

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in MEDICINA E CHIRURGIA

LE DIMENSIONI DEL NERVO SURALE NELLA
FIBROMIALGIA: STUDIO SUL RUOLO
DELL'ECOGRAFIA NELL'IDENTIFICAZIONE
DI UN CLUSTER DI PAZIENTI

Relatore: Chiar.mo

Tesi di Laurea di:

Dott. Marco Di Carlo

Pietro Cesaroni

a.a. 2019-2020

Sommario

Sommario	I
1 INTRODUZIONE	1
1.1 FIBROMIALGIA	1
1.1.1 Definizione	1
1.1.2 Epidemiologia.....	1
1.1.3 Eziopatogenesi.....	2
1.1.4 Quadro clinico e diagnosi.....	7
1.1.5 Terapia	12
1.1.5.1 Terapia farmacologica.....	12
1.1.5.2 Terapia non farmacologica.....	14
1.2 ANATOMIA DEL NERVO SURALE	18
1.3 DOLORE NEUROPATICO E NEUROPATIA DELLE PICCOLE FIBRE	20
1.3.1 Dolore neuropatico	20
1.3.1.1 Differenze dal dolore nocicettivo	20
1.3.1.2 Eziologia.....	21
1.3.1.3 Epidemiologia	23
1.3.1.4 Sintomi	24
1.3.1.5 Diagnosi	25
1.3.1.6 Trattamento	28
1.3.1.6.1 Trattamento delle cause scatenanti	28

1.3.1.6.2	Trattamento farmacologico.....	28
1.3.1.6.3	Trattamenti fisici o non farmacologici.....	29
1.3.1.6.4	Trattamento psicologico	30
1.3.2	Neuropatia delle piccole fibre.....	31
1.3.2.1	Inquadramento clinico.....	31
1.3.2.2	Sintomatologia	32
1.3.2.3	Diagnosi	33
1.3.2.4	Eziologia.....	36
1.3.2.5	Trattamento	37
1.4	DOLORE NOCIPLASTICO	38
1.5	ECOGRAFIA NEUROMUSCOLARE.....	41
2	OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	43
3	METODI.....	44
3.1	SETTING E PAZIENTI	44
3.2	VALUTAZIONE CLINIMETRICA	45
3.3	VALUTAZIONE ECOGRAFICA NEUROMUSCOLARE DEL NERVO SURALE.....	46
3.4	ANALISI STATISTICA	48
4	RISULTATI	49
5	DISCUSSIONE	51
5.1	Relazione CSA del nervo surale e SFN nella FM	51

5.2	Relazione SFN e BMI	52
5.3	Relazione obesità e FM	53
5.4	Relazione CSA dei nervi periferici ed età	54
5.5	Relazione CSA del nervo surale e questionari PDQ e FIQ-R	54
5.6	Limiti dello studio	55
5.7	Conclusioni.....	55
6	BIBLIOGRAFIA.....	61
Figura 1 localizzazione dei tender points.....		8
Figura 2 Criteri diagnostici ACR 2016		11
Figura 3 Immagine di un'ecografia neuromuscolare del nervo surale (riquadro verde) e il rapporto con la vena piccola safena (V)		18
Figura 4 Nervi della regione posteriore della gamba. Il tibiale e il peroniero comune, rami di divisione del nervo ischiatico, si fanno divergenti nella regione poplitea; il tibiale discende verticalmente nella regione posteriore della gamba, profondamente al muscolo soleo.....		19
Figura 5 . Immagini di un'ecografia neuromuscolare del nervo surale nella porzione laterale e distale del polpaccio.		59
Figura 6 Differenze CSA del nervo surale per le categorie BMI e PDQ		60
Tabella 1 Parametri demografici, clinimetrici e caratteristiche del nervo surale in un campione di popolazione (110 pazienti)		56
Tabella 2 Concordanza (Pearson's) tra le variabili studiate.....		57
Tabella 3 Analisi di regressione multipla delle variabili indipendenti correlate all'area della sezione trasversa (variabile dipendente) del nervo surale.		58

1 INTRODUZIONE

1.1 FIBROMIALGIA

1.1.1 Definizione

La fibromialgia (FM), o sindrome fibromialgica, è una condizione caratterizzata dalla presenza di dolore muscolo-scheletrico diffuso associato ad astenia, facile stancabilità, a cui può associarsi un corteo sintomatologico caratterizzato dalla presenza di disturbi “funzionali” (alterazioni del sonno, ansia o depressione, sindrome del colon irritabile, cefalea, dismenorrea), in assenza di alterazioni ematochimiche o strumentali. Il termine fibromialgia evidenzia che il dolore è localizzato sia a livello muscolare sia nelle strutture connettivali fibrose (tendini e legamenti), ed ha sostituito la precedente definizione di fibrosite poiché non vi sono evidenziate alterazioni di natura infiammatoria a carico delle strutture interessate (1).

La FM può essere primitiva o secondaria ad altre malattie reumatiche, endocrine (in particolare a carico della tiroide), metaboliche, infettive o a traumi. Nelle forme secondarie, l'andamento è in genere correlato alla malattia sottostante, ma può procedere anche indipendentemente. La distinzione in forