



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

**Ruolo del catastrofismo sui livelli di  
severità della malattia e sull'abilità  
lavorativa nei pazienti affetti da  
fibromialgia**

Relatore: Chiar.mo

**Prof. Fausto Salaffi**

Tesi di Laurea di:

**Claudia Mariani**

A.A. 2021/2022

# Indice

<b>1. FIBROMIALGIA</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Definizione</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologia</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. Eziopatogenesi</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3.1. Ruolo del sistema neuroendocrino</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3.2. Ruolo della neuroinfiammazione</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3.3. Ruolo dei fattori genetici</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3.4. Fattori scatenanti</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4. Quadro clinico</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4.1. Dolore cronico diffuso.</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4.2. Rigidità</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4.3. Affaticamento ed astenia.</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4.4. Cefalea/emicrania</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4.5. Disturbi neurocognitivi</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4.6. Disturbi neuroviscerali.</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4.7. Disturbi dell'umore.</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4.8. Disturbi del sonno</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4.9. Altri sintomi.</b> .....	<b>14</b>
<b>1.5. Criteri classificativi</b> .....	<b>15</b>
<b>1.6. Terapia</b> .....	<b>22</b>
<b>1.7. Registro italiano della fibromialgia</b> .....	<b>25</b>
<b>2. SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1. Percezione del dolore: fisiologia</b> .....	<b>28</b>
<b>2.2. Meccanismi neurofisiologici alla base della sensibilizzazione centrale</b> .....	<b>29</b>
<b>2.3. Dolore nociplastico e dolore neuropatico</b> .....	<b>34</b>
<b>2.4. Criteri diagnostici della sensibilizzazione centrale</b> .....	<b>40</b>
<b>2.5. Caratterizzazione neurofisiologica della fibromialgia: ruolo del Neuroimaging</b> .....	<b>45</b>
<b>2.6. Conclusioni</b> .....	<b>49</b>
<b>3. CATASTROFISMO</b> .....	<b>50</b>
<b>3.1. Il ruolo della catastrofizzazione del dolore nella percezione del dolore</b> .....	<b>50</b>
<b>3.2. Elementi fisiopatologici del catastrofismo</b> .....	<b>53</b>

3.3. Strumenti di valutazione del catastrofismo.....	56
3.3.1. The Coping Strategies Questionnaire (CSQ).....	56
3.3.2. The Pain Catastrophizing Scale (PCS).....	56
3.4. Conclusioni.....	58
4. STUDIO.....	60
4.1. Introduzione.....	60
4.2. Metodi.....	61
4.2.1. Pazienti.....	61
4.2.2. Questionari.....	62
4.2.3. Analisi Statistica.....	63
4.3. Risultati.....	64
4.4. Discussione.....	67
4.5. Limiti dello studio.....	70
BIBLIOGRAFIA.....	71

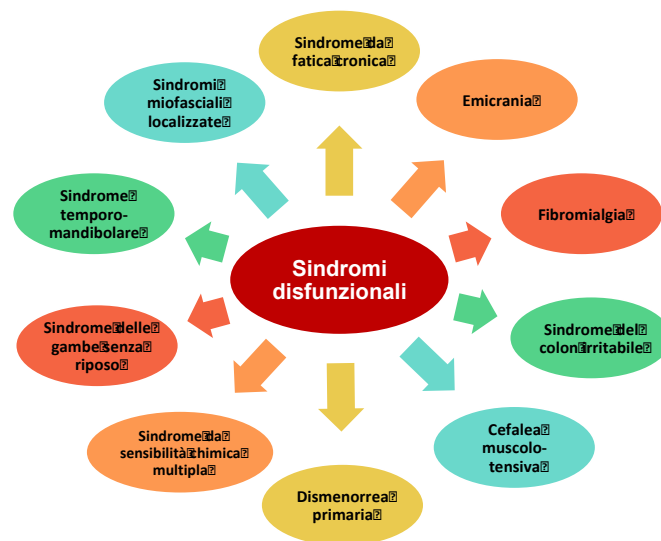
# 1. FIBROMIALGIA

## 1.1. Definizione

La fibromialgia (FM) è definita come “una sindrome da sensibilizzazione centrale caratterizzata dalla disfunzione dei neurocircuiti preposti alla percezione, trasmissione e processazione delle afferenze nocicettive, con prevalente estrinsecazione del dolore a livello dell’apparato muscoloscheletrico”.

Oltre al dolore possono essere presenti molteplici sintomi di accompagnamento, comuni ad altre sindromi algo-disfunzionali (1).

Tale sovrapposizione di segni e sintomi clinici con altre sindromi, quali il colon irritabile, disturbi somatoformi, la cefalea muscolo-tensiva, la dismenorrea primaria, la sindrome da fatica cronica, la sindrome del colon irritabile, le algie faciali atipiche ecc.. rendono, talvolta, difficile classificarla come un’entità clinica a sé stante. Sembra, tuttavia, corretto includere la FM nell’ambito delle “sindromi da sensibilizzazione centrale” (Figura 1) facendo riferimento, con questa definizione, al principale meccanismo patogenetico (alterazione del sistema nocicettivo) identificato come causa principale della sintomatologia, scheletrica ed extra-scheletrica.



*Figura 1. Principali sindromi da sensibilizzazione centrale*

## **1.2. Epidemiologia**

La fibromialgia rappresenta la 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> malattia reumatica per frequenza e il 12-20% delle diagnosi formulate in ambito ambulatoriali. Nonostante in letteratura vi siano numerosi studi difficilmente confrontabili per difformità dei criteri classificativi, per le differenti procedure diagnostiche adottate e delle coorti esaminate, la prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale è stimabile in una media intorno al 5%. La prevalenza varia nei maschi tra lo 0,1% ed il 3,9%. Nelle donne la prevalenza è tra il 2,5% ed il 10,5% e cresce con l'aumentare dell'età, fino ai 79 anni.

Nel 2005 in Italia Salaffi et al. hanno condotto lo studio MAPPING (2) al fine di raccogliere dati sulla prevalenza delle malattie muscoloscheletriche su un campione della popolazione italiana composto da 2.155 pazienti selezionati dai Medici di Medicina Generale, avvalendosi dei criteri di classificazione dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990. La prevalenza riscontrata è stata pari al 2,22%, che individuerrebbe nel nostro Paese, tenuto conto del dato ISTAT sulla popolazione residente in Italia, 1.346.700 pazienti affetti da FM.

## **1.3. Eziopatogenesi**

### **1.3.1. Ruolo del sistema neuroendocrino**

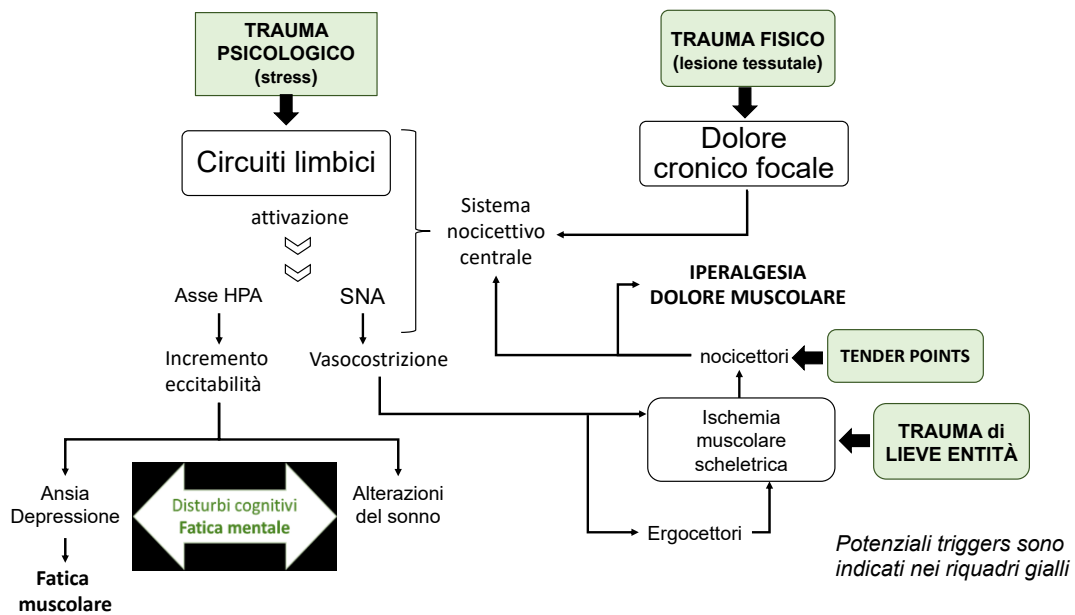
L'eziologia della fibromialgia non è nota, ma si ritiene che alterazioni a carico di numerosi neurotrasmettitori e del sistema neuro-endocrino abbiano un ruolo preminente nell'insorgenza della malattia. Si suppone che vi sia una riduzione dei livelli di amine biogene, un'aumentata concentrazione di neurotrasmettitori eccitatori (tra cui la sostanza P) ed una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (3).

L'interazione tra un'aberrazione dei meccanismi fisiologici alla base della nocicezione e molteplici fattori psicologici (ad esempio lo stress) ed ambientali è riconducibile all'insorgenza e la cronicizzazione della malattia (Figura 2) (4).

Uno dei meccanismi più frequentemente riscontrato è una riduzione della capacità di modulazione del dolore attraverso le vie discendenti. In particolare sembra compromessa l'attività serotoninergica-noradrenergica, ipotesi supportata dai benefici terapeutici apportati dai farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). La sensibilizzazione neuronale in diverse aree del sistema nervoso centrale (SNA) rappresenta l'ipotesi patogenetica maggiormente accreditata.

Il Corticotropin Release Hormon (CRH) amplifica a livello neuromonale il disagio da stress. Tale neuro-ormone agisce attraverso un meccanismo definito "braccio corto" sul centralino (locus coeruleus) del sistema nervoso vegetativo che, a sua volta, condiziona il funzionamento degli organi e/o dei sistemi (sistema gastro-enterico, cardio-vascolare, ecc.) da esso dipendenti attraverso

i suoi due rami: parasimpatico e simpatico. Lo stesso CRH amplifica anche l'allerta neuro-ormonale ("braccio lungo") nell'ipofisi, provocando il rilascio in circolo dell'ormone adrenocorticotropo (Adreno-Cortico Tropic Hormone - ACTH), che a sua volta incrementa la liberazione dalle ghiandole surrenali dell'adrenalina e del cortisolo (3). Quest'attivazione dei sistemi dello stress mette in azione il sistema di percezione del dolore, situato nel sistema limbico, riducendo la via discendente inibitoria del dolore. In tale azione sono coinvolte sostanze quali la serotonina, la norepinefrina, le  $\beta$ -endorfine e la sostanza P, la somatostatina C (5).



**Figura 2.** Modello ciclico dei processi fisiopatologici associati alla FM (modificato da: Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1059-71).

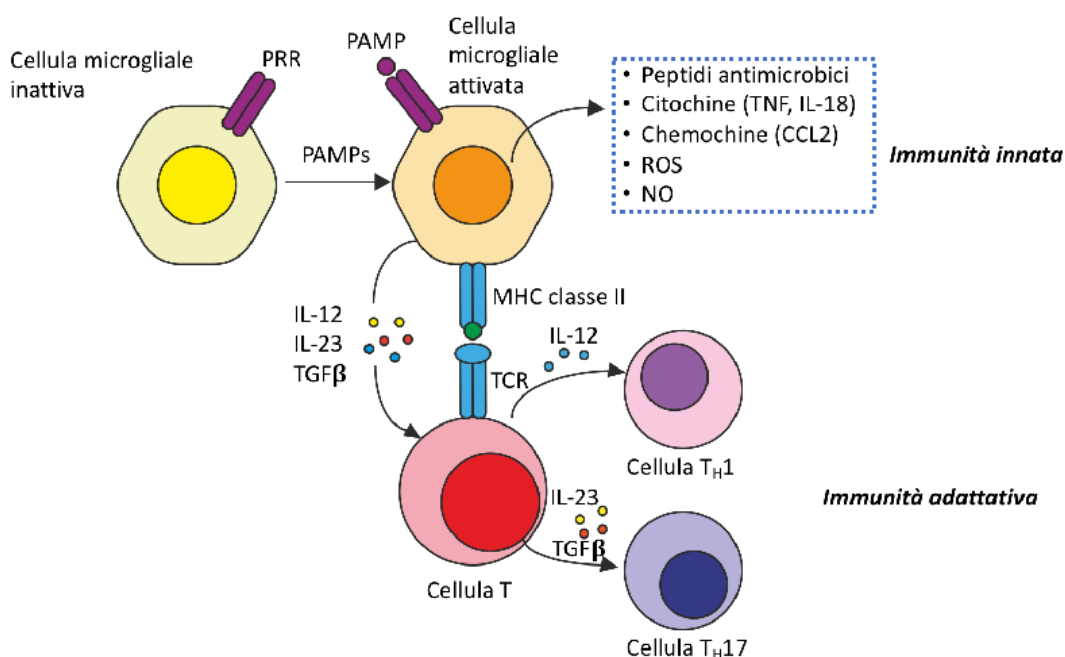
### 1.3.2. Ruolo della neuroinfiammazione

La neuroinfiammazione sembra giocare un ruolo chiave nello sviluppo del dolore cronico. La così detta "attivazione gliale" sembra essere alla base della genesi e della modulazione del dolore cronico in corso di fibromialgia. Tale attivazione (6) delle cellule di Schwann nel nervo, delle cellule gliali satelliti nei gangli e nella microglia, ed astrociti ed oligodendrociti nel midollo spinale e nel cervello è sostenuta da citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-18) e chemochine. Anche gli oppioidi partecipano all'attivazione gliale, ma non tramite i relativi recettori, ma attraverso l'attivazione del "Toll-like receptor 4" o TLR-4, recentemente scoperto sulle cellule macrofagiche e della microglia, come elemento concorrente al dolore cronico (7). Per esempio, si è visto che il TLR4, espresso nel midollo spinale, media la transizione dell'ipersensibilità meccanica da acuta a persistente dopo la risoluzione dell'infiammazione in un

modello di artrite nei roditori. Il tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) è una delle citochine infiammatorie più studiate e più potenti ed è stato mostrato che è espressa da microglia, astrociti e neuroni sensitivi primari. Tuttavia, PCR-analisi di singole cellule rivela che nonostante la maggioranza della microglia (90%) ed alcuni astrociti (40%) esprimano TNF- $\alpha$ , i neuroni del midollo spinale non lo fanno, suggerendo che la microglia è la sorgente maggiore di TNF- $\alpha$  nel midollo spinale. E' interessante notare la scoperta che la neutralizzazione del TNF- $\alpha$  inibisce il dolore cronico in pazienti con artrite reumatoide molto più velocemente di quanto non migliori i segni d'infiammazione come la riduzione della tumefazione articolare, probabilmente attraverso l'inibizione della neurotrasmissione nocicettiva mediata dal TNF- $\alpha$  (plasticità sinaptica) nelle corna dorsali del midollo spinale prima del miglioramento dell'infiammazione. L'interleuchina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), un'altra citochina infiammatoria cruciale, è espressa sia dalla microglia che dagli astrociti nel midollo spinale, mentre l'IL-18 – che è strettamente correlata all'IL-1 $\beta$  – è indotta nella microglia dopo danno ai nervi ed esposizione cronica agli oppioidi. Le chemochine come CCL2, CCR2, CXCL1 e CCL7 sono prodotte dagli astrociti del midollo spinale e facilitano il dolore neuropatico. In particolare CCL2 e CCR2 sono coinvolti nelle interazioni di segnale tra i neuroni sensitivi primari e la microglia del midollo spinale nel dolore neuropatico. Il CCR2 è probabilmente il recettore delle chemochine maggiormente studiato nella ricerca sul dolore. Il basic fibroblast growth factor (bFGF) è indotto negli astrociti del midollo spinale per sostenere il dolore neuropatico. Inoltre, le cellule gliali producono citochine antinfiammatorie come IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  ed IFN- $\alpha$  che antagonizzano il dolore, ma la localizzazione cellulare di queste citochine antinfiammatorie non è ben caratterizzata.

E' stato, inoltre, evidenziato come i livelli di glutammato risultino aumentati nel liquido cerebrospinale e alla risonanza magnetica spettroscopica cerebrale dei pazienti con FM, mentre i livelli di acido gamma aminobutirrico (GABA) siano diminuiti (8). L'azione della corteccia anteriore del cingolo sulla modulazione del dolore non è ancora del tutto chiarita, ma si suppone che il rilascio di neuro-trasmettitori inibitori come GABA e gli oppioidi, riduca l'eccitabilità dei neuroni di questa regione, i quali sono responsabili della modulazione discendente del dolore, agendo sui neuroni del midollo rostrale ventro-mediale (9). E' anche coinvolto il meccanismo della sommazione temporale del dolore (o "windup"), sostenuto dalla ripetitiva stimolazione delle fibre nocicettive (10). Vari studi che hanno impiegato la Tomoscintigrafia cerebrale perfusionale (SPECT) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno evidenziato anomalie perfusionali rispetto ai controlli, con un'attività elevata nella corteccia somato-sensoriale e ridotta nella corteccia frontale, nel cingolo, nella corteccia temporale e cerebellare (11). Le ipotesi finora descritte suggeriscono che vi sarebbe anche un'alterazione dei pathways del dolore nel SNC, mentre secondo altri studi la fibromialgia sarebbe sostenuta da un'infiammazione delle piccole

fibre periferiche (12). L'iperattività dei neuroni sensitivi primari aumenterà il rilascio di neurotrasmettitori (per es., glutammato) e neuromodulatori come sostanza P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) e brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dai terminali centrali di afferenti primari nel midollo spinale e nel nucleo trigeminale, che causano iperattività di neuroni nocicettivi postsinaptici, cioè sensibilizzazione centrale. La sensibilizzazione centrale è responsabile del dolore secondario al di fuori del sito iniziale di danno. L'attivazione dei recettori NMDA e di mitogen activated protein-kinase ha un ruolo importante nella sensibilizzazione centrale e nell'ipersensibilità al dolore.



**Figura 3:** La neuroinfiammazione nel midollo spinale guida il dolore cronico attraverso interazioni neurono-gliali e sensibilizzazione centrale. La neuroinfiammazione è caratterizzata dall'attivazione della microglia e degli astrociti, da infiltrazione di cellule immuni nel SNP e nel SNC (per es., nel midollo spinale), e dalla produzione di mediatori gliali ed infiammatori come le citochine e le chemochine proinfiammatorie, radicali liberi dell'ossigeno (ROS), fattori di crescita e gliotrasmettitori (glutammato ed ATP). Questi mediatori gliali possono modulare potentemente la trasmissione sinaptica eccitatoria ed inibitoria, determinando una sensibilizzazione centrale e stati aumentati di dolore cronico. I mediatori gliali possono ulteriormente agire sulla glia e sulle cellule immuni per facilitare la neuroinfiammazione attraverso vie autocrine e paracrine.

### 1.3.3. Ruolo dei fattori genetici

La documentata predisposizione familiare alla fibromialgia ha indotto a ricercare la presenza di geni specifici potenzialmente associati ad un maggior rischio di svilupparla. Alcuni studi hanno evidenziato una maggiore frequenza di alcune alterazioni genetiche nella fibromialgia, come il



polimorfismo del recettore della serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, il fenotipo T/T, il trasportatore di serotonina, il recettore della dopamina 4 ed i polimorfismi COMT (Catecolamina O-Metil-Transferasi) (13). Il gene COMT codifica un enzima che metabolizza le catecolammine (noradrenalina e dopamina) ed influenza numerose modalità di percezione e sensibilità di dolore. Ulteriori studi hanno identificato altri bersagli quali la regione del cromosoma 17p11.2-q11.2 o significative differenze nelle frequenze alleliche in tre geni: GABRB3 (rs4906906902,  $p = 3.65 \times 10^{-6}$ ), TAAR1 (rs8192619191919,  $p = 1.11 \times 10^{-5}$ ) e GBP1 (rs7911,  $p = 1.06 \times 10^{-4}$ ). Vi sono anche prove emergenti di polimorfismi genetici funzionali che influenzano la gravità del dolore in FM (14).

#### 1.3.4. Fattori scatenanti

Sebbene l'eziologia della fibromialgia non sia ancora del tutto nota, si ritiene che alla sua origine concorrano fattori esterni scatenanti, quali lo stress, altre malattie concomitanti ed una varietà di condizioni dolorose croniche diverse (15). Fra i possibili fattori scatenanti la fibromialgia si possono includere:

- **Stressors prenatali, nell'infanzia e nell'adolescenza.** Un alterato sviluppo dell'asse HPA nel feto può essere la conseguenza dell'assunzione materna di cortisone, deficit nutrizionali o l'esposizione a traumi psicofisici nel corso della gravidanza. Il basso peso alla nascita è correlato, sia con l'iperattività dell'asse HPA nel maschio, sia con l'ipertono simpatico nella femmina. Esperienze traumatiche precoci (abusi, abbandono, gravi malattie nell'infanzia) determinano una maggiore frequenza di alcune condizioni morbose, quali la depressione maggiore e la fibromialgia nell'età adulta. È probabile che la reazione allo stress indotta da questi eventi traumatici, verificatisi in un periodo critico per lo sviluppo di neurocircuiti specifici, induca alterazioni persistenti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (Figura 2).
- **Disturbo post-traumatico da stress.** Esperienze traumatiche ambientali particolarmente intense, come attacchi terroristici o disastri naturali (16) o la sommazione di più eventi hanno provocato un incremento nella popolazione di disturbi post-traumatici da stress e l'aggravamento dei sintomi della fibromialgia. Il modo in cui il soggetto affronta e supera l'evento esterno assume un ruolo fondamentale. Infatti, possono spesso concomitare turbe del carattere o psico-patologie (disturbo d'ansia o depressione, disturbo di panico e fobie, ecc.) che generano difficoltà di "*problem solving*" anche nei confronti di semplici e quotidiani problemi (17). Il fenomeno diviene stress "dannoso" perché il soggetto sopravvaluta l'evento, sottostimando, nel contempo, le proprie capacità di adattamento; ciò

crea una condizione di allarme nell'organismo e una sensazione di precarietà e di diminuito benessere.

- **Disturbi del sonno.** Indagini elettroencefalografiche, hanno documentato la spontanea comparsa di onde alfa, cioè di onde associate alla reazione di risveglio, entro il ritmo ad onde lente delta che caratterizza il sonno profondo (fase non-REM). Tali alterazioni potrebbero, tuttavia, rappresentare, non la causa della fibromialgia, bensì la conseguenza di alterazioni neuro-endocrine ed immunologiche indotte da infezioni batteriche o virali, da traumi fisici o psichici o, più in generale, dalla reazione cronica da stress.
- **Disturbi psicologici.** La depressione e l'ansia sono un denominatore comune delle condizioni dolorose croniche, specie della fibromialgia (17). Il rapporto tra dolore e depressione sembra essere bidirezionale, anche se un nesso di causalità tra sindromi depressivi e l'insorgenza della malattia non è mai stato provato. In particolare, tra i pazienti con fibromialgia è frequente la comorbidità con le crisi di panico e con il disturbo fobico-ossessivo.
- **Alterazioni ormonali.** La constatazione che la fibromialgia è più frequente nel sesso femminile ha fatto ipotizzare un ruolo patogenetico degli ormoni sessuali. La reattività dell'HPA e del sistema nervoso autonomo, rispetto all'uomo, è minore nella donna dalla pubertà alla menopausa, mentre tende ad aumentare dopo la menopausa per il venir meno della stimolazione ormonale (3). La condizione estrogenica, quindi, non interverrebbe in modo diretto sull'insorgenza del dolore cronico muscoloscheletrico, quanto sulla reattività di entrambi gli effettori del sistema di reazione allo stress a stimoli traumatici esterni.
- **Ipersensibilità a sostanze chimiche multiple.** Una particolare sensibilità a molteplici sostanze chimiche presenti nell'ambiente sarebbe alla base della sindrome da Sensibilità Chimica Multipla (*Multiple Chemical Sensitivity - MCS*). Si tratta di una patologia immuno-neurotossica strettamente connessa all'inquinamento ambientale che può condurre allo sviluppo di una condizione clinica strettamente embricata con i meccanismi algodisfunzionali centrali che può comportare svariati sintomi respiratori, gastrointestinali, endocrini, ginecologici, neurologici ed anche psichici.
- **Infezioni.** Le osservazioni cliniche circa l'insorgenza della fibromialgia a seguito di malattie febbrili in una quota di pazienti, ha indotto a ricercare il possibile ruolo di uno o più agenti infettivi nell'eziopatogenesi della malattia. Infezioni con virus dell'epatite C (HCV), virus di Epstein-Barr o parvovirus, brucellosi e malattia di Lyme sono spesso indicate come le infezioni con decorso prolungato che fungono da innesco. Sebbene un rapporto di causalità diretta tra malattie infettive e fibromialgia non sia mai stato

dimostrato, sembra tuttavia plausibile che le infezioni possano agire da agente scatenante. L'insorgenza della fibromialgia è stata anche messa in rapporto con molteplici vaccinazioni per malattie infettive, sia virali che batteriche. È probabile, quindi, che l'ipotetico agente infettivo, naturale o attenuato, agisca indirettamente stimolando la secrezione di citochine che, a loro volta, interverrebbero nelle molteplici funzioni fisiologiche che sono state trovate alterate nei pazienti con fibromialgia.

- **Dolore cronico.** Il rischio di sviluppare la fibromialgia sembra essere aumentato nei pazienti affetti da condizioni dolorose croniche di altra natura (18); oltre l'80% dei pazienti, infatti, riferisce di aver sofferto di condizioni dolorose croniche localizzate prima della generalizzazione del dolore. Gli input nocicettivi persistenti (fenomeno del *windup* del secondo dolore), quindi, potrebbero indurre in soggetti predisposti la generalizzazione del dolore e l'insorgenza della fibromialgia. La fibromialgia concomitante ad altre malattie reumatologiche è più comune della forma primitiva ed in particolare risulta associata più comunemente al lupus eritematoso sistemico (LES), alla sindrome di Sjögren (SS) alle spondiloartriti (SpA) ed all'artrite reumatoide (AR) (19).

#### 1.4. Quadro clinico

La fibromialgia non presenta segni, ma piuttosto una serie di sintomi (20). I principali sono il dolore diffuso, la rigidità mattutina, l'affaticamento e l'astenia, i disturbi intestinali/urogenitali, i disturbi del sistema nervoso centrale e neurocognitivi ed il sonno non riposante (Figura 4) (21). Alcuni sintomi meno caratteristici sono invece la rigidità, la sensazione di tumefazione dei tessuti molli, le parestesie/disestesie agli arti, la cefalea, i disturbi neuroviscerali e psicologici, la sindrome secca (22). Questa varia sintomatologia può essere modulata dalle variazioni atmosferiche e dalla temperatura. Nelle giornate fredde, umide e piovose il dolore e la rigidità sono più intensi, mentre la maggior parte dei pazienti riferisce un effetto benefico del caldo. L'inattività e l'iperattività aggravano la sintomatologia, che viene invece migliorata da una moderata attività fisica. Il ruolo dello stress, sia esso fisico che psichico, è noto come fattore di peggioramento sia del dolore sia di tutti i sintomi eventualmente associati ad esso.



