

# ROZPRAWA NA STOPNIEN DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych w  
remisji sarkoidozy – patogeneza i czynniki  
predykcyjne

**Lek. Witold Górski**  
**Klinika Pneumonologii i Alergologii**  
**I Katedra Chorób Wewnętrznych**  
**Uniwersytet Medyczny w Łodzi**  
**Łódź 2020**  
**Promotor: Profesor UM w Łodzi Wojciech Piotrowski**

## Streszczenie

Przewlekłe zmęczenie jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów przez chorych na sarkoidozę. Występuje u 50-70% chorych w okresie aktywnym choroby, ale co ciekawe może występować również u pacjentów z cechami remisji klinicznej i radiologicznej. O ile zmęczenie w aktywnej fazie choroby nie jest objawem zaskakującym ze względu na toczące się aktywne zapalenie oraz możliwe zmiany narządowe, o tyle prezentowanie tego objawu przez pacjentów w remisji jest zastanawiające. Dotychczas nie udało się ustalić czynnika odpowiedzialnego za zmęczenie w sarkoidozie. Uznaje się, że etiologia jest wieloczynnikowa, związana nie tylko z przewlekłym ogólnoustrojowym zapaleniem, rozległością procesu chorobowego, ale również występowaniem chorób towarzyszących, lokalizacji i objawów pozapłucnych, przyjmowaniem leków czy uwarunkowań psychologicznych. W przypadku zespołu przewlekłego zmęczenia u chorych w remisji sarkoidozy etiopatogeneza może być odmienna a wiedza na ten temat jest jeszcze bardziej ograniczona.

### CELE PRACY:

1. Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a objawami depresji oraz wpływ zmęczenia na jakość życia u chorych na sarkoidozę ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji
2. Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a subklinicznym zapaleniem systemowym ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji
3. Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a cechami demograficznymi i parametrami czynności układu oddechowego u chorych na sarkoidozę ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji.

### MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowili pacjenci hospitalizowani w Klinice Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz zgłaszający się do przyszpitalnej Poradni Chorób Płuc.

Zbadano 71 chorych z aktywną postacią sarkoidozy jak i pacjentów w remisji choroby.

Pacjentów podzielono na 3 grupy:

1. Grupa 1 (grupa badana, PSFS – *post sarcoidosis fatigue syndrome*) – składająca się 22 pacjentów z wywiadem sarkoidozy, obecnie w pełnej remisji klinicznej i radiologicznej, z objawami zmęczenia, reprezentująca zespół przewlekłego zmęczenia (*post-sarcoidosis fatigue syndrome*). Skala FAS została użyta do wyodrębnienia tej grupy, a jako punkt odcięcia przyjęto wartość  $\geq 22$  punkty.
2. Grupa 2 (grupa kontrolna 1, S-A – *sarcoidosis - active*) 26 pacjentów z aktywną postacią sarkoidozy. Zespół Löfgrena stwierdzono u 15 chorych.

3. Grupa 3 (grupa kontrolna 2, S-R, *sarcoidosis - remission*) – składająca się z 23 pacjentów z wywiadem sarkoidozy, obecnie w pełnej remisji klinicznej jak i radiologicznej, bez objawów zmęczenia. Brak objawów klinicznie istotnego zmęczenia określono jako  $\leq 21$  punktów w skali FAS.

Każdy z pacjentów wypełniał kwestionariusze oceniające zmęczenie - kwestionariusz FAS (*Fatigue Assesment Scale*), objawy depresji - kwestionariusz Becka - (BDI - *Beck Depression Inventory*), kwestionariusz zdrowia pacjenta 9 (PHQ-9) i jakość życia - kwestionariusz SHQ (*Sarcoidosis Health Questionnaire*).

Nasilenie zapalenia systemowego oceniono badając stężenia hsCRP, IL-6, TNF-alfa, natomiast stres oksydacyjny oceniono oznaczając stężenie 8-izoprostanu w surowicy oraz aktywność antyoksydacyjną surowicy. Do badań wykorzystano technikę ELISA lub EIA.

U każdego chorego wykonano pełną ocenę kliniczną i radiologiczną oraz czynnościową (badanie spirometryczne oraz dyfuzja dla CO -  $T_{L,CO}$ ).

