No	:	45996
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	:	Murat Teberoğlu
Medikal Çizimler	:	Dr. Kerem Korkmaz
Baskı Tarihi	:	Kasım 2022 - İstanbul

BÖLÜM 20

NÖROSARKOİDOZ
Atak Tedavisi, Önleyici Tedavi ve İzlem

Belgin Koçer, Ufuk Emre

GENEL YAKLAŞIM

Nörosarkoidozun geri dönüşümsüz hasarın yüksek olduğu ciddi bir hastalık olması ve hastalık aktivitesinin kendiliğinden gerileme olasılığının düşük olması nedeni ile hastaların hızlı ve optimal tedavisi ve takibi çok önemlidir (1). Sık görülmemesi nedeni ile merkezi sinir sisteminin (MSS) etkilendiği olgularda klinik takip ve tedaviye ait veriler sınırlıdır. Günümüzde nörosarkoidoz tedavisine rehberlik edecek çalışmaların çoğunluğu retrospektif çalışmalar, olgu serileri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Tedavilerin karşılaştırıldığı geniş randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (2-5).

Nörosarkoidoz tedavi edilebilir bir hastalıktır, doğru ve zamanında tedavi yaklaşımı ile hastalarda ciddi kalıcı nörolojik hasar gelişiminden kaçınılabilir (6). Tedavide amaç devam eden inflamasyonu durdurmak, hastalık progresyonunu önlemek, granülomatöz inflamasyonun zararlı etkilerinden kaynaklanan organ hasarını azaltmaktır (3,4). Tedavinin yoğunluğu ve tipi genellikle klinik bulguların özelliğine ve ciddiyetine bağlıdır (1,2,4,5,7,8). Hastaların %70'inde kraniyal nöropati, radikülopati ve periferik ince lif nöropatisi kliniğinde hafif hastalık durumu söz konusu iken, %30'unda kortikosteroid ve immünsupresyona ihtiyaç duyulan ciddi MSS inflamatuar hastalığı mevcuttur. Tedaviye yanıtsızlık veya başlangıçta ciddi hastalık durumunda biyolojik tedavilerin kullanılması önerilmektedir (6).

Hafif veya geçici hastalık durumlarında immünsupresyon gerekli olmayabilir, ancak MSS sarkoidozu olan çoğu hasta ve kalın lifli periferik sinir sistemi tutulumu olan olgular için nörolojik hasarı ve özürlülüğü en aza indirmek amacıyla immünsupresyon erken dönemde gerekmektedir. Örneğin, fasiyal sinir felci bir kaç hafta süren kortikosteroid tedavisi ile tedavi edilebilirken, ilerleyici özürlülüğe neden olan miyelit tablosunda oral kortikosteroid kombinasyonuna bir köprü olarak başlangıçta intravenöz kortikosteroid tedavisi gerekir, ayrıca metotreksat (MTX), azatiyoprin (AZA), leflunomid, tümor nekrozis faktör-alfa inhibitörleri (TNF-α) gibi ikinci veya üçüncü-basamak tedaviler erken başlanır ve bu ilaçların etkili seviyelere ulaşmasını sağlayana kadar kortikosteroidlere devam edilir (1,2,4,5,7,8). Sonuç olarak steroid-kurtarma tedavisi orta ve ciddi şiddette prezente olan olgularda veya oral steroidin toksisitesine bağlı olarak hedef tedavi amacına ulaşılamayan durumlarda kullanılmalıdır. Nörosarkoidoz tanılı hastaların kapsamlı değerlendirilmesi, semptom yönetimi ve rehabilitasyonu oldukça önemlidir. Çoklu sistem tutulumu söz konusu olduğunda, disiplinler arası yaklaşım, bakım ve karar vermeyi koordine etmek için yardımcı olabilir (4).

ATAK TEDAVİSİ

Genel olarak, kortikosteroidler standart birinci basamak tedavidir. Ciddi şekilde etkilenmiş hastalar için, intravenöz veya oral biyoeşdeğer pulse kortikosteroid dozunun (örn: 3-5 gün süreyle 1 gr/gün intravenöz metilprednizolon) ardından uygulanacak oral kortikosteroidin (örn: prednizon 1 mg/kg/gün ve yavaş azaltma) hastalık şiddeti, ilaç tolere edilebilirliği, klinik ve görüntüleme yanıtına göre doz azaltma hızı ve süresi düzenlenerek kademeli azaltılması uygun olacaktır. Daha az şiddetli bulguları olan hastalar için, yakın izlem ile kısa süreli kortikosteroid kullanımı yeterli olabilir (1,2,4,5,7,8).

Takipte hem kortikosteroide bağlı yan etkiler, hem klinik yanıtlılık göz önüne alındığında, ikinci basamakta immünsupresan ajanlar erken kortikosteroiden kurtarma tedavileri olarak akılda bulundurulmalıdır. Bu tedavilerin klinik etkinliklerinin ortaya çıkması birkaç ay sürebilir. Etkinlik ortaya çıkana kadar geçen süre boyunca kortikosteroid kombinasyonuna doz düzenlemesi yapılarak devam edilmelidir. Daha ciddi olgularda kortikosteroidlere tam yanıt alınamaması veya toksisite riski olduğunda MTX, AZA gibi immünsupresan ajanların dışında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) inhibitörlerinin daha erken kullanımı giderek daha fazla yer bulmaktadır.

Kortikosteroidler

Nörosarkoidoz tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve etki genellikle hızlı ortaya çıkar. Çoğu hasta için, oral prednisonun başlangıç dozu, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak 0,5-1 mg/kg/gün veya yaklaşık 60 mg/gün, en az 3 ay süre ile önerilmektedir (7).

a) Ciddi klinik bulguları olan hastalara, 3-5 gün süre ile günde 1 gr/gün intravenöz metilprednizolon (İVMP) ve ardından uzun süreli kademeli azaltılarak oral kortikosteroid önerilir. Oral prednison 1 mg/kg beraberinde ikinci ajan eklenerek kullanılır ve azaltma süresi hastalığın şiddeti, klinik ve radyolojik cevap, risk ve tolerabilite durumuna göre ile azaltılarak ayarlanır (4). Bu süre 12 aya kadar uzayabilir. İVMP tedavisine yanıt vermeyen olgularda ise intravenöz siklofosfamid kullanılabileceği, ciddi enfeksiyon gibi risklere karşın, daha az oranda nüks görüldüğü belirtilmiştir (6).

b) Hafif veya orta şiddetteki klinik durumlarda ise prednizon 0,5-1 mg/kg/gün veya diğer kortikosteroid formülasyonlarındaki biyoeşdeğer dozlar etkili olabilir (4). Prednizon ile monoterapi yeterli olabilir, klinik ve radyolojik cevap alındığında birkaç ay içinde azaltılarak kesilebilir, ancak azaltıldığında nüks veya kötüleşme olabileceğinden yakın klinik ve radyolojik takip gerekmektedir (4).