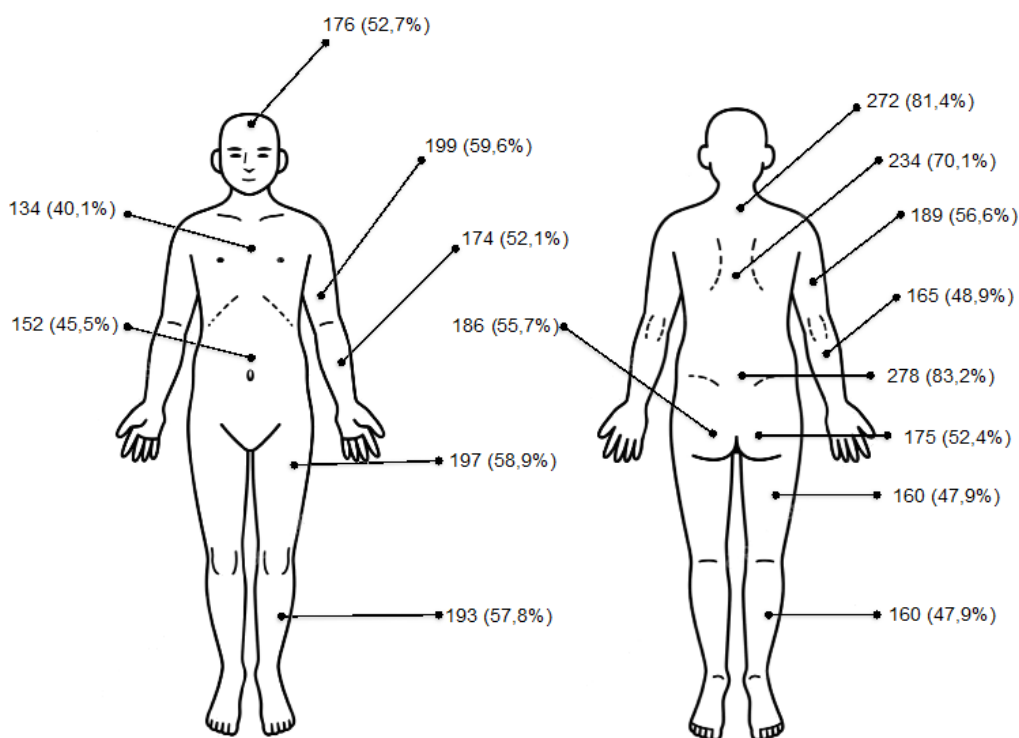
*Figura 4. I principali sintomi della FM*

#### **1.4.1. Dolore cronico diffuso.**

Il dolore cronico diffuso che dura da almeno 3 mesi è il sintomo cardine della fibromialgia. Il paziente lo descrive in maniera molto varia: una sensazione di bruciore, rigidità, tensione, come un crampo, un taglio, una scossa, una pugnalata, una bruciatura o la sensazione di essere contuso in tutto il corpo. Il dolore è causa di disabilità e il paziente per diminuirne l'intensità, riduce le attività fisiche, quotidiane e lavorative. In casi estremi il soggetto raggiunge la completa immobilità, restando tutto il giorno seduto o a letto.

L'intensità del dolore dei pazienti con fibromialgia è risultata superiore a quella dei pazienti con Artrite Reumatoide (AR) e più disabilitante rispetto alle altre malattie reumatiche, in quanto si accompagna a maggiore disagio psicologico. Il paziente descrive il dolore con espressioni quali "Mi fa male dappertutto", oppure "Ovunque mi si tocchi, sento male". Si tratta di un dolore "centrale", che non ha una localizzazione ed un'entità costanti, ma migra e può aumentare o diminuire durante l'arco della giornata (23). I pazienti percepiscono come dolorosi anche stimoli esterni solitamente innocui, come il tocco o indossare dei vestiti, hanno quindi allodinia (percezione di dolore a seguito di uno stimolo innocuo) e iperalgesia (aumentata sensibilità al dolore, che si manifesta in caso di stimoli lievi) (24). Può essere, inoltre, avvertito come bruciore, tensione, rigidità, sensazione di spilli. Solitamente, il dolore è aggravato dalla rigidità, dal freddo, umidità, ansia, stress, dal sovraccarico o dall'inattività, dal sonno non riposante e dal rumore.

Queste caratteristiche sono quelle del “*dolore centrale*”, diverse da quelle di un “*dolore periferico*” di natura meccanica o infiammatoria, in cui sia la localizzazione che l’intensità sono molto più costanti (25). Tali caratteristiche e la frequente localizzazione al rachide (Figura 5) può rendere difficoltosa la diagnosi differenziale con il dolore infiammatorio, tipico dei pazienti affetti da SpA (axial-SpA), soprattutto tra le donne (21).



**Figura 5.** Localizzazione percentuale delle sedi dolorose nei pazienti con FM (da: Salaffi F, Mozzani F, Draghessi A, Atzeni F, Catellani R, Ciapetti A, Di Carlo M, Sarzi-Puttini P. Identifying the symptom and functional domains in patients with fibromyalgia: results of a cross-sectional Internet-based survey in Italy. *J Pain Res.* 2016 May 13;9:279-86).

### 1.4.2. Rigidità

Il dolore si accompagna molto frequentemente a rigidità (84-91% dei casi), in genere inferiore a 30 minuti, generalizzata o localizzata al tronco, che si presenta soprattutto al risveglio (rigidità mattutina) o in seguito al mantenimento prolungato della stessa posizione, ma anche la sera dopo una giornata lavorativa. Alcuni fattori esterni, come il microclima e l’umidità, possono peggiorarla.

### 1.4.3. Affaticamento ed astenia.

L’affaticamento e l’astenia sono sintomi riferiti dal 75% al 90% dei pazienti con fibromialgia, che spesso possono divenire predominanti ed essere percepiti come prevalenti rispetto alla

sintomatologia dolorosa. La ridotta resistenza alla fatica, la stanchezza e la debolezza possono aggravarsi fino all'estrema difficoltà a svolgere qualsiasi movimento (pazienti allettati). Le conseguenze rilevanti sono la forte difficoltà a compiere le normali attività quotidiane, ma interessano anche le sfere intellettuale, affettiva e psicologica. L'astenia dei pazienti con fibromialgia è del tutto simile a quella riscontrabile in una patologia denominata "sindrome da affaticamento cronico", finora ritenuta una diversa entità. In realtà le due sindromi spesso si sovrappongono e può essere impossibile distinguerle.

#### **1.4.4. Cefalea/emicrania.**

La cefalea, soprattutto nucale, muscolo-tensiva, ma anche quelle temporale, sovraorbitaria, mascellare o mandibolare, oppure l'emicrania sono comuni nel paziente fibromialgico. A volte il mal di testa è diffuso a tutto il cuoio capelluto, il cui semplice sfioramento riaccutizza in maniera drammatica il dolore. La causa potrebbe essere riconducibile ad una condizione di spasmo muscolare a carico dei muscoli del collo e delle spalle. Nel 30-50% dei casi concomita una sindrome temporo-mandibolare.

#### **1.4.5. Disturbi neurocognitivi.**

I disturbi cognitivi sono frequentemente presenti in pazienti affetti da fibromialgia ed includono la perdita della concentrazione e della capacità di fissare la memoria breve, il rallentamento nei gesti, l'incapacità di svolgere diverse mansioni contemporaneamente, la facile distrazione ed il sovraccarico cognitivo. Molto comuni sono la "l'annebbiamento fibromialgico" (denominato *fibro-fog*) o la semplice sensazione di confusione, il peggioramento delle *performance* linguistiche, la dislessia quando il paziente è affaticato, la difficoltà di scrittura, di lettura e la matematica, etc. (26). Le funzioni cognitive dei pazienti con FM risultano peggiori rispetto a quelle di coetanei sani e simili a quelle di adulti venti anni più anziani, relativamente alla memoria a lungo termine e alla "memoria da lavoro" (*working memory*). L'aumentata attenzione per le sensazioni provenienti dal proprio corpo, il dolore, la presenza di parestesie/disestesie, descritte come sensazioni di formicolio, di spilli o aghi, la sonnolenza diurna ed il deficit di vigilanza secondari alle alterazioni del sonno e gli effetti indesiderati dei farmaci, sembrano essere la causa più probabile di questi disturbi.

#### **1.4.6. Disturbi neuroviscerali.**

Sono comunemente osservabili nei pazienti con FM i disturbi gastrointestinali come difficoltà digestive, dolori addominali, alternanza di stipsi e diarrea, che si configurano nella "sindrome dell'intestino irritabile" (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Alcuni pazienti riferiscono anche difficoltà di deglutizione, presumibilmente secondarie ad un'alterazione della funzionalità della

muscolatura intrinseca dell'esofago. Sono riscontrabili, inoltre, disturbi urinari, come l'aumento della frequenza delle minzioni o l'urgenza minzionale, in assenza di infezioni delle vie urinarie. Questi disturbi sono classificati come "sindrome della vescica irritabile". In alcuni casi si può sviluppare una condizione dolorosa infiammatoria cronica della vescica conosciuta come "cistite interstiziale" (dolore, pressione, discomfort percepita a livello vescicale, associata a sintomi del basso tratto urinario). In aggiunta, nelle donne, è stata riscontrata una maggiore prevalenza di casi di disfunzione defecatoria, dismenorrea e vulvodinia, condizione patologica definita da un dolore cronico localizzato nell'area vulvare, bruciore, fastidio e irritazione, che comporta difficoltà nei rapporti sessuali (27).

#### **1.4.7. Disturbi dell'umore.**

I disturbi dell'umore quali ansia e depressione, ma anche ipocondria e attacchi di panico, sono presenti nel 60% dei pazienti con fibromialgia. La loro presenza ha indotto a interpretare la malattia come psicosomatica. In realtà soltanto 30-40% dei pazienti manifesta un disturbo psicologico significativo. Il più frequente è lo stato d'ansia, riportato nel 13 – 64% dei casi, ma numerose ricerche hanno escluso che la fibromialgia possa rappresentare una forma particolare di ipocondria. Spesso, concomita una "depressione secondaria", reattiva allo scadimento generale dello stato di salute. La "catastrofizzazione" rappresenta un comune stile cognitivo presente in corso di fibromialgia, che comporta un'amplificazione esagerata degli aspetti emozionali, con una visione pessimistica, che fa considerare il dolore come intollerabile (28). È descritta una personalità fibromialgica, caratterizzata da alcuni tratti come perfezionismo, necessità di ordine e pianificazione, pulizia eccessiva, difficoltà a rilassarsi, ipercontrollo della rabbia, bassa autostima, tendenza all'ipocondria, scarse capacità adattive, tendenza ad adottare il ruolo del malato, pessimismo. Tuttavia, non è agevole differenziare quali tra questi tratti possano considerarsi primari, pre-morbosi e favorevoli all'insorgenza della malattia, e quali secondari alla presenza dei sintomi.

#### **1.4.8. Disturbi del sonno.**

I disturbi del sonno sono pressoché costanti (80-90% dei casi) nei pazienti fibromialgici e comportano l'accentuazione, al momento del risveglio, del dolore e dell'astenia. Oltre alla difficoltà all'addormentamento, il paziente ha un sonno non ristoratore e turbato da frequenti risvegli notturni (29). Talora si associano alterazioni del sonno, quali la "sleep apnea" o la sindrome delle gambe senza riposo (oltre il 30% dei pazienti con fibromialgia ne soffre) che si manifesta come una necessità irrefrenabile di muovere continuamente le gambe; mentre in altri casi il movimento degli arti si verifica involontariamente durante il sonno (sindrome dei movimenti periodici degli arti durante il sonno). Il sonno è suddiviso in fasi a movimento rapido (REM) e non-

REM (NREM). Quest'ultimo è ulteriormente suddiviso in quattro stadi: leggero (stadio 1), intermedio (stadio 2) e sonno ad onde lente o “*slow-wave sleep*” (SWS; stadi 3 e 4). Circa il 25% del sonno è speso nella fase REM, il 50% nelle fasi 1 e 2, e il 20% in SWS, con solo il 5% circa speso nella fase di veglia. Studi polisonnografici hanno evidenziato la presenza di alterazioni nel rapporto tra fase REM (*Rapid Eye Movements* = movimenti oculari veloci) e non-REM (NREM). E' stata considerata specifica della fibromialgia la cosiddetta "anomalia alfa-delta" o “ $\alpha$ -intrusione” termine usato per descrivere il ritmo prominente “ $\alpha$ -frequenza” (7-12 Hz) durante il sonno: non appena raggiunta la fase di sonno "profondo" (caratterizzato da onde delta all'elettroencefalogramma) si assiste ad un brusco ritorno verso il sonno "superficiale" (caratterizzato da onde alfa). Tali alterazioni possono avere ricadute negative sui sintomi tipici della malattia, poichè durante il sonno si verifica la produzione dell'ormone della crescita (GH), che a sua volta induce la sintesi di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), che gioca un ruolo rilevante nella omeostasi muscolare. La fase SWS è ritenuta essenziale per la sensazione di benessere e di ristoro: la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, l'attività simpatica, il consumo di glucosio cerebrale ed i livelli di cortisolo sono diminuiti, mentre l'ormone della crescita viene rilasciato durante questa fase del sonno. Poiché la fase SWS può inibire la trasmissione sinaptica, l'interruzione del sonno con la riduzione della fase SWS potrebbe compromettere l'inibizione del dolore, con conseguente incremento e sensibilizzazione centrale (Figura 6). È interessante notare che l'interruzione della fase SWS conduca non solo ad un aumento generale della sensibilità agli stimoli dolorosi, ma anche ad una sensazione somatica non dolorosa, che potrebbe contribuire alla polisintomatologia della fibromialgia (30).



**Figura 6.** Ruolo ipotetico del sonno nella patogenesi della FM. In questo modello, un rapporto bidirezionale tra sonno e dolore crea un circolo vizioso che può portare alla FM. Abbreviazione: HPA, asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):513-20).



#### 1.4.9. Altri sintomi.

Possono, inoltre, concomitare disturbi della sensibilità, soprattutto alla vista, al tatto, all'udito e all'olfatto e sono essenzialmente rappresentati da un'eccessiva sensibilità alle stimolazioni esterne, per cui stimoli solitamente ritenuti "confortevoli" possono essere avvertiti come particolarmente intensi. Gli annebbiamenti visivi, la difficoltà di messa a fuoco nello svolgimento di attività di precisione o durante la guida di autoveicoli, determinano, spesso, nausea e capogiri. I disturbi dell'equilibrio consistono in una sensazione d'instabilità, di barcollamento, soprattutto in condizione di stazione eretta prolungata. Le cause possono essere ricondotti a disturbi visivi, contrattura persistente della muscolatura del collo, ipotensione neuro-mediata caratterizzata da sensazione di svenimento, nausea, capogiro, annebbiamento visivo. Costanti sono i disturbi della percezione, quali parestesie a distribuzione non metamerica, sotto forma di formicolii diffusi a tutto il corpo o limitati a un emisoma o agli arti, sensazione di punture di aghi, d'intorpidimento o di "addormentamento" di un arto, sensazione di tumefazione delle mani e dei piedi, sensazioni anomale di freddo o di caldo intenso diffuse a tutto il corpo o agli arti. Talora, concomita un'alterata attività vasomotoria, che può aumentare tale disturbo e determinare arrossamento delle mani o vasospasmo da freddo sino a un vero e proprio fenomeno di Raynaud (20). Tale sintomo è di rilevante interesse poichè può indurre ad una diagnosi erronea di artrite (19). In alcuni pazienti vengono descritti sintomi "simil-connettivici", come la presenza di sindrome sicca (xerostomia e/o xeroftalmia). I fenomeni "allergici", quali riniti, sinusiti, senso di congestione nasale e sintomi a carico delle basse vie respiratorie, sono riportati più frequentemente dai pazienti fibromialgia rispetto ai controlli, anche se, in realtà, si tratta, quasi sempre, di fenomeni di ipersensibilità scatenati da numerose sostanze presenti nell'ambiente quali il fumo di sigaretta, gli inquinanti ambientali, la polvere, i profumi. Quando le sostanze in grado di indurre queste reazioni sono molteplici, si parla di "Sindrome da Sensibilità Chimica Multipla" (*Multiple Chemical Sensitivity - MCS*). La MCS viene definita dal *National Institute of Environmental Health Sciences* statunitense come una malattia caratterizzata dalla impossibilità di tollerare un certo ambiente chimico o una classe di sostanze generalmente tollerate dalla popolazione sana. Il mercurio, il nichel, diversi pesticidi ed il silicone, utilizzato nelle protesi mammarie, sono le sostanze più frequentemente incriminate come possibile causa di MCS. Si tratta di una patologia tuttora controversa, strettamente connessa all'inquinamento ambientale che può condurre allo sviluppo di una condizione neurotossica strettamente embricata con i meccanismi algo-disfunzionali centrali e che può comportare svariati sintomi: respiratori, gastrointestinali, endocrini, ginecologici, neurologici ed anche psichici. Secondo la Classificazione Internazionale la MCS è identificata con il codice ICD10 J68.9: "intolleranza a xenobiotici ambientali", classificabile come "disturbo respiratorio non specificato in relazione all'esposizione ad agenti chimici, gas, fumi, vapori".

## 1.5. Criteri classificativi

È di intuibile importanza una diagnosi precoce per evitare non solo l'aggravamento dei sintomi della fibromialgia, ma anche l'instaurarsi di circoli viziosi come dolore-disturbi dell'umore, dolore-immobilità, che ne rendono complessa la gestione. La combinazione delle numerose manifestazioni cliniche e la severità di ogni singolo sintomo presenta un'estrema variabilità da paziente a paziente e ciò rende problematico il precoce riconoscimento della patologia (31).

Sebbene si tratti di una condizione clinica nota da tempo, solo recentemente ha ricevuto una definizione scientifica ed un riconoscimento formale. I primi criteri per la classificazione della FM sono stati proposti nel 1990 dall'*American College of Rheumatology* (ACR) (32) e nel 1992 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto la sindrome fibromialgica come patologia (Dichiarazione di Copenhagen), con l'inclusione nell'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) (gennaio 1993): codice "M79.0: Reumatismo non specifico". Nella versione italiana dell'ICD-9-CM (anno 2007) la fibromialgia è classificata con il codice "729.0: Fibromialgia e reumatismi extraarticolari diffusi non specificati". Inoltre, nel 2009 il Parlamento Europeo ha chiesto alla Commissione e al Consiglio di mettere a punto una strategia comunitaria per il suo riconoscimento come patologia, incoraggiare gli Stati membri a migliorare l'accesso alla diagnosi e ai trattamenti e promuovere la raccolta di dati.

I criteri classificativi dell'ACR formulati nel 1990 (33) richiedono la presenza di dolore muscolo-scheletrico diffuso persistente da oltre 3 mesi e la positività di almeno 11 dei 18 tender points (TPs), evocabili alla digitopressione indotta da una pressione di 4 kg/cm<sup>2</sup> o mediante algometro a pressione posizionati in sedi codificate (Figura 7). Il dolore è considerato diffuso quando tutti i seguenti punti sono presenti: dolore nella parte sinistra del corpo, dolore nel lato destro del corpo, dolore sopra la vita, e il dolore sotto la vita, dolore scheletrico assiale (colonna cervicale o toracica anteriore o della colonna vertebrale toracica o lombare). Il dolore alla spalla e al gluteo è considerato per ogni lato coinvolto. Per lombalgia è considerato il dolore segmento inferiore. Il dolore diffuso deve essere presente da almeno 3 mesi. Questi criteri consentivano di porre diagnosi di fibromialgia indipendentemente dalla presenza di altre patologie associate, con una sensibilità dell'88% e una specificità dell'81%.



**Sedi anatomiche dei “tender point” nella fibromialgia.**

- Occipitale:** Bilaterale, all’inserzione del muscolo sub-occipitale
- Cervicale:** Bilaterale, al versante anteriore degli spazi intertrasversari C5-C7
- Trapezio:** Bilaterale, al punto mediano del margine superiore del muscolo
- Sopraspinato:** Bilaterale, all’origine del muscolo sopraspinato, al di sopra della spina scapolare, nei pressi del margine mediale della scapola
- Seconda costa:** Bilaterale, appena a lato della 2ª giunzione costo-condrale, sul margine superiore della costa
- Epicondilo laterale:** Bilaterale, situato 2 cm distalmente dall’epicondilo
- Gluteo:** Bilaterale, situato nel quadrante supero-esterno della natica, nella plica anteriore
- Grande trocantere:** Bilaterale, posteriormente alla prominenza trocanterica
- Ginocchio:** Bilaterale, in corrispondenza del cuscinetto adiposo mediale del ginocchio, prossimalmente alla rima articolare

*Figura 7. Sedi anatomiche dei “tender points” (Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology (ACR) 1990 criteria for classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990;33:160-72).*

Date le numerose perplessità sollevate da parte della comunità scientifica riguardo l’utilità di formulare la diagnosi di fibromialgia mediante la ricerca dei TPs, nel 2010, sono stati formulati dall’American College of Rheumatology (ACR), nuovi criteri classificativi (34). La valutazione dei TPs, veniva spesso effettuata in maniera imprecisa o non corretta. La ricerca di questi punti inoltre richiede una certa manualità, per cui l’errata identificazione delle aree o l’applicazione di una forza eccessiva può condurre ad errori diagnostici. In alcuni casi, inoltre, i TPs sono confusi con i “punti trigger” (TrPs) caratteristici delle sindromi miofasciali localizzate. Inoltre, la soglia nocicettiva dei pazienti presenta variazioni anche in momenti diversi della stessa giornata, per cui nello stesso paziente il numero può risultare inferiore o superiore al numero richiesto per porre diagnosi a seconda del momento in cui viene esaminato. Non sempre, inoltre, i pazienti riferiscono dolore in tutti e quattro i quadranti corporei ed è presumibile che la metodica utilizzata per ricercare i TPs induca i soggetti particolarmente ansiosi a riferire precocemente una sensazione dolorosa. Inoltre, i criteri ACR 1990 non considerano altri sintomi come l’astenia, la rigidità, le alterazioni del sonno, dell’umore ed i sintomi neurologici presenti in oltre la metà dei pazienti. La constatazione che lo stesso paziente può rispettare i criteri per più sindromi differenti, ha indotto molti reumatologi a mettere in dubbio, non solo la specificità dei criteri ACR 1990, ma la stessa esistenza della fibromialgia come entità nosologica distinta (35). Pertanto, i nuovi criteri classificativi hanno

proposto la combinazione delle seguenti due principali variabili: *Widespread Pain Index (WPI)* e *Symptom Severity Score (SSS)* (34):

*Widespread Pain Index (WPI)* o indice di dolore diffuso. Comprende una checklist di 19 zone del corpo e il paziente è invitato a contare le aree specifiche in cui ha sentito dolore nella settimana precedente la compilazione del questionario, attribuendo per ciascuna un punteggio pari a 1, con un punteggio totale compreso tra 0 e 19 (cingolo scapolare sinistro, cingolo scapolare destro, braccio sinistro, braccio destro, avambraccio sinistro, avambraccio destro, anca (gluteo trocantere) sinistra, anca (gluteo trocantere) destra, coscia sinistra, coscia destra, gamba sinistra, gamba destra, mascella destra, mascella sinistra, torace, area dorsale, area lombare, collo, addome).

*Symptom Severity Score (SSS)* o punteggio di severità dei sintomi. Il SSS ha origine dalla somma dei punteggi dei sintomi somatici, sonno non ristoratore, sintomi cognitivi, e stanchezza in una scala da 0-12. La scala SSS da sola fornisce una misura della gravità dei sintomi della fibromialgia. Per ognuno dei tre sintomi suddetti, viene indicato il grado di severità percepito dal paziente durante l'ultima settimana, mediante le seguenti scale:

0. Nessun problema
1. Problemi lievi o moderati, generalmente moderati o intermittenti
2. Problemi moderati, considerevoli, spesso presenti e/o moderata intensità
3. Problemi severi, penetranti, continui, che compromettono la vita

Considerando i sintomi somatici in generale, indica se il paziente presenta:\*

0. Nessun sintomo
1. Pochi sintomi
2. Un modesto numero di sintomi
3. Una gran quantità di sintomi

*\* I sintomi somatici che devono essere presi in considerazione: dolore muscolare, sindrome del colon irritabile, fatica/affaticamento, problemi di pensiero o di ricordo, debolezza muscolare, cefalea, dolore/crampi addominali, intorbidimento/formicolio, vertigini, insonnia, depressione, stipsi, dolore nell'addome superiore, nausea, irritabilità, dolore al petto, vista annebbiata, febbre, diarrea, bocca secca, prurito, sensazione di bolo, fenomeno di Raynaud, orticaria/angiodema, tinnito, vomiti, pirosi, ulcere orali, perdita o cambiamento del gusto, attacco epilettico, occhi secchi, respiro corto, perdita dell'appetito, rash, fotosensibilità, perdita dell'udito, facile presenza di lividi, perdita di capelli, minzione frequente, minzione dolorosa e spasmi vescicali.*

Combinando la scala SSS ed il WPI si è giunti ad una nuova definizione di fibromialgia. Per soddisfare tali criteri classificativi il paziente deve rispondere alle 3 seguenti condizioni:

- Indice per il dolore diffuso (WPI)  $\geq 7$  e il punteggio della scala per la severità dei sintomi (SS)  $\geq 5$  o WPI 3-6 e punteggio della scala per la SS  $\geq 9$
- Sintomi presenti con la stessa intensità e persistenti da almeno 3 mesi
- Assenza di condizioni cliniche concomitanti che potrebbero spiegare in modo diverso il dolore.

I nuovi criteri standardizzano la diagnosi basata sui sintomi, affinché tutti i medici usino la stessa procedura. Questa semplice definizione di fibromialgia identifica correttamente l'88,1% dei casi classificati tramite i criteri ACR, e non richiede un esame clinico o la ricerca dei TPs. La scala di valutazione SSS consente di valutare la gravità dei sintomi. Inoltre, la definizione di "fibromialgia secondaria" non è più in uso, in quanto lo studio dell'ACR ha sottolineato l'impossibilità di distinguere, da un punto di vista diagnostico, la forma primitiva da quella secondaria.

La diagnosi clinica, sebbene più semplice, resta, tuttavia, basata essenzialmente sulla valutazione soggettiva del medico sull'entità e la severità dei sintomi somatici del paziente, non permettendo un'auto-valutazione dei sintomi da parte del paziente. Per tale ragione, nel 2011, è stata proposta una modifica dei criteri ACR 2010, in cui le aree del dolore e la presenza/assenza di 3 sintomi nella SSS (cefalea, dolore o crampi addominali e sintomi depressivi) vengono auto-valutati dal paziente (36).

Una ulteriore modifica dei criteri 2010 è stata operata nel 2013, incrementando le aree di localizzazione del dolore, il numero di sintomi, migliorandone la specificità, indipendentemente dalla coesistenza di un'altra condizione dolorosa (37). È importante sottolineare, tuttavia, come sia i criteri 2010, che le versioni successive del 2011 e del 2013, pur essendo di più facile e veloce esecuzione, non prevedono il riscontro di segni clinici obiettivi, elemento imprescindibile nell'iter diagnostico di una patologia così complessa come la fibromialgia.