## WYNIKI

### **Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a objawami depresji oraz wpływu zmęczenia na jakość życia pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji:**

Całkowity wynik FAS korelował znacząco i pozytywnie z wynikami BDI i PHQ-9 (nasilenie objawów depresji). Zarówno FAS w skali zmęczenia fizycznego (FAS-P) jak i FAS w skali zmęczenia psychicznego (FAS-M) korelował z wynikiem BDI i PHQ-9. W podgrupie pacjentów z PSFS stwierdzono pozytywne i statystycznie istotne korelacje między wynikiem FAS a BDI i PHQ-9 (odpowiednio  $r = 0,448$  i  $0,693$ ,  $p < 0,05$ ), z wyjątkiem korelacji między BDI a FAS-M ( $r = 0,407$ ,  $p = 0,06$ ). Podobnie w podgrupie S-A, FAS-M i całkowity wynik FAS korelował dodatnio i znamienne statystycznie z BDI i PHQ-9 (odpowiednio  $r = 0,456$  i  $0,748$ ,  $p < 0,05$ ).

W podgrupie PSFS można wyróżnić następujące trendy, odróżniające tę grupę od pozostałych: współczynniki korelacji między PHQ-9 i FAS-P są wyższe w grupie PSFS niż w grupie S-A ( $r = 0,673$  vs  $r = 0,456$ , odpowiednio,  $p = 0,30$ ). FAS-M koreluje z BDI i PHQ-9 słabiej w grupie PSFS niż w grupie S-A (BDI:  $r = 0,407$  vs  $0,658$ ,  $p = 0,25$ ; PHQ-9:  $r = 0,464$  vs  $0,749$ ,  $p = 0,13$ ).

Jakość życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SHQ była niższa w grupie PSFS i w aktywnej sarkoidozie (S-A) w porównaniu z grupą sarkoidozy w remisji bez zmęczenia (S-R). Różnice stwierdzono w zakresie całkowitej punktacji, jak i w poszczególnych domenach ( $p \leq 0,001$ ). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupą PSFS i S-A.

### **Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a subklinicznym zapaleniem systemowym w przebiegu sarkoidozy w remisji.**

W zakresie parametrów stanu zapalnego, stwierdzono istotnie wyższe stężenie hsCRP w grupie pacjentów prezentujących objawy subiektywnego zmęczenia w porównaniu do pacjentów niezgłaszających zmęczenia ( $7893.49$  ng/ml vs  $4582.52$  ng/ml,  $p = 0,02$ ). Ponadto u chorych zgłaszających subiektywne zmęczenie stwierdzono wyższe stężenie 8-izoprostanu

(422.84 ng/ml vs 409.25 ng/ml,  $p = 0,047$ ). Natomiast, porównanie grupy z dodatnim wynikiem FAS ( $\geq 22$ ) z grupą z wynikiem ujemnym ( $< 22$ ) nie potwierdziło tych różnic. Stężenie IL-6 w grupie z wynikiem FAS  $\geq 22$  było istotnie wyższe w porównaniu z wynikiem grupy FAS  $< 22$  (8.07 ng/ml do 6.64 ng/ml,  $p = 0,007$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy innymi cytokinami prozapalnymi.

Stężenie IL-6 korelowało dodatnio z wynikiem FAS ( $r=0,33$ ;  $p = 0,008$ ) oraz BDI ( $r=0,33$ ;  $p = 0,007$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji ze stężeniem innych cytokin prozapalnych. W grupie pacjentów PSFS oraz S-A stwierdzono istotne statystycznie różnice stężenia hsCRP w porównaniu do pacjentów w grupie S-R (odpowiednio 7549.79 ng/ml oraz 7813.29 ng/ml vs 4313.29 ng/ml,  $p = 0,0045$ ).

### **Ocena związku pomiędzy zmęczeniem w remisji sarkoidozy a cechami demograficznymi i parametrami czynności układu oddechowego.**

U pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia w remisji sarkoidozy (PSFS) oraz u chorych z aktywną postacią choroby (S-A) stwierdzono istotnie niższe wartości FEV<sub>1</sub> w stosunku do pacjentów z remisją sarkoidozy bez zmęczenia (S-R), a wartość FVC % była istotnie niższa w aktywnej postaci choroby w porównaniu do pozostałych grup. Ponadto stwierdzono słabą, ale statystycznie istotną ujemną korelację między wynikiem FAS-M i FEV<sub>1</sub>.

