

**Witold Górski, Wojciech J. Piotrowski**

Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Zespół zmęczenia w przebiegu sarkoidozy

Praca nie była finansowana

**Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną:** Górski W, Piotrowski WJ. Fatigue syndrome in sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 244–250. doi: 10.5603/PiAP.2016.0030

### Streszczenie

Sarkoidoza jest chorobą zapalną o nieznaną etiologię. Nieserowaciejące ziarniniaki tworzą się najczęściej w węzłach chłonnych w obrębie klatki piersiowej i w płucach, choć przebieg i obraz kliniczny mogą być skomplikowane przez inne lokalizacje narządowe i wiele objawów niezwiązanych z układem oddechowym. Ponadto chorzy na sarkoidozę mogą zgłaszać wiele objawów, których pochodzenie nie jest do końca poznane. Zmęczenie to jeden z tych symptomów. Według wielu autorów pojawia się u większości chorych z aktywną postacią choroby, ale również u pacjentów bez cech aktywnej choroby lub wręcz u tych z cechami klinicznej i radiologicznej remisji. Dla opisu tego złożonego zjawiska używa się terminu zespół zmęczenia w przebiegu sarkoidozy. Definicja tego zespołu jest nieprecyzyjna, a sam zespół najczęściej rozpoznaje się na podstawie walidowanych kwestionariuszy. W niniejszej pracy poglądowej przedstawiono najnowsze dane z piśmiennictwa i związane z tym zespołem wyzwania dla lekarzy zajmującymi się chorymi na sarkoidozę.

**Słowa kluczowe:** sarkoidoza, zmęczenie, diagnostyka, leczenie

### Wstęp

Sarkoidoza jest chorobą wielonarządową o nieznaną etiologię, w przebiegu której dochodzi do tworzenia nieserowaciejących ziarniniaków w różnych narządach. Najczęściej zmiany lokalizują się w węzłach chłonnych klatki piersiowej (dając typowy obraz obustronnego poszerzenia wnęk) i w śródmiąższu płuca. Szacuje się, że sarkoidoza jest drugą co częstości po astmie oskrzelowej przewlekłą chorobą układu oddechowego u młodych ludzi (poniżej 40. roku życia). Chorobowość różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i waha się od 5 do 40/100 000. W pewnych krajach Europy (np. w Danii) zapadalność oszacowano na 5/100 000/rok [1–4].

Objawy pozapłucne mogą wynikać bezpośrednio z konkretnej lokalizacji narządowej (najczęściej skóra, obwodowe węzły chłonne, narząd wzroku, wątroba, śledziona, ale zmiany mogą pojawiać się w każdym narządzie). Wiele ogólnych i pozapłucnych objawów nie wiąże się jednak ze specyficzną lokalizacją narządową. Na przykład konsekwencją zaburzonego metabolizmu witaminy D i hiperkalciurii może być kamica nerkowa lub objawy zależne od wysokiego stężenia wapnia w surowicy. Do częstych niespecyficzných objawów ogólnych niezależnych od lokalizacji narządowej należą gorączka, utrata masy ciała, bóle mięśni, uogólnione bóle stawowe, wzmożona potliwość, ogólne rozbicie, depresja i zmęczenie. Pochodzenie i etiologia tych objawów są w większości przypadków nieznanne.

Przewlekłe zmęczenie należy do objawów najczęściej zgłaszanych przez chorych na sarkoidozę. Co ciekawe, może się pojawić zarówno u chorych z aktywną sarkoidozą, jak i w okresie remisji. Częstość występowania tego objawu szacuje się na 50–70% wszystkich przypadków sarkoidozy [2, 5, 6]. Zmęczenie prowadzi do obniżenia jakości życia i często współistnieje z objawami depresji [5–7]. W 1994 roku agencja *American Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zdefiniowała zespół przewlekłego zmęczenia (CFS, *chronic fatigue syndrome*) jako „złożoną i wyniszczającą chorobę cechującą się intensywnym zmęczeniem, które nie ustępuje po nocnym wypoczynku i może nasilać się pod wpływem aktywności fizycznej lub wysiłku umysłowego. Osoby z objawami zespołu przewlekłego zmęczenia funkcjonują na znacznie niższym poziomie aktywności niż w okresie przed zachorowaniem” [8].