İzole trigeminal nöropati, fasiyal sinir felci, izole leptomeningeal veya hipofizer hastalık gibi düşük özürlülüğün görüldüğü hafif ve orta şiddetli olgularda oral kortikosteroid ile takipte atak görülmeksizin tam düzelme görülür. Klinik ve görüntüleme yanıtı yeterli olduğunda prednizon birkaç ay içinde kademeli olarak azaltılabilir (4). Spinal kord lezyonları, diensefalik lezyon, hidrosefali olan veya olmayan şiddetli menenjit ve beyin ödeminin eşlik ettiği intrakraniyal lezyonları olan hastalarda ise 5 gün süreyle 1 gr/gün pulse doz İVMP ve ardından idame oral kortikosteroid ile mutlaka devam edilmelidir. Bu gibi ciddi MSS tutulumu olan hastalarda ilk seçenek immünsupresif tedavilere tek başına ya da sitotoksik ajanlarla kombinasyon tedavisi şeklinde erken dönemde geçiş düşünülmelidir (8). Erken dönem immünsupresan tedavilere geçmenin nedenlerinden birisi orta doz (0,5 mg/kg/gün'den daha az) kortikosteroid monoterapisinde, magnetik rezonans görüntülemede (MRG) stabilizasyon, kısmen klinik iyileşme görünmesine rağmen, bu dozlar aktif alevlenmeyi kontrol etmede genellikle yetersizdir. Kortikosteroid yüksek dozlarının azaltılması sonrasında birçok hastada nüks ya da mevcut lezyonlarda genişleme görülebilir. Diğer bir neden ise, kortikosteroidin diyabetes mellitus, duygudurum değişiklikleri, steroid kaynaklı miyopati, kilo alımı ve katarakt gibi yan etkilerinden erken dönem kurtulabilmektir. Bazı hastalarda steroid toksisitesi nedeni ile uygun dozlara ulaşılamaya bilinir. Bu nedenle ciddi hastalık aktivitesi olan ya da oral steroidin uzun süre kullanılmasında sakınca bulunan hastalarda steroid kurtarma tedavisi uygun olacaktır (4). Bu hastaların çoğunda en az 6 ay ve bazı durumlarda birkaç yıl boyunca immünsupresan tedaviye devam etmek gerekecektir (7). Takip eden birkaç ay boyunca immünsupresan ilaçlara minimum dozda (10 mg/gün prednizon) kortikosteroid kombine edilmesi, hastalık stabil hale geldiğinde dozun azaltılarak kesilmesine izin verebilir. Özellikle doz azaltılırken, hastalar yakın klinik ve radyolojik takip ile dikkatle izlenmelidir. Dirençli olgularda ise kortikosteroid ve infliksimab ile kombinasyonunun dirençli hastalık için yararlı olabileceği, hipofiz fonksiyon bozukluğu olgularında radyoterapi tedavisinin kullanılabileceği bildirilmiştir (7,9).

Literatürde 2016 yılında yapılan bir meta-analizde nörosarkoidozlu hastaların %71'inde kortikosteroidler ile olumlu sonuçlar elde edildiği (2), ancak önemli bir kısmında kortikosteroide direnç olduğu ya da tolere edilebilir daha güvenli doza azaltılırken hastalık aktivitesinin nüks ettiği belirtilmiştir (10).

ÖNLEYİCİ TEDAVİ

Nörosarkoidoz genellikle fasiyal sinir felci dışında spontan remisyona girmez. Morbidite ve mortalitesi düşünülerek erken tedaviye başlanması önerilmektedir. Nörosarkoidozda standart bir tedavi protokolü yoktur. Tedavi önerisi kanıttan ziyade tecrübelere dayanmaktadır. Akut inflamasyon nedeniyle oluşan nörolojik belirtiler genellikle anti-inflamatuar tedaviye cevap verir, ancak kronik belirtiler daha az cevap verirler (11).

Kimler Tedavi Edilmelidir?

Tedavi edilmesi gereken üç klinik prezantasyon bulunmaktadır. 1) Biyopsi ile nörosarkoidoz tanısı kanıtlanmış semptomatik hastalar kalıcı MSS hasarı ile sonlanabilecek olan fibrotik ve mikroiskemik değişikliklerden kaçınmak için acilen tedavi edilmelidir. 2) Biyopsisi yapılamayan, ancak nörosarkoidoz tanısını destekleyen MRG ve/veya PET inceleme yöntemi bulunan semptomatik hastada tedavi düşünülebilir. Hastalığın aktif fazda olduğunu gösteren yeni başlamış nörolojik belirtiler ya da miyelopati gibi sekel bırakan bir tablo kortikosteroid tedavisi için en kesin endikasyonları oluşturur. Kortikosteroid tedavisi nörosarkoidoz dışında lenfoma veya tüberkülozu geçici olarak iyileştirebilir. Bu nedenle ampirik tedavi etiyoloji belirlenerek ve tedavi riski düşünülerek kullanılmalıdır. Enfeksiyon ya da malinite dışlanmalıdır, çünkü immünsupresif tedavi alevlendirebilir. 3) Biyopsi ile kanıtlanmış ya da non-invaziv yöntemlerle nörosarkoidoz tanısı desteklenmiş asemptomatik hastada tedavi tartışmalıdır. Tedavi kararı bireysel olmalıdır. Lezyonun lokalizasyonu, zaman içindeki değişimi ve tedavi riskine göre tedaviye karar verilmelidir (12).

I. Farmakoterapi

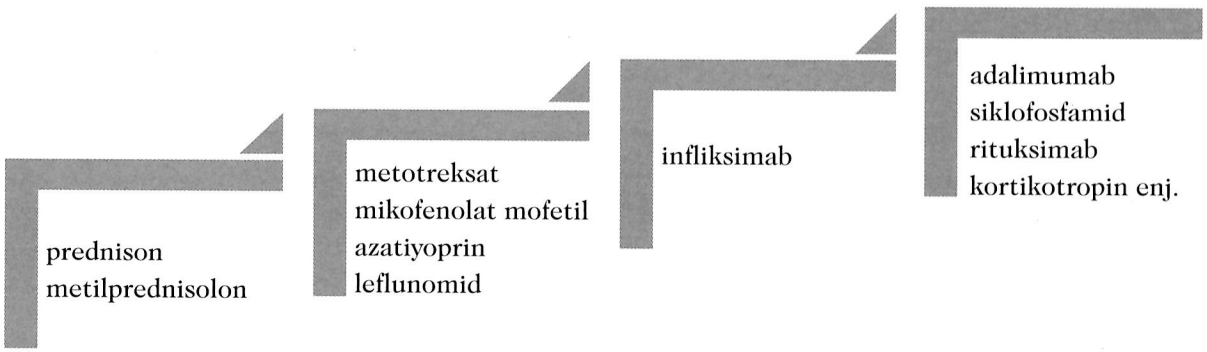
Farmakoterapi; kortikosteroid (prednizon), steroid-kurtarma tedavisi (ikinci-basamak tedavi) ve üçüncü-basamak tedavi olarak belirlenmiştir. Hem kortikosteroidlerin yan etkilerinden kurtulmak hem etkin immünsupresan tedavi ile hastalık aktivitesini baskılamak amacı ile bir dizi steroidden kurtarıcı immünsupresan ya da immünmodulatör ajan kullanılmıştır. Bu seçenekler arasından seçim yapmak, klinik özellik, komorbid durumlar ve sistemik sarkoidoz tedavisini içeren literatür bilgisine dayanır (13-17). Tablo 20.1'de farmakoterapi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo 20.1. Nörosarkoidozda farmakoterapi