Successivamente, nel 2016, è stata proposta una ulteriore revisione dei precedenti criteri da parte dell'ACR (38), basata sulla integrazione dei criteri formulati nel 2010 (*physician-based*) con i criteri autosomministrati (*self-report*) proposti e validati nel 2011. Secondo gli Autori i criteri *physician-based* sono validi per la diagnosi di fibromialgia nella pratica clinica, mentre i criteri *self-report* sono validi per la classificazione delle persone nell'ambito della ricerca scientifica, in particolare per studi epidemiologici, presentando, tra i vantaggi, quello di ridurre il carico di lavoro del medico nella raccolta delle informazioni.

Secondo tale proposta (38), per la diagnosi di fibromialgia devono essere soddisfatti contemporaneamente 3 criteri:

- dolore diffuso in specifiche aree e regioni del corpo;
- presenza di sintomi caratteristici (astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi, emicrania, dolore/crampi addominali, depressione) che compromettono la vita quotidiana;
- durata della sintomatologia pari ad almeno 3 mesi

La severità della sintomatologia viene, solitamente, misurata attraverso un indice, denominato *Fibromyalgia Severity Scale* (noto anche come, *Polysymptomatic Distress Scale*), il cui punteggio è rappresentato dalla somma dei punteggi conseguiti da 2 sotto-indici:

- indice di diffusione del dolore (*Widespread Pain Index -WPI*)
- indice di gravità dei sintomi (*Symptom Severity Scale-SSS*).

Il punteggio finale dell'indice di diffusione del dolore (o WPI) corrisponde alla somma delle aree dolorose presenti (comprese da 0 a 19) (Figura 8).

Il punteggio finale dell'indice di gravità dei sintomi corrisponde alla somma dei livelli di gravità di 3 sintomi (astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi), misurati con una scala ordinale a 4 livelli (Figura 6):

- da 0 (nessun problema nella vita quotidiana) a 3 (gravi problemi nella vita quotidiana),
- alla presenza/assenza di altri 3 sintomi (emicrania, dolore / crampi addominali, depressione), misurati ognuno con una scala dicotomica compresa tra 0 (sintomo assente) e 1 (sintomo presente).

Il punteggio massimo ottenibile dalla scala di gravità dei sintomi è pertanto pari a 12.

Sono stati attribuiti dei valori cut-off sia all'indice complessivo, *Fibromyalgia Severity Scale*, che ai 2 sotto-indici specifici, al di sopra dei quali è possibile attestare la diagnosi di fibromialgia o il soddisfacimento di un determinato criterio.

In particolare, una persona può essere diagnostica come affetta da fibromialgia in presenza di un punteggio  $\geq 12$  della *Fibromyalgia Severity Scale* o *Polysymptomatic Distress* (PSD) scale, che corrisponde alla somma dei punteggi:

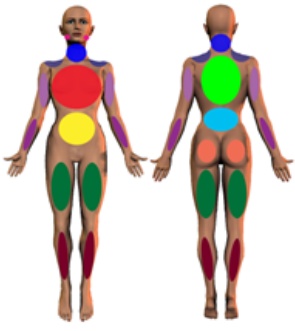
- $\geq 7$  dell'indice di diffusione del dolore (WPI) e  $\geq 5$  dell'indice di gravità dei sintomi (SSS);
- oppure 4-6 dell'indice di diffusione del dolore (WPI) e  $\geq 9$  dell'indice di gravità dei sintomi (SSS).

La diagnosi di fibromialgia deve essere ritenuta valida, indipendentemente da altre diagnosi o malattie concomitanti e, comunque, non esclude la presenza di altri disturbi clinicamente rilevanti. I punteggi calcolati mediante la scala PSD possono, inoltre, essere impiegati per categorizzare i differenti livelli di severità di malattia: normale (0–3), lieve (4–7), moderata (8–11), severa (12–19), e molto severa (20–31) (40).

## Criteria diagnostici 2016 (Fibromyalgia Severity Scale)

**Indice di Diffusione del Dolor e (Widespread Pain Index-WPI)**  
(1 punto per ogni casella spuntata; Range di punteggio: 0-19)

1- Indicare se si è provato dolore o indolenzimento nel corso degli ultimi 7 giorni, nelle aree riportate in figura. Spuntare le caselle in corrispondenza di ogni area interessata dal dolore o dall'indolenzimento.



<input type="checkbox"/>	Cingolo scapolare sinistro	<input type="checkbox"/>	Anca (gluteo, trocantere) sinistra	<input type="checkbox"/>	Mascella sinistra
<input type="checkbox"/>	Cingolo scapolare destro	<input type="checkbox"/>	Anca (gluteo, trocantere) destra	<input type="checkbox"/>	Mascella destra
<input type="checkbox"/>	Braccio sinistro	<input type="checkbox"/>	Coscia sinistra	<input type="checkbox"/>	Torace
<input type="checkbox"/>	Braccio destro	<input type="checkbox"/>	Coscia destra	<input type="checkbox"/>	Addome
<input type="checkbox"/>	Avambraccio sinistro	<input type="checkbox"/>	Gamba sinistra	<input type="checkbox"/>	Area Dorsale
<input type="checkbox"/>	Avambraccio destro	<input type="checkbox"/>	Gamba destra	<input type="checkbox"/>	Area Lombare
<input type="checkbox"/>	Collo	Punteggio: _____/19 aree			

**Indice di Gravità dei Sintomi (Symptom Severity Scale-SSS)**  
(Range di punteggio: 0-12)

2- Per ognuno dei sintomi elencati esprimere la loro gravità nel corso degli ultimi 7 giorni, utilizzando la scala di seguito riportata.

0= *Nessun problema*  
1= *Problema lieve*: generalmente lieve e intermittente  
2= *Problema moderato*: disturbo di considerevole entità; presente spesso e/o di grado moderato  
3= *Problema grave*: continuo, che ostacola le attività della vita quotidiana

	0	1	2	3
A. Astenia, spossatezza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Difficoltà di concentrazione, perdita di memoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Stanchezza al risveglio, sonno non ristoratore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3- Indicare la presenza o assenza dei 3 sintomi (D, E, F) negli ultimi sei mesi

	Absente	Presente
	0	1
D. Dobbrici crampi addominali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Depressione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Emicrania, cefalea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Criteria aggiuntivi (senza punteggio)**

4- I sintomi delle domande 2 e 3 e il dolore diffuso sono stati avvertiti per almeno tre mesi?  Sì  No

5- E' presente una patologia che può motivare il dolore avvertito?  Sì  No

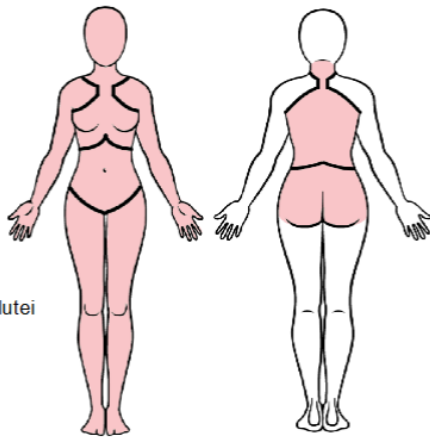
**Punteggio Totale \_\_\_\_\_/31**

**Figura 8.** Criteria diagnostici proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) del 2016 per la diagnosi di FM

Recentemente, nel 2018, grazie alla partnership tra l'ACTION (*Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks*) con la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'American Pain Society (APS) è stata avviata la ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT) con l'intento di sviluppare criteria diagnostici semplificati



per la FM. Tali criteri, come per i precedenti, sono esclusivamente basati sui sintomi clinici, non prevedono il conteggio dei TPs e richiedono la persistenza del dolore cronico (per almeno 3 mesi) in 6 o più aree corporee, delle 9 sedi individuate, in associazione alla coesistenza di moderati o severi disturbi del sonno o della fatica (Figura 9). I criteri AAPT sono, al momento, ritenuti scarsamente performanti, rispetto ai criteri formulati nel 2016 e sono associati ad un elevato tasso di “falsi positivi” (40).

<b>Criteri diagnostici AAPT* 2018</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore diffuso, percepito in almeno 6 sedi corporee con un massimo di 9 possibili sedi coinvolte</li> <li>• Moderati o severi disturbi del sonno o della fatica</li> <li>• Il Dolore diffuso associato alla fatica o ai disturbi del sonno devono essere presenti per almeno 3 mesi</li> </ul>	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Testa</li> <li><input type="radio"/> Braccio Dx</li> <li><input type="radio"/> Braccio Sx</li> <li><input type="radio"/> Torace</li> <li><input type="radio"/> Addome</li> <li><input type="radio"/> Area Dorsale</li> <li><input type="radio"/> Area Lombare, Glutei</li> <li><input type="radio"/> Gamba Dx</li> <li><input type="radio"/> Gamba Sx</li> </ul> </div> <div style="flex: 2; text-align: center;">  </div> <div style="flex: 1; font-size: small;"> <p>I pazienti sono invitati a segnare tra le 2 zone evidenziate dei manichini a 2 viste, le aree in cui provano dolore (ignorando le zone bianche).</p> </div> </div>
<p><b>NB:</b> La presenza di un altro disturbo del dolore o sintomi correlati non esclude una diagnosi di FM. Tuttavia, una valutazione clinica è raccomandata per valutare qualsiasi condizione che potrebbe rendere pienamente conto dei sintomi del paziente o contribuire alla gravità dei sintomi.</p>	

\*ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT)

**Figura 9.** Criteri diagnostici semplificati proposti dall’ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT) per la diagnosi di fibromialgia

## 1.6. Terapia

Ad oggi, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, non si riscontra un trattamento efficace nella remissione completa dei sintomi caratterizzanti la fibromialgia. Tuttavia, a fronte dei numerosi sintomi che caratterizzano la patologia, l’approccio terapeutico più appropriato è quello multimodale nel quale il trattamento farmacologico e non farmacologico agiscono sinergicamente. Secondo le raccomandazioni dell’European League Against Rheumatism (2017) l’approccio dovrebbe essere graduale: dapprima si educa il paziente e se non è sufficiente nella gestione dei sintomi si integra con trattamenti non farmacologici, a partire dall’attività fisica; successivamente, se dovesse essere necessario, si inizia il trattamento farmacologico. Nei pazienti in cui è presente refrattarietà ai trattamenti, è raccomandato proseguire con un approccio multidisciplinare coordinato dal reumatologo che sulla base dei sintomi specifici che insorgono indirizza il paziente da uno specialista di riferimento (fisiatra, terapeuta antalgico, ecc) (41) (42).

*Educazione.* L'educazione e la conoscenza della malattia giocano un ruolo importante nella strategia terapeutica. Spesso solo informare il paziente che la fibromialgia non è una patologia degenerativa e invalidante permette ai pazienti di sviluppare un'attitudine positiva e di adattarsi alla malattia stessa, migliorando anche la prognosi. Sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati di confronto tra educazione del paziente e assenza di trattamento o attività fisica in cui è stato dimostrato come l'intervento educativo migliorava 1 o più sintomi della fibromialgia tra cui la percezione del dolore, i disturbi del sonno e l'astenia; tali cambiamenti si mantenevano per un periodo di tempo compreso tra i 3 e i 12 mesi (41,42)

*Trattamento non farmacologico.* Secondo le indicazioni internazionali, il trattamento di prima scelta nella gestione iniziale della fibromialgia è rappresentato dall'attività fisica. In molti studi è stato dimostrato un beneficio per quanto riguarda l'attività aerobica regolare con un incremento graduale del fitness cardiovascolare (camminata veloce, bicicletta, nuoto ma anche ballo ed altre attività fisiche aerobiche in acqua). Dalla letteratura emerge come nella pratica sia difficile mantenere una buona adesione per tutto il programma dell'esercizio fisico, in quanto in principio potrebbe presentarsi un peggioramento dei sintomi dolorosi. L'attività fisica permette al paziente di sperimentare un senso di benessere, un aumento della resistenza muscolare e una diminuzione del dolore. Le evidenze sono concordi nel raccomandare programmi di esercizio fisico di bassa o media intensità, sia a secco che in acqua (32°C), tali da non incrementare il dolore in fase post-esercizio, articolati in 2/3 volte la settimana.

Il trattamento cognitivo-comportamentale (CVT) rappresenta uno dei pochi interventi non farmacologici rispetto a cui è sufficientemente documentata l'efficacia nel trattamento della sintomatologia fibromialgica. Ha dimostrato un'efficacia importante nella riduzione del dolore, dell'umore depresso e del livello di disabilità al termine del trattamento e 6 mesi dopo. I pazienti possono acquisire competenze necessarie per fronteggiare in maniera ottimale la propria condizione sviluppando un'attitudine differente nei confronti del dolore e nella gestione dei sentimenti negativi.

Sono disponibili evidenze scientifiche sulla moderata efficacia dell'agopuntura nel miglioramento del dolore, del sonno e nel potenziamento dell'efficacia farmacologica: inserendo gli aghi metallici in siti precisi si stimolano recettori sensoriali che, a loro volta, attivano i nervi che trasmettono impulsi al sistema ipotalamo-ipofisario per il rilascio di neurotrasmettitori, in particolare le endorfine, che hanno proprietà sedative del dolore.

Numerosi studi dimostrano un'elevata percentuale di obesità e sovrappeso tra pazienti affetti da fibromialgia, con una diretta correlazione tra BMI e aumentata sensibilità al dolore, peggioramento della qualità del sonno, della spossatezza e del tono dell'umore. Pertanto, il controllo del peso corporeo con un corretto stile alimentare e un adeguato esercizio fisico risultano indispensabili per

migliorare i sintomi e di conseguenza la qualità di vita dei pazienti. In linea generale, si raccomanda di effettuare 5 pasti al giorno, limitare gli zuccheri semplici preferendo i carboidrati complessi ricchi di fibra, limitare il consumo di carne rossa, ridurre l'apporto di sale e avere una corretta idratazione e infine evitare i superalcolici e limitare l'uso di caffè e tè.

Recentemente è stata proposta l'ossigenoterapia iperbarica: si utilizza ossigeno puro al 100% a pressione maggiore di quella atmosferica in modo da garantire un afflusso di ossigeno al cervello maggiore. Ad oggi sono stati eseguiti pochi trials clinici, pertanto non si può considerare un trattamento standard per la fibromialgia, ma sembra che l'ossigenoterapia riduca la soglia del dolore e migliori i sintomi, con un riscontro strumentale alla SPECT (41,42).

*Trattamento farmacologico.* I farmaci che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel trattamento della fibromialgia sono quelli che agiscono a livello del SNC, come gli antidepressivi, i miorilassanti e gli anticonvulsivanti. Questi farmaci agiscono a livello dei neuromodulatori (ad esempio serotonina, noradrenalina, sostanza P ecc.) le cui modificazioni avrebbero un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia.

- Analgesici

I farmaci anti-infiammatori utilizzati per molte patologie reumatiche non mostrano la stessa efficacia nella fibromialgia. Tuttavia, basse dosi di aspirina, ibuprofene e paracetamolo possono dare sollievo al dolore. I cortisonici sono inefficaci e andrebbero evitati per i potenziali effetti collaterali. Il tramadolo, un farmaco analgesico agonista oppioide e inibitore della ricaptazione della noradrenalina e serotonina, può ridurre la sintomatologia dolorosa nel paziente fibromialgico (41,42).

Anche i cannabinoidi sono stati proposti come terapia analgesica, ma a causa dell'assenza di chiare evidenze scientifiche sul profilo rischio/beneficio ad uso medico per via della scarsa qualità metodologica degli studi disponibili, non possono essere considerati una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard (42).

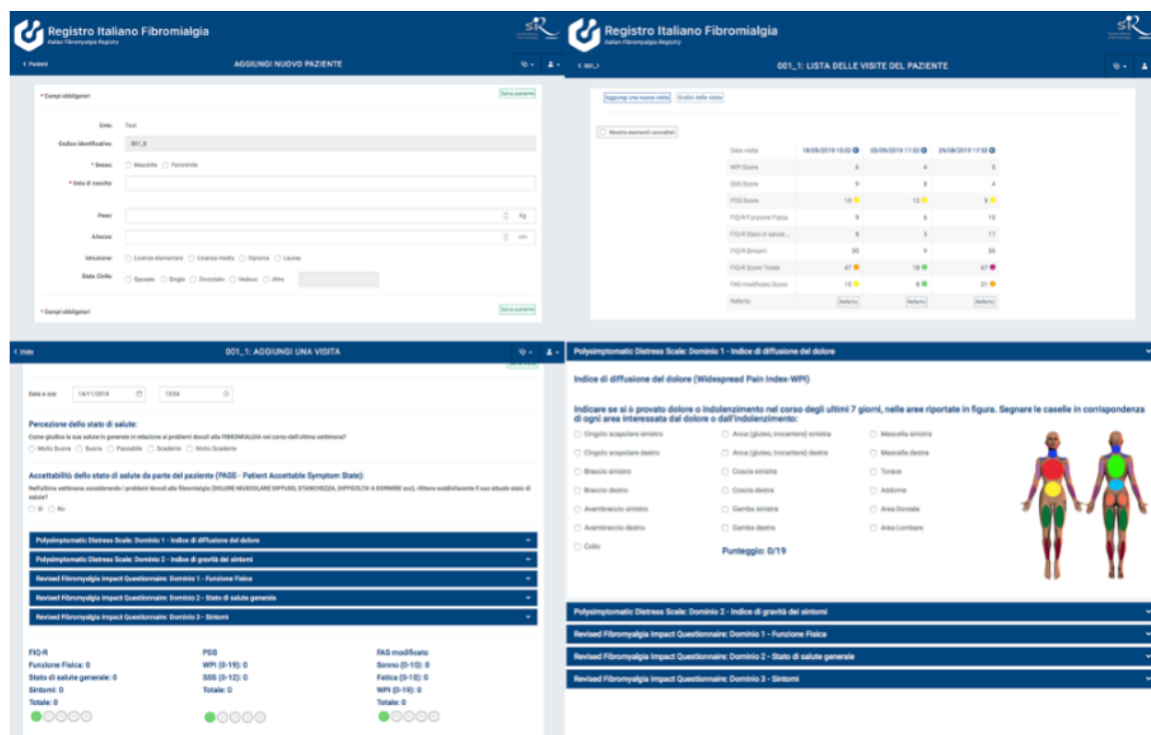
- Antidepressivi

Questi farmaci comprendono gli antidepressivi triciclici (amitriptilina) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (paroxetina) ed altri farmaci ad azione prevalentemente miorilassante, ma simili strutturalmente agli antidepressivi (ciclobenzaprina). Nei pazienti affetti da fibromialgia vengono prescritti a bassi dosaggi prima di andare a letto, per facilitare il sonno profondo, il rilassamento muscolare e per lenire il dolore. Più recentemente, ha suscitato interesse un'altra classe di farmaci antidepressivi, ovvero gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina

- (SNRI) (duloxetina, ottimi risultati in termini di efficacia e tollerabilità e venlafaxina) (41).
- Miorilassanti  
La ciclobenzaprina e la tizanidina hanno un'efficacia moderata nel migliorare il sonno notturno attraverso l'induzione del rilassamento muscolare. Invece, l'eperisone cloridrato è un farmaco miorilassante ad azione centrale, che esplica la propria azione combinando un'attività miorilassante a un'azione vasodilatatrice e analgesica (41).
  - Sedativo-ipnotici  
Farmaci come lo zopiclone e zolpidem si sono dimostrati efficaci nel migliorare il sonno e nel ridurre l'astenia. Alcuni farmaci antidepressivi come l'amitriptilina e il trazodone sono utilizzati a basso dosaggio per sfruttarne l'attività sedativa (41).
  - Anticonvulsivanti  
Sebbene il motivo del loro effetto analgesico non sia del tutto chiarito, si pensa che alla base vi sia la loro capacità di limitare l'eccitabilità neuronale e di incrementare l'inibizione. Tra gli effetti di questi farmaci, vi è la capacità di interferire con i canali ionici (ad esempio i canali per il sodio e per il calcio), con i recettori eccitatori per il glutammato ed N-metil-D-aspartato, con i recettori inibitori per il GABA e la glicina. Il pregabalin e il gabapentin sono analoghi del neurotrasmettitore GABA, indicati nel dolore neuropatico di origine periferica e centrale (41).

### **1.7. Registro italiano della fibromialgia**

Il Registro Italiano della Fibromialgia è un registro nazionale dei pazienti affetti da fibromialgia, realizzato con architettura "Web-based", in grado di consentire l'organizzazione e l'ottimizzazione delle modalità di inserimento dei dati, rendendo le informazioni tempestivamente accessibili, garantendo al tempo stesso la riservatezza e l'accesso ai dati solo ad utenti autorizzati (Figura 10). Ad oggi il registro conta la partecipazione di 42 Centri di Reumatologia sul territorio nazionale (43).



**Figura10.** Il Registro Italiano per la FM. Il registro permette l’ottimizzazione delle modalità di inserimento dei dati clinici rendendoli tempestivamente accessibili e garantendo riservatezza e sicurezza.

Con il supporto dell’Istituto Superiore di Sanità, il Registro Italiano della Fibromialgia (IFR) è stato fondato dalla Società Italiana di Reumatologia nel 2019 con gli obiettivi di: (i) istituire un registro prospettico web-based dei pazienti ambulatoriali indirizzati verso trattamenti multidisciplinari in Italia; (ii) valutazione e monitoraggio della loro condizione nel tempo per mezzo di dati demografici, descrittori e misure uniformi degli outcomes clinici utilizzando strumenti standardizzati e convalidati nel sito di ogni partecipante; (iii) stabilire cut-off di severità per supportare il processo decisionale in ambito sanitario; (iv) fornire ricerche con dati affidabili del mondo reale al fine di rispondere a importanti domande di ricerca, testare ipotesi sui vari aspetti del dolore cronico diffuso e sulla sua gestione, valutare la fattibilità dello studio e facilitare il reclutamento del paziente per ricerche cliniche; (v) sostenere progetti di ricerca attraverso la promozione della cooperazione tra centri e assistenza nella realizzazione dei progetti (44).

Dunque grazie al Registro sarà possibile misurare il grado di severità della malattia, seguire l’evoluzione della patologia nel tempo, monitorare ed aggiornare il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) e valutare gli esiti e l’impatto socio-economico.

Prima dell’arruolamento, ogni singolo paziente fornisce la propria adesione mediante consenso informato. Viene registrato sul database data, ora e IP del dispositivo dal quale è stato dato il consenso. In mancanza di consenso, non è possibile accedere ai servizi (da parte dell’operatore o

del paziente). Le autorizzazioni ed il consenso potranno essere revocati in qualunque momento. Tutti i pazienti reclutati vengono sottoposti a valutazione clinica ed anamnestica da parte del medico investigatore. In particolare sono raccolte le seguenti informazioni: dati anagrafici (con gestione della anonimizzazione pazienti in aderenza alle normative regolatorie e sulla base delle modalità di raccolta dati del registro), misure antropometriche (peso, altezza, BMI), comorbidità, terapie farmacologiche e non farmacologiche. In seguito si procede alla compilazione dei Criteri classificativi della fibromialgia (criteri ACR) e la valutazione degli outcomes (versione italiana del Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire – FIQR, Patient Acceptable Symptom Scale – PASS, Short Form Health Survey – SF36, Widespread Pain Index – WPI, Symptom Severity Scale – SSS, Polysymptomatic Distress Scale – PDS).

E' consentita alle Regioni la possibilità di accedere alla funzione di “cruscotto analitico” e l'export selettivo dei dati clinici e demografici in formato XLS. Ovvero di funzioni in grado di presentare in tempo reale (solo per i coordinatori del registro) le statistiche relative ai dati raccolti, di filtrarle per chiavi di ricerca e di esportarle in formato Excel. I dati scambiati tra il Centro reumatologico e il Database Centrale, verranno crittografati grazie ad opportune metodologie, rendendo ogni trasmissione dati sicura e protetta da tentativi di intromissione, anche tramite l'adozione di certificato di sicurezza HTTPS. La piattaforma utilizza un certificato digitale emesso da uno dei principali Certification Authority Server (43).

## 2. SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

### 2.1. Percezione del dolore: fisiologia

Il dolore, secondo la definizione dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP), è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata, o simile a quella associata, a un danno tissutale, in atto o potenziale (45).

Le vie del dolore formano un complesso e dinamico sistema sensoriale, cognitivo e comportamentale che rileva, integra e coordina una risposta protettiva agli stimoli nocivi che minacciano un danno tissutale o la sopravvivenza dell'organismo. I recettori responsabili dell'inizio dell'informazione dolorifica a livello periferico sono definiti nocicettori, diffusi in tutto il corpo. I nocicettori sono le terminazioni libere delle fibre afferenti primarie che portano il segnale nocicettivo al midollo spinale. La localizzazione, l'intensità e il pattern temporale di uno stimolo doloroso sono tradotti in un segnale riconoscibile attraverso i nocicettori: in seguito ad una deformazione fisica o un legame molecolare, si modifica la permeabilità di membrana e di conseguenza anche il potenziale di membrana. Se la depolarizzazione raggiunge una soglia critica, si genera un potenziale d'azione che si propaga attraverso il nervo sensitivo verso il midollo spinale. Esistono due tipi di fibre afferenti primarie: C e A $\delta$ . Le fibre C sono di piccolo diametro, amieliniche e la velocità di conduzione è bassa; i relativi nocicettori sono attivati da stimoli di natura meccanica, termica e chimica, hanno un campo recettivo molto ridotto e sono nocicettori a bassa soglia. Le fibre A $\delta$  sono di diametro medio, mieliniche e la velocità di conduzione è elevata; la maggior parte dei relativi recettori è attivata da stimoli termici o meccanici e sono nocicettori a soglia elevata. Le fibre A $\beta$ , di grande diametro e alta velocità di conduzione, sono coinvolte nella nocicezione solo in condizioni patologiche.

Le fibre afferenti primarie rappresentano la branca periferica del primo neurone sensitivo pseudounipolare, il cui corpo cellulare risiede nei gangli delle radici dorsali del midollo spinale. Le branche centrali del suddetto neurone sensitivo entrano nel midollo spinale e, dopo essersi biforcate rostralmente e caudalmente, si estendono per alcuni segmenti spinali nel tratto di Lissauer. Queste ramificazioni entrano poi nelle corna posteriori del midollo spinale e contraggono contatti sinaptici con i neuroni sensitivi secondari e con diversi interneuroni. Gli assoni dei neuroni sensitivi secondari decussano nel midollo spinale controlaterale e poi si dirigono verso le strutture superiori formando le vie ascendenti. La via ascendente più importante per la trasmissione dell'informazione nocicettiva è il tratto spino-talamico, localizzato nella porzione ventrolaterale del midollo spinale. Il tratto spinotalamico termina sia nel talamo laterale che nel talamo mediale. Nel primo caso le fibre raggiungono il nucleo ventroposterolaterale (VPL), che riceve informazioni prevalentemente

da neuroni con un'elevata organizzazione somatotopica. Il talamo mediale, invece, riceve informazioni prevalentemente da neuroni ad ampio spettro dinamico, senza mostrare un'organizzazione somatotopica. I neuroni del nucleo VPL proiettano all'area somestesica I ipsilaterale, responsabile delle capacità discriminative della localizzazione, della durata e dell'intensità dello stimolo nocivo. I neuroni dei nuclei mediali del talamo proiettano invece a diverse strutture, soprattutto appartenenti al sistema limbico, come la corteccia orbitofrontale, il giro del cingolo, la corteccia somestesica II, l'insula e l'operculum parietale. Queste aree sono responsabili della componente affettiva ed emotiva del dolore. L'insieme delle aree cerebrali implicate nella percezione dolorifica è denominato neuromatrice del dolore.