W dalszej części cytowanego dokumentu sprecyzowano trzy kryteria diagnostyczne:

1. Objawy ciężkiego przewlekłego zmęczenia trwają dłużej niż 6 miesięcy i nie mają ścisłego związku z wysiłkiem fizycznym lub innym stanem medycznym związanym ze zmęczeniem (te przyczyny powinny być wykluczone).
2. Zmęczenie znacząco wpływa na dzienną aktywność i pracę.
3. Dodatkowo występują co najmniej 4 z 8 poniższych objawów:
  - złe samopoczucie utrzymujące się co najmniej przez 24 godziny po wysiłku fizycznym,
  - sen nieprzynoszący poczucia wypoczynku,
  - istotne trwające krótko zaburzenia pamięci i koncentracji,
  - bóle mięśni,
  - bóle stawów bez obrzęku i zaczerwienienia,
  - bóle głowy o dotychczas nieznanym charakterze i ciężkości,
  - tkliwe węzły chłonne szyi lub dołów pachowych,
  - częste lub nawracające bóle gardła.

Powyższe objawy powinny trwać lub nawracać w okresie co najmniej 6 kolejnych miesięcy i nie powinny pojawiać się przed wystąpieniem samego zmęczenia [8].

Te kryteria opisują zespół zmęczenia, niezależnie od jego przyczyny. Zespół zmęczenia może występować w wielu różnych sytuacjach klinicznych, na przykład u chorych na infekcje wirusowe

(wirusem Ebsteina-Barr, HIV, zapalenie wątroby typu C), w przebiegu chorób nowotworowych, reumatoidalnego zapalenia stawów i twardziny, stwardnienia rozsianego, fibromialgii, zespołu bezdechu sennego i wielu innych [8, 9].

### Rodzaje zmęczenia u chorych na sarkoidozę

Sharma [10] wyróżnił cztery rodzaje zmęczenia u chorych na sarkoidozę:

- 1) wczesnoporanne — gdy chory nie jest w stanie wstać z łóżka, lub wstaje z uczuciem niewyspania;
- 2) przerywane — kiedy chory budzi się w dobrej kondycji ogólnej i z poczuciem efektywnego snu, ale po kilku godzinach dziennej aktywności pojawia się zmęczenie i uczucie wyczerpania; po upływie co najmniej godziny jest w stanie podjąć aktywność na nowo;
- 3) popołudniowe — chory budzi się z uczuciem świeżości i jest pełen energii, ale już wczesnym popołudniem czuje się wyczerpany i to uczucie utrzymuje się do końca dnia;
- 4) występujące u chorych z remisją sarkoidozy (*post-sarcoidosis chronic fatigue syndrome*) — u pacjentów wolnych od objawów sarkoidozy, z cechami klinicznej i radiologicznej remisji.

De Kleijn i wsp. [11] przebadali 434 chorych na przewlekłą sarkoidozę i podzielili ich na trzy grupy:

- 1) z łagodnym zmęczeniem — u osób bez zmęczenia lub z łagodnymi objawami;
- 2) z przerywanym zmęczeniem — które opisano tak jak poprzednio u Sharma [10];
- 3) ze zmęczeniem całonocnym — kiedy uczucie zmęczenia jest stałe i trwa przez cały dzień.

Ponieważ w grupie badanej nie było pacjentów z remisją sarkoidozy (badanie obejmowało tylko chorych na aktywną postać choroby), autorzy nie byli w stanie potwierdzić istnienia zespołu zmęczenia u chorych w remisji. Nie znaleźli również żadnego chorego, którego objawy odpowiadałyby zmęczeniu popołudniowemu, opisanemu przez Sharmę [10]. W ocenie autorów niniejszej pracy zespół zmęczenia u chorych w remisji sarkoidozy nie jest rzadkim zjawiskiem. Stanowi on prawdziwe wyzwanie dla badaczy i praktyków, ponieważ definicja i kryteria rozpoznania są nawet bardziej mgliste niż w przypadku zespołu zmęczenia w przebiegu aktywnej choroby. Sharma ocenił występowanie tego zespołu na około 5% chorych z rozpoznaniem sarkoidozy [10].