Nie znaleziono innych istotnych statystycznie korelacji między wynikami FAS a wybranymi parametrami funkcji płuc (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/ FVC lub DLCO). Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy wynikami parametrów czynnościowych i jakością życia ocenianą kwestionariuszem SHQ.

Całkowity wynik FAS oraz FAS-M był pozytywnie powiązany z wiekiem korelował znacząco i pozytywnie z wiekiem.

### **WNIOSKI**

1. Objawy depresji są silnie powiązane z nasileniem zmęczenia u pacjentów w remisji sarkoidozy. Zmęczenie obniża jakość życia.
2. U pacjentów w remisji toczące się subkliniczne zapalenie może być jednym z czynników odpowiedzialnych za objawy przewlekłego zmęczenia.
3. Zaburzenia czynności płuc nie są powiązane z objawami zmęczenia u pacjentów w remisji sarkoidozy.

## Abstract

Chronic fatigue is one of the most commonly reported symptoms by patients with sarcoidosis. It occurs in 50-70% of patients during the active period of the disease, but interestingly it can also occur in patients with features of clinical and radiological remission. While fatigue in the active phase of the disease is not a surprising symptom due to ongoing active inflammation and possible organ involvement, the presentation of this symptom by patients in remission is puzzling. So far, the factor responsible for fatigue in sarcoidosis has not been established. It is recognized that the etiology is multifactorial, associated not only with chronic systemic inflammation, the extent of the disease process, but also with the occurrence of accompanying diseases, extrapulmonary locations and symptoms, medications used or psychological factors. In the case of post-sarcoidosis fatigue syndrome (in patients with remission), the etiopathogenesis may be different and knowledge on this subject is even more limited.

## AIMS

The main aims were the following:

1. Assessment of the relationship between fatigue and depression symptoms, and the influence of fatigue on the quality of life in patients with post-sarcoidosis fatigue syndrome
2. Assessment of the relationship between fatigue and subclinical systemic inflammation in post-sarcoidosis fatigue syndrome
3. Assessment of the relationship between fatigue in patients with post-sarcoidosis fatigue syndrome and demographic characteristics and functional respiratory parameters.

## MATERIAL AND METHODS

The research material consisted of patients hospitalized in the Department of Pneumology of the Medical University of Lodz and reporting to the hospital Lung Disease Out-patient Clinic. 71 patients with active sarcoidosis and patients in remission were examined.

Patients were divided into 3 groups:

1. Group 1 (study group, PSFS – post-sarcoidosis fatigue syndrome) - consisting of 22 patients with a history of sarcoidosis, currently in full clinical and radiological remission, with signs of fatigue, representing chronic fatigue

syndrome. The FAS scale was used to extract this group, and a cut-off value of  $\geq 22$  points was used.

2. Group 2 (control group 1, S-A - sarcoidosis - active) 26 patients with active sarcoidosis. Löfgren's syndrome was found in 15 patients.
3. Group 3 (control group 2, S-R, sarcoidosis - remission) - consisting of 23 patients with a history of sarcoidosis, currently in full clinical and radiological remission, without symptoms of fatigue. The absence of symptoms of clinically significant fatigue was defined as  $\leq 21$  points on the FAS scale.

Each patient completed questionnaires assessing fatigue - FAS Questionnaire (Fatigue Assessment Scale), depression symptoms - Beck Questionnaire (BDI - Beck Depression Inventory) and Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9), and quality of life - SHQ Questionnaire (Sarcoidosis Health Questionnaire).

The severity of systemic inflammation was assessed by examining the levels of hsCRP, IL-6, TNF-alpha, while oxidative stress was measured by serum 8-isoprostane concentration and serum antioxidant activity. To the above ELISA or EIA techniques were used in the tests.

Each patient underwent a full clinical, radiological and functional assessment (spirometry test and diffusion capacity for CO -  $T_{L,CO}$ ).