İmmünmodulatör Tedaviler	*Tümor Nekrozis Faktör İnhibitörleri (TNF-α)*
1. Klorokin ve Hidroksiklorokin	1. İnfliksimab
2. İntravenöz İmmünglobulin	2. Adalimumab
İmmünsupresan Ajanlar	***Sitotoksik Ajanlar***
1. Metotreksat	1. Siklofosfamid
2. Azatiyoprin	2. Siklosporin
3. Mikofenolat Mofetil	

Tedavi Algoritması

Genel tedavi yaklaşımı basamaklı tedavinin uygulanmasıdır. Şekil 20.1'de basamaklı tedavi yaklaşımı özetlenmiştir (5). Tedavi seçimi ve süresi çift-kör çalışmalardan ziyade gözlemsel veriler ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Kortikosteroid tedavide ilk tercih edilen birinci basamak ilaçtır (18). Kortikosteroide yanıtsızlık geliştiğinde ya da yan etki nedeniyle bırakıldığında immünsupresif veya immünmodülatör ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar kortikosteroidden koruyucudur ve çoğu kez düşük doz kortikosteroide ihtiyaç vardır, ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Bu tedaviler 1/3 vakadan fazlasında prednison dozunun 10-20 mg/güne azaltılmasına olanak sağlarlar (11,12). Steroid monoterapisine yanıtsızlık ciddi hastalık durumu ya da yüksek doz kortikosteroid dozunun tolere edilememesi nedeniyle doz azaltılması ile olmaktadır ve %80 hastanın ikinci ve üçüncü-basamak tedaviye geçiş gösterdiği bildirilmiştir (19). Arun ve ark.'nın 80 nörosarkoidoz olgusunu değerlendirdikleri çalışmada pulmoner sarkoidozdan farklı olarak, nörosarkoidozlu hastaların ikinci ve üçüncü basamak tedaviler verildiğinde daha iyi sonuçlar gösterme olasılıklarının yüksek olduğu vurgulanmıştır. Genel olarak prednisolon beraberinde standart bir immünsupresyon ile tedavi edilen hastalarda sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir (16).



Şekil 20.1. Basamaklı tedavi yaklaşımı

TNF-α inhibitörleri ve sitotoksik ajanlar ilk iki basamak tedaviye yanıtsızlık durumunda düşünülür. Ancak bu strateji kısıtlı da olsa destekleyen klinik veriler ışığında erken anti-TNF tedavi ile daha agresif tedavi yaklaşımı doğrultusunda değişmektedir. Ciddi vakalarda pulse steroid ve infliksimab ya da siklofosfamidden birisi ile indüksiyon tedavisi ve ardından 6-12 ay azaltılan oral steroid ile birlikte infliksimab ya da oral immünsupresif ajanların kullanımı önerilmektedir. Guillain-Barré sendromu gibi ciddi periferik sinir sistemi (PSS) tutulumunda tedavi yaklaşımı MSS tutulumu ile benzerdir. Kalın lif periferik nöropatisinde prednison 1 mg/kg azaltılan dozda 6 ay süre ile kullanılır. Eğer motor tutulum ve hızlı progresif duyusal belirtiler var ise pulse steroid kullanılabilir. İnce lif nöropatisinde kortikosteroid genellikle etkisizdir. Koruyucu tedavinin süresi net değildir, başlangıçta hastalık şiddeti, nörolojik hasar ve ilacın tolere edilebilirliğine dayanmaktadır (18).

Etkinlik ve güvenirlik nedeniyle metotreksat ve azatiyoprin tercih edilebilir (19). Hafif ve orta nörolojik belirtilerde kortikosteroide yanıtsızlık geliştiğinde metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ya da hidroksiklorokin düşünülür. Asemptomatik vakalar prednison ya da hidroksiklorokin ile tedavi edilebilir (4). Ciddi MSS tutulumunda (intrakraniyal lezyon, hidrosefali, miyelopati, nöbet, ensefalopati) kortikosteroid ile kombine metotreksat, azatiyoprin ya da siklofosfamid kullanımının çoğu vakada nörolojik belirtileri düzelttiği gösterilmiştir. Tanı başlangıcında kortikosteroid ve immünsupresif ajanlar ile kombinasyon tedavisine

başlanması intrakraniyal kitle ve miyelopati gibi prognozu kötü vakalarda önerilmektedir (19). İnfliksimab dışında diğerlerinin etkisi yavaş olduğundan akut ve hayati tehlike oluşturan durumlarda kortikosteroid verilmelidir. Ciddi nörolojik belirtiler devam ettiğinde mikofenolat mofetil ya da infliksimab tercih edilir. Mikofenolat mofetil 2-3 ayda optimal tedavi etkinliğine ulaşır. İnfliksimab ise hızlı cevap gerektiğinde kullanılmalıdır. Siklofosfamid ciddi nörolojik belirtilerde ya da infliksimaba ulaşılamadığında tercih edilir. Eğer belirtiler devam ediyorsa radyoterapi ve/veya cerrahi tedavi uygulanabilir (4). Tablo 20.2'de ilaçların doz ve yan etkileri gösterilmiştir.