L'esperienza globale del dolore varia in base alla situazione in cui si trova il soggetto. Uno stimolo dolorifico somministrato ad un soggetto che si trova in uno stato di rilassamento provoca una reazione differente da quella ottenuta tramite una stimolazione nocicettiva applicata in condizioni di stress. Sono state identificate aree del sistema nervoso centrale che in risposta ad una stimolazione elettrica producono uno stato di analgesia, determinando una diminuzione dell'esperienza dolorifica. Si tratta dei sistemi discendenti inibitori. La stimolazione di tali aree determina un'inibizione dei neuroni nocicettivi presenti nel midollo spinale, con diminuzione della loro frequenza di scarica. Queste vie discendenti comprendono varie strutture sovraspinali: aree della corteccia prefrontale e parietale (per esempio la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale, la corteccia SI e SII), zone sottocorticali a livello di ipotalamo, amigdala e talamo, ma soprattutto strutture tronco-encefaliche: la sostanza grigia periacqueduttale, il tegmento pontomesencefalico dorsolaterale e il bulbo rostroventromediale. I sistemi discendenti esercitano la loro azione principalmente a livello della lamina I e II nelle corna dorsali del midollo spinale attraverso il rilascio di serotonina, noradrenalina e dopamina. La monoammina rilasciata e il sottotipo di recettore determineranno l'effetto antinocicettivo o pronocicettivo. Un'alterazione a carico dei sistemi discendenti inibitori gioca un ruolo centrale negli stati di dolore cronico. (46) (47)

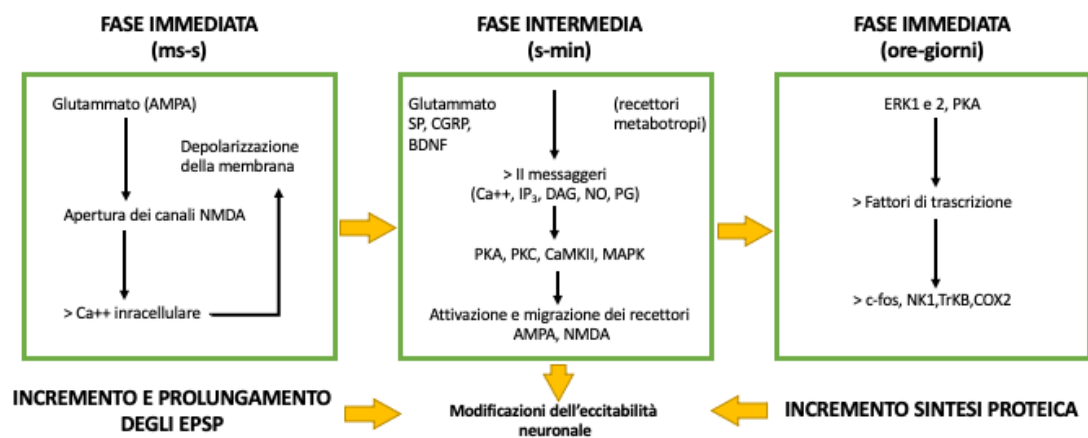
## **2.2. Meccanismi neurofisiologici alla base della sensibilizzazione centrale**

La sensibilizzazione centrale si configura come un aumento della reattività dei neuroni nocicettivi del sistema nervoso centrale al loro input afferente normale o sotto soglia (48). Questo aumento di reattività dei neuroni di secondo ordine è una risposta adattativa che ha il compito di proteggerci da un danno in atto o potenziale. Tuttavia, se sono presenti stimoli nocicettivi intensi, duraturi e ripetuti, il neurone centrale può rimanere sensibilizzato anche dopo la cessazione dello stimolo che l'ha attivato. La sensibilizzazione delle fibre è responsabile di una serie di manifestazioni quali iperalgesia secondaria (aumentata risposta a stimoli dolorosi al di fuori della zona di lesione o



infiammazione), allodinia (aumentata risposta a stimoli normalmente non dolorosi anche al di fuori della zona di lesione o infiammazione), allargamento del campo recettoriale del neurone (49). .

La sensibilizzazione del sistema somatosensoriale indotta dall'attivazione dei nocicettori è un fenomeno adattivo in quanto rende il sistema ipervigile in condizioni in cui il rischio di ulteriore danno è elevato. Questi meccanismi sono sostenuti dal fenomeno di wind-up definito come un progressivo aumento della percezione nocicettiva del neurone di secondo ordine in risposta a uno stimolo ripetitivo (ogni 3 secondi o più) alle fibre periferiche di tipo C. Il wind-up, anche detto somministrazione temporale, concorre all'amplificazione del dolore secondario, descritto come un dolore sordo o urente, che è appunto trasmesso attraverso le fibre amieliniche di tipo C ai neuroni nocicettivi nelle corna dorsali del midollo. E' stato dimostrato che il wind-up è il risultato di un meccanismo di origine centrale e non periferica poiché il segnale trasmesso dalle fibre C ha dimostrato di ridursi o rimanere costante durante la ripetizione dello stimolo nocicettivo. La somministrazione temporale è mediata dai recettori di N-metil-D-aspartato (NMDA) posizionati nei neuroni nocicettivi di secondo ordine che si attivano in risposta alla stimolazione da parte delle fibre afferenti di tipo C. L'attivazione dei recettori NMDA induce l'ingresso di calcio che determina l'attivazione della ossido nitrico sintetasi (NOs) per la produzione di NO. Quest'ultimo può influenzare i terminali nocicettivi e aumentare il rilascio di neuropeptidi sensoriali (in particolare la sostanza P) da parte del neurone pre-sinaptico, contribuendo allo sviluppo dell'iperalgia e il mantenimento della sensibilizzazione centrale. La sostanza P è un importante neurotrasmettitore nocicettivo che governa la soglia dell'eccitabilità sinaptica inducendo lo smascheramento delle sinapsi interspinali normalmente silenti e la sensibilizzazione dei neuroni spinali di secondo ordine. Inoltre, la sostanza P può estendersi per lunghe distanze nel midollo spinale e sensibilizzare neuroni delle corna dorsali del midollo spinale distanti dall'iniziale localizzazione dello stimolo. Questo si traduce in un'espansione del campo recettoriale e nell'attivazione dei neuroni ad ampio spettro dinamico in risposta a impulsi afferenti non nocicettivi.



**Figura 11.** Questa tabella riassuntiva spiega ciò che avviene a livello midollare durante l'esposizione prolungata a uno stimolo doloroso in un determinato arco temporale.

Nella sensibilizzazione centrale, il fenomeno del wind-up assume connotati non più adattivi, ma patologici poiché i meccanismi di neuroplasticità diventano attività-indipendenti: al cessare dello stimolo del neurone di primo ordine, il neurone di secondo ordine rimane sensibilizzato. In questo caso, il dolore è la conseguenza di cambiamenti che si verificano a livello del SNC che modificano la risposta agli stimoli sensoriali, piuttosto che riflettere la presenza effettiva di stimoli periferici nocivi. A questo proposito, la sensibilizzazione centrale rappresenta un importante spostamento funzionale nel sistema somatosensoriale dalla nocicezione ad alta soglia a quella a bassa soglia definita dall'ipersensibilità al dolore. La sensibilizzazione centrale è dunque clinicamente caratterizzata da allodinia (dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non provoca dolore), iperalgesia (aumento del dolore dovuto ad uno stimolo che normalmente provoca dolore), aumento del campo recettoriale (dolore diffuso), scarica elettrofisiologica prolungata (natura cronica del dolore) e sensazione spiacevole di dolore che perdura più a lungo (50) (51) (52). Tutto questo si traduce in un quadro clinico abbastanza tipico, caratterizzato da: dolore spesso discontinuo, non prevedibile e non coerente tra stimolo e risposta; dolore con distribuzione anatomica variabile; irritabilità, iperalgesia e after-sensation; disestesie varie; ipersensibilità a luce, suoni, tatto; dolore che non risponde a FANS; affidabilità degli esami clinici molto bassa (53).

Nell'ultimo decennio, è stato dimostrato un ruolo chiave delle cellule gliali, quali la microglia, gli astrociti e le cellule gliali satellite (SGCs) nella genesi del dolore persistente. Ad oggi vi sono

numerose evidenze scientifiche a favore del fatto che il dolore cronico è mantenuto non solo della neuroplasticità, ma anche dalla disfunzione delle cellule gliali. In condizioni fisiologiche, gli astrociti e SGSs forniscono supporto trofico ai neuroni e mantengono l'omeostasi di potassio, glutammato e acqua nel sistema nervoso centrale e periferico. Inoltre, si occupano di isolare il circuito neuronale del dolore formando una barriera strutturale e mantenendolo silente attraverso mediatori inibitori. Se è presente una gliopatia, la glia non è più in grado di isolare il circuito del dolore, ma al contrario funge da amplificatore del dolore per mezzo della produzione di citochine pro-infiammatorie e pro-nocicettive, generando una vera e propria neuro-infiammazione. Inoltre, se è presente disfunzione gliale, gli astrociti perdono la loro capacità di mantenere l'omeostasi del potassio e del glutammato provocando ipereccitabilità neuronale come risultante dell'aumento delle concentrazioni extra-cellulari. (54) Questo fenomeno ha un effetto tossico sui neuroni dei sistemi discendenti inibitori, provocandone una disregolazione. Studi volti a osservare l'esistenza di vie inibitorie discendenti e il loro ruolo nella fisiopatologia della sensibilizzazione centrale, hanno dimostrato che lesioni bilaterali del funicolo dorsolaterale (via preferenziale del sistema inibitorio discendente) nei ratti conducevano ad una significativa diminuzione della latenza con cui il ratto ritirava la zampa dallo stimolo nocivo. Analogamente, un blocco temporaneo del midollo spinale con lidocaina faceva sì che i neuroni nocicettivi delle corna dorsali ampliassero il loro campo ricettivo e la loro responsività a stimoli afferenti. Inoltre, lesioni chimiche selettive ai neuroni inibitori serotoninergici in animali con uno stato di infiammazione esacerbavano nei suddetti animali comportamenti correlati ad ipersensibilità dolorosa. Queste indagini suggeriscono che l'interruzione di uno o più elementi del sistema inibitorio può dare un quadro equivalente a quello della sensibilizzazione centrale. L'effetto complessivo dei sistemi inibitori non si limita ad un'inibizione del dolore, ma è dimostrato che una delle funzioni del sistema inibitorio è quella di concentrare l'attenzione sull'eccitazione dei neuroni delle corna dorsali. Ciò permette di ottenere un segnale nocicettivo più localizzato, urgente e rapido, sopprimendo l'attività neuronale circostante. Le vie discendenti inibitorie potenziano il segnale nocicettivo riducendo l'irrelevante "rumore di fondo". Dunque, la conseguenza clinica dell'alterazione del sistema inibitorio discendente è l'aumento del campo recettoriale dei neuroni di secondo ordine che determinerà dolore diffuso e dolore riferito. In questo modo, i sistemi inibitori discendenti si convertono in un sistema facilitatorio soprasspinale del dolore (55) (51) (56).

Altri meccanismi discendenti di elaborazione del dolore, definiti facilitatori, comportano un generalizzato aumento della sensibilità sensoriale. Le vie facilitatorie discendenti hanno origine dal tronco encefalico. Vi sono delle evidenze scientifiche comportamentali che mostrano come alcuni centri del prosencefalo possano influenzare vari nuclei del tronco encefalico, compresi i nuclei che sono stati identificati come l'origine delle vie facilitatorie discendenti. Mentre allo stato fisiologico

le vie analgesiche discendenti sono tonicamente attive, l'attività delle vie discendenti facilitatorie non è costante ma può essere modulata, per esempio, dal livello di vigilanza o attenzione e dallo stress. E' stata definita una sensibilizzazione cognitiva-affettiva. I prodotti del prosencefalo quali la cognizione, le emozioni, l'attenzione e la motivazione influenzano l'esperienza clinica del dolore. E' stato osservato che la sensibilizzazione del secondo neurone nocicettivo delle corna dorsali del midollo spinale è direttamente correlato al grado di attenzione verso uno stimolo nocicettivo. Variabili comportamentali, quale l'attenzione selettiva verso uno stimolo rilevante, attivano i sistemi modulatori discendenti in favore della facilitazione e utilizzano le stesse strutture del tronco encefalico e del prosencefalo e gli stessi meccanismi coinvolti nello sviluppo, l'amplificazione e il mantenimento del dolore dopo un reale danno tissutale o infiammazione. Alcuni modelli cognitivi e tratti di personalità sono stati associati all'amplificazione del dolore ed alla sua permanenza in assenza di danno tissutale, tra cui la somatizzazione, la catastrofizzazione e l'ipervigilanza. Nel contesto della sensibilizzazione centrale vi è un'up-regolazione dei sistemi facilitatori discendenti stimolata da determinati fattori comportamentali e cognitivi.

In ultima analisi, i meccanismi che contribuiscono allo sviluppo della sensibilizzazione centrale sono:

- 1) Il fenomeno del wind-up, risultato di una stimolo doloroso ripetuto che conduce ad un aumento della frequenza di scarica dei neuroni della corna dorsali del midollo spinale (neuroplasticità).
- 2) La disregolazione del sistema inibitorio, alterato da anomalie nel sistema nervoso centrale che si sviluppano nel contesto di una gliopatia
- 3) L'up-regolazione del sistema facilitatorio discendente, stimolato da fattori comportamentali e cognitivi (51).

Il dolore spropositato, caratteristico della sensibilizzazione centrale, è comune nei pazienti affetti da fibromialgia. Teoricamente, anche i meccanismi periferici possono spiegare l'ipersensibilità al dolore. Tuttavia, nella fibromialgia non c'è alcuna evidenza di sensibilizzazione periferica come causa dell'iperalgia poiché sono assenti patologie tissutali o anomalie strutturali. La sensibilizzazione periferica è infatti definita dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) come un'aumentata reattività e ridotta soglia dei neuroni nocicettivi periferici in risposta alla stimolazione dei loro campi ricettivi, perciò in presenza di un danno tissutale o un'infiammazione. D'altro canto, il dolore fibromialgico manca di una localizzazione spaziale ben distinta. Questo suggerisce che meccanismi fisiopatologici centrali contribuiscono o sono responsabili del dolore nei pazienti fibromialgici. Tutto ciò porta a pensare che in questi pazienti il sistema nervoso centrale sia iper-eccitabile.

In conclusione, questo background teorico può essere applicato alla fibromialgia. Vi sono numerosi studi che hanno fornito evidenze per identificare nella sensibilizzazione centrale la causa del dolore cronico. La sommazione temporale sembra essere agevolata e la modulazione inibitoria del dolore sembra essere compromessa nei pazienti fibromialgici. Queste constatazioni possono spiegare il dolore cronico spontaneo nella fibromialgia. Inoltre, potrebbero essere osservate: ipereccitabilità del midollo spinale, ridotta perfusione delle strutture cerebrali correlate al dolore, alti livelli di sostanza P nel liquido cerebrospinale. Infine, i pazienti con fibromialgia spesso presentano ipervigilanza nei confronti del dolore, strategie di adattamento disadattive e pensieri catastrofici, che portano alla sensibilizzazione cognitiva-affettiva centrale conseguente ad una up-regolazione delle vie discendenti facilitatorie (51).

### **2.3. Dolore nociplastico e dolore neuropatico**

Il dolore associato alla sensibilizzazione centrale è denominato dolore nociplastico ed è stato proposto come una categoria del dolore distinta dalle forme preesistenti quali il dolore nocicettivo e il dolore neuropatico. Per definizione della IASP, il dolore nociplastico è dato da un'alterazione della nocicezione, in mancanza di un chiaro segno di danno tissutale reale o potenziale che causa l'attivazione dei nocicettori periferici o in assenza di una lesione al sistema somatosensoriale (57). Pertanto è il risultato di una disfunzione dei processi neurofisiologici che si verificano in una o più componenti del SNC (midollo spinale, tronco encefalico, talamo, sistema limbico e la corteccia cerebrale). Il dolore nociplastico può manifestarsi isolatamente o come una comorbidità in individui con condizione di dolore cronico primariamente nocicettivo o neuropatico. Questo termine include e dà valore a tutti quei pazienti che lamentavano dolore identificati precedentemente con termini stigmatizzanti come dolore disfunzionale o sindromi somatiche non spiegabili medicalmente. Riconoscendo le caratteristiche del dolore nociplastico e identificando i sintomi concomitanti, è possibile stabilire una diagnosi anche in assenza di biomarkers distintivi (58).

Sul termine "nociplastico" il dibattito è ancora acceso e qualche autore ha proposto di cambiare il termine in "dolore centralizzato" (59). Questa definizione, tuttavia, non può essere considerata corretta in quanto implica una descrizione anatomica a fronte delle altre due definizioni (nocicettivo e neuropatico) che descrivono il dolore dal punto di vista fisiologico. Inoltre, implica che tutte le forme di dolore nociplastico siano di origine centrale, ma questo deve essere ancora dimostrato (60). Il termine "dolore nociplastico" quindi è utile in clinica, ma non può essere usato come diagnosi o come sinonimo di sensibilizzazione centrale (61).

La classificazione del dolore da sensibilizzazione centrale comporta due steps importanti: l'esclusione del dolore neuropatico e la differenza classificativa tra dolore nociplastico e nocicettivo.

Il dolore neuropatico è definito dalla IASP, come un dolore causato da una lesione o una patologia del sistema nervoso somatosensoriale (45). Può essere sia periferico (lesione localizzata in un nervo, in un ganglio delle radici dorsali o in un plesso) che centrale (lesione localizzata nel cervello o nel midollo spinale). Anche il dolore neuropatico è caratterizzato da una forma di sensibilizzazione, infatti si è visto che le vie del dolore centrale o periferico sono ipereccitabili anche nei pazienti neuropatici.

La prima distinzione tra dolore neuropatico e nociplastico è la presenza in anamnesi di una lesione o una patologia del sistema nervoso somatosensoriale, assente nella CS in cui generalmente non si osserva un fattore causale. Nel dolore nociplastico è necessario porre l'attenzione su un'eventuale familiarità e storia di dolore durante l'infanzia e su sintomi associati quali stanchezza, problemi cognitivi, molteplici sensibilità ambientali e sintomi psicologici. Comunque la relazione causale tra l'eventuale evento scatenante riportato dai pazienti e il dolore cronico spesso è poco chiara poiché i pazienti identificano la causa in eventi senza basi patoanatomiche.

Inoltre, il dolore neuropatico può essere evidenziato mediante indagini diagnostiche che rivelano anomalie o un danno post-traumatico/post-chirurgico al sistema nervoso. Nel dolore neuropatico è prioritaria una valutazione clinica per mostrare la presenza di segni neurologici che documentino una lesione rilevante e che possano definire anche la distribuzione del dolore. La funzione delle fibre sensitive è testata con semplici strumenti che valutano la relazione tra lo stimolo e la sensazione percepita; per esempio un diapason per la sensibilità vibratoria, un morbido pennello per la sensibilità tattile e oggetti caldi/freddi per la sensibilità termica. Spesso è presente una correlazione con patologie mediche che colpiscono il sistema somatosensoriale (tumori, diabete, ictus, herpes o patologie degenerative) che possono essere indagate con esami strumentali e diagnostici (RMN o TC per l'ictus, conferma radiologica o chirurgica della compressione di un nervo, biopsia di un nervo per una neuropatia).

Un ulteriore criterio per distinguere il dolore di origine nociplastica e neuropatica è rappresentato dalla distribuzione del dolore. Mentre nel dolore neuropatico la localizzazione della disfunzione sensoriale è neuroanatomicamente logica, nel dolore nociplastico si estende in aree del corpo non correlate alla fonte primaria della nocicezione. Nel dolore neuropatico periferico la distribuzione del dolore e della disfunzione sensitiva deve essere conforme al territorio di innervazione dei nervi periferici, delle branche del plesso brachiale o lombare o di segmenti del midollo spinale. Ad ogni modo, la distribuzione del dolore o l'iperalgia non devono necessariamente essere identiche all'innervazione del nervo periferico o la radice, ma dovrebbe avere una distribuzione che sia tipica

della patologia sottostante (per esempio, nella sindrome del tunnel carpale non è inusuale che i pazienti descrivano un dolore riferito all'avambraccio prossimale e occasionalmente alla spalla). Nel dolore neuropatico centrale, la distribuzione dolorifica è conforme alla rappresentazione somatotopica del corpo nel sistema nervoso centrale. Nel dolore nociplastico, la localizzazione del dolore può essere segmentale (ad esempio localizzato nell'area muscoloscheletrica, addome, testa e viso) oppure diffuso e esteso oltre uno specifico dermatomero, miotomo o sclerotomo.

Clinicamente, il dolore neuropatico è descritto come urente, lancinante e pungente. Il pattern delle alterazioni sensitive può variare tra le differenti patologie e persino tra diversi individui. Alcuni pazienti possono presentare dolore spontaneo (non indotto da alcuno stimolo), parestesie (formicolii) e scosse elettriche, mentre in altri pazienti le zone del corpo affette possono essere ipersensibili alle variazioni di temperatura o al tatto.

Vi sono due tipologie di ipersensibilità: allodinia, ovvero dolore in risposta ad uno stimolo non-nocicettivo, e iperalgesia, ovvero aumento della sensibilità al dolore in risposta ad uno stimolo nocicettivo. D'altra parte, il dolore nociplastico è descritto come vago, noioso, profondo e dolorante. Caratteristicamente il dolore varia sia nella sua localizzazione che nell'intensità e può aggravarsi con l'attività fisica, stimoli ambientali (variazioni climatiche) o stress emotivo. Alcuni pazienti possono manifestare disestesia (spiacevole e anomala sensazione tattile, sia spontanea che evocata), iperalgesia e anche allodinia sia tattile che termica. (62) (63)

DOLORE NEUROPATICO	DOLORE CS NON NEUROPATICO
Storia di lesione o patologia del sistema nervoso	Nessuna storia di lesione o patologia del sistema nervoso
Evidenza alle indagini diagnostiche che rivela un'anormalità del sistema nervoso, o un danno post-traumatico/post-chirurgico del sistema nervoso	Nessuna evidenza alle indagini diagnostiche o danno al sistema nervoso
Spesso correlato a una causa medica specifica come un carcinoma, un ictus, diabete, herpes o patologie neurodegenerative.	Nessuna causa medica specifica per il dolore
Il dolore è neuro-anatomicamente logico.	Il dolore è neuro-anatomicamente illogico.
Il dolore è spesso descritto come urente, lancinante, pungente.	Il dolore non è descritto come urente, lancinante, pungente ma più spesso come vago e profondo.
La localizzazione della disfunzione sensoriale è neuro-anatomicamente logica.	La localizzazione della disfunzione neuro-sensoriale è neuro-anatomicamente illogica

**Tabella 1.** Criteri per la diagnosi differenziale tra dolore neuropatico e dolore non neuropatico da sensibilizzazione centrale

#### THE PAIN DETECT QUESTIONNAIRE (PD-Q)

Il Pain Detect Questionnaire (PD-Q) è un questionario sviluppato in Germania, inizialmente per valutare i pazienti con lombalgia cronica (64). E' semplice, utile e auto-somministrato, permettendo di indagare la presenza di componenti neuropatiche nei pazienti con dolore cronico (65). E' sensibile, specifico e ha un valore predittivo positivo approssimativamente dell'80% (66).

E' composto da domande correlate all'intensità, l'andamento e l'irradiazione del dolore, in aggiunta alla presenza e severità percepita di sette sintomi neuropatici valutati su una scala da sei punti (64). Per scopi diagnostici, si ottiene un punteggio totale in un range da 0 a 38 basato sulle risposte del paziente. Quando il risultato totale è superiore a 18, significa che è probabile che vi sia una componente neuropatica, al contrario se il punteggio è inferiore a 13 indica che è improbabile che vi sia una componente neuropatica del dolore.

Il PD-Q è diviso in 4 sezioni maggiori. La prima sezione presenta 3 items stimati in una scala di 11 punti (zero=nessun dolore, 10=dolore estremo), affiancata da una gradazione di colore che rappresenta l'intensità del dolore. Questi items valutano l'intensità del dolore al momento del questionario e l'intensità del dolore media e massima durante le ultime quattro settimane (64). La seconda sezione richiede al paziente di selezionare uno tra quattro diagrammi che meglio descrive il suo andamento del dolore. I punteggi sono determinati come segue: dolore persistente con lievi fluttuazioni (zero), dolore persistente con picchi di dolore (-1), attacchi di dolore senza dolore tra uno e l'altro (1) e attacchi di dolore con dolore tra uno e l'altro (64). La terza sezione include una mappa sensoriale rappresentata da un omuncolo sul quale il paziente deve indicare le aree principali in cui percepisce dolore e un'eventuale sua irradiazione (+2 punti); se il dolore si irradia il paziente deve tracciare una freccia che indichi la direzione. Nell'ultima sezione ci sono 7 items che indagano l'intensità del dolore segnalato sull'omuncolo. Questi items hanno un punteggio di 6 punti, il cui valore corrisponde ai seguenti termini: 0= per niente, 1=molto poco, 2=un po', 3=moderatamente, 4=molto, 5=moltissimo). Questi items indagano sulle seguenti sensazioni: bruciore, formicolio, allodinia, attacchi di dolore improvvisi, dolore evocato da stimoli termici, intorpidimento e dolore evocato da stimoli pressori. Quest'ultima sezione ha punteggi che vanno da 0 a 35 (64).