**Tabela 1. Pytania zawarte w kwestionariuszu oceny zmęczenia *Fatigue Assessment Scale* (FAS). Każde pytanie jest oceniane w pięciopunktowej skali: nigdy — 1; czasami — 2; regularnie — 3; często — 4; zawsze — 5**

1.	Dokucza mi zmęczenie
2.	Szybko się męczę
3.	Nie robię zbyt wiele w ciągu dnia
4.	Mam wystarczająco dużo energii, aby sprostać codziennym aktywnościom
5.	Czuję się fizycznie wyczerpany
6.	Mam problem z zabraniem się do wielu rzeczy
7.	Mam problemy z kojarzeniem
8.	Nie czuję chęci do robienia czegokolwiek
9.	Czuję się mentalnie wyczerpany
10.	Jeśli coś robię, to bez trudu się na tym koncentruję

### Narzędzia oceny zmęczenia

W obliczu różnorodności rodzajów zmęczenia oraz długiej listy przewlekłych chorób i stanów, którym może ono towarzyszyć, do oceny tego zjawiska stosuje się wiele różnych kwestionariuszy [9]. Mają one przewagę nad prostą odpowiedzią tak lub nie na pytanie o występowanie uczucia zmęczenia i umożliwiają obiektywną ocenę jego nasilenia. Ze względu na brak innych obiektywnych testów, rozpoznanie zmęczenia musi się opierać na danych uzyskanych za pomocą kwestionariuszy, a oszacowana wartość odcięcia pozwala na różnicowanie osób z klinicznie istotnym zmęczeniem od osób wolnych od tego objawu. Przydatność wielu z tych kwestionariuszy badano również u chorych na sarkoidozę, choć jedynym zwalidowanym kwestionariuszem w tej jednostce chorobowej jest Skala Oceny Zmęczenia (FAS, *Fatigue Assessment Scale*) [12]. Składa się ona z 10 pytań specyficznych dla zmęczenia w przebiegu sarkoidozy — pięć z nich dotyczy objawów fizycznych, a pięć psychicznych (tab. 1). Wartość równa lub większa niż 22 jest wartością odcięcia odróżniającą chorych z zespołem zmęczenia od tych bez istotnego zmęczenia [12]. Wykazano w różnych klinicznych sytuacjach, że skala FAS jest narzędziem jednowymiarowym (opisuje zmęczenie ilościowo i niezależnie od innych czynników, takich jak depresja) [13, 14]. Potwierdzono tę cechę kwestionariusza FAS również u chorych na sarkoidozę [12]. Zmianę punktacji o 4 lub więcej punktów w określonej jednostce czasu uznaje się za minimalną klinicznie istotną różnicę [15]. W istocie, skala FAS jest

najważniejszą dostępną metodą diagnostyczną zmęczenia i oceny jego nasilenia.

Inne skale używane do wielowymiarowej oceny zmęczenia w przebiegu sarkoidozy to: *World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument-100* (WHOQOL-100) [12], *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) [16], *Functional Assessment of the Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) [17], *Sarcoidosis Health Questionnaire* (SHQ), SF-36 [18], *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ) [12]. Skala *Beck Depression Inventory* (BDI) [12] może być użyta w celu oceny współwystępującej depresji i być przydatna w różnicowaniu zmęczenia od objawów zależnych od depresji. Z kolei skale Borgia i *Medical Research Council* (MRC) mogą być użyte do oceny duszności i nietolerancji wysiłku, które to objawy nierzadko towarzyszą zespołowi zmęczenia [19].

### Możliwe przyczyny zmęczenia u chorych na sarkoidozę

Czynniki odpowiedzialne za zmęczenie u chorych na sarkoidozę nie są znane. Prawdopodobnie etiologia jest wieloczynnikowa i może być związana nie tylko z przewlekłym zapaleniem systemowym, ale również z innymi czynnikami, na przykład chorobami współistniejącymi, leczeniem i uwarunkowaniami natury psychologicznej.