Tablo 20.2. Tedavide ilaçların doz ve yan etkileri

İlaç	Doz	Yan Etkiler	Takip	Öneri
Kortikosteroid		Psikoz, osteoporoz, osteoporosis, Cushing sendromu, hipertansiyon, diabetes mellitus, gastrik ülser, glokom ve katarakt	Kan basıncı ve kan şekeri	Kalsiyum, mide koruyucu verin, ≥20 mg/gün prednison ≥3 ay kullanımında PCP profilaksisini düşünün, kan basıncı ve lipid takibi yapın
Prednizon	0,25-1 mg/kg/gün oral			
Metilprednizolon	1000 mg/gün x 3-5 gün İV			
İmmünsupresan Ajanlar				
Azatiyoprin	2-2,5 mg/kg/gün oral	Anemi, nötropeni, hepatit ve nadiren lenfoma	Tam kan sayımı ve KCFT	TPMT aktivitesi/genotipi, yakın güvenlik laboratuvar takibi
Metotreksat	10-25 mg/hafta oral ya da SC	Sitopeni, hepatit, pnömoni, mukozit, teratojenite ve Gİ yakınmalar	Tam kan sayımı, KCFT ve kreatinin	Metotreksat haftalık kullanımdadır, folik asit oral 1 mg/gün ile birlikte verin
Mikofenolat mofetil	2-3 gr/gün oral	Anemi, Gİ yakınmalar, hepatit ve kolit	Tam kan sayımı ve KCFT	Teratojenite uyarısı, ciltte malinite takibi
Tümor Nekrozis Faktör İnhibitörleri				
İnfliksimab	0, 2 ve 6. haftalarda 3-7 mg/kg İV, ve ardından 6 haftada bir (4-8 hf) 3-7 mg/kg İV	İnfüzyon reaksiyonu, nötralizan antikor, malinite, demiyelinizasyon, hepatit ve ilaç-ilişkili lupus	Tam kan sayımı	Kalp yetmezliği ve multipl sklerozda kontrendikedir. Tedavi öncesi TBC ve HBV testi yapın
Adalimumab	40 mg SC 2 haftada bir			İnfliksimab sıklıkla nötralizan antikor gelişme riskini azaltmak ve sinerji için oral immünsupresanlarla birlikte kullanılır

İV: intravenöz, TPMT: tiopürin S metil transferaz, Gİ: gastrointestinal, KCFT: karaciğer fonksiyon testleri, SC: subkütan, TBC: tüberküloz, HBV: hepatit B virüs, PCP: Pnömokistis pnömoni

Kortikosteroid (Prednizon)

Genelde nörosarkoidoz, kortikosteroid tedavisine diğer organların sarkoidozunda olduğu kadar yanıtlı değildir. Kortikosteroid düşük doza azaltıldığında çoğu hasta kortikosteroide dirençlidir ya da atak geçirir. Atak geçiren hastalar çoğu kez uzun süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisine ve diğer bir ilacın eklenmesine ihtiyaç duyarlar (20). Geniş vaka serilerinde tek başına kortikosteroid alanlarda %70-80'den fazla vakada nörolojik durumların kötüleştiği gösterilmiştir. Prednizon 20-25 mg/günden az dozda iken belirtilerin tekrarlama eğilimi vardır (20,21).

İmmünmodulatör Tedaviler

1. Klorokin ve Hidroksiklorokin: Anti-inflamatuar etkileri vardır. Özellikle sarkoidoza bağlı hiperkalsemi ve deri lezyonlarında etkilidir. Oküler toksisitesi nedeniyle hidroksiklorokin tercih edilir, ancak etkinlikleri aynıdır. Hidroksiklorokin serum glukoz düzeyini düşürdüğü için steroide bağlı hiperglisemide faydalı olabilir. Prednizonu tolere edemiyen ya da yanıtsız vakalarda 400 mg/gün klorokin sülfat ya da 2x250 mg/gün klorokin fosfat 6-21 ay süre ile kullanılmış ve vakaların %83'de nörolojik tabloda düzelme ya da stabilizasyon saptanmıştır (14).

2. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG): Küçük lif nöropatisinde immünsupresanlara ve narkotik analjeziklere dirençli nöropatik ağrı ve/veya otonomik işlev bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (14). Sınırlı verilere dayanılarak İVİG 2 g/kg 2-5 gün süre ile önerilmektedir (21).

İmmünsupresan Ajanlar

Son yıllarda yüksek hasta sayısına sahip çalışmalarla immünsupresan ilaçların etkinlikleri daha net anlaşılabilmektedir. Azatiyoprin, metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi ajanlar klinik olarak tam immünsupresif etkiler elde etmek için en az birkaç ay kullanılmalıdır ve bu süre içinde oral kortikosteroidlere devam edilmesi gerekmektedir. Kortikosteroidler azaltılırken, yakın klinik ve radyolojik takip, steroidin kesilmesiyle hastalık aktivitesinin sık tekrarlaması nedeniyle önemlidir (4).

1. Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Sıklıkla kortikosteroid ile kombine kullanılır. 10 mg/hafta dozunda nörolojik belirtileri optimal baskılar ve kortikosteroidden koruyan ilk seçenek ilaç ve en güçlü etkiye sahip ajan olarak önerilmektedir (11). Lower ve arkadaşları prednison monoterapisine yanıt vermeyen 28 nörosarkoidoz vakasının %61'de fayda bulmuşlardır. MTX tedavisi sonlanan çoğu hastada atak izlenmiştir. Metotreksat iyi tolere edilip minimal yan etki geliştirmiştir (20). Metotreksat kullanımı ile %50 olguda kortikosteroid tedavisi sonlandırılabilir (21). Teratojenik etki nedeniyle son dozdan en az 6 ay süre ile gebelik ertelenmelidir. Toksisitesi 1 mg/gün oral folik asit ya da folinik asit ile azaltılabilir (14). Standart MTX dozu, folik asit ile birlikte haftalık 15-20 mg olarak önerilmektedir (8). Metotreksat tedavisine 7,5 mg/hafta ile başlanır, iki haftada bir 2,5 mg artırılarak 10-25 mg/güne ulaşılır ve 4-6 hafta devam edilir, gerektiğinde tedaviye 12 ay devam edilir (13). Azatiyoprin, mikofenolat mofetil, lefunomid ve hidroksiklorokin, MTX tedavisine alternatif olarak tercih edilebilir ancak nüksü önlemede daha az etkinlik ve daha fazla toksik etki ile ilişkilendirilmiştir (5,15,16). MTX'in özellikle sistemik ve nörolojik hastalıklarda mikofenolat mofetilden daha etkin olduğu, MSS etkilenmelerinde AZA'nın yeterli etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (7). Kraniyal nöropati gibi daha iyi prognoz ile seyreden klinik durumlarda veya infliksimabın immünojenitesini azaltmak amacıyla ek tedavi olarak önerilmektedir (20).

2. Azatiyoprin: Pürin analoğudur ve DNA sentezini inhibe eder. Kronik nörosarkoidozda klinik etkinliği gösterilmiştir. Kortikosteroidden koruyucu ilaç olarak etkilidir. Siklofosfamid ve metotreksata göre daha az teratojeniktir (13). Azatiyoprin ve leflunomid kullanımı nörosarkoidoz olmayan hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. 200 hasta ile yapılan bir çalışmada, AZA'nın MTX kadar etkili olduğu ancak toksik etkilerin biraz daha fazla olduğu belirtilmiştir (5). Leflunomidin, farklı bir toksisite profili ile MTX'a etkili bir alternatif olduğu bildirilmiştir. Ancak leflunomid, nörosarkoidozda kullanımını sınırlayan bir periferik nöropatiye neden olabilir (22).