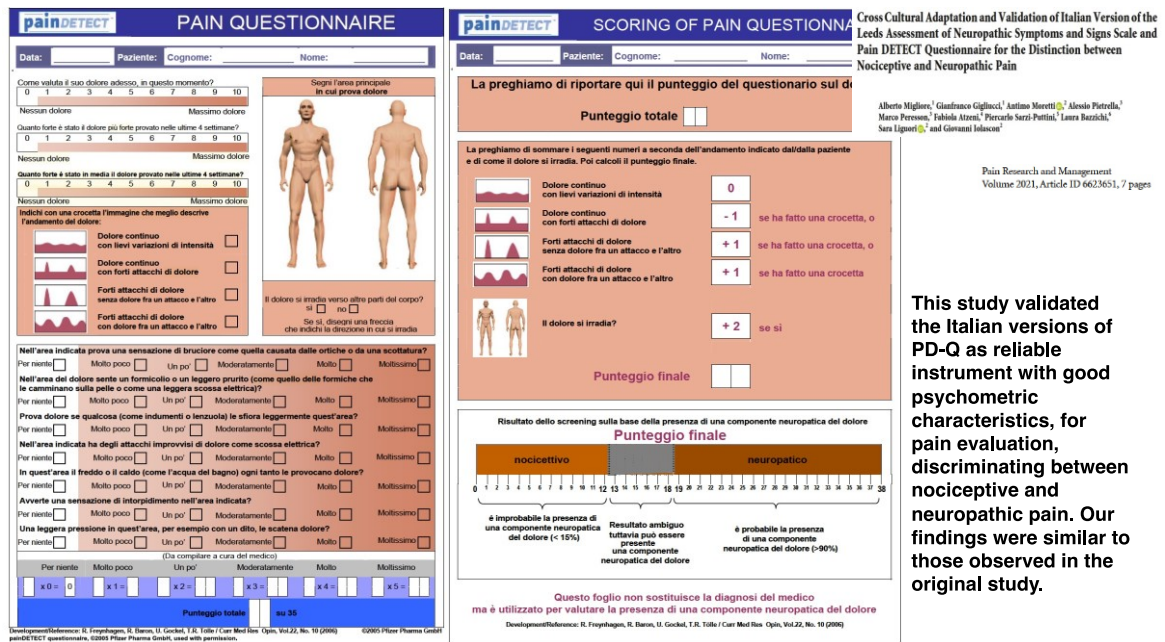


Figura 12. Pain Detect Questionnaire (PDQ)

### DOULEUR NEUROPATHIQUE 4 QUESTIONS (DN4)

Inizialmente è stato sviluppato e validato in lingua francese nel 2005. E' composto da 10 items ed è utilizzato per valutare la presenza di dolore neuropatico. Il primo item del questionario valuta le caratteristiche sensoriali (ad esempio, bruciore, dolore evocato dal freddo, scosse elettriche, formicolio, sensazione di punture di aghi e spilli, intorpidimento e prurito), invece i tre items rimanenti sono correlati all'esame clinico (ipoestesia al tocco e alle punture, dolore causato o aumentato dallo sfregamento). Ogni item riceve un punteggio che va da zero (risposta "no") a 1 (risposta "sì"), con un punteggio totale calcolato sommando i punteggi dei 10 items. Il valore del cut-off è  $\geq 4$  e suggerisce la presenza di dolore neuropatico. Il questionario ha una sensibilità dell'83% e una specificità del 90% paragonato alla diagnosi clinica nello studio originale (67).

## INTERVISTA AL PAZIENTE

### Domanda 1

Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?

- |                                 |    |    |
|---------------------------------|----|----|
| • BRUCIANTE/URENTE              | SI | NO |
| • SENSAZIONE DI FREDDO DOLOROSO | SI | NO |
| • SCOSSE ELETTRICHE             | SI | NO |

### Domanda 2

Il dolore è associato ad uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?

- |                     |    |    |
|---------------------|----|----|
| • FORMICOLIO        | SI | NO |
| • PUNTURE DI SPILLO | SI | NO |
| • INTORPIDIMENTO    | SI | NO |
| • PRURITO           | SI | NO |

## ESAME DEL PAZIENTE

### Domanda 3

Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?

- |                           |    |    |
|---------------------------|----|----|
| • IPOESTESIA AL TATTO     | SI | NO |
| • IPOESTESIA ALLA PUNTURA | SI | NO |

### Domanda 4

Nell'area il dolore può essere causato o peggiorato dallo

- |                           |    |    |
|---------------------------|----|----|
| • SFIORAMENTO DELLA PELLE | SI | NO |
|---------------------------|----|----|

**Figura 13 . Douleur neuropathique 4 questions (DN4)**

Infine, il dolore nocicettivo deriva da un danno reale o una minaccia di danno ad un tessuto non-neuronale ed è la conseguenza dell'attivazione dei nocicettori; vi è un'attivazione dei terminali nocicettivi delle fibre afferenti al midollo spinale in risposta ad una stimolazione nociva come una pressione o una temperatura sufficientemente elevate per lesionare un tessuto o in risposta a molecole tossiche e mediatori infiammatori. Il dolore nocicettivo si contraddistingue poiché la severità del dolore e il grado di disabilità associata sono proporzionate alla natura e all'estensione del danno o la patologia. Al contrario, il dolore nociplastico è caratterizzato da un dolore sproporzionato: si intende che la gravità del dolore e la relativa disabilità segnalata o percepita (ad esempio restrizioni e difficoltà nelle attività quotidiane) sono sproporzionate rispetto alla natura e all'estensione della lesione o della patologia (68).

Sebbene la definizione proposta identifichi il dolore nociplastico come categoria unica, è stata dimostrata la possibilità di una sovrapposizione tra dolore nocicettivo, neuropatico e nociplastico, riconoscendo il dolore nociplastico non come una entità distinta, ma parte di un continuum del

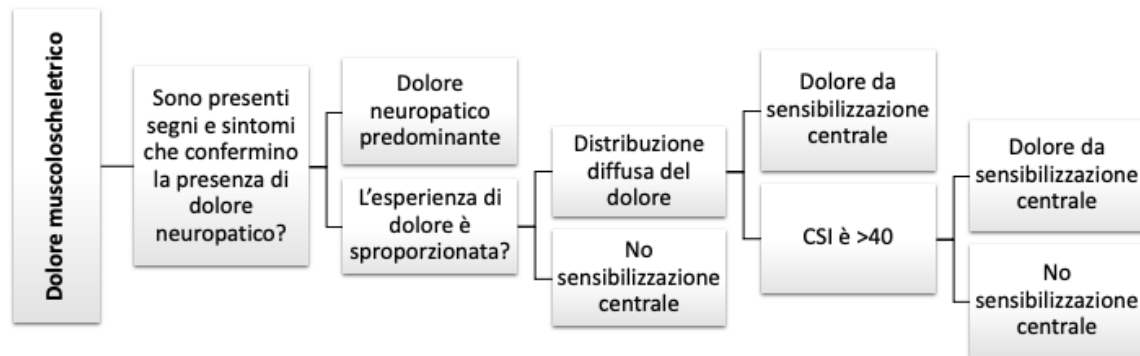
dolore cronico. Per esempio, il termine dolore misto è stato usato per descrivere condizioni come la lombalgia cronica che potrebbe avere componenti nocicettive, neuropatiche e nociplastiche (58).

#### **2.4. Criteri diagnostici della sensibilizzazione centrale**

Seppur siano state proposte linee guida per il riconoscimento della sensibilizzazione centrale in pazienti con dolore muscolo-scheletrico, non sono in grado di guidare i medici attraverso la diagnosi nella pratica clinica. Pertanto, Jo Nijs et al. (53) hanno formulato per la prima volta dei criteri classificativi per il dolore da sensibilizzazione centrale in modo da poter attuare delle strategie terapeutiche adeguate al tipo di dolore presentato dal paziente.

Il primo passo comporta l'esclusione di un ipotetico dolore neuropatico, tenendo presente che il suo riscontro non esclude la possibilità di sensibilizzazione centrale o viceversa. Infatti, alcuni pazienti con segni e sintomi severi ma locali, tipici di un dolore neuropatico, sviluppano una condizione di dolore diffuso che non può essere giustificato dalla sola presenza di dolore neuropatico. Una volta escluso, sussistono due opzioni: il dolore cronico deriva dalla sensibilizzazione centrale oppure dall'influenza di uno stimolo somatico periferico (dolore nocicettivo). Un certo grado di sensibilizzazione centrale in risposta ad una lesione acuta è da considerarsi un processo adattivo per facilitare il recupero. Infatti, la sensibilizzazione dei tessuti locali è una caratteristica dei processi infiammatori acuti. Quando il tessuto ha subito un danno, la reattività dei nocicettori è amplificata da sostanze rilasciate da varie fonti (ad esempio la serotonina dalle piastrine, la bradichinina dal plasma, le prostaglandine dalle cellule danneggiate, la sostanza P dalle fibre afferenti primarie). Questo processo è definito sensibilizzazione periferica dei nocicettori ed è un'azione protettiva del corpo umano. Di conseguenza la sensibilizzazione periferica determina l'aumento della reattività anche dei neuroni del corno dorsale localizzati nel segmento spinale corrispondente alla fonte primaria di nocicezione.

I medici dovrebbero mirare a distinguere tra la sensibilizzazione periferica a carattere adattivo, per esempio dopo un processo infiammatorio acuto, e la sensibilizzazione centrale intesa come fenomeno disadattivo.



**Figura 14.** Algoritmo per la classificazione del dolore da sensibilizzazione centrale

Il seguente algoritmo diagnostico basato su tre criteri fondamentali si pone l'obiettivo di facilitare questa distinzione nella pratica clinica attraverso un'anamnesi accurata e un esame obiettivo completo.

- 1) Assenza di proporzionalità tra il dolore riportato o percepito dal paziente e la natura ed estensione della lesione.

La valutazione di questo primo criterio implica in primis che il medico indaghi la gravità della lesione/patologia e osservi la presenza di disfunzioni oggettive capaci di generare uno stimolo nocicettivo. In secondo luogo, si valuta il dolore percepito dal paziente e la relativa disabilità. La presenza di dolore sproporzionato indica un coinvolgimento centrale, ma non implica necessariamente la presenza di una sensibilizzazione centrale disadattiva.

- 2) Distribuzione del dolore non coerente.

Questo criterio valuta la presenza di un pattern del dolore neuroanatomicamente illogico rispetto ad un presunto stimolo nocicettivo. Per identificare questo criterio si richiede un'approfondita valutazione e interpretazione della distribuzione del dolore del paziente riferita attraverso la storia clinica e/o un body chart. Almeno uno dei seguenti patterns di distribuzione dolorifica deve essere presente per soddisfare questo criterio:

- Dolore bilaterale (mirror pain)
- Dolore migrante anche verso aree con localizzazione anatomica non correlata allo stimolo nocicettivo

- Dolore diffuso (definito come un dolore assiale, a destra e sinistra del corpo, sopra e sotto la vita)
- e/o allodinia/iperalgesia estesa oltre l'area segmentale corrispondente alla presunta area di nocicezione primaria.

Il presente criterio è prevalentemente valutato attraverso questionari, sebbene l'allodinia e l'iperalgesia possono essere studiati anche mediante palpazione o test sensoriali (l'allodinia attraverso una stimolazione tattile delicata, l'iperalgesia attraverso una puntura di spillo o superfici calde/fredde). Attraverso la palpazione si ricercano aree di dolore e/o tensione diffuse o non neuroanatomicamente logiche.

### 3) Ipersensibilità non correlata al sistema muscolo-scheletrico.

La sensibilizzazione centrale ha ulteriori implicazioni oltre all'ipersensibilità generalizzata al dolore: può essere caratterizzata da un'aumentata responsività a vari stimoli oltre alla pressione meccanica, quali sostanze chimiche (odori, pesticidi, farmaci), freddo/caldo, suoni e rumori, luce intensa, variazioni metereologiche, stimoli elettrici, stress e emozioni. Si consiglia pertanto di interrogare i pazienti con sospetta sensibilizzazione centrale sull'eventuale ipersensibilità agli stimoli sopraelencati. Al fine della classificazione, questi sintomi non devono essere insorti precedentemente allo sviluppo del suddetto dolore. Qualora lo precedano, non escludono la possibilità di dolore nociplastico, ma ciò li rende inattendibili per la diagnosi di sensibilizzazione centrale.

Il terzo criterio può essere indagato utilizzando la parte A del Central Sensitization Inventory (CSI), questionario che valuta una serie di sintomi somatici ed affettivi tipici della sensibilizzazione centrale con uno score totale che va da 0 a 100. Ad ogni item viene attribuito un punteggio da 0 a 4 per indicare una frequenza/severità crescente.

## QUESTIONARIO SULLA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE: PARTE A

	Mai	Raramente	Ogni tanto	Spesso	Sempre
Al risveglio mi sento stanco e non rigenerato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mi sento i muscoli rigidi e indolenziti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soffro di attacchi d'ansia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Digrigno o serro i denti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soffro di diarrea e/o stitichezza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho bisogno di aiuto per svolgere le mie attività quotidiane	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sono sensibile alla luce intensa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'attività fisica mi stanca molto facilmente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho dolori in tutto il corpo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soffro di mal di testa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sento fastidio alla vescica e/o bruciore, quando urino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non dormo bene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho difficoltà a concentrarmi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho problemi cutanei, quali secchezza, prurito o eruzioni cutanee	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo stress peggiora i miei sintomi fisici	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mi sento triste o depressa/o	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho poca energia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho tensione muscolare al collo e alle spalle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho dolore alla mandibola/mascella	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Certi odori, quali i profumi, mi provocano vertigini e nausea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho spesso bisogno di urinare	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quando la notte cerco di addormentarmi, provo fastidio alle gambe e sento il bisogno di muoverle in modo irrequieto	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Figura 15. CSI**

Un punteggio al CSI  $\geq 40$  è fortemente indicativo della presenza di sensibilizzazione centrale. L'uso del Central Sensitization Inventory (CSI) ci aiuta a capire quanto i fattori emozionali intervengano nel rinforzare i meccanismi di sensibilizzazione centrale (Figura 15).

In aggiunta a questi criteri, la sensibilizzazione centrale è fortemente legata ad altri segni e sintomi come intorpidimento, debolezza muscolare, deficit dell'attenzione, disturbi del sonno. In anamnesi i pazienti riportano spesso storia di fallimenti terapeutici, intollerabilità a determinati tipi di trattamento o mancato beneficio degli stessi (Tabella 2)

Infine, vi è una forte associazione con fattori psicosociali disadattativi, quali emozioni negative, scarso livello di self-efficacy, credenze errate, comportamenti di evitamento, paura del movimento, catastrofizzazione, stress.

SEGNO/SINTOMO	VALUTAZIONE	DESCRIZIONE
<b>Stanchezza</b>	Q	Può essere il sintomo predominante anche rispetto al dolore; generalmente è più rilevante al mattino; il paziente utilizza termini come esausto, mancanza di energie
<b>Intorpidimento</b>	Q e/o EC	Intorpidimento non localizzato e con distribuzione non segmentale
<b>Debolezza muscolare</b>	Q e/o EC	Sensazione soggettiva di debolezza nell'intero arto/mancanza di controllo muscolare nell'intero arto
<b>Deficit cognitivi</b>	Q e/o EC	Difficoltà di concentrazione, disturbi della memoria a breve termine, difficoltà a trovare il termine adeguato, cervello "annebbiato"
<b>Difficoltà a dormire</b>	Q	Difficoltà ad addormentarsi, risvegli frequenti notturni, sonno non ristoratore
<b>Reperti clinici non significativi</b>	EC	Reperti non significativi durante i test clinici
<b>Sensazione di gonfiore sia a livello di articolazione che diffusa nei tessuti molli</b>	Q e/o EC	Sensazione di avere un arto gonfio in assenza di un edema visibile o di gonfiore reale
<b>Aumento della sensazione di gonfiore</b>	Q e/o EC	Sensazione di gonfiore che aumenta quando il paziente chiude gli occhi
<b>Riduzione della sensazione di gonfiore</b>	Q e/o EC	Sensazione di gonfiore che diminuisce o scompare quando il paziente visualizza l'arto
<b>Alterazione della percezione della parte del corpo affetta</b>	Q e/o EC	Percezione che la parte del corpo affetta sia più piccola o più grande / incapacità di percepire la parte del corpo affetta senza toccarla o visualizzarla
<b>Alterata localizzazione di stimoli tattili</b>	Q e/o EC	Riduzione dell'acuità tattile della pelle a livello dell'area affetta
<b>Rigidità fittizia</b>	Q e/o EC	Sensazione di rigidità articolare in assenza di segni oggettivi di ridotta mobilità
<b>Discinesia</b>	Q e/o EC	Sensazione di incoordinazione o ridotta acuità spaziale / minor consapevolezza propriocettiva
Q = Questionario; EC = Esame Clinico		

*Tabella 2. Segni e sintomi associati alla sensibilizzazione centrale.*

Alcuni di questi segni/sintomi in parte si sovrappongono con uno o più aspetti dei criteri classificativi. Altri, invece, sono completamente nuovi e non rientrano nei criteri classificativi per la loro scarsa specificità e prevalenza nei pazienti con sensibilizzazione centrale. Tuttavia, se sono presenti avvalorano i criteri classificativi, ma solo se non insorgono precedentemente alla comparsa del dolore.

Un altro aspetto da approfondire è la risposta a breve e a lungo termine a terapie precedenti o in atto. Le seguenti opzioni possono essere considerate risposte anomale ad un trattamento: mancata risposta ad un trattamento per il dolore nocicettivo, risposta inconsistente o imprevedibile alla terapia, intolleranza a vari approcci terapeutici o un aumento acuto dell'ipersensibilità a vari stimoli in risposta ad un (nuovo) trattamento.

Infine, nonostante la stretta associazione tra sensibilizzazione centrale e fattori psico-sociali disadattivi, non sono stati inclusi nei criteri classificativi. Il limite è rappresentato dalla bassa specificità e sensibilità dei fattori affettivi per la classificazione della sensibilizzazione centrale: possono essere presenti sia nel soggetto con dolore cronico in assenza di sensibilizzazione centrale e allo stesso modo, a volte pazienti con sensibilizzazione centrale non presentano emozioni negative e credenze disadattive.

(53) (60) (61)

## **2.5. Caratterizzazione neurofisiologica della fibromialgia: ruolo del Neuroimaging**

Negli ultimi 30 anni si è cercato di capire se esistesse un biomarcatore clinico, laboratoristico o di neuroimaging che rendesse la diagnosi di fibromialgia sensibile e specifica; una varietà di studi scientifici ha fornito evidenze consistenti che suggeriscono alterazioni caratteristiche a carico del sistema nervoso centrale nei pazienti fibromialgici, in particolare alterazioni della struttura morfologica, dell'attività metabolica e dello stato di connettività tra le varie aree cerebrali. Questi studi sono stati effettuati in particolare con la risonanza magnetica funzionale (RMF), che costituisce una tecnica di imaging atta a controllare lo stato e la funzionalità di un organo o un apparato grazie all'individuazione della risposta emodinamica di varie aree del corpo. La RMF, infatti, registra i cambiamenti di flusso sanguigno negli organi e li trasporta su immagini in tempo reale. Le applicazioni della risonanza magnetica funzionale sono molte: la più famosa e comune è quella di più recente sviluppo, ovvero quella neuronale. Grazie alla risonanza magnetica funzionale infatti si possono vedere le aree del cervello che si attivano se sottoposte a particolari stimoli. In sostanza è una normale risonanza magnetica, con la sola differenza che durante l'esame il paziente dovrà svolgere dei compiti ben precisi utili per l'esame diagnostico delle funzionalità del cervello.



Gli studi di neuroimaging (in particolare quelli con la risonanza magnetica funzionale cerebrale) nei pazienti fibromialgici hanno evidenziato aumentate risposte a una varietà di stimoli dolorosi nelle regioni che sono costantemente interessate dalla processazione degli stimoli dolorosi. In particolare, cerebrale è stata riportata un'aumentata attivazione del sistema di processazione del dolore nei pazienti fibromialgici (se confrontati con controlli sani) in risposta a stimoli dolorosi, confermando la presenza di un sistema iperattivato di percezione e processazione del dolore. Altri studi hanno evidenziato un'alterata connettività all'interno del sistema che inibisce la percezione del dolore.

In relazione alla percezione del dolore, la corteccia insulare nel suo ruolo di centralino all'interno del sistema di percezione del dolore, è interessata sia nel codificare l'intensità del dolore (corteccia insulare posteriore) ma anche nei meccanismi di processazione e di apprendimento del dolore stesso (corteccia insulare anteriore). In altre parole, nella fibromialgia sembra essere il caso che una iperconnettività della corteccia insulare ad altre componenti del sistema di processazione del dolore e altri sistemi coinvolti (rete neuronale intrinseca) renda il cervello vulnerabile all'aumentata percezione del dolore e allo sviluppo di uno stato doloroso cronico. Questi studi suggeriscono che il dolore fibromialgico può essere associato a: 1) ipereccitabilità del sistema nocicettivo; 2) trasmissione degli impulsi aumentata (facilitazione); 3) amplificazione centrale; 4) ridotti meccanismi di controllo inibitorio.

La fMRI fornisce una misurazione indiretta dell'attività cerebrale attraverso la tecnica blood oxygen level-depend (BOLD), che è indicativa della quota di sangue deossigenato e del volume di sangue nelle regioni cerebrali coinvolte nella risposta ad uno stimolo. Lo studio più comune eseguito con fMRI valuta la risposta cerebrale a uno stimolo sperimentale rispetto ad uno stimolo basale/stimolo di controllo. Questo approccio permette di indagare come gli individui sani rispondono agli stimoli dolorosi e come pazienti con dolore cronico rispondono sia a stimoli nocivi che innocui.

Sebbene sia già stato dimostrato che la sensibilizzazione centrale può essere la base del dolore cronico associato a fibromialgia, sono state eseguite poche ricerche standardizzate con neuroimaging per svelare le modificazioni del cervello nel dolore nociplastico in pazienti fibromialgici.

Ad oggi, si può affermare che vi è la comparsa di alterazioni strutturali cerebrali in pazienti con fibromialgia. C'è una moderata evidenza di una riduzione del volume della sostanza grigia cerebrale, soprattutto a carico di regioni deputate all'elaborazione del dolore (corteccia cingolata anteriore, insula e corteccia prefrontale) e correlate allo stress (giro paraippocampale). La corteccia cingolata anteriore e l'insula sono regioni chiave coinvolte nell'elaborazione del dolore e nella componente affettiva del dolore, mentre la corteccia frontale è correlata alle componenti del dolore

affettivo-motivazionali e anticipatorie. Nei pazienti fibromialgici con una comorbidità affettiva (depressione, ansia), è stata riscontrata una riduzione di volume di sostanza grigia solo nell'insula anteriore sinistra, suggerendo che l'atrofia cerebrale potrebbe essere maggiormente influenzata da un'affettività negativa piuttosto che dal dolore stesso.

Per quanto riguarda la presenza di un'eventuale correlazione tra la durata del dolore e le alterazioni strutturali sono necessari ulteriori approfondimenti, ma sembra che una esposizione al dolore più duratura provochi una maggiore riduzione del volume della sostanza grigia in pazienti con fibromialgia.

L'applicazione di stimoli meccanici pressori di ugual intensità determina patterns di attivazione simile in tutte le aree cerebrali correlate al dolore sia in pazienti con fibromialgia che nei controlli; tuttavia nei pazienti con fibromialgia, si verifica anche l'attivazione di aree cerebrali che comunemente non si attivano in risposta ad uno stimolo nocicettivo e con effetti maggiori sul paziente. Risultati simili sono stati osservati durante ripetuti stimoli termici e durante l'applicazione di stimoli dolorifici tramite iniezioni ripetute. Queste evidenze supportano l'ipotesi che il dolore cronico è caratterizzato da un aumento dell'elaborazione del dolore in aree sottocorticali.

Molti studi hanno indagato le modificazioni funzionali del cervello correlate alla sensibilizzazione centrale in pazienti con fibromialgia durante differenti stimoli nocicettivi periferici. E' stato chiaramente messo in luce che in individui con fibromialgia vi è un aumento dell'attivazione cerebrale in risposta ad uno stimolo pressorio delicato o uno stimolo termico che la maggior parte dei soggetti sani percepisce come "tocco" o "calore" piuttosto che dolore. Durante questi test di stimolazione innocua, nei pazienti fibromialgici si osservano pattern di attivazione cerebrale a livello delle regioni di elaborazione del dolore che nei soggetti sani si attivano durante uno stimolo nocivo.

Una più recente tecnica di fMRI permette di esaminare l'estensione delle connessioni tra diverse aree cerebrali, ovvero aree simultaneamente attivate o disattivate. Il vantaggio di questa analisi è quello di valutare i cambiamenti intracerebrali associati con il dolore cronico e spontaneo. I pazienti con fibromialgia presentano una connessione aumentata tra insula e reti neuronali normalmente non coinvolte con il dolore e il grado di questa iperconnessione è correlato alla severità del dolore cronico. Altri autori hanno dimostrato che, durante uno stimolo doloroso, c'è una diminuzione della connessione tra regioni del sistema anti-nocicettivo (ad esempio a livello del tronco encefalico, origine delle vie discendenti analgesiche) e regioni individuate come possibile fonte della disfunzione del sistema inibitorio nei pazienti con fibromialgia.

Per studiare invece lo sviluppo dei cambiamenti nel tempo, sono stati eseguiti studi praticando un'incisione sull'avambraccio. E' stato rilevato un pattern temporale di disattivazione delle

corteccia medio-frontale e attivazione della corteccia frontale, della corteccia cingolata anteriore e del talamo, peculiari del paziente con fibromialgia. E' interessante notare come le differenze siano state riscontrate anche prima dell'incisione. Infatti, fattori cognitivi e affettivi, come l'anticipazione, l'attenzione, l'ansia o gli stati depressivi possono modulare la percezione del dolore in relazione con queste aree.

Per identificare le anomalie dei neurotrasmettitori e dei recettori che potrebbero mediare l'amplificazione del dolore tipica della fibromialgia (o più in generale della sensibilizzazione centrale), è possibile utilizzare altre tecniche di neuroimaging. L'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (PET) ha dimostrato che l'attenuazione dell'attività dopaminergica potrebbe giocare un ruolo nella trasmissione dolorifica nei pazienti con fibromialgia. Altri studi eseguiti con PET, hanno documentato una ridotta disponibilità dei recettori oppioidi  $\mu$  (verosimilmente a causa di un aumento del rilascio di oppioidi endogeni  $\mu$ ) nei fibromialgici.

Utilizzando la fMRI-PET è stato dimostrato che questa riduzione di legame dei recettori oppioidi è correlato alla ridotta risposta cerebrale anti-nocicettiva nella corteccia cingolata anteriore. Ciò supporta ulteriormente il potenziale ruolo degli oppioidi endogeni nel dolore da fibromialgia. Quest'ultima evidenza, in aggiunta all'evidenza dell'aumentata concentrazione di oppioidi endogeni nel liquido cefalo rachidiano nei pazienti con fibromialgia, potrebbe spiegare perché gli analgesici oppioidi siano meno efficaci nei pazienti affetti da fibromialgia.

Un'altra tecnica di neuroimaging è la Spettroscopia protonica di risonanza magnetica; si tratta di un esame diagnostico non invasivo, che permette di individuare i livelli di alcuni metaboliti in specifiche strutture anatomiche, sulla base del loro caratteristico spettro di risposta a sequenze di impulsi di risonanza magnetica. Tra i vari metaboliti si può quantificare la concentrazione di alcuni neurotrasmettitori tra cui il glutammato e il GABA (acido gamma-amino-butirrico). I dati che stanno emergendo dalla letteratura suggeriscono che vi sia un alterato equilibrio tra le concentrazioni di neurotrasmettitori eccitatori e inibitori – ad es. un livello aumentato di neurotrasmettitori ad azione eccitatoria come il glutammato/glutamina o un diminuito livello di neurotrasmettitori ad azione inibitoria come il GABA- nelle regioni che regolano la percezione del dolore, particolarmente nella regione insulare. Queste alterazioni neurochimiche sembrano esercitare un effetto sul sistema neuronale (connettività funzionale intrinseca) e in combinazione tra loro sembrano essere importanti fattori sia per l'abbassamento della soglie del dolore (iperalgisia) sia per la genesi del dolore cronico (71) (72).