### Zapalenie

We wczesnym okresie zapalenia sarkoidalnego dochodzi do dominacji limfocytów CD4+, które ulegają różnicowaniu w kierunku immunofenotypu Th1 charakteryzującego się produkcją specyficznych cytokin, takich jak interleukina (IL)-2 i interferon (INF)- $\gamma$ . Aktywne makrofagi — w odpowiedzi na te cytokiny — wydzielają duże ilości czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*). W czasie zdrowienia równowaga pomiędzy immunofenotypem Th1 i Th2 ulega ponownemu odwróceniu. Co ciekawe, u chorych z zespołem zmęczenia w remisji sarkoidozy Korenromp i wsp. [20] stwierdzili zmniejszenie produkcji cytokin zależnych od immunofenotypu Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) i obniżenie stężenia białka chemotaktycznego dla monocytów-1 (MCP-1, *monocyte chemotactic protein*), odpowiedzialnego za aktywację limfocytów Th2, znanego również jako chemokina CCL2. Zwiększona odpowiedź typu Th2 w okresie remisji może wygaszać odpowiedź zapalną. Można więc przypuszczać, że nieadekwatne zrównoważenie immunofeno-

typów (prowadzące do względnej przewagi Th1) przyczyni się do zmęczenia u tych chorych. Ta sama grupa autorów w innym badaniu stwierdziła niskie stężenia ACTH i kortyzolu w surowicy chorych z zespołem zmęczenia w remisji sarkoidozy w porównaniu z chorymi bez zmęczenia [21]. Stwierdzili również specyficzny neurotyczny profil osobowości, z wysokim poziomem zaburzeń natury psychologicznej [21]. Autorzy sugerują, że ten aspekt powinien być brany pod uwagę przy kwalifikacji do różnych form leczenia. Baydur i wsp. [22] badali związek pomiędzy zmęczeniem a spoczynkowym i powysiłkowym stężeniem TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  w surowicy chorych na sarkoidozę w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Stwierdzili, że osoby chore cechowało większe nasilenie zmęczenia, gorsze wyniki testów wysiłkowych, wyższa punktacja w skali duszności MRC oraz wyższe stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy we wszystkich badanych punktach czasowych. Tylko u chorych leczonych stężenie IL-1 $\beta$  w surowicy przed wysiłkiem korelowało z nasileniem zmęczenia związanego z wysiłkiem, obniżoną motywacją i punktacją całkowitą zmęczenia, a stężenie TNF- $\alpha$  korelowało z punktacją ogólnego zmęczenia. Autorzy nie odpowiedzieli na pytanie, czy opisane zjawisko związane było z samym leczeniem, czy też z subklinicznym zapaleniem, będącym częścią obrazu chorobowego [22]. Niezależnie od tego, jaka jest odpowiedź na to pytanie, zapalenie nie tłumaczy zmęczenia u chorych w remisji.

### Oslabienie siły mięśniowej

Oslabienie mięśni to częsta dolegliwość u chorych na sarkoidozę [23]. Wynik badania przeprowadzonego u chorych na sarkoidozę wykazał, że siła mięśnia czworogłowego i siła uścisku dłoni nie są u nich obniżone, większość uczestników badania nie skarżyła się jednak na zmęczenie [24]. W wielu innych badaniach z udziałem chorych na aktywną sarkoidozę wykazano związek pomiędzy zmęczeniem a osłabieniem siły mięśniowej oraz obniżeniem tolerancji wysiłku [25, 26]. Przyczyn osłabienia siły mięśniowej u chorych na sarkoidozę może być wiele, od odkładania ziarniny w mięśniach szkieletowych, przez miopatię steroidową i wzrost stężenia cytokin zapalnych, aż po obniżenie kondycji fizycznej związanej z przewlekłym procesem chorobowym. Warto zauważyć, że sarkoidoza mięśni (potwierdzona biopsją obecność ziarniniaków w mięśniach) należy do rzadkości. Niezależnie od przyczyny, związek pomiędzy osłabieniem mięśni i zmęczeniem u chorych na sarkoidozę pozostaje niejasny.

### Zaburzenia czynności płuc

Zmęczenie może z jednej strony negatywnie wpływać na tolerancję wysiłku. Z drugiej — wpływ zaburzeń czynności płuc na występowanie i ciężkość zmęczenia analizowano w kilku badaniach. Zieleźnik i wsp. [19] ocenili 76 chorych na nieaktywną sarkoidozę i stwierdzili, że zmęczenie występowało u 50% pacjentów, a u 7% z nich ocenili zmęczenie jako ciężkie. Autorzy znaleźli słabą korelację pomiędzy zmęczeniem a płcią żeńską i starszym wiekiem, ale nie stwierdzili żadnej zależności pomiędzy zmęczeniem i parametrami spirometrycznymi oraz pokonanym dystansem w teście 6-minutowego chodu.

### Aspekty psychologiczne

Sarkoidoza jako choroba o niepewnym odległym rokowaniu może wpływać negatywnie na stan psychiczny chorego, sprzyjając depresji i obniżeniu jakości życia. Chang i wsp. [27] stwierdzili objawy depresji u 60% chorych na sarkoidozę i wykazali zależność z płcią żeńską, niskim statusem ekonomicznym, słabym dostępem do opieki zdrowotnej i ciężkością choroby. Goracci i wsp. [28] potwierdzili silny związek pomiędzy sarkoidozą i depresją oraz negatywny wpływ tych zjawisk na jakość życia. De Kleijn i wsp. [29] stwierdzili, że zmęczenie jest skojarzone z depresją u 34–36% chorych i z uczuciem lęku u 43–46% chorych. Podobnie Holas i wsp. stwierdzili objawy depresji u 29% i lęku u 31% chorych na aktywną sarkoidozę [30]. Chorzy z całonocnym zmęczeniem zgłaszali więcej objawów związanych bezpośrednio z depresją. W badaniu tym wykazano, że zmęczenie występuje również u chorych, którzy wcale nie mają objawów depresji. W kilku badaniach wykazano, że depresja wpływa na występowanie zmęczenia [31, 32]. Jest bardzo prawdopodobne, że depresja i zmęczenie są ze sobą ściśle powiązane. Depresja może nasilać uczucie zmęczenia, ogólną niechęć do wysiłku fizycznego, sprzyjać awersji do leczenia i regularnych wizyt lekarskich oraz może pogarszać współpracę pacjenta z lekarzem. Wszystkie te czynniki mogą prowadzić do nieadekwatnej kontroli przebiegu choroby. Sama sarkoidoza, jako choroba przewlekła, często o powikłanym przebiegu i nieprzewidywalnym rokowaniu może nasilać wcześniej występujące objawy depresji.

### Wpływ leczenia, współchorobowości i lokalizacji pozapłucnych sarkoidozy

Fleisher i wsp. [33] w niemieckim badaniu obejmującym ponad 1000 chorych na sarkoidozę

wykazali wpływ kilku różnych czynników na ciężkość zmęczenia. Stwierdzili, że zmęczenie jest bardziej nasilone u chorych z zajęciem mięśni, kości i z neurosarkoidozą w porównaniu z chorymi na izolowaną sarkoidozę układu oddechowego. Ogólnie, u chorych z sarkoidozą pozapłucną zmęczenie jest bardziej nasilone. Ponadto, autorzy stwierdzili, że leczenie systemowe glikokortykosteroidami lub metotreksatem koreluje z ciężkością zmęczenia. Stwierdzono silną korelację pomiędzy zmęczeniem i występowaniem chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby tarczycy, otyłość, zespół niespokojnych nóg i cukrzyca. Ale najsilniejszy związek stwierdzono z nadciśnieniem płucnym i zespołem bezdechu sennego. Zespół bezdechu występuje kilka razy częściej u chorych na sarkoidozę niż w populacji ogólnej i może prowadzić do zmęczenia, lęku i depresji [34, 35].

Wielu chorych na sarkoidozę cierpi na neuropatię drobnych włókien (SFN, *small fiber neuropathy*), chorobę związaną z zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego i manifestującą się ciężką przeczulicą, bólem, drętwieniem dystalnych części kończyn. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa może być kluczową cytokiną w patogenezie tej neuropatii [36]. Zaburzenia autonomiczne są bardzo często związane z występowaniem uczucia zmęczenia [37]. Z tego powodu można przypuszczać, że leczenie sarkoidozy współistniejącej ze zmęczeniem lekami anty-TNF- $\alpha$  [38] lub dożylnymi preparatami immunoglobulin [39] może nie tylko zmniejszać objawy neuropatii, ale także korzystnie wpływać na zmęczenie.