3. Mikofenolat Mofetil: Pürin sentezi için gerekli olan monofosfat dehidrogenaz enzim inhibitörüdür. T ve B hücre proliferasyonunu engeller. Retrospektif 10 vakalık bir çalışmada MSS sarkoidozunda etkinliği gösterilmiş, ancak sarkoid miyopatide etkisi bulunamamıştır (12). Başka bir çalışmada mikofenolat mofetil tedavisi, prednison kesildiğinde önemli ölçüde daha yüksek nüks oranı ile ilişkilendirilmiştir (17). 2016 yılında 40 nörosarkoidoz hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada MTX'in nüks riskini azaltmada MMF'den daha üstün bulunmuştur (atak sıklığı %47 MTX, %79 MMF) (23). 2017 yılındaki 234 hastayı kapsayan başka bir retrospektif çalışmada ise MTX, siklofosfamid ya da infliksimab ile tedavi edilen hastalarda relaps riskinin düşük, mikofenolat ile daha yüksek olduğu gözlenmiştir (4).

Tümor Nekrozis Faktör İnhibitörleri (TNF-α)

1. İnfliksimab: TNF-α biyoaktivitesini inhibe eden rekombinant şimerik IgG1 monoklonal bir antikordur. TNF-α granüloma oluşmasında rol oynar. Artmış TNF-α düzeyi ile granüloma formasyonu ve dirençli klinik seyir arasında bir ilişki vardır. İnfliksimab üçüncü basamak tedavide yer alır. Kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisine dirençli nörosarkoidozda etkinliğini gösteren vaka serileri vardır (13). Ciddi ve hızlı tedavi gereken vakalarda kullanılabilir. Kortikosteroide yeterli cevap alınamıyan ya da toksisite riski olduğunda TNF-α inhibitörlerinin erken kullanımı giderek artmaktadır (4). Özellikle beyin parankim ve spinal kord

tutulumunda etkindir (18). MSS nörosarkoidozunda mikofenolat mofetil ile kombine kullanılan 7 vakalık bir seride belirgin semptomatik düzelme, MRG'de lezyon boyutları ve kontrastlanmada azalma izlenmiş ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir (14). İki yeni çalışmada diğer tedavilerin başarısız olduğu ciddi hastalık durumunda klinik ve radyolojik etkinliği gösterilmiştir. Özellikle invaziv leptomeningeal ve tedaviye dirençli pakimeningeal hastalıkta etkin bulunmuştur. Tedavinin erken kesilmesi yüksek relaps riski ile ilişkilidir, bu nedenle 2-5 yıl süre ile kullanımı önerilmektedir. Remisyondan sonra kesildiğinde ilk 3-6 ay içinde %31 ya da %56 sıklıkta klinik ve radyolojik nüks bildirilmiştir (24,25). Gelfand ve arkadaşlarının en az bir steroid-koruyucu ilaç kullanmış 66 vakalık nörosarkoidoz serisinde klinik iyileşme %77,3; klinik stabilite %18,2; radyolojik tam düzelme %51,5 ve kısmi düzelme olarak %30,1 olarak bildirilmiştir (24). Avrupa serisinde klinik stabilite veya iyileşme %83, kötüleşme %6 ve ölüm %5, UTAH serisinde ise klinik stabilite veya iyileşme %87 olarak gösterilmiştir (26,27). Enfeksiyon ve toksisitesi ikinci-basamak tedavilerle benzerdir. Tedavi sırasında MSS veya periferik sinir sistemi demiyelinizasyonu gelişebilir (5).

2. Adalimumab: Bir humanize monoklonal antikordur ve TNF-α inhibitörüdür. İnfliksimab, metotreksat ve mikofenolat mofetili tolere edemiyen ya da bu tedavilere dirençli MSS sarkoidozunda ikinci veya üçüncü basamakta kullanılabilecek alternatif bir tedavidir. Özellikle infliksimaba karşı reaksiyon geliştiğinde tercih edilebilir. Adalimumab genellikle iyi tolere edilir ve subkütan uygulanımı nedeniyle diğer tedavilere nazaran hastanın yaşam kalitesine daha olumlu etkide bulunur. MSS sarkoidoz tedavisinde henüz FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmamıştır ve daha geniş vaka serilerine ihtiyaç bulunmaktadır. İnfliksimaba karşı %83 sıklıkta nötralizan antikor gelişimi yüksek infüzyon ilişkili reaksiyon ile ilişkili iken Adalimumaba karşı %54 sıklıkta nötralizan antikor gelişimi klinik yanıtsızlık ile ilişkili olduğu diğer romatolojik hastalıklarda gösterilmiştir. Başlangıçta 40 mg subkütan 2 haftada bir uygulanır, ancak dirençli spinal intramedüller nörosarkoidozda haftada bir uygulanmıştır. Literatürde adalimumab kullanan nörosarkoidoz olgusu az sayıdadır ve 11 olgu demografik özellikler, klinik ve radyolojik etkinlik ve yan etkilerle değerlendirilmiştir. Olguların %50'sinde klinik iyileşme izlenmiştir (28).

Sitotoksik Ajanlar

İmmünsupresan ajanlar veya TNF-α inhibitörlerinin başarısız olduğu ya da tolere edilemediği ciddi hastalık durumunda sitotoksik ajanlar kullanılabilir.

1. Siklofosfamid: Diğer ajanlara dirençli nörosarkoidozda faydalı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TNF-α inhibitörlerinin yetersiz kaldığı durumlarda kurtarıcı bir tedavi olarak kabul edilir (18). Lower ve arkadaşlarının prednison monoterapisi ya da prednison ve metotreksat kombinasyon tedavisine yanıtsız 9 vakalık serilerinde siklofosfamid intravenöz 500-700 mg/gün/2 haftada bir dozda ve en az 6 ay süre kullanım ile 8/9 vakada (%89) sübjektif, objektif ve/veya semptomatik iyileşme izlenmiş ve prednison 10 mg/gün ve altında dozda kullanılabilmiştir (20). Yedi vakalık prednisona dirençli bir seride 4/7 vakada semptomatik iyileşme ve 7 vakanın hepsinde MRG ve BOS'da objektif düzelme gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroid ortalama dozu vakaların %58'de azaltılmıştır. Bir olguda pulmoner Nocardia asterioides enfeksiyonu, bir olguda santral venöz katater enfeksiyonu gelişmiştir. Tedaviye yanıt %60-80 sıklıktadır. Oral kullanım 2 mg/kg/gün dozda (maksimum 200 mg/gün) intravenöz tedaviye bir alternatifdir. Siklofosfamidin yüksek kemik iliği supresyonu, teratojenite ve malinite yan etkileri nedeniyle genellikle kullanımı diğer ilaçlara dirençli ciddi hastalık ile sınırlıdır (12).

2. Siklosporin: CD4+ T hücre cevabı ve interlökin-12 (İL-12) salınımını inhibe eder. Stern ve arkadaşlarının çalışmasında 12 ay süre ile tedavi alan vakalarda %75 etkinlik bulunmuş ve kortikosteroid dozu %30-58 azaltılmıştır. Dozu 5mg/kg/gündür. Hipertansiyon, nörotoksisite, böbrek yetmezliği ve hipomagnezemi yan etkileri nedeniyle takip edilmelidir (14).