## **2.6. Conclusioni**

In conclusione, la sensibilizzazione centrale è un meccanismo di elaborazione del dolore in cui si ha un aumento delle reattività dei neuroni spinali, accompagnato da una diminuzione della modulazione discendente inibitoria. Clinicamente è responsabile di fenomeni quali iperalgesia secondaria, allodinia e allargamento del campo recettoriale. Al contrario della sensibilizzazione periferica, essa non dipende da un'alterazione della nocicezione quanto piuttosto da un cambiamento delle proprietà dei neuroni del SNC. Il protrarsi della sensibilizzazione dei neuroni di II ordine oltre la guarigione tissutale è causa di cambiamenti strutturali e funzionali a livello della matrice corticale, responsabili dello sviluppo e del mantenimento del dolore cronico (73).

### 3. CATASTROFISMO

#### 3.1. Il ruolo della catastrofizzazione del dolore nella percezione del dolore

La catastrofizzazione del dolore si è rivelata essere una delle variabili psicologiche con la più robusta e consistente associazione con il dolore cronico centralizzato. La catastrofizzazione del dolore è definita come un insieme di risposte cognitive-affettive esagerate e negative a una reale sensazione dolorosa o ad una anticipazione della stessa. Si basa su irrazionali previsioni negative su eventi futuri, pessimismo e preoccupazione correlati al dolore, associati all'incapacità di distogliere l'attenzione dal dolore stesso.

La letteratura ha evidenziato che non si tratta di un costrutto unico, ma che al suo interno sono presenti tre dimensioni.

La ruminazione include credenze sull'incontrollabilità del proprio pensiero sul dolore "non posso smettere di pensare al dolore"

La magnificazione include il timore che il dolore potrebbe peggiorare o che potrebbe essere segnale di qualcosa di grave (il vero e proprio pensiero catastrofico)

L'impotenza appresa potrebbe rappresentare una conseguenza dei primi due tipi di pensiero ed include la sensazione che qualsiasi sforzo messo in atto non avrà alcun effetto sul proprio dolore. E' la sensazione quindi, di non avere alcun controllo sul dolore.

Non è chiaro quando il termine catastrofizzazione sia stato introdotto nella letteratura psicologica, inizialmente venne usato per descrivere la presenza di pensieri eccessivamente negativi, tipici dei pazienti depressi. Beck descrive la catastrofizzazione come una "distorsione cognitiva" che può contribuire allo sviluppo o all'esacerbazione dei sintomi di depressione (74).

Secondo la definizione di Sullivan e collaboratori (75) la catastrofizzazione può essere intesa proprio come un set mentale messo in atto durante un'esperienza di dolore attuale oppure quando tale esperienza viene anticipata. Quando la tendenza a catastrofizzare viene trattata in relazione alla sintomatologia ansioso-depressiva essa è intesa in modo "patologico", in termini globalmente negativi; nel contesto del dolore, la catastrofizzazione non possiede necessariamente questa valenza (76). Nella vita quotidiana di alcuni soggetti infatti la tendenza a catastrofizzare può avere una valida funzione di strategia di adattamento.

Secondo la letteratura, il catastrofismo è un affidabile predittore per le condizioni dolorose. Infatti, elevati livelli di catastrofizzazione comportano un'amplificazione dell'intensità del dolore e un grado di severità maggiore dello stesso, oltre che ad un maggior distress affettivo. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che il paziente che tende a catastrofizzare manifesta una necessità di consigli medici e assistenza sanitaria superiore, si caratterizza per l'insorgenza di disabilità più o meno invalidante e va facilmente incontro a peggiori esiti post-chirurgici.

Basandosi su risultati recenti, catastrofizzare sul dolore potrebbe influenzare negativamente sia la percezione dell'individuo di ciò che è in grado di realizzare in termini di prestazioni fisiche (cioè cosa pensa di poter fare) così come le loro effettive prestazioni fisiche (cioè cosa può fare).

La catastrofizzazione del dolore potrebbe aumentare il livello di attenzione e consapevolezza delle sensazioni dolorose, incrementando così i comportamenti protettivi.

Secondo il modello di paura-evitamento, modello teorico sviluppato per delineare come la cognizione correlata al dolore ne influenzi l'esperienza stessa, il catastrofismo è il fattore cognitivo chiave associato allo scarso funzionamento in individui con dolore cronico. Anzi, la tendenza ad esagerare e rimuginare sulle esperienze dolorose, in aggiunta alla tendenza a sentirsi impotenti, conducono alla paura del movimento e l'avversione all'attività. Di conseguenza, individui con dolore cronico che tendono a catastrofizzare si impegnano in una varietà di comportamenti di sicurezza (ad esempio, evitamento del movimento, movimenti cauti) per prevenire il peggioramento dei sintomi. Talvolta questi atteggiamenti portano a un circolo vizioso di evitamento, decondizionamento e come risultato finale un aumento della disabilità. Al contrario, l'accettazione del dolore potrebbe facilitare l'adattamento al dolore cronico, concentrando l'attenzione sui propri obiettivi personali piuttosto che sul controllo del dolore, impendendo così l'attuazione di comportamenti di evitamento del dolore.

La catastrofizzazione del dolore è stata osservata in pazienti con fibromialgia ed è stata ampiamente associata con la disabilità fisica sia nella fibromialgia che in altre condizioni. 77) (78) (79).

In alcuni test sperimentali svolti sia in pazienti con diverse condizioni di dolore cronico che individui sani, si è osservato che il catastrofismo ha un'ampia influenza negativa ed è stato associato ad una serie di indici di sensibilità al dolore. La letteratura mette in luce anche una robusta associazione tra catastrofismo e una serie di esiti clinici correlati al dolore, compresa la gravità clinica del dolore, le interferenze con le attività quotidiane, la disabilità correlata al dolore, la depressione (e altri indici negativi dell'umore) e le alterazioni delle reti di supporto sociale (77). Tra individui affetti da fibromialgia, coloro che tendono a catastrofizzare maggiormente manifestano dolore diffuso e disturbi affettivi più severi (associazione che persiste anche dopo aver controllato statisticamente depressione, ansia e nevrosi). Inoltre, studi longitudinali suggeriscono che questo fattore psicosociale è correlato ad un maggior rischio di persistenza del dolore a lungo termine. La presenza di catastrofismo allo stato basale è un forte predittore di recidiva di dolore muscolo-scheletrico da 6 mesi a 3 anni di follow-up. La catastrofizzazione può anche influenzare il successo di una terapia analgesica in pazienti con dolore muscolo-scheletrico.

Il catastrofismo presenta un'associazione positiva con il conteggio dei tender points in pazienti con fibromialgia. Inoltre, potrebbe essere correlato con lo sviluppo di iperalgesia o di aumento della sensibilità a stimoli nocicettivi. Per esempio, nella fibromialgia è stata osservata una riduzione della soglia e della tolleranza a stimoli termici dolorifici e a stimolo meccanici pressori. Evidenze recenti suggeriscono che un elevato livello di catastrofismo correla con una maggiore sensibilizzazione del sistema nervoso centrale durante un dolore cronico, che potrebbe spiegare la relazione tra la catastrofizzazione del dolore e la sensibilità al dolore.

L'invalidità occupazionale, ricreativa e funzionale sono comuni tra i pazienti con fibromialgia e proprio i fattori psicosociali, quali il catastrofismo, contribuiscono in modo importante allo sviluppo di suddetta disabilità in un contesto di dolore cronico. Vi è una robusta associazione tra catastrofismo e il grado di invalidità riportata dal paziente o rilevata con indici più oggettivi quali l'attività lavorativa. In pazienti con altre patologie, quali osteoartriti o artrite reumatoide, alcuni studi hanno mostrato che elevati livelli di catastrofizzazione del dolore si manifestano con limitazioni funzionali durante test standardizzati di funzionalità fisica. Per esempio, tra i pazienti affetti da osteoartrite sottoposti a chirurgia del ginocchio, il catastrofismo ha predetto l'invalidità post-chirurgica. Allo stesso modo, in pazienti con artrite reumatoide, il catastrofismo e altri indici di ridotta capacità di adattamento, sono stati associati ad una riduzione in misure oggettive della mobilità e forza muscolare in periodi fino a 5 anni.

In generale, il catastrofismo è fortemente associato a emozioni negative. Nella fibromialgia, vari studi documentano un'associazione positiva tra la catastrofizzazione del dolore e i sintomi depressivi. Dunque in un contesto di dolore cronico, il catastrofismo può contribuire ad un umore depresso a breve o a lungo termine. Nonostante ad oggi non vi siano studi che si concentrano sulla relazione tra catastrofismo e disordini psichiatrici (ad esempio un disturbo da stress post-traumatico, ansia generalizzata), questa rappresenta una strada importante per le ricerche future sulla catastrofizzazione del dolore.

L'impatto del catastrofismo sugli outcomes può essere molto ampio (non limitato al dolore). Seguono alcuni esempi: maggiore stanchezza tra pazienti con cancro al seno, aumento di sintomi quali la nausea in individui con infezioni, insoddisfazione ai trattamenti tra i pazienti trattati per sintomi gastrointestinali, riduzione della memoria in pazienti con lombalgia cronica, aumento dell'ideazione suicidiaria soprattutto se il catastrofismo si associa ad una condizione depressiva (80) (81).

### 3.2. Elementi fisiopatologici del catastrofismo

Il catastrofismo esercita il suo effetto attraverso multiple vie, la cui interazione è complessa e reciproca.

#### *Pathways comportamentali*

##### *- Limitazione dei comportamenti migliorativi per la salute*

Il catastrofismo interferisce con l'attuazione di strategie di adattamento e di comportamenti benefici per la salute del paziente stesso, quali l'esercizio fisico e il sonno. Tra i pazienti con dolore cronico, il catastrofismo, soprattutto la componente legata all'impotenza, riduce la probabilità che il soggetto pratichi esercizio fisico e di attuare comportamenti che possono migliorare la salute. In studi prospettici, si è osservato che pazienti con lombalgia cronica con elevati livelli di catastrofizzazione del dolore, vanno incontro più frequentemente a lunghi periodi di allettamento e più facilmente vanno incontro a un decondizionamento fisico. Invece, il sonno è un altro tipico comportamento benefico che contribuisce alla relazione interdipendente di catastrofismo, dolore e depressione. Pazienti con dolore cronico di origine reumatologica incorrono spesso in disturbi del sonno: lo stress emotivo è il fattore predominante che contribuisce allo sviluppo di insonnia e sonno interrotto. Le alterazioni del sonno sono un fattore di rischio per lo sviluppo di dolore diffuso poiché agiscono sulle vie inibitorie discendenti del dolore. Viceversa, i disturbi del sonno possono condurre all'aumento di stanchezza prolungata che a sua volta amplifica lo stress affettivo. Infine, la mancanza di sonno attiva vie pro-infiammatorie.

##### *- Interferenza con le strategie di adattamento al dolore*

Processi affettivi e cognitivi negativi, quali l'impotenza e il pessimismo (per esempio, non c'è nulla che io possa fare per ridurre il dolore), possono far sì che chi ha alti livelli di catastrofismo non impieghi strategie di gestione del dolore (ad esempio la distrazione, il rilassamento), impedendo loro di realizzare i potenziali benefici di suddette tecniche di adattamento. Anche quando gli individui con catastrofismo usano strategie di adattamento, queste sono meno efficienti nel ridurre il dolore.

##### *- Compromissione delle interazioni sociali*

Le interazioni sociali possono modulare una serie di outcomes negativi relativi alla salute generale del paziente e il dolore non è un'eccezione. Numerosi studi suggeriscono che il catastrofismo può influenzare profondamente l'ambiente sociale dei pazienti: alcuni ricercatori hanno ipotizzato che l'atteggiamento catastrofizzante potrebbe essere una funzione comunicativa con l'obiettivo di



ottenere supporto sociale. Il sostegno ricevuto dall'esterno sembra rafforzare le manifestazioni ed espressioni di catastrofismo. Proprio a supporto di questa ipotesi, i pazienti con alti livelli di catastrofizzazione riferiscono risposte più premurose dal loro ambiente sociale e dimostrano un atteggiamento di insicurezza e attaccamento. Il catastrofismo ha anche un impatto notevole sulla relazione tra paziente e operatori sanitari. Per esempio, uno studio recente ha dimostrato che aspetti depressivi e catastrofizzanti possono derivare dalla discordanza tra il paziente e il medico a proposito della severità della patologia (il paziente sostiene che la propria patologia sia molto più severa rispetto a quanto sostenuto dal medico). Tale discordanza è probabilmente comune, soprattutto alla luce della natura "invisibile" del dolore e può avere effetti deleteri sulla soddisfazione del paziente e la compliance al trattamento.

### ***Pathways cognitivi***

Elevati livelli di catastrofismo possono condurre ad errori nell'elaborazione delle informazioni nocicettive. Soprattutto il paziente sposta tutta l'attenzione sul dolore, si concentra selettivamente e intensamente sugli stimoli dolorifici e sulle sensazioni del corpo. I pazienti fibromialgici che tendono a catastrofizzare sono soliti anticipare il dolore, interpretare segnali ambigui come se fossero associati al dolore e sperimentare interferenze da parte del dolore con altre attività cognitive. Individui che catastrofizzano hanno maggiori difficoltà a controllare i pensieri legati al dolore rispetto ai non-catastrofizzatori: la ruminazione e l'anticipazione del dolore compromettono le loro prestazioni cognitive e fisiche in misura maggiore. A conferma di quanto detto, in uno studio recente, durante la somministrazione di uno stimolo doloroso, la presenza di catastrofismo risultava associata ad una riduzione delle prestazioni durante lo svolgimento di un compito intellettuale.

### ***Pathways fisiologici***

#### *- Alterazione dell'elaborazione del dolore nel SNC*

I segnali in entrata al sistema nervoso centrale sono soggetti ad una modulazione, sia inibitoria che facilitatoria, a livello di vari siti localizzati dal midollo spinale alla corteccia. Alcuni ricercatori ipotizzano che potrebbe esserci una relazione bidirezionale tra catastrofismo e processi nocicettivi, aspetto che potrebbe contribuire all'evoluzione verso la cronicità in molte patologie dolorose. Uno dei meccanismi con cui il catastrofismo sembra influenzare l'esperienza del dolore è il sostegno della sensibilizzazione centrale e/o interferenza con l'inibizione endogena del dolore nel sistema nervoso centrale. Per questa ragione si parla di sensibilizzazione cognitiva-affettiva nei pazienti con fibromialgia. Questa ipotesi può essere indagata usando tecniche non invasive di neuroimaging come la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Tra i pazienti affetti da fibromialgia, i

catastrofizzatori mostrano una estesa attivazione di aree cerebrali correlate all'elaborazione affettiva del dolore, quali la corteccia anteriore cingolata e la corteccia prefrontale dorso-laterale, durante la somministrazione di stimoli nocivi calibrati. Questo pattern dimostra il ruolo chiave dei processi cognitivi e affettivi negativi nell'amplificazione della trasmissione dei segnali nocicettivi.

A supporto di queste ultime evidenze, R.H. Gracely et al., hanno scoperto che, impiegando metodi di stimolazione gradualmente crescenti, le misure del dolore erano significativamente correlate con misure psicologiche di distress quali il catastrofismo, mentre con l'utilizzo di stimolazioni random, questa correlazione era assente (assenza di anticipazione). Tutte le misure erano invece significativamente associate al dolore clinico.

Uno studio recente ha messo in luce che il catastrofismo può direttamente essere associato con le vie facilitatorie del sistema nervoso centrale nel midollo spinale. Come descritto precedentemente, il catastrofismo genera un'attenzione selettiva verso uno stimolo rilevante la quale sembra attivare i sistemi modulatori discendenti in favore della facilitazione, utilizzando le stesse strutture del tronco encefalico e del prosencefalo e gli stessi meccanismi coinvolti nello sviluppo, l'amplificazione e il mantenimento del dolore dopo un reale danno tissutale o infiammazione. Il catastrofismo è dunque uno dei modelli cognitivi che sono stati associati all'amplificazione del dolore ed alla sua permanenza in assenza di danno tissutale provocando nel contesto della sensibilizzazione centrale un'up-regolazione dei sistemi facilitatori discendenti.

- *Disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene*

Recenti studi hanno approfondito l'ipotesi di un legame tra disfunzione neuroendocrina, dolore e processi psicosociali in pazienti con patologie reumatologiche. È stato riscontrato un collegamento tra i sintomi della fibromialgia e una disfunzione nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Si è visto che un pattern circadiano alterato della secrezione di cortisolo (inclusa una risposta di cortisolo appiattita al risveglio) è un fattore di rischio per lo sviluppo di dolore cronico diffuso. Le anomalie dell'asse HPA osservate nei pazienti fibromialgici, soprattutto le manifestazioni di ipocortisolismo, sono fortemente correlate a fattori psicosociali. Studi recenti sulla fibromialgia hanno dimostrato che il distress affettivo e dunque il catastrofismo, è il primario driver di disfunzione dell'asse HPA, mentre il dolore ha un ruolo secondario. (80) (81) (82) (83) (84)

### **3.3. Strumenti di valutazione del catastrofismo**

Il catastrofismo è generalmente stimato attraverso due questionari di auto-valutazione: The Coping Strategies Questionnaires (CSQ) e The Pain Catastrophizing Scale (PCS). Sono scale validate che richiedono ai pazienti di valutare i pensieri e sentimenti riguardo le esperienze dolorose passate.

#### **3.3.1. The Coping Strategies Questionnaire (CSQ)**

Una serie di studi ha osservato che gli individui che sperimentano il dolore sviluppano dei modi per tollerarlo, minimizzarlo o ridurlo. Questi sforzi fatti dal paziente per sopportare il loro dolore sono state definiti strategie di adattamento (coping strategies). Cop et al. (85) intervistarono più di un centinaio di pazienti con dolore cronico e acuto e scoprirono che la maggior parte di loro aveva sviluppato sia strategie di adattamento cognitive che comportamentali. Esempi di strategie di adattamento cognitive sono pregare, contare e concentrarsi su caratteristiche dell'ambiente distraenti. Le strategie di adattamento comportamentali includono attività come camminare o parlare con altri individui. Dunque, le strategie di adattamento sono un importante fattore che permettono di capire come i pazienti si adeguano al dolore cronico. Il Coping Strategies Questionnaire indaga l'utilizzo di 6 differenti strategie di adattamento cognitive e 2 comportamentali durante l'esperienza dolorosa del paziente. Le strategie di adattamento valutate nel questionario sono state selezionate sulla base di una review di studi di laboratorio e clinici pertinenti. Ogni strategia è stata misurata da una diversa sottoscala, ognuna delle quali aveva 6 items. Utilizzando una scala di 7 punti per ogni item, i soggetti hanno indicato la frequenza con cui hanno utilizzato quella strategia, dove 0 = mai, 3 = a volte e 6 = sempre. Alla fine del questionario, ai pazienti è stato chiesto di fare due stime dell'efficacia complessiva delle strategie di adattamento che attuavano: quanto controllo sentivano di avere sul dolore e quanto sono stati in grado di ridurlo. Le valutazioni sono state fatte utilizzando una scala a 7 punti su cui 0 = nessun controllo, 3 = un po' di controllo/può diminuire il dolore leggermente e 6 = controllo completo. Le informazioni sulle variabili della storia del paziente sono state raccolte utilizzando un formato di intervista strutturato. Le variabili della storia del paziente registrate includevano lo stato di disabilità, la durata del dolore continuo e numero di interventi chirurgici (86).

#### **3.3.2. The Pain Catastrophizing Scale (PCS)**

The Pain Catastrophizing Scale è stato sviluppato nel 1995 presso il "University Center for Research on Pain and Disability" al fine di facilitare la ricerca sui meccanismi con cui il catastrofismo impatta sull'esperienza dolorosa. Gli items del PCS sono stati tratti da precedenti ricerche sperimentali e cliniche sul pensiero catastrofico in relazione al dolore. Il PCS può essere completato e calcolato in meno di 5 minuti, e così si può facilmente includere nella pratica clinica

standard. La conoscenza del livello di pensiero catastrofico di un paziente, oltre ad altre variabili correlate al dolore, consente di adottare strategie terapeutiche individualizzate e su misura. Il PCS è uno strumento di 13 items che derivano dalle definizioni di catastrofismo descritte in letteratura nonché elementi della sottoscala del catastrofismo del CSQ. Attraverso questo strumento di misurazione si chiede al paziente di riflettere sulle passate esperienze dolorose e di indicare la frequenza con cui hanno vissuto ciascuno dei 13 pensieri o sentimenti riportati dal test di auto-valutazione. Ogni item ha un punteggio che va da 0 a 4, dove 0= mai, 1=raramente, 2=ogni tanto, 3=spesso e 4=sempre. Il PCS fornisce un punteggio totale (0-52) e tre punteggi distinti per valutare le tre componenti del catastrofismo: ruminazione ("Non riesco a smettere di pensare a quanto fa male"), esagerazione ("Mi preoccupa che possa succedere qualcosa di grave") e impotenza ("Non c'è niente che io posso fare per ridurre l'intensità del dolore"). Il PCS ha una buona stabilità temporale, coerenza interna e validità (87).

## PAIN CATASTROPHIZING SCALE - PCS

*Istruzioni.* Siamo interessati ai pensieri e ai sentimenti che provate quando avete dolore. Di seguito sono elencate tredici affermazioni che descrivono pensieri e sentimenti eventualmente associati a dolore. Usando la seguente scala, è richiesto indicare la frequenza con cui coltivate questi pensieri e sentimenti quando provate dolore.

0= mai; 1= raramente; 2= qualche volta; 3= spesso; 4= sempre

	Mai	Raramente	Qualche volta	Spesso	Sempre
Sono preoccupato riguardo a quando finirà il dolore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sento di non riuscire ad andare avanti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il dolore è terribile e penso che non migliorerà più	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tutto è inutile e sento che il dolore sta per sopraffarmi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho la sensazione di non poter più sopportare il dolore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho paura che il dolore possa aumentare	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Penso ad altre esperienze dolorose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desidero con impazienza che il dolore vada via	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non mi sembra di riuscire a scacciare il dolore dalla mia mente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Continuo a pensare a quanto il dolore mi provochi sofferenza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Continuo a pensare a quanto intensamente voglio che il dolore finisca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non c'è nulla che posso fare per ridurre l'intensità del dolore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mi chiedo se qualcosa di serio possa accademi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**SCORE PCS:**

DIM 1 IMPOTENZA

DIM 2 RUMINAZIONE

DIM 3 ESAGERAZIONE

*Figura 16. PCS*

### 3.4. Conclusioni

In conclusione, la sensibilizzazione centrale è un meccanismo di elaborazione del dolore in cui si ha un aumento delle reattività dei neuroni spinali, accompagnato da una diminuzione della modulazione discendente inibitoria. Clinicamente è responsabile di fenomeni quali iperalgesia secondaria, allodinia e allargamento del campo recettoriale. Al contrario della sensibilizzazione periferica, essa non dipende da un'alterazione della nocicezione quanto piuttosto da un

cambiamento delle proprietà dei neuroni del SNC. Il protrarsi della sensibilizzazione dei neuroni di II ordine oltre la guarigione tissutale è causa di cambiamenti strutturali e funzionali a livello della matrice corticale, responsabili dello sviluppo e del mantenimento del dolore cronico (73). La catastrofizzazione del dolore si è rivelata essere una delle variabili psicologiche con la più robusta e consistente associazione con il dolore cronico centralizzato. La catastrofizzazione del dolore è definita come un insieme di risposte cognitive-affettive esagerate e negative a una reale sensazione dolorosa o ad una anticipazione della stessa.

## 4. STUDIO

### 4.1. Introduzione

Sintomi come il dolore cronico, l'astenia, i disturbi del sonno e lo stress mentale (88), la ridotta capacità fisica e le implicazioni nelle attività di tutti i giorni (89) e le difficoltà nello svolgere i compiti di vita quotidiana, compreso la ridotta capacità lavorativa, sono tutte sfide per gli individui con fibromialgia (90)(91). In letteratura, il catastrofismo emerge come uno dei più robusti e affidabili predittori che correlano con spiacevoli esperienze dolorose (92). Il catastrofismo è correlato ad una maggiore sensibilità nocicettiva, ad un aumento della severità dei sintomi della fibromialgia (93,94), ad una ridotta capacità lavorativa e ne influenza la qualità di vita legata alla salute (HRQoL) (95) in pazienti affetti da fibromialgia (90,91). La tendenza a ruminare, esagerare e sentirsi impotenti di fronte al dolore è definita come catastrofizzazione del dolore (96). L'impatto relativo degli specifici domini del catastrofismo è stato indagato in pochi studi. Il dolore e la sofferenza sono maggiormente connessi con due dei domini del catastrofismo – la tendenza a ruminare sul dolore e a sentirsi impotenti di fronte ad esso. Tra le tre dimensioni della catastrofizzazione del dolore (PCSs), l'impotenza è stata correlata maggiormente ad una riduzione della funzione psicologica (97), ad un aumento dell'intensità e delle interferenze del dolore (98) (99). Hirase et al. (100) hanno osservato che il dominio dell'impotenza nel catastrofismo è il più strettamente associato con la maggior parte dei differenti domini del dolore (sensoriale, affettivo e cognitivo), indipendentemente dall'ansia e la depressione. Hanno inoltre riportato che stimare l'impotenza associata alla catastrofizzazione del dolore è di rilevante interesse per identificare e sviluppare interventi nei soggetti adulti con dolore muscoloscheletrico cronico.

Gli individui con fibromialgia devono adottare approcci efficienti come cambiare impiego, lavorare part-time e migliorare le abilità personali per evitare il sovraccarico di lavoro (101). Tuttavia, determinare qual è l'intensità dei sintomi che può essere tollerata sul lavoro è difficile. In ricerche svolte in varie nazioni, la capacità occupazionale riportata tra le donne con fibromialgia varia dal 34 al 77% (90,102-105). Si ritiene che molti fattori, tra cui il dolore, la spossatezza, la ridotta funzione fisica e le limitazioni all'attività, ostacolano la capacità lavorativa delle donne con fibromialgia (106).

Sebbene sia consuetudine associare l'incapacità lavorativa con la perdita del posto di lavoro, questa visione dell'impatto della malattia sulla capacità lavorativa di un paziente è limitata. I ricercatori hanno recentemente adottato un approccio più ampio, esaminando anche l'assenteismo. L'assenteismo è il termine utilizzato per descrivere il numero di giorni in cui un dipendente manca dal lavoro (assenza da lavoro retribuita). D'altra parte, la definizione di assenteismo potrebbe essere ampliata per includere le perdite di capacità lavorativa dovute a cambiamenti dello stato occupazionale, come la riduzione delle ore lavorative, la perdita del posto di lavoro o il

prepensionamento. Ci si aspetta che l'assenteismo svolga un ruolo significativo nella fibromialgia poiché in genere precede il ritiro definitivo. Anche ampliando il concetto di assenteismo, tuttavia, si trascurano altri aspetti importanti dell'occupazione di un paziente, quali il presenteismo e la compromissione dell'attività.