### Próby leczenia

Nie ma jednej metody terapii przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy, która byłaby sprawdzona i zweryfikowana w badaniu klinicznym z randomizacją. Niektórzy autorzy na podstawie własnych doświadczeń i przekonań sugerują, aby leczyć chorych niskimi dawkami glikokortykosteroidów (ewentualnie z hydroksychlorochiną) [10], ale nie ma naukowych danych potwierdzających skuteczność takiego postępowania. Wiadomo z innych źródeł, że leczenie systemowymi steroidami [12] i lekami immunosupresyjnymi [40] może wręcz powodować zmęczenie. Z tego względu postępowanie zgodne z ogólnymi zasadami leczenia sarkoidozy wydaje się najbardziej racjonalne [1]. Wytyczne nie uwzględniają zmęczenia jako wskazania do terapii systemowymi steroidami i lekami immu-

nosupresyjnymi.

W związku z wieloczynnikową etiologią i złożoną patogenezą zespołu zmęczenia dotychczas nie zaproponowano jednej optymalnej metody leczenia. Większość badań przeprowadzonych u chorych ze zmęczeniem w przebiegu różnych chorób przewlekłych dotyczyło leków neurostymulujących i terapii anty-TNF [41–44].

Metylfenidat (MPH, *methylphenidate*) jest przedstawicielem grupy leków neurostymulujących stosowanym w leczeniu deficytów uwagi, zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) i narkolepsji. Używa się go także jako leku wspomagającego w depresji [45, 46]. Inny neurostymulant, modafinil, jest inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy stosowanym w narkolepsji. Modafinil lub jego prawoskrętny izomer, armodafinil, stosowane są w leczeniu nadmiernej senności w przebiegu zespołu bezdechu sennego [47, 48] i w narkolepsji [49]. Leki te stosowano również w leczeniu zmęczenia związanego z depresją [50] i stwardnieniem rozsianym [51, 52].

Dostępne są wyniki zaledwie kilku badań oceniających wpływ farmakoterapii na zmęczenie w przebiegu sarkoidozy. Wagner i wsp. [53] leczyli 5 chorych na sarkoidozę ze współistniejącym przewlekłym zmęczeniem metylfenidatem w badaniu otwartym, potwierdzając jego skuteczność u 4 chorych. W innym badaniu stosowano deksmetylfenidat (d-MPH, *dexmethylphenidate*) w leczeniu zmęczenia w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu naprzemiennym (*cross-over*) z randomizacją. Do badania włączono 10 chorych na ciężką sarkoidozę, u których stosowano leczenie systemowe. Badany lek był dobrze tolerowany i u wszystkich chorych zmniejszył nasilenie zmęczenia [54]. Nie jest jasne, jaki mechanizm odpowiada za korzystne działanie leku. Nie można wykluczyć, że zależy od jego aktywności przeciwdepresyjnej.

Armodafinil był stosowany w jednym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu typu *cross-over* z randomizacją [55]. Autorzy włączyli 15 chorych ze zmęczeniem w przebiegu sarkoidozy, u których wykluczono zespół bezdechu sennego. Leczenie spowodowało istotne zmniejszenie nasilenia zmęczenia mierzonego za pomocą kwestionariuszy FAS i FACIT-F, nawet u chorych, u których nie stwierdzano nadmiernej senności w ciągu dnia.

Wszystkie te badania przeprowadzono w małych grupach, co stanowi ich oczywiste ograniczenie. Wyniki są jednak obiecujące i powinny być zachętą do planowania dużego wielośrodkowego



**Rycina 1.** Możliwe czynniki biorące udział w patogenezie zespołu zmęczenia w przebiegu sarkoidozy

badania klinicznego w celu potwierdzenia skuteczności leków neurostymulujących w leczeniu zmęczenia w przebiegu sarkoidozy.