Anti-CD20 Monoklonal Antikor

1. Rituksimab: Sistemik sarkoidoz ve muhtemel nörosarkoidozda kısmi faydalanım bildirilmekle birlikte etkisi net değildir (4). Malinite ve ciddi kalp yetmezliği gibi TNF-α inhibitörlerinin kontrendike olduğu durumlarda yararlılığı olabilir (5). UTAH serisinde en az etkili tedavilerden biri olduğu gözlemlendi (27).

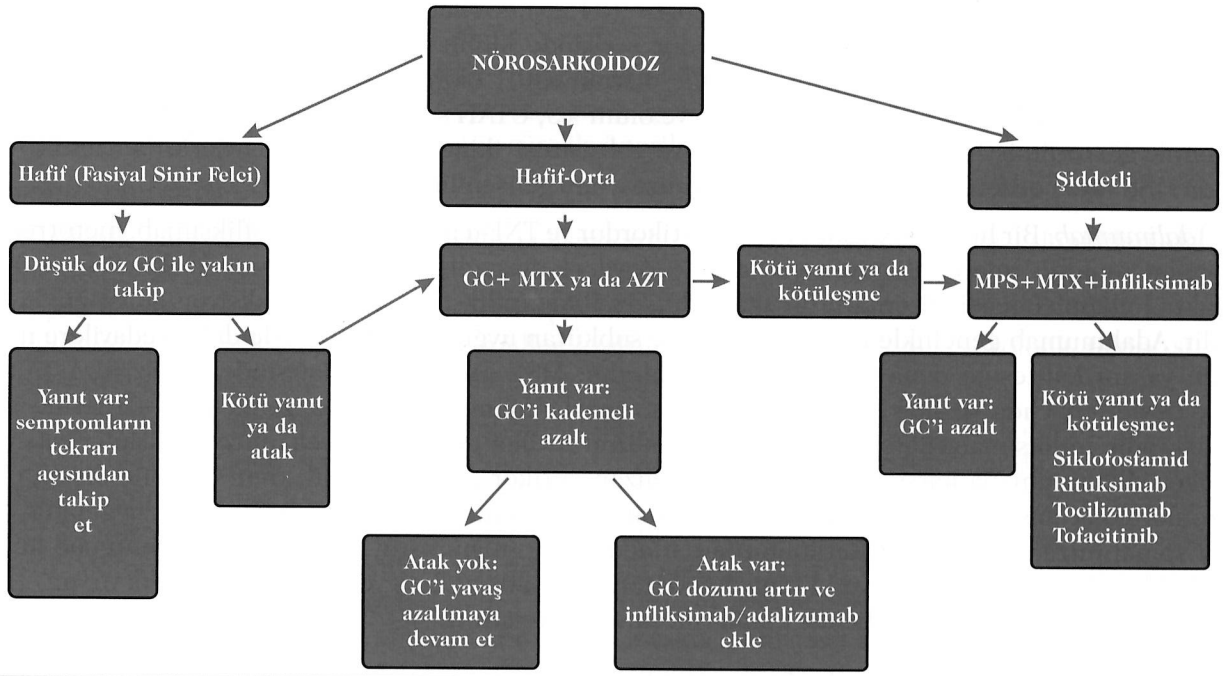
JAK (Janus Kinaz) İnhibitörleri

1. Tofacitinib: Tedaviye dirençli cilt sarkoidozunda etkin bulunmuştur. Bir steroid bağımlı pulmoner sarkoidoz vaka serisinde pulmoner kontrol sağlanmakla birlikte bir olguda var olan nörosarkoidoz kliniğinde kötüleşme görülmüştür. Nörosarkoidoz tedavisi ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır (4).

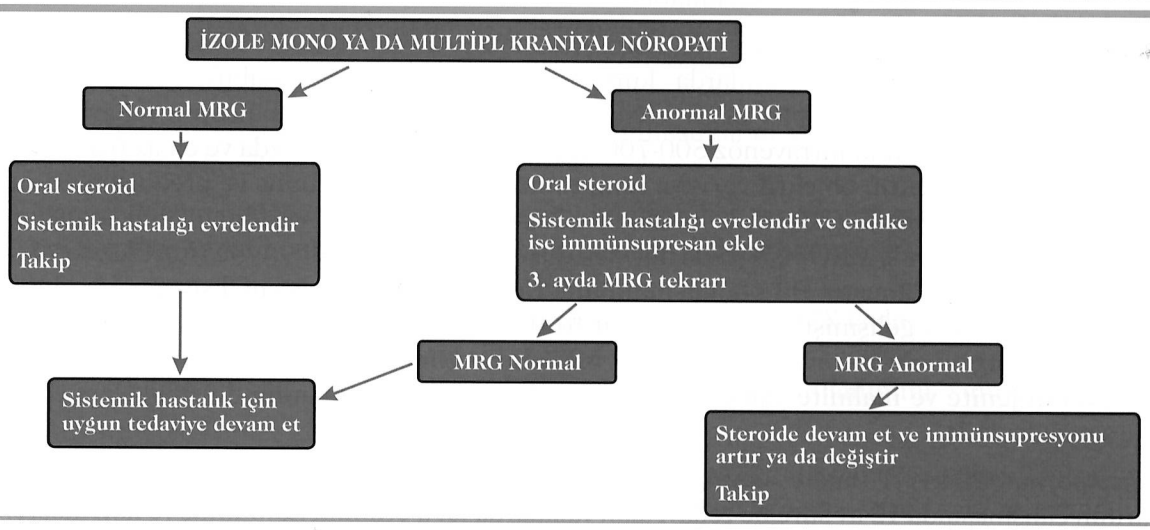
İnterlökin-6 (IL-6) İnhibitörleri

1. Tocilizumab: Tedaviye dirençli pulmoner, cilt ve sinüs sarkoidozunda klinik iyileşme gösterilmiştir (4). Nörosarkoidoz tedavisindeki yeri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Şekil 20.2'de nörosarkoidozda tedavi algoritması (1), Şekil 20.3'de kraniyal nöropatide tedavi yaklaşımı ve Şekil 20.4'te subakut ya da progresif santral nörolojik hastalık durumunda tedavi yaklaşımı (8) özetlenmiştir.