Per presenteismo si intende una ridotta produttività sul posto di lavoro causato da problemi di salute. Uno studio recente suggerisce che il presenteismo può essere responsabile della maggior parte della perdita di produttività da lavoro (107).

I pazienti con fibromialgia possono alternare presenteismo, assenteismo a breve termine e nessuna perdita di produttività sul posto di lavoro (108). Concentrandosi sul presenteismo come indicatore del dolore piuttosto che sull'assenteismo, si potrebbe ottenere una stima più precisa del legame tra peggioramento della produttività lavorativa e HRQoL (95,109-111). Diversi studi hanno analizzato il presenteismo nella fibromialgia (109-111). Tuttavia, solo poche ricerche hanno indagato gli elementi che influenzano il presenteismo. Nonostante non vi siano dubbi sul fatto che il presenteismo preceda il congedo per malattia e/o che i pazienti che tornano al lavoro dopo un periodo di congedo per malattia possano ancora sperimentare il presenteismo, questo argomento non ha ricevuto l'attenzione che merita. Pertanto, il presenteismo può essere prezioso nella pratica clinica per identificare i pazienti con fibromialgia che sono a rischio di futura assenza per malattia. Con l'obiettivo di identificare potenziali nuovi target per interventi preventivi, abbiamo condotto questo studio trasversale in cui abbiamo indagato il ruolo di mediazione dei sottodomini della catastrofizzazione del dolore in relazioni sfavorevoli con i livelli di gravità della malattia e la perdita di produttività lavorativa dovuta al presenteismo nelle lavoratrici con fibromialgia.

## **4.2. Metodi**

**4.2.1. Pazienti.** Questo studio trasversale ha esaminato lavoratrici di sesso femminile con fibromialgia che erano impiegate a tempo pieno o part-time al momento della valutazione e avevano un'età compresa tra 18 e 65 anni. Alle partecipanti è stata diagnosticata la fibromialgia utilizzando i criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology (ACR) (112), che comprende due sezioni. Nella prima sezione, al paziente viene richiesto di riportare dove sente dolore nelle seguenti 19 diverse aree del corpo appartenenti a cinque regioni differenti: nella regione in alto a sinistra, si trovano la mascella (sinistra), il cingolo scapolare (a sinistra), la parte superiore del braccio (a sinistra) e il braccio inferiore (a sinistra); nella regione in alto a destra, si trovano la mascella (a destra), il cingolo scapolare (a destra), la parte superiore del braccio (a destra) e la parte inferiore del braccio (a destra); nella regione in basso a sinistra, si trovano l'anca (sinistra), la parte superiore della gamba (sinistra) e la parte inferiore della gamba (sinistra); nella regione in basso a destra, l'anca (destra), la parte superiore della gamba (destra) e la parte inferiore



della gamba (destra). Il numero di regioni interessate dal dolore viene utilizzato per calcolare l'indice di dolore diffuso (WPI). Secondo i nuovi criteri, per diagnosticare la fibromialgia, una paziente deve sentire dolore in almeno quattro delle cinque regioni sopra descritte. Nella seconda sezione si calcola il Symptom Severity Scale (SSS): si valuta la stanchezza, il sonno non riposante e i sintomi cognitivi attribuendo a ciascuno un punteggio che va da 0 a 3; in aggiunta si indaga la presenza di emicrania, crampi addominali e depressione nei sei mesi precedenti. Se il WPI ha un valore di 7 e il SSS ha un valore di 5, o se il WPI corrisponde a 4-6 e il SSS a 9, viene diagnosticata la fibromialgia (112).

Il Comitato Etico dell'Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia (Comitato Unico Regionale – ASUR Marche, n. 1970/AV2) ha accettato il protocollo, nonché la scheda informativa del paziente e il modulo di consenso. L'intervento medico non era richiesto come parte del protocollo di studio.

**4.2.2. Questionari.** Per la valutazione clinica sono stati utilizzati tre questionari: (i) il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (R-FIQ), uno strumento di valutazione sviluppato per misurare lo stato, i progressi e gli outcomes delle pazienti con fibromialgia (26); (ii) the Pain Catastrophizing Scale (PCS) che è stato utilizzato per stimare la tendenza al catastrofismo nel dolore cronico (9) e (iii) il Work Productivity and Activity Impairment questionnaire-FM (WPAI-FM).

L'*R-FIQ* è una versione aggiornata del FIQ (113). Comprende 21 items su scale di valutazione numeriche a 11 livelli (0-10) che esaminano tre domini chiave relativi alla settimana precedente: sintomi (10 items), funzione fisica (9 items) e impatto complessivo (2 items). Il punteggio finale è derivato dalla somma algebrica dei punti del dominio dei sintomi diviso per due, del dominio della funzione fisica diviso per tre e dei due elementi del dominio dell'impatto complessivo diviso per due (valori più alti implicano una malattia più grave) (113). Gli stati di gravità per R-FIQ sono stati determinati combinando la media del 75° e il 25° percentile di categorie adiacenti: 0–23 per la remissione, 24–40 per la malattia lieve, 41–63 per la malattia moderata, 64–82 per la malattia grave e 83-100 per malattia molto grave (115).

Il *PCS* è un questionario di autovalutazione di 13 items comunemente utilizzato in ambito di ricerca sul dolore cronico e in contesti clinici per identificare tendenze catastrofizzanti (96). Il PCS chiede agli intervistati di esplorare come pensano e si sentono in genere quando si confrontano con segnali di dolore. Su una scala Likert da 0 a 4, gli intervistati valutano il loro accordo con la frequenza di ciascun item (0=mai; 4=sempre). È stato calcolato il punteggio PCS totale, nonché i

tre punteggi secondari per la magnificazione del dolore (items 6, 7 e 13), la ruminazione (items da 8 a 11) e l'impotenza (items da 1 a 5 e 12). Il punteggio PCS totale varia da 0 a 52. Se un paziente presenta un punteggio uguale o superiore a 30 viene considerato catastrofista (116). Il PCS, tradotto con successo in italiano (PCS-I) e utilizzato in questo studio (117), ha buone caratteristiche psicometriche, simili a quelle delle versioni precedenti (96,118). Il PCS-I era anche sufficientemente sensibile nell'individuare un cambiamento: la minima differenza clinicamente significativa (MDC) suggerisce che una modifica di oltre 10 punti a seguito di un intervento specifico non sarebbe un errore di misurazione con un intervallo di confidenza del 95%.

Il *WPAI-FM* presenta sei domande che valutano lo stato occupazionale dei pazienti: il numero di ore di lavoro perse a causa della fibromialgia, il numero di ore di lavoro perse a causa di altri motivi, il numero di ore di lavoro effettive, il grado in cui la fibromialgia ha influenzato la produttività durante il lavoro e il grado in cui la fibromialgia ha influenzato le attività al di fuori del lavoro durante i sette giorni precedenti (114). L'assenteismo (assenza dal lavoro retribuita), il presenteismo (perdita di produttività sul lavoro), la perdita di produttività lavorativa (combinazione di assenteismo e presenteismo, ovvero una produttività complessiva ridotta) e l'impatto sulle attività possono essere stimati sulla base di queste sei domande. I punteggi dell'assenteismo sono calcolati moltiplicando il numero di ore perse dal lavoro nei 7 giorni precedenti per il totale delle ore perse dal lavoro nei 7 giorni precedenti e le ore lavorate nei 7 giorni precedenti. Per il presenteismo, gli intervistati rispondono alla seguente domanda su una scala da 1 a 10: "in quale misura la sua malattia ha inciso sulla sua produttività durante il lavoro negli ultimi sette giorni?". L'opzione di risposta scelta viene quindi moltiplicata per dieci. Il presenteismo viene moltiplicato per la proporzione del tempo di lavoro perso e aggiunto all'assenteismo per calcolare la perdita complessiva di produttività sul lavoro. Per convertire i punteggi in percentuali, si moltiplica per 100 i valori di assenteismo, presenteismo e perdita di produttività lavorativa complessiva. (114). L'attuale studio si concentra principalmente sul presenteismo.

**4.2.3. Analisi Statistica.** Per tutte le variabili dello studio, sono state ottenute statistiche descrittive: media, deviazione standard (SD), mediana e intervalli interquartile (IQR) per le variabili continue; le frequenze e le percentuali per le variabili categoriali. Il punteggio totale del R-FIQ è stato utilizzato per suddividere i pazienti fibromialgici in gruppi in base alla severità della malattia (115). Utilizzando il presenteismo (trattato come una variabile esterna predittiva categoriale), che è stato classificato in assente/basso (da 0 a 20%) o alto ( $\geq 30\%$ ), è stata condotta un'analisi di regressione logistica per esaminare i fattori più strettamente associati alla presenza di presenteismo ed è stata costruita una curva ROC (Receiver Operating Characteristics). Valori dell'area sotto la curva ROC compresi tra 0.7 e 0.8 indicano buona discriminazione, valori superiori a 0.8 indicano una

discriminazione eccellente. Tutti i dati sono stati inseriti in un database di gestione dei dati di Microsoft Excel e per valutarli è stato utilizzato MedCalc® a 64 bit, versione 19.0.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgio).

### 4.3. Risultati

I partecipanti a questo studio trasversale includevano un totale di 232 pazienti di sesso femminile con fibromialgia. L'età media dei partecipanti era di 53.7 anni (deviazione standard 8.4), con una durata della malattia di 5.1 anni (deviazione standard 6.0 anni) e sintomi presenti da uno a vent'anni. La grande maggioranza (69.4%) di coloro che hanno risposto al sondaggio era sposata o convivente. La maggioranza (60.7%) presentava un indice di massa corporea elevato (BMI >25,0 kg/m<sup>2</sup>) e quasi un terzo (30.6%) erano fumatrici. Quasi la metà (49.5%) ha riferito di aver fatto esercizio fisico nel mese precedente. Al momento della revisione, 148 delle 232 pazienti con fibromialgia (63.8%) erano ancora lavoratrici. Secondo l'indagine, 108 pazienti (59.5%) lavoravano a tempo pieno, mentre 40 pazienti (40.5%) lavoravano part-time. La tabella 3 contiene i dati demografici e clinimetrici più importanti (R-FIQ e PCS) per l'intera casistica in esame (n=232).

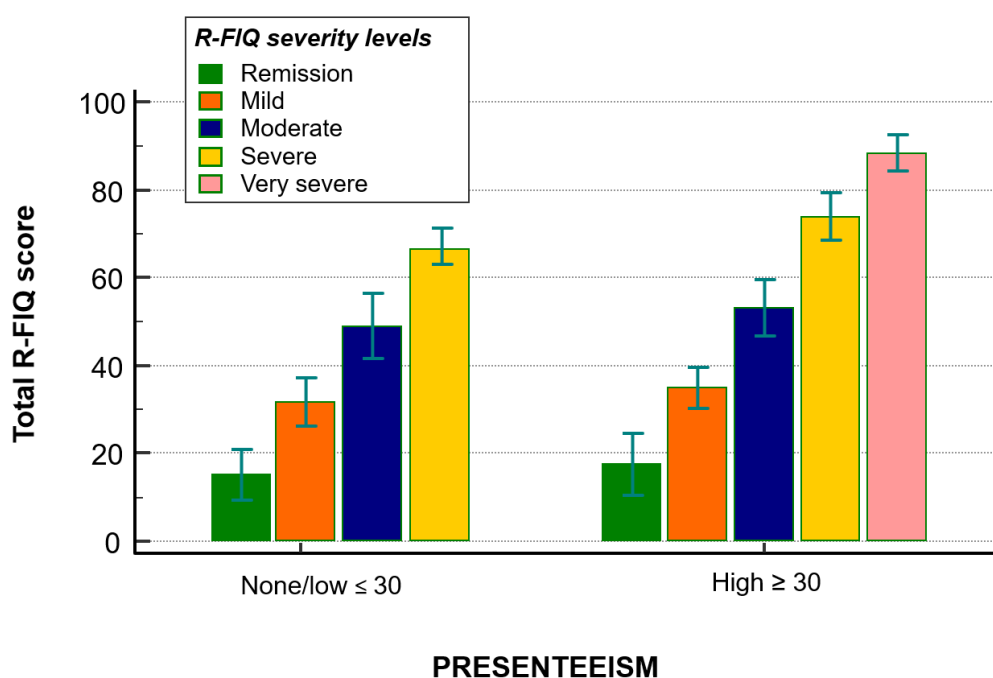
	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>SD</i>	<i>IQR</i>
<i>Età, anni</i>	53.732	54.000	8.4229	48.000 to 58.000
<i>Durata di malattia, anni</i>	5.110	3.500	6.001	2.000 - 7.000
<i>BMI kg/m<sup>2</sup></i>	26.473	26.600	2.3868	25.300 to 27.800
<i>R-FIQ dominio fisico</i>	16.356	16.600	12.5137	9.400 to 21.525
<i>R-FIQ dominio dello stato di salute generale</i>	9.489	10.000	5.7814	4.000 to 14.000
<i>R-FIQ dominio dei sintomi</i>	28.139	29.500	10.4461	19.625 to 37.000
<i>R-FIQ punteggio totale</i>	53.052	56.300	21.9240	34.925 to 71.575
<i>PCS-dominio dell'impotenza</i>	12.177	14.000	5.6383	7.000 to 16.000
<i>PCS-dominio della magnificazione</i>	3.641	4.000	2.2527	2.000 to 5.750
<i>PCS-dominio della ruminazione</i>	11.091	11.000	4.8799	8.000 to 15.000
<i>PCS-punteggio totale</i>	26.900	27.000	11.1329	19.000 to 35.000

BMI= Body Mass Index; IQR= interquartile range; R-FIQ= Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire; PCS= Pain Catastrophizing Scale

**Tabella 3.** Dati demografici e clinimetrici (R-FIQ e PCS) per l'intera casistica in esame (n=232)

Un totale di 48.8% dei 148 soggetti del campione ha presentato una riduzione della produttività lavorativa complessiva. La maggior parte degli intervistati (74.5%) ha riportato elevati livelli di presenteismo (ovvero superiore al 30%), con un livello medio del 69.8%. Al contrario, la frequenza di coloro che affermavano di essere assenti da lavoro era bassa (16.2%). E' stato riscontrato che nel complesso il campione in esame ha avuto un livello medio di assenza dell'11.6% nei sette giorni

precedenti. Tra le 148 lavoratrici che hanno partecipato allo studio, 21 (14.1%) avevano una fibromialgia in remissione, 26 (17.4%) avevano una fibromialgia lieve, 49 (33.1%) avevano una fibromialgia moderata, 42 (28.2%) avevano una fibromialgia grave e 10 (6.7%) avevano una fibromialgia molto grave (Figura 17). E' stato dimostrato che l'aumento del livello di severità di malattia, indicato dal R-FIQ, è associato a un tasso di presenteismo più elevato (chi-quadro=47.995; p=0.0001) nei partecipanti allo studio. Anche un numero maggiore di aree interessate dal dolore (WPI) è stato riportato da coloro che hanno indicato un presenteismo elevato rispetto a coloro nelle quali non era presente (13 vs 9 aree dolorose; p=0.0022).



**Figura 17.** Tassi di presentismo a diversi livelli di gravità della malattia valutati da R-FIQ

Il punteggio del PCS era  $\geq 30$  in 97 su 232 pazienti (41,8%). I soggetti che corrispondevano ad un livello basso di catastrofismo (punteggio totale del PCS  $\leq 30$ ) hanno ottenuto punteggi più bassi nei domini di assenteismo, presenteismo, impatto sulle attività e produttività lavorativa complessiva (tutti ad un livello di  $p < 0.001$ ) rispetto agli individui che hanno riportato elevati livelli di catastrofismo (punteggio totale del PCS  $\geq 30$ ) (Tabella 4).

	PCS total score $\leq 30$ (n° 97 patients)				PCS total score $\geq 30$ (n° 135 patients)			
	Media	Mediana	SD	25 - 75 P	Media	Mediana	SD	25 - 75 P
<b>Assenteismo</b>	6.181	0.000	13.299	0.000 to 0.000	17.057	2.400	23.328	0.000 to 34.900
<b>Presenteismo</b>	34.884	40.000	31.724	0.000 to 60.000	70.000	70.000	17.780	60.000 to 80.000
<b>Impatto sulle attività</b>	48.881	50.000	27.190	30.000 to 70.000	70.412	80.000	18.925	60.000 to 80.000
<b>Produttività lavorativa complessiva</b>	42.598	45.000	28.542	20.000 to 64.200	74.163	80.000	16.281	64.300 to 82.925

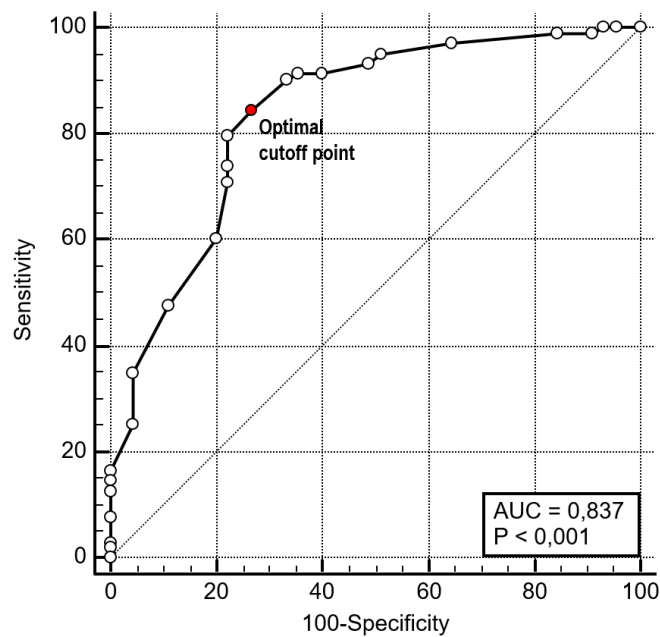
**Tabella 4.** Compromissione della produttività lavorativa e dell'attività nei 7 giorni precedenti l'inclusione dei pazienti con FM. È stato stabilito un punteggio di 30 o superiore per indicare la presenza di catastrofismo

Il modello di regressione logistica ha rivelato che gli intervistati con un'elevata percentuale di presenteismo avevano un punteggio del PCS maggiore per il dominio dell'impotenza rispetto a coloro che non presentavano presenteismo ( $p=0.0016$ ) (tabella 5)

Variabili	Coefficiente	Std. Error	Wald	Odds ratio	95% CI	P
<i>Età, anni</i>	0.039699	0.029762	1.7793	1.0405	0.9815 to 1.1030	0.1822
<i>BMI</i>	-0.013613	0.12605	0.01166	0.9865	0.7705 to 1.2630	0.9140
<i>R-FIQ dominio fisico</i>	0.034888	0.049883	0.4892	1.0355	0.9391 to 1.1419	0.4843
<i>R-FIQ dominio stato di salute generale</i>	0.078719	0.070697	1.2398	1.0819	0.9419 to 1.2427	0.2655
<i>R-FIQ dominio sintomi</i>	0.050528	0.041085	1.5125	1.0518	0.9704 to 1.1400	0.2188
<i>PCS-dominio impotenza</i>	0.16693	0.052957	9.9360	1.1817	1.0652 to 1.3109	0.0016
<i>PCS-dominio magnificazione</i>	0.061587	0.19521	0.09954	1.0635	0.7254 to 1.5592	0.7524
<i>PCS-dominio ruminazione</i>	0.066933	0.090328	0.5491	1.0692	0.8957 to 1.2763	0.4587
<b>Costante</b>	-6.00027	3.77645	2.5245			

**Tabella 5.** Analisi di regressione logistica. Coefficienti, Errore Standard e odd ratio

I risultati dell'analisi della curva ROC sono illustrati in Figura 20. Utilizzando l'impotenza del PCS per stimare l'esistenza di presenteismo, l'area sotto la curva ROC era di 0.837 (intervallo di confidenza del 95%: da 0.767 a 0.892) (Figura 18). Il punto di cut-off ottimale (determinato dal valore di Youden index J test) era 10 punti, con una sensibilità e specificità rispettivamente del 84.47% e 73.33% e un rapporto di verosimiglianza positivo di 3.17 (Tabella 6).



**Figura 18.** Curva ROC della scala dell'impotenza nella catastrofizzazione del dolore per la stima della presenza del presenteismo. L'area sotto il valore della curva è 0.837 (intervallo di confidenza del 95% da 0,767 a 0,892).

Critero	Sensibilità	95% CI	Specificità	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
>2	99.03	94.7 - 100.0	8.89	2.5 - 21.2	1.09	1.0 - 1.2	0.11	0.01 - 1.0
>3	99.03	94.7 - 100.0	15.56	6.5 - 29.5	1.17	1.0 - 1.3	0.062	0.008 - 0.5
>4	97.09	91.7 - 99.4	35.56	21.9 - 51.2	1.51	1.2 - 1.9	0.082	0.03 - 0.3
>5	95.15	89.0 - 98.4	48.89	33.7 - 64.2	1.86	1.4 - 2.5	0.099	0.04 - 0.2
>6	93.20	86.5 - 97.2	51.11	35.8 - 66.3	1.91	1.4 - 2.6	0.13	0.06 - 0.3
>7	91.26	84.1 - 95.9	60.00	44.3 - 74.3	2.28	1.6 - 3.3	0.15	0.07 - 0.3
>8	91.26	84.1 - 95.9	64.44	48.8 - 78.1	2.57	1.7 - 3.8	0.14	0.07 - 0.3
>9	90.29	82.9 - 95.2	66.67	51.0 - 80.0	2.71	1.8 - 4.1	0.15	0.08 - 0.3
<b>&gt;10</b>	<b>84.47</b>	<b>76.0 - 90.9</b>	<b>73.33</b>	<b>58.1 - 85.4</b>	<b>3.17</b>	<b>1.9 - 5.2</b>	<b>0.21</b>	<b>0.1 - 0.3</b>
>11	79.61	70.5 - 86.9	77.78	62.9 - 88.8	3.58	2.1 - 6.2	0.26	0.2 - 0.4
>13	70.87	61.1 - 79.4	77.78	62.9 - 88.8	3.19	1.8 - 5.6	0.37	0.3 - 0.5
>14	60.19	50.1 - 69.7	80.00	65.4 - 90.4	3.01	1.6 - 5.5	0.50	0.4 - 0.7
>15	47.57	37.6 - 57.6	88.89	75.9 - 96.3	4.28	1.8 - 10.0	0.59	0.5 - 0.7
>16	34.95	25.8 - 45.0	95.56	84.9 - 99.5	7.86	2.0 - 31.3	0.68	0.6 - 0.8
>17	25.24	17.2 - 34.8	95.56	84.9 - 99.5	5.68	1.4 - 22.9	0.78	0.7 - 0.9

**Tabella 6.** Valori di sensibilità e specificità per le coordinate della curva ROC

#### 4.4. Discussione

Per quanto sia di nostra conoscenza, nessuno studio precedente ha indagato l'impatto relativo degli specifici domini del catastrofismo sulla severità del dolore, sulla produttività lavorativa o sulla compromissione dell'attività in pazienti con fibromialgia.

E' stato riscontrato che il grado di occupazione nella fibromialgia varia geograficamente, con stime che vanno dal 34% al 77% in studi differenti, con un'ampia variabilità dovuta alle differenze nei sistemi di previdenza sociale o nel mercato del lavoro, nonché alle diverse definizioni di lavoro

(119,120). In una recente indagine epidemiologica tra soggetti con fibromialgia in Spagna, è stato riscontrato che l'11% erano in malattia e il 23% aveva una pensione per disabilità permanente a causa della fibromialgia (121). In un'indagine demografica condotta tra individui australiani con fibromialgia, è stato osservato che il 35% riceveva assistenza finanziaria per l'incapacità di lavorare a causa della malattia (122).

Sulla base di recenti studi sulla disabilità lavorativa in Nord America, i pazienti con fibromialgia in Canada (123) e negli Stati Uniti (122) hanno tassi di disabilità rispettivamente del 30% e del 35% (107). La percentuale di ore lavorative perse a causa della malattia nei 7 giorni precedenti, ovvero l'assenteismo, era tre volte superiore nei lavoratori con fibromialgia, così come è aumentata la percentuale di invalidità sul lavoro a causa della malattia nei 7 giorni precedenti, ovvero il presenteismo, secondo il quale il 45% dell'orario di lavoro sarebbe reso inefficace a causa del dolore (120). Di conseguenza, vi è un importante e vario impatto sull'attività lavorativa, il quale ha notevoli implicazioni per quanto riguarda le spese indirette. Per esempio, più della metà degli adulti statunitensi con fibromialgia severa hanno riportato disagi durante il lavoro a causa della loro malattia, paragonato con il 45% e 15%, rispettivamente, di coloro con fibromialgia moderata o lieve (124). Gli adulti con fibromialgia severa hanno perso una media di 3 giorni lavorativi al mese (39 giorni all'anno), ma quelli con una malattia moderata (1 giorno al mese, 13 giorni all'anno) o lieve (0.4 giorni al mese, 5 giorni all'anno) hanno perso significativamente meno ore di lavoro. Negli Stati Uniti, nel corso di tre mesi, gli adulti con fibromialgia severa hanno determinato costi diretti (\$ 2.329) e indiretti (\$ 8.285) significativamente più elevati rispetto a quelli con fibromialgia moderata (\$ 1.415 diretta e \$ 5.139 indiretta) o lieve (\$ 1.213 diretta e \$ 1.341 indiretta). Le spese indirette rappresentavano la maggior parte dei costi totali di questi pazienti, indipendentemente dalla gravità della fibromialgia.

I risultati del nostro studio hanno rivelato che l'assenteismo non era tanto comune tra le donne lavoratrici con fibromialgia, infatti è stato riportato solo dal 16.2% di coloro che avevano un impiego. Al contrario, nel presente studio è stata rilevata una percentuale di presenteismo pari al 74.5%. Secondo il nostro studio, uno stato di severità maggiore della malattia era associato ad elevati livelli di presenteismo.

È importante notare come questi stessi pazienti riferivano anche un numero di aree interessate dal dolore maggiore rispetto a coloro che non riportavano presenteismo, indicando che il dolore in più siti può contribuire a compromettere la produttività lavorativa in alcuni casi.

La presente indagine è una delle prime che analizza questo fenomeno tra le donne fibromialgiche lavoratrici in Italia ed è la prima nel suo genere. Poche ricerche hanno indagato in letteratura l'associazione tra presenteismo e presenza di dolore cronico. A questo proposito, studi condotti su pazienti con lombalgia cronica (LPB) hanno dimostrato che il presenteismo è il predittore più

affidabile del dolore (125), ed è un indicatore chiave per la salute mentale sul posto di lavoro. Al contrario, uno studio recente ha mostrato che l'assenteismo dovuto a disturbi muscoloscheletrici era tre volte inferiore in Giappone rispetto al Regno Unito (110), evidenza che limita l'utilizzo dell'assenteismo come predittore della produttività lavorativa.

La natura della condizione fisica dei lavoratori (cronica, acuta, ecc), le caratteristiche individuali (personalità, attitudini lavorative ecc.) e i fattori contestuali (cultura, regole organizzative, ecc) influenzano il presenteismo (126,127).