Czynnik martwicy nowotworu alfa jest kluczową cytokiną w patogenezie zapalenia w przebiegu sarkoidozy, a leki anti-TNF stosuje się z powodzeniem w leczeniu odpornej i trudnej do leczenia sarkoidozy [56, 57]. Przewlekłe przetrwałe zapalenie może być jednym z istotnych czynników etiologicznych zespołu zmęczenia u chorych na sarkoidozę [58]. Dane na temat wpływu terapii anti-TNF na zmęczenie w przebiegu sarkoidozy są skąpe. Elfferich i wsp. [59] ocenili prospektywnie 343 chorych na sarkoidozę (w grupie badanej znajdowali się chorzy leczeni steroidami, metotreksatem lub anti-TNF). Stwierdzili, że zaburzenia poznawcze i zmęczenie stwierdzone w badaniu początkowym uległo poprawie po 6 miesiącach tylko u chorych leczonych anti-TNF.

Nie ulega wątpliwości, że leczenie zespołu zmęczenia w przebiegu sarkoidozy powinno mieć charakter interdyscyplinarny. Właściwe leczenie dostosowane do stanu klinicznego, fenotypu choroby i jej ciężkości powinno być zastosowane u wybranych chorych w celu złagodzenia objawów i prewencji progresji choroby. Równie ważne mogą być leczenie chorób współistniejących, psychoterapia, ćwiczenia fizyczne i rehabilitacja.

### Podsumowanie

Przewlekłe zmęczenie to częsty objaw zgłaszany przez chorych na sarkoidozę. Może on dotyczyć nawet 70% chorych. Ze względu na ciężkość i profil

dobowy objawów wyróżnia się kilka typów zmęczenia, od łagodnego o charakterze przerywanym po stałe całodobowe zmęczenie. Najbardziej intrygujące jest występowanie zespołu zmęczenia u chorych z cechami remisji choroby. Przewlekłe zmęczenie negatywnie wpływa na jakość życia, nasila depresję i lęk. Etiologia pozostaje nieznana, ale prawdopodobnie występuje częściej u chorych z przetrwałym zapaleniem systemowym, zmniejszoną siłą mięśniową, zmianami pozapłucnymi, leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi, z chorobami współistniejącymi i depresją. Leczenie nie jest znane, choć w małych badaniach klinicznych wykazano skuteczność neurostymulantów i leków anti-TNF. Psychoterapia i rehabilitacja mogą być pomocne, choć metody te nie były ocenione w badaniach klinicznych u chorych na sarkoidozę. Konieczne są dalsze, lepiej zaplanowane badania, obejmujące większe liczby chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M i wsp. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165.
- Wirnsberger RM, De Vries J, Wouters EFM, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands An epidemiological study. *Neth J Med* 1998; 53: 53–60.
- European Lung White Book 2015. <http://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>; 28.01.2016.
- Korenromp I, Van Den Bosch J, Grutters J, Vogels O, Heijnen C. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest* 2011; 140: 441–447.
- Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T, De Vries J. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest* 2006; 130: 989–94.
- Chang B, Steimel J, Moller DR i wsp. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 329–34.
- Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/cfs/case-definition/>; 28.01.2016.
- Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: A systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 107–128.
- Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 13: 713–714.
- de Kleijn WP, Drent M, Vermunt JK, Shigemitsu H, De Vries J. Types of fatigue in sarcoidosis patients. *J Psychosom Res* 2011; 71: 416–422.
- De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004; 9: 279–291.
- Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *J Psychosom Res* 2003; 54: 345–352.
- Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL, Van De Vijver EJR, Sijtsma K. Examination of the dimensionality of fatigue: The construction of the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Eur J Psychol Assess* 2004; 20: 39–48.