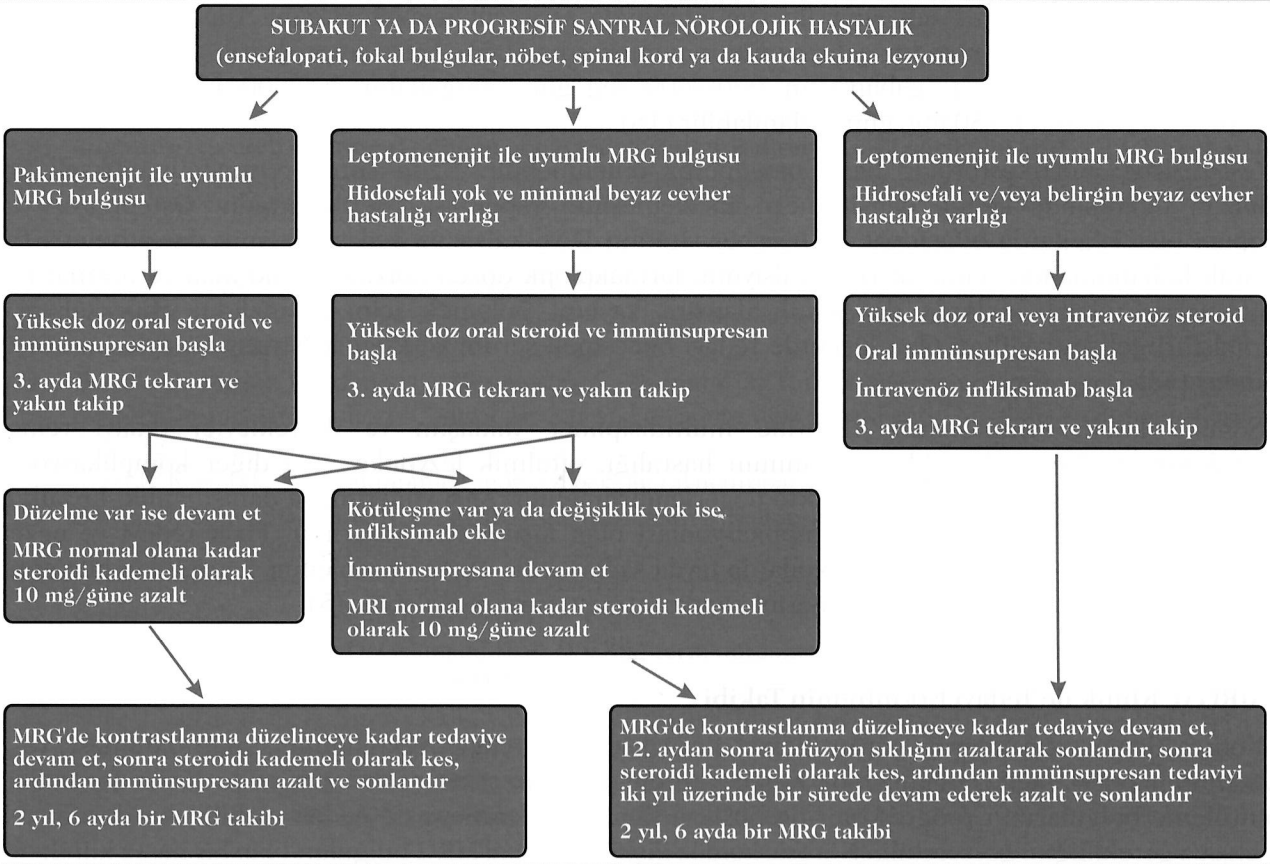
Şekil 20.2. Tedavi algoritması *(GC: Glukokortikoid, MPS: Metilprednizolon)*



Şekil 20.3. Kraniyal nöropatide tedavi yaklaşımı

II. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), medikal tedaviye cevap vermeyen veya yan etki gelişen dirençli nörosarkoidozda alternatif bir tedavidir. Radyasyonun etki mekanizması henüz net anlaşılamamıştır. Bununla birlikte granüloma formasyonunda makrofaj ve lenfositlere direkt sitotoksik etki ya da otokrin ve parakrin sinyal inhibisyonuna neden olan hücresel matriks değişimine yol açarak neden olduğu düşünülmektedir (15). Radyoterapinin nörosarkoidozun lokal etki progresyonunu önlemede ve sarkoid menenjitinde etkili olduğu gösterilmiştir. Nörosarkoidozda uygulanan radyasyon dozu 20-25 graydir (Gy) (29,30). Vaka serilerinde farklı Gy dozlarının farklı sürelerle uygulanması nedeniyle dozlar karşılaştırılamamaktadır ve optimal RT stratejilerinin gelişmesi gerekmektedir. Ağır vakalarda genellikle immünsupresif tedavi gerekmektedir (24). Tüm beyin radyoterapisinde geç nörotoksik etki ile gelişen postradyasyon ensefalopatisi nedeniyle stereotaktik radyoterapi tercih edilebilir (9).



Şekil 20.4. Subakut ya da progresif santral nörolojik hastalıkta tedavi yaklaşımı

III. Cerrahi Tedavi

İntrakraniyal ve spinal granülomların rezeksiyonu; hidrosefali, intrakraniyal basınç artışı ve büyüyen kitle lezyonları gibi sadece hayatı tehdit eden durumlarda ya da kortikosteroid ve/veya diğer farmakoterapiler başarısız olduğunda düşünülmelidir. Ekstramedüller spinal lezyonlar cerrahi rezeksiyon ve postoperatif steroid tedavisine yanıt verir (12,13). Fokal, büyüyen granülomların eksizyonu ve hidrosefalinin kontrolü için ventrikülöperitoneal şant konması yararlı cerrahi önlemlerdir (12).

IV. Semptomatik Tedavi

Sadece altta yatan granülomatöz hastalığın değil, hastaların belirti ve ilaç yan etkilerinin de tedavi edilmesi gerekmektedir.

Epilepsi: MSS'nin inflamasyonu nöbetin nedenidir, bu nedenle tedavi yaklaşımında tek başına antiepileptik tedavi etkili değildir. Antiepileptik ve kortikosteroid tedavi kombinasyonu vakaların %85'inde nöbet kontrolünü sağlamaktadır (13).

Nöroendokrin İşlev Bozukluğu: Geri dönüşümsüz nöronal hasara bağlı hormonal işlev bozukluğuna rağmen kortikosteroid tedavisi radyolojik lezyonları iyileştirir, ancak hormon tedavisi bazen hayat boyu gerekebilir. Hipotalamik hipotiroidizmde levotiroksin, hipotalamik hipogonadizme bağlı sekonder amenorede ekzojen östradiol ve progesteron kullanımı gerekir. Kortikosteroid tedavisi kesildiğinde adrenal yetmezlik gelişme ihtimali dikkate alınmalıdır (12).

Yorgunluk ve Bilişsel Bozukluk: Sarkoidoz için kullanılan farmakolojik ajanlar, doğrudan veya kilo alma gibi yan etkiler nedeniyle yorgunluk ve bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir. Başa çıkma stratejileri, stres azaltma, kilo yönetimi ve egzersizi içeren multidisipliner bir yaklaşım sarkoidoz hastalarına fayda sağlayabilir. Organa özgü olmayan bu semptomların çoğu birbiriyle ilişkilidir. Sarkoidoz hastalarında bilişsel işlev bozukluğu için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Yorgunluğun tedavisinde çeşitli nörostimülanlar (metilfenidat ve modafinil) yararlı ek tedavilerdir (1).