## RESULTS

### **Assessment of the relationship between fatigue and symptoms of depression in patients with post-sarcoidosis fatigue syndrome:**

The total FAS score correlated significantly and positively with age, BDI score and PHQ-9 score. FAS on the physical fatigue scale correlated with BDI and PHQ-9, while FAS on the mental fatigue scale was positively associated with age and BDI and PHQ-9 results. In the subgroup of patients with PSFS, positive and statistically significant correlations were found between the FAS and BDI scores, and PHQ-9 ( $r = 0.448$  to  $0.693$ ,  $p < 0.05$ ), except for the correlation between BDI and FAS-M ( $r = 0.407$ ,  $p = 0.06$ ). Similarly, in the SA subgroup, FAS-M and total FAS positively and statistically significantly correlated with BDI and PHQ-9 ( $r = 0.456$  and  $0.748$ , respectively;  $p < 0.05$ ). The correlation between FAS-P and BDI was not statistically significant ( $r = 0.366$ ,  $p = 0.07$ ).

In the PSFS subgroup, the following trends can be pointed out, distinguishing this group from the others: the correlation coefficients between PHQ-9 and FAS-P are higher in the PSFS group than in the SA group ( $r = 0.673$  vs  $r = 0.456$ , respectively,  $p = 0.30$ ). FAS-M correlates with BDI and PHQ-9 weaker in the PSFS group than in the S-A group (BDI:  $r = 0.407$  vs  $0.658$ ,  $p = 0.25$ ; PHQ-9:  $r = 0.464$  vs  $0.749$ ,  $p = 0.13$ ). Correlations between FAS and all its dimensions and symptoms of depression in the group of patients with S-R are weak and not statistically significant.

The quality of life measured using the SHQ questionnaire was lower in the PSFS group and in active sarcoidosis (S-A) compared to the sarcoidosis group in remission without fatigue (S-R). Differences were found in the total score as well as in individual domains ( $p \leq 0.001$ ). There were no significant differences between the PSFS and S-A groups.

### **Assessment of the relationship between fatigue and subclinical systemic inflammation in post-sarcoidosis fatigue syndrome.**

In terms of inflammatory parameters, a significantly higher hsCRP concentration was found in the group of patients presenting symptoms of subjective fatigue compared to patients reporting no fatigue (7893.49 ng/ml to 4582.52 ng/ml,  $p = 0.02$ ). In addition, patients reporting subjective fatigue had a higher concentration of 8-isoprostane (422.84 ng/ml vs 409.25 ng/ml,  $p = 0.047$ ). However, comparing the FAS positive group ( $\geq 22$ ) with the negative group ( $< 22$ ) did not confirm these differences. IL-6 concentration in the group with FAS score  $\geq 22$  was significantly higher compared to the FAS group score  $< 22$  (8.07 ng/ml to 6.64 ng/ml,  $p = 0.007$ ). There were no statistically significant differences between other proinflammatory cytokines.

Studying the correlation of inflammatory parameters with questionnaires, I found that IL-6 concentration was positively correlated with FAS ( $r = 0.33$ ;  $p = 0.008$ ) and BDI ( $r = 0.33$ ;  $p = 0.007$ ). There were no statistically significant correlations with other proinflammatory cytokines.

### **Assessment of the relationship between fatigue in post-sarcoidosis fatigue syndrome and functional respiratory parameters.**

Patients with post-sarcoidosis fatigue syndrome (PSFS) and patients with active disease (S-A) had significantly lower FEV<sub>1</sub> values compared to patients with sarcoidosis remission without fatigue sarcoidosis (S-R), and FVC% was significantly lower in the active disease compared to other groups. There were no statistically significant differences between SHQ and lung function parameters (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub> / FVC or DLCO). In addition, a weak but statistically significant negative correlation was found between the FAS-M and FEV<sub>1</sub> results.

No other statistically significant correlation was found between FAS results and selected lung function parameters (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub> / FVC or DLCO).

The total FAS score correlated significantly and positively with age.

## CONCLUSIONS

1. Depression symptoms are strongly associated with increased fatigue in post-sarcoidosis fatigue syndrome. Fatigue has strong impact on the quality of life.
2. In patients in remission, ongoing subclinical inflammation may be one of the factors responsible for the symptoms of chronic fatigue.
3. Lung dysfunction is not associated with signs of fatigue in patients in remission sarcoidosis.