15. De Kleijn WPE, De Vries J, Wijnen PAHM, Drent M. Minimal (clinically) important differences for the Fatigue Assessment Scale in sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105: 1388–1395.
16. Fleischer M, Hinz A, Brähler E, Wirtz H, Bosse-Henck A. Factors associated with fatigue in sarcoidosis. *Respir Care* 2014; 59: 1086–1094.
17. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexmethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* 2008; 133: 1189–1195. doi: 10.1378/chest.07-2952.
18. De Boer S, Wilsher ML. Validation of the Sarcoidosis Health Questionnaire in a non-US population. *Respirology* 2012; 17: 519–524. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02134.x.
19. Zieleźnik K, Jastrzębski D, Ziara D. Fatigue in patients with inactive sarcoidosis does not correlate with lung ventilation ability or walking distance. Pilot Study. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 15–22. doi: 10.5603/PiAP.2015.0002.
20. Korenromp I, Grutters J, van den Bosch J, Zanen P, Kavelaars A, Heijnen C. Reduced Th2 cytokine production by sarcoidosis patients in clinical remission with chronic fatigue. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 1498–1502.
21. Korenromp IH, Grutters JC, van den Bosch JM, Heijnen CJ. Post-inflammatory fatigue in sarcoidosis: Personality profiles, psychological symptoms and stress hormones. *J Psychosom Res* 2012; 72: 97–102.
22. Baydur A, Alavy B, Nawathe A, Liu S, Louie S, Sharma O. Fatigue and plasma cytokine concentrations at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Clin Respir J* 2011; 5: 156–164.
23. Miller A, Brown LK, Sloane MF i wsp. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995; 107: 323–329.
24. Wirnsberger M, Drent M, Hekelaar N i wsp. Relationship between muscle function and quality of life in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1450–1455.
25. Spruit M, Thomeer M, Decramer M i wsp. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60: 32–38.
26. Marcellis R, Lenssen A, Kleynen S, De Vries J, Drent M. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 628–634.
27. Chang B, Steimel J, Moller DR i wsp. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 329–334.
28. Goracci A, Fagiolini A, Rottoli P i wsp. Quality of life, anxiety and depression in Sarcoidosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 441–445.
29. de Kleijn W, Drent M, De Vries J. Nature of fatigue moderates depressive symptoms and anxiety in sarcoidosis. *Brit J Health Psych* 2013; 18: 439–452.
30. Holas P, Krejtz I, Urbankowski T, Skowrya A, Ludwiniak A, Domagala-Kulawik J. Anxiety, its relation to symptoms severity and anxiety sensitivity in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 282–288.
31. de Kleijn W, De Vries J, Lower E, Elfferich M, Baughman R, Drent M. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 499–506.
32. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953–959.
33. Fleischer M, Hinz A, Brähler E, Wirtz H, Bosse-Henck A. Factors Associated With Fatigue in Sarcoidosis. *Respir Care* 2014; 59: 1086–1094.
34. Bosse-Henck A, Wirtz H, Hinz A. Subjective sleep quality in sarcoidosis. *Sleep Medicine* 2015; 16: 570–576.
35. Turner G, Lower E, Corser B, Gunther K, Baughman R. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 61–64.
36. Heij L, Dahan A, Hoitsma E. Sarcoidosis and pain caused by small-fiber neuropathy. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 256024. doi: 10.1155/2012/256024.
37. Goldstein DS, Robertson D, Esler M i wsp. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002; 137: 753–763.
38. 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: 73–77.
39. 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: 101–105.
40. Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 604–612.
41. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1098–1103.
42. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD006704. doi: 10.1002/14651858.CD006704.pub3.
43. Wallace AE, Kofoed LL, West AN. Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 929–931.
44. Homsy J, Nelson KA, Sarhill N i wsp. A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18:403–407.
45. Lavretsky H, Park S, Siddarth P, Kumar A, Reynolds III C. Methylphenidate enhanced antidepressant response to citalopram in the elderly: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 181–185.
46. Patkar AA, Masand PS, Pae CU i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 653–656.
47. Roth T, Rippon GA, Arora S. Armodafinil improves wakefulness and long-term episodic memory in nCPAP-adherent patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12: 53–62.
48. Hirshkowitz M, Black J, Wesnes K, Niebler G, Arora S, Roth T. Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Respir Med* 2007; 101: 616–627.
49. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R i wsp. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 761–774.
50. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1057–1064.
51. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249: 983–987.
52. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179–183.
53. Wagner MT, Marion SD, Judson MA. The effects of fatigue and treatment with methylphenidate on sustained attention in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 235.
54. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexmethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* 2008; 133: 1189–1195. doi: 10.1378/chest.07-2952.
55. Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, Baughman RP. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 159–169. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.016.
56. Baughman RP, Drent M, Kavuru M i wsp. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802.
57. Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 76–89.
58. Drent M, Wirnsberger R, Wouters E, Schols A, Van Dieijen-Visser M, De Vries J. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 13: 718–722.
59. Elfferich M, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen P, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Respiration* 2010; 80: 212–219.