İnce Lif Nöropatisi: İnce lif nöropati tedavisinde kesin bir konsensus bulunmamaktadır. Standart semptomatik nöropatik ağrı kesici tedavilere yanıtlılık düşüktür (1,5). Tedavi seçenekleri arasında kortikosteroid, İVİG, TNF-α inhibitörleri (21), bir eritropoietin türevi olan Cibinetide (ARA-290) yer alır.

Cibinetide ağrıda azalma ve cilt sinir lifi yoğunluğunda artışa neden olmaktadır. Bu tedavilerin birlikte değerlendirildikleri randomize bir çalışma bulunmamaktadır (1,5). Ağrı semptomatik yaklaşım gerektirir. Duloksetin 60-120 mg/gün, gabapentin 900-3600 mg/gün, pregabalin 300-600 mg/gün ve trisiklik antidepresan maksimum 150 mg/gün kullanılabilir (18).

Osteoporoz: Kortikosteroide bağlı osteoporoz önlenmelidir. Uzun süreli 5 mg/gün yüksek dozda prednizon tedavisinde kemik dansitometri incelemesinin yapılması önerilmektedir. Osteoporoz ya da osteopeni olan olgularda bifosfonat ile beraber vitamin D ve kalsiyum tedavisi kemik dansitometri takibi yapılarak kullanılmalıdır. Vitamin D ve kalsiyum, farmakolojik dozda kortikosteroid alan ve normal kemik dansitometrisi olan olgularda da kemik dansite kaybını önlemek için alınmalıdır. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişme eğilimi olan kişilerde tedavi öncesinde serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin ölçümü uygundur (13).

Sonuç olarak, semptomatik tedavide multidisipliner yaklaşım ve destekleyici tedavi temeldir. Nöroendokrin fonksiyon bozukluğu, solunum hastalığı, oftalmik lezyonlar veya diğer komplikasyonların tedavisi için hasta ilgili bölümlerle birlikte değerlendirilmelidir. Ağrı yönetimi ve danışmanlık, kronik ağrı, depresyon ve diğer nöropsikiyatrik komplikasyonları olan kişiler için yararlıdır. Fizik tedavi ve egzersiz, kondisyon kaybı ve yorgunluğu olan hastalarda fayda sağlayabilir. Diyet düzenlenmesi, özellikle kilo alımı ve hiperglisemi gibi kortikosteroid yan etkilerini kontrol etmeye yardımcı olabilir (5).

İZLEM

MRG ve Klinik ile Tedavi Etkinliğinin Takibi

Kontrastlanan lezyonların görüntüleme ile izlenmesi, tedavi etkinliğinin takip edilmesi ve doz gereksinimini belirlemede kullanılabilir. Kortikosteroid dozunun erken azaltılması ya da düşük doz kullanımı görüntüleme bulgularının progresyonu ile birlikte klinik alevlenmeye de neden olabilir, bu durum tekrar yüksek doz gerekliliğini gösterebilir. Nörosarkoidoz ilişkili anormal MRG bulguları olan bir hasta klinik olarak iyi gidiyorsa, tedaviye başladıktan 2-4 ay sonra görüntülemeyi tekrarlamak makul bir yaklaşımdır. MRG takip sıklığı tedavi cevabına göre kademeli olarak aralıklandırılabilir. Klinik cevap MRG cevabının gerisinde kalabilir, iyileşmez ancak stabil kalır (4).

KAYNAKLAR

1. Voortman M, Stern BJ, Saketkoo LA, Drent M. The Burden of Neurosarcoidosis: Essential Approaches to Early Diagnosis and Treatment. Semin Respir Crit Care Med 2020;41:641-51.
2. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2016;16(1):2020.
3. Agnihotri SP, Singhal T, Stern BJ, Cho TA. Neurosarcoidosis. Semin Neurol 2014;34:386-94.
4. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e1084.
5. Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. Curr Opin Neurol 2019;32:475-83.
6. Tavee JO, Stern BJ. Neurosarcoidosis. Continuum (Minneap Minn) 2014;20:545-59.
7. Gözübatik-Çelik G, Uygunoğlu U, Uludüz D, et al. Diagnosis and Treatment in Neurosarcoidosis. Noro Psikiyatr Ars 2015;52:102-6.
8. Kidd DP. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment. Pract Neurol 2020;20(3):199-212.
9. Motta M, Alongi F, Bolognesi A, Cozzarini C, Di Muzio N, Fazio F. Remission of refractory neurosarcoidosis treated with brain radiotherapy: a case report and a literature review. Neurologist 2008;14:120-4.
10. Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. JAMA Neurol 2017;74:1336-44.
11. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. QJM 1999;92(2):103-17.
12. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Presse Med 2012;41(6 Pt 2):e331-48.
13. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. Neurologist 2010;16(1):2-15.
14. Lacomis D. Neurosarcoidosis. Curr Neuropharmacol 2011;9(3):429-36.
15. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. QJM 2009;102:449-60.

16. Arun T, Palace J. Effects of immunotherapies and clinical outcomes in neurosarcoidosis: a retrospective cohort study. J Neurol 2021;268:2466-72.
17. 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.
18. Gosselin J, Roy-Hewitson C, Bullis SSM, et al. Neurosarcoidosis: Phenotypes, Approach to Diagnosis and Treatment. Curr Rheumatol Rep 2022;24(12):371-82.
19. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. Arch Neurol 2007;64:691-6.
20. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. Arch Intern Med 1997;157(16):1864-8.
21. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, Thompson N, Parambil J, Culver DA. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. Respir Med 2017;126:135-8.
22. Kho LK, Kermode AG. Leflunomide-induced peripheral neuropathy. J Clin Neurosci 2007;14:179-81.
23. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, et al. Treatment of neurosarcoidosis: a comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. Neurology 2016:87:2517-21.
24. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. Neurology 2017;89(20):2092-100.
25. Cohen Aubart F, Bouvry D, Galanaud D, et al. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. J Neurol 2017;264(5):891-7.
26. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2016;16(1):220.
27. Lord J, Paz Soldan MM, Galli J, et al. Neurosarcoidosis: Longitudinal experience in a single-center, academic healthcare system. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(4):e743.
28. Hutto SK, Kyle K, Cavanagh JJ, Reda H, Venna N. Adalimumab for CNS sarcoidosis: single-center experience and literature review. J Neurol 2022;269(4):2064-72.
29. Menninger MD, Amdur RJ, Marcus RB Jr. Role of radiotherapy in the treatment of neurosarcoidosis. Am J Clin Oncol 2003;26(4):e115-8.
30. Motta M, Alongi F, Bolognesi A, Cozzarini C, Di Muzio N, Fazio F. Remission of refractory neurosarcoidosis treated with brain radiotherapy: a case report and a literature review. Neurologist 2008;14(2):120-4.