In Italia, si hanno poche conoscenze sulle caratteristiche dei pazienti e sugli outcomes correlati alla salute connessi con il presenteismo tra pazienti con fibromialgia.

Il catastrofismo è stato proposto come un pattern comportamentale di pensieri ripetitivi negativi (128), che se non assume connotati patologici, agisce come un meccanismo di adattamento che aiuta a gestire le esperienze dolorose. Il catastrofismo è definito come "un'eccessiva attitudine mentale negativa che si manifesta durante una reale esperienza dolorosa o una sua anticipazione" (96). E' noto che la catastrofizzazione del dolore predice la disabilità, il dolore e l'evoluzione della malattia nel tempo, in termini di distorsioni negative cognitive sul significato del dolore e le sue ripercussioni (129). La Pain Catastrophizing Scale (PCS) (96), ideata da Sullivan et al., include items che sono specificatamente disegnati per esaminare differenti aspetti del catastrofismo. Sulla base di precoci lavori di analisi fattoriale, il PCS ha mostrato tre domini di catastrofismo; vari studi di analisi fattoriale conoscitivi e di conferma su campioni di pazienti hanno largamente validato la struttura a tre fattori del PCS (130,131). Tuttavia, due studi suggeriscono che in alcune popolazioni, una struttura a due fattori (ruminazione e una combinazione dei punteggi della magnificazione e impotenza del PCS) potrebbe essere più accurata (132,133).

In alcuni studi, è stato riscontrato che i punteggi di impotenza e di ruminazione del PCS sono molto più coerentemente connessi con il dolore e con il funzionamento correlato al dolore piuttosto che il dominio della magnificazione (134-137). La scala di impotenza del PCS è stata associata con un funzionamento psicologico peggiore (97), con una maggiore intensità del dolore (98,138) e con più frequenti interferenze del dolore (99) rispetto alle altre scale del PCS. Secondo Hirase et al (100), il dominio dell'impotenza era più fortemente connesso con il dolore cronico negli anziani che vivevano in comunità. Di conseguenza, l'incapacità di far fronte al dolore è il fattore più significativamente correlato alla prevalenza del dolore cronico. Quando l'intensità del dolore di un individuo persiste per un esteso periodo di tempo, la sensazione di impotenza può accrescersi. Owaki et al. (139) hanno riscontrato che tra pazienti con dolore cronico, la scala di impotenza del PCS era la più fortemente associata alla severità del dolore. Di conseguenza, gli esperti sostengono che l'impotenza correlata al catastrofismo sia il fattore maggiormente correlato all'insorgenza di dolore cronico nelle persone anziane che vivono in comunità, in modo simile ai nostri risultati.



L'obiettivo principale di questo studio era indagare la funzione di mediazione dei sottodomini della catastrofizzazione del dolore in relazioni sfavorevoli con i livelli di gravità della malattia e la perdita di produttività del lavoro a causa del presenteismo in pazienti con fibromialgia, per identificare potenziali nuovi target per interventi preventivi. L'analisi di regressione ha rivelato che esaminare e comprendere le relazioni tra i sottodomini e la perdita di produttività lavorativa a causa del presenteismo sarebbe più informativo. Il dominio dell'impotenza si è dimostrato il più fortemente connesso con il presenteismo.

In conclusione, l'incapacità di far fronte alla catastrofizzazione del dolore è la caratteristica più strettamente legata alla prevalenza del presenteismo nella fibromialgia. Tali risultati hanno conseguenze per la politica sanitaria e sottolineano la necessità di monitorare la perdita di produttività correlata al presenteismo per identificare le persone ad alto rischio con fibromialgia. Poiché i costi indiretti annuali della perdita di produttività lavorativa per le persone con fibromialgia moderata o grave sono considerevoli (140), affrontare il presenteismo sarà fondamentale per ridurre l'onere finanziario imposto da questa condizione.

#### **4.5. Limiti dello studio**

Non è chiaro se i nostri risultati sui sottodomini della catastrofizzazione possano essere replicati in un campione di pazienti di culture diverse o che parlano lingue diverse.

La mancanza di un braccio di controllo di pazienti non fibromialgici è un limite dello studio. Anche i pazienti non affetti da fibromialgia sperimentano assenteismo, presenteismo e riduzione dell'attività lavorativa non retribuita. Di conseguenza, l'entità di queste variabili dovrebbe essere considerata con cautela.

E', inoltre, difficile determinare la relazione tra misure autosomministrate e valutazioni oggettive della produttività sul posto di lavoro poiché le misure oggettive, così come la relazione tra le une e le altre, variano in base alla vocazione e al luogo di lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Talotta R, Atzeni F, Bazzichi L, Giacomelli C, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Algo-dysfunctional syndromes: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1 Suppl 88):S102-8
2. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MARche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819-28
3. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, Maestri D. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol*. 1990;17(7):869-73- Ferraccioli G, Guerra P, Rizzi V, Baraldo M, Salaffi F, Furlanut M, Bartoli E. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1994;21(7):1332-4
4. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(6):1059-71
5. Ferraccioli G, Guerra P, Rizzi V, Baraldo M, Salaffi F, Furlanut M, Bartoli E. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1994;21(7):1332-4
6. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol*. 2012;242(1-2):33-8
7. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The "toll" of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(11):581-91
8. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3146-52 - Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular gamma- aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):579-83
9. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-40
10. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):639-48

11. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(1):130-4 - Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1333-43 - Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, Passamonti L, Zampogna G, Pedrabissi F, Malavolta N, Leonardi M. Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(9):1585-90
12. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67- de Tommaso M, Nolano M, Iannone F, Vecchio E, Ricci K, Lorenzo M, Delussi M, Girolamo F, Lavolpe V, Provitera V, Stancanelli A, Lapadula G, Livrea P. Update on laser-evoked potential findings in fibromyalgia patients in light of clinical and skin biopsy features. *J Neurol*. 2014;261(3):461-72. doi: 10.1007/s00415-013-7211-9
13. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 8:67-74, 2007
14. Kosek E, Martinsen S, Gerdle B, Mannerkorpi K, Lofgren M, Bileviciute- Ljungar I, Fransson P, Schalling M, Ingvar M, Ernberg M, Jensen KB. The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. *Brain Behav Immun* 58:218-227, 2016
15. Stisi S, Cazzola M, Buskila D, Spath M, Giamberardino MA, Sarzi-Puttini P, Arioli G, Alciati A, Leardini G, Gorla R, Marsico A, Ceccherelli F, Bazzichi L, Carignola R, Gracely RH, Salaffi F, Marinangeli F, Torta R, Di Franco M, Biasi G, Cassisi G, Casale R, Altomonte L, Atzeni F; Italian Fibromyalgia Network. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1:25-35
16. Salaffi F, Atzeni F, Talotta R, Di Carlo M, Sarzi-Puttini P. Earthquake vulnerability of fibromyalgia patients: six-month follow-up after the catastrophic disasters in central Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 105(3):93-99
17. Ercolani M, Trombini G, Chattat R, Cervini C, Piergiacomi G, Salaffi F, Zeni S, Marcolongo R. Fibromyalgic syndrome: depression and abnormal illness behavior. Multicenter investigation. *Psychother Psychosom*. 1994;61(3-4):178-86
18. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):165-71

19. Di Franco M, Iannuccelli C, Bazzichi L, Atzeni F, Consensi A, Salaffi F, Pietropaolo M, Alessandri C, Basili S, Olivieri M, Bombardieri S, Valesini G, Sarzi-Puttini P. Misdiagnosis in fibromyalgia: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6 Suppl 69):S104-8.
20. Salaffi F, Ciapetti A, Sarzi Puttini P, Atzeni F, Iannuccelli C, Di Franco M, Cazzola M, Bazzichi L. Preliminary identification of key clinical domains for outcome evaluation in fibromyalgia using the Delphi method: the Italian experience. *Reumatismo*. 2012 Mar 19;64(1):27-34
21. Salaffi F, Mozzani F, Draghessi A, Atzeni F, Catellani R, Ciapetti A, Di Carlo M, Sarzi-Puttini P. Identifying the symptom and functional domains in patients with fibromyalgia: results of a cross-sectional Internet-based survey in Italy. *J Pain Res*. 2016 May 13;9:279-86
22. Cazzola M, Sarzi Puttini P, Stisi S, Di Franco M, Bazzichi L, Carignola R, Gracely RH, Salaffi F, Marinangeli F, Torta R, Giamberardino MA, Buskila D, Spath M, Biasi G, Cassisi G, Casale R, Altomonte L, Arioli G, Alciati A, Marsico A, Ceccherelli F, Leardini G, Gorla R, Atzeni F; Italian Fibromyalgia Network. Fibromyalgia syndrome: definition and diagnostic aspects. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1:3-14
23. Salaffi F, Stancati A, Procaccini R, Cioni F, Grassi W. Assessment of circadian rhythm in pain and stiffness in rheumatic diseases according the EMA (Ecologic Momentary Assessment) method: patient compliance with an electronic diary. *Reumatismo*. 2005;57(4):238-49
24. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F. Pain in rheumatic diseases: how relevant is it? *Reumatismo*. 2014, 6;66(1):1-3
25. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018,7;2018:8564215
26. Torta RG, Tesio V, Ieraci V, Castelli L, Zizzi FB. Fibro-fog. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S6-8
27. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A, Casale R, Bazzichi L, Carignola R, Gracely RH, Salaffi F, Marinangeli F, Torta R, Giamberardino MA, Buskila D, Spath M, Cazzola M, Di Franco M, Biasi G, Stisi S, Altomonte L, Arioli G, Leardini G, Gorla R, Marsico A, Ceccherelli F, Atzeni F; Italian Fibromyalgia Network. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1:15-24
28. Lee J, Protsenko E, Lazaridou A, Franceschelli O, Ellingsen DM, Mawla I, Isenburg K, Berry MP, Galenkamp L, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Napadow V. Encoding of

- Self-Referential Pain Catastrophizing in the Posterior Cingulate Cortex in Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1308-1318
29. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):513-20
  30. Ablin JN, Clauw DJ, Lyden AK, Ambrose K, Williams DA, Gracely RH, Glass JM. Effects of sleep restriction and exercise deprivation on somatic symptoms and mood in healthy adults. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6 Suppl 79):S53-9
  31. Bennett RM, Russell J, Cappelleri JC, Bushmakina AG, Zlateva G, Sadosky A. Identification of symptom and functional domains that fibromyalgia patients would like to see improved: a cluster analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:134
  32. Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Old and new criteria for the classification and diagnosis of fibromyalgia: comparison and evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6 Suppl 74):3-9
  33. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology (ACR) 1990 criteria for classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72
  34. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10
  35. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Masala IF, Salaffi F, Chapman J, Choy E. Are the ACR 2010 diagnostic criteria for fibromyalgia better than the 1990 criteria? *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):33-35
  36. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38:1113–22
  37. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res* 2014; 66(9):1364-73
  38. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329
  39. Wolfe F, Walitt BT, Rasker JJ, Katz RS, Häuser W. The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1494-501 - Häuser W, Clauw DJ, Fitzcharles MA. Treat-to-Target Strategy for

- Fibromyalgia: Opening the Dialogue. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):462-466
40. Wolfe F. Letter to the editor, "Fibromyalgia Criteria". *J Pain*. 2019 Feb 11. pii: S1526-5900(18)30920-9. doi: 10.1016/j.jpain.2019.02.002
  41. Sarzi-Puttini P, Ballerini G, Cazzola M et al.. Il problema “fibromialgia” e l’inserimento nei LEA.2017,ottobre)
  42. Regione Emilia-Romagna, Servizio di Assistenza Territoriale. Linee di indirizzo per la diagnosi e trattamento della fibromialgia. 2018, febbraio
  43. Salaffi F, Farah S, Galeazzi M per conto della SIR, Fibromialgia. Creato in Italia il primo registro nazionale: accelerare la ricerca e sviluppare percorsi individuali. *Clinica Reumatologica*, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari DISCLIMO, Università Politecnica delle Marche, Jesi (AN), Italy
  44. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M, Sinigaglia L, Galeazzi M, Gerli R, Sonnati M, Giorgi V, Sarzi-Puttini P, Masullo M; Italian Society of Rheumatology (SIR) and Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Roma, Italy.. The Italian Fibromyalgia Registry: a new way of using routine real-world data concerning patient-reported disease status in healthcare research and clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jan-Feb;38 Suppl 123(1):65-71. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32116213.
  45. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?ItemNumber=1698>
  46. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014 Oct;25(4):629-38. doi: 10.1016/j.nec.2014.06.001. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25240653
  47. Fiorenzo, C., PIERO PAOLO, B., Belluardo, N., Fabrizio, B., Fabio, B., Roberto, B., et al. (2005). *Fisiologia Medica*. MILANO : Edi-Ermes
  48. IASP Terminology “Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage” (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, 1994 - Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. 2011;152(3 Suppl):S2-15
  49. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. 2011;152(3 Suppl):S2-15
  50. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.12.009. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17350675.

51. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Apr;26(4):465-73. doi: 10.1007/s10067-006-0433-9. Epub 2006 Nov 18. PMID: 17115100; PMCID: PMC1820749
52. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012. PMID: 19712899; PMCID: PMC2750819.
53. Nijs J, Torres-cueco R, Van wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014;17(5):447-57 - Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of “nociceptive,” “peripheral neuropathic,” and “central sensitization” as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. 2011;27(8):655-63
54. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1(0 1):S10-S28. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23792284; PMCID: PMC3858488
55. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011 Apr 28;13(2):211. doi: 10.1186/ar3306. PMID: 21542893; PMCID: PMC3132050.
56. Zusman M. Forebrain-mediated sensitization of central pain pathways: 'non-specific' pain and a new image for MT. *Man Ther*. 2002 May;7(2):80-8. doi: 10.1054/math.2002.0442. PMID: 12151244.
57. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576%23Pain#Nociplasticpain>
58. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5. PMID: 34062144
59. Brummett C, Clauw D, Harris R, Harte S, Hassett A, Williams D. We agree with the need for a new term but disagree with the proposed terms. *Pain*. 2016;157(12):2876
60. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, Girbes EL, De Koning M, Ickmans K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015 May-Jun;18(3):E333-46. PMID: 26000680.
61. Trouvin A-P, Perrot s, New Concepts of Pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019 Jun;33(3):101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007. Epub 2019

62. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?. 2016;157(7):1382-6)
63. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003941
64. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, van Oosterwijk J, Daenen L, Kuppens K, Vanwerweeen L, Hermans L, Beckwee D, Voogt L, Clark J, Moloney N, Meeus M. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014 Sep-Oct;17(5):447-57. PMID: 25247901
65. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20
66. Moreton BJ, Tew V, das Nair R, Wheeler M, Walsh DA, Lincoln NB. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):519-28
67. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med*. 2013;14(12):1933-43.
68. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*.
69. Sanzarello I, Merlini L, Rosa MA, Perrone M, Frugiuele J, Borghi R, Faldini C. Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016 Nov 21;29(4):625-633. doi: 10.3233/BMR-160685. PMID: 27062464.)
70. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Jun;21(3):481-97. doi: 10.1016/j.berh.2007.03.006. PMID: 17602995.
71. Cagnie B, Coppeters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug;44(1):68-75. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.001. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24508406.
72. Harte, SE, Harris, RE, Clauw, DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Behav Res*. 2018; 23:e12137. <https://doi.org/10.1111/jabr.12137>



73. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol.* 2009;87(2):81-97 - Tracey I, Bushnell J *Pain.* 2009;10(11):1113-20
74. Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects.* University of Pennsylvania Press
75. Sullivan, M.J.L., Thorn, B., Haythornthwaite J.A., Keefe, F., Martin, M., & Bradley, L.A. et al. (2001). Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain. *The Clinical Journal of Pain,* 17, 52-64
76. Sullivan, M.J.L., Tripp, D.A., & Santor, D. (2000). Gender differences in pain and pain behavior: the role of catastrophizing. *Cog. Ther. Res.,* 24, 121–34
77. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother.* 2009 May;9(5):745-58. doi: 10.1586/ern.09.34. PMID: 19402782; PMCID: PMC2696024
78. Petrini L, Arendt-Nielsen L. Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Front Psychol.* 2020 Dec 16;11:603420. doi: 10.3389/fpsyg.2020.603420. PMID: 33391121; PMCID: PMC7772183.
79. Varallo G, Scarpina F, Giusti EM, Suso-Ribera C, Cattivelli R, Guerrini Usubini A, Capodaglio P, Castelnuovo G. The Role of Pain Catastrophizing and Pain Acceptance in Performance-Based and Self-Reported Physical Functioning in Individuals with Fibromyalgia and Obesity. *J Pers Med.* 2021 Aug 19;11(8):810. doi: 10.3390/jpm11080810. PMID: 34442454; PMCID: PMC8401554.)
80. Edwards RR, Bingham CO 3rd, Bathon J, Haythornthwaite JA. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr 15;55(2):325-32. doi: 10.1002/art.21865. PMID: 16583384
81. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Apr;7(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2. Epub 2011 Feb 1. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* Correction on page following 224. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun;7(6):314. Calahan, Christine [corrected to Cahalan, Christine]. PMID: 21283147.
82. Liew BXW, Valera-Calero JA, Varol U, Nijs J, Arendt-Nielsen L, Plaza-Manzano G, Fernández-de-Las-Peñas C. Distress and Sensitization as Main Mediators of Severity in Women with Fibromyalgia: A Structural Equation Model. *Biomedicines.* 2022 May 20;10(5):1188. doi: 10.3390/biomedicines10051188. PMID: 35625923
83. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain.* 2004 Apr;127(Pt 4):835-43. doi: 10.1093/brain/awh098. Epub 2004 Feb 11. PMID: 14960499

84. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Apr;26(4):465-73. doi: 10.1007/s10067-006-0433-9. Epub 2006 Nov 18. PMID: 17115100; PMCID: PMC1820749.
85. Copp, L.A., The spectrum of suffering. *Amer. J. Nurs.*, 74 (1974) 491-495
86. Rosenstiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain.* 1983 Sep;17(1):33-44. doi: 10.1016/0304-3959(83)90125-2. PMID: 6226916
87. Michael JL Sullivan, PhD, The Pain Catastrophizing Scale, Departments of Psychology, Medicine, and Neurology School of Physical and Occupational Therapy McGill University Montreal, Quebec
88. Salaffi F, Mozzani F, Draghessi A, Atzeni F, Catellani R, Ciapetti A, Di Carlo M, Sarzi-Puttini P. Identifying the symptom and functional domains in patients with fibromyalgia: results of a cross-sectional Internet-based survey in Italy. *J Pain Res.* 2016;13;9:279-86.
89. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5 Suppl 56):S67-74.
90. White K.P., Speechley M., Harth M., Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: The London fibromyalgia epidemiology study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):76-83.
91. Wolfe F., Anderson J., Harkness D., et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 1997;24(6):1171-1178.
92. Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clinical Journal of Pain*, 2001;17, 52-64.
93. Edwards RR, Bingham CO, 3rd, Bathon J, et al. (2006) Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis and Rheumatism* 55: 325-332.
94. Borsbo, B., Gerdle, B., & Peolsson, M. (2010). Impact of the interaction between self-efficacy, symptoms and catastrophizing on disability, quality of life and health in chronic pain patients. *Disability and Rehabilitation*, 32, 1387-1396.

95. Galvez-Sánchez CM, Montoro CI, Duschek S, Del Paso GAR. Pain catastrophizing mediates the negative influence of pain and trait-anxiety on health-related quality of life in fibromyalgia. *Qual Life Res.* 2020 Jul;29(7):1871-1881.
96. Sullivan M. J. L., Bishop S. R., Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol. Assess.* 1995;7 524–532.
97. Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D, et al. The role of catastrophizing in the prediction of postoperative pain. *Pain Med* 2009;10:1452–9.
98. Sullivan MJ, Lynch ME, Clark AJ. Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain* 2005;113:310–5.
99. Vienneau TL, Clark AJ, Lynch ME, Sullivan MJ. Catastrophizing, functional disability and pain reports in adults with chronic low back pain. *Pain Res Manag* 1999;4:93–6.
100. Hirase T, Kataoka H, Inokuchi S, Nakano J, Sakamoto J, Okita M. Factors associated with chronic musculoskeletal pain in Japanese community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(23):e7069.
101. Palstam A, Mannerkorpi K. Work Ability in Fibromyalgia: An Update in the 21st Century. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):180-187.
102. Straube S, Moore RA, Paine J, Derry S, Phillips CJ, Hallier E et al. Interference with work in fibromyalgia: effect of treatment with pregabalin and relation to pain response. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:125.
103. Rivera J, Esteve-Vives J, Vallejo MA, Rejas J; Grupo ICAF. Factors associated with temporary work disability in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2011;31(11):1471-1477.
104. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T: The London Fibromyalgia Epidemiology Study: Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario. *Arthritis and Rheumatism* 1999, 42(1):76-83.
105. Mukhida K, Carroll W, Arseneault R. Does work have to be so painful? A review of the literature examining the effects of fibromyalgia on the working experience from the patient perspective. *Can J Pain.* 2020 Dec 3;4(1):268-286.
106. Wolfe F., Walitt B.T., Katz R.S., Häuser W. Social security work disability and its predictors in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2014;66(9):1354–1363.
107. Johns G. Presenteeism in the workplace: a review and research agenda. *J Organ Behav* 2010;31:519–42. 10.1002/job.630.

108. Lamers LM, Meerding WJ, Severens JL, et al. The relationship between productivity and health-related quality of life: an empirical exploration in persons with low back pain. *Qual Life Res* 2005;14:805e13.
109. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, et al. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers. *PLoS One* 2014;9:e93924–10.
110. Matsudaira K, Palmer KT, Reading I, et al. Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. *Occup Environ Med* 2011;68:191–6.
111. Wada K, Arakida M, Watanabe R, et al. The economic impact of loss of performance due to absenteeism and presenteeism caused by depressive symptoms and comorbid health conditions among Japanese workers. *Ind Health* 2013;51:482–9.
112. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319–329.
113. Bennett R, Friend R, Jones K, Ward R, Han B, Ross R. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:415–428.
114. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*.1993;4:353–365.
115. Salaffi F, Di Carlo M, Bazzichi L, Atzeni F, Govoni M, Biasi G, Di Franco M, Mozzani F, Gremese E, Dagna L, Batticciotto A, Fischetti F, Giacomelli R, Guiducci S, Guggino G, Bentivegna M, Gerli R, Salvarani C, Bajocchi G, Ghini M, Iannone F, Giorgi V, Farah S, Cirillo M, Bonazza S, Barbagli S, Gioia C, Santilli D, Capacci A, Cavalli G, Carubbi F, Nacci F, Riccucci I, Sinigaglia L, Masullo M, Polizzi BM, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Definition of fibromyalgia severity: findings from a cross-sectional survey of 2339 Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):728-736.
116. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524–532.
117. Monticone M, Baiardi P, Ferrari S, Foti C, Mugnai R, Pillastrini P, Rocca B, Vanti C. Development of the Italian version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS-I): cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability, validity and sensitivity to change. *Qual Life Res*. 2012;21(6):1045-1050.
118. van Damme S, et al. A confirmatory factor analysis of the Pain Catastrophizing Scale: invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain*. 2002;96(3):319–324.

119. Henriksson C.M., Liedberg G.M., Gerdle B. Women with fibromyalgia: Work and rehabilitation. *Disabil. Rehabil.* 2005;27(12):685–695.
120. McDonald M., da Costa Di Bonaventura M., Ullman S. Musculoskeletal pain in the workforce: the effects of back, arthritis, and fibromyalgia pain on quality of life and work productivity. *J. Occup. Environ. Med.* 2011;53(7):765–770.
121. Collado A., Gomez E., Coscolla R., et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv. Res.* 2014;14(1):513.
122. Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, Kwiatek RA. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J.* 2016;46(9):1069-1074.
123. Fitzcharles M-A., Ste-Marie P.A., Rampakakis E., Sampalis J.S., Shir Y. Disability in Fibromyalgia Associates with Symptom Severity and Occupation Characteristics. *J. Rheumatol.* 2016;43(5):931–936.
124. Tander B, Cengiz K, Alayli G, Ilhanli I, Canbaz S, Canturk F. A comparative evaluation of health-related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28:859–865.
125. Tsuji T, Matsudaira K, Sato H, et al. The impact of depression among chronic low back pain patients in Japan. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:447.
126. Lu L, Cooper CL. Sickness Presenteeism as a Link between Long Working Hours and Employees' Outcomes: Intrinsic and Extrinsic Motivators as Resources. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 15;19(4):2179.
127. Johns G. Presenteeism in the workplace: a review and research agenda. *J Organ Behav* 2010;31:519–542.
128. Flink IK, Boersma K, Linton SJ. Catastrophizing moderates the effect of exposure in vivo for back pain patients with pain-related fear. *Eur J Pain* 2010;14:887–892.
129. Severeijns JM, Vlayen JWS, van den Hout MA, Weber WE. Pain catastrophizing g predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain* 2001;17:165–172.
130. van Damme S, Crombez G, Bijttebier P, Goubert L, Van Houdenhove B. A confirmatory factor analysis of the Pain Catastrophizing Scale: Invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain* 2002;96:319–324.
131. D'Eon JL, Harris CA, Ellis JA. Testing factorial validity and gender invariance of the Pain Catastrophizing Scale. *J Behav Med* 2004;27:361–372.
132. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, et al. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *J Behav Med* 1997;20:589–605.

133. Chibnall JT, Tait RC. Confirmatory factor analysis of the Pain Catastrophizing Scale in African American and Caucasian Workers' Compensation claimants with low back injuries. *Pain* 2005;113:369–375.
134. Jamison RN, Link CL, Marceau LD. Do pain patients at high risk for substance misuse experience more pain? A longitudinal outcomes study. *Pain Med* 2009;10: 1084–1094
135. Gilliam W, Burns JW, Quartana P, et al. Interactive effects of catastrophizing and suppression on responses to acute pain: A test of an appraisal x emotion regulation model. *J Behav Med* 2010;33: 191–199
136. Mounce C, Keogh E, Eccleston C. A principal components analysis of negative affect-related constructs relevant to pain: Evidence for a three component structure. *J Pain* 2010;11:710–717.
137. van Ittersum MW, van Wilgen CP, Groothoff JW, van der Schans CP. Is appreciation of written education about pain neurophysiology related to changes in illness perceptions and health status in patients with fibromyalgia? *Patient Educ Couns* 2011;85:269–274.
138. Tripp DA, Nickel JC, Fitzgerald MP, et al. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2009;73: 987–992.
139. Iwaki R, Arimura T, Jensen MP, Nakamura T, Yamashiro K, Makino S, Obata T, Sudo N, Kubo C, Hosoi M. Global catastrophizing vs catastrophizing subdomains: assessment and associations with patient functioning. *Pain Med*. 2012 May;13(5):677-687.
140. Bateman L, Sarzi-Puttini P, Burbridge CL, Landen JW, Masters ET, Bhadra Brown P, Scavone JM, Emir B, Vissing RS, Clair AG, Pauer LR. Burden of illness in fibromyalgia patients with comorbid depression. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S106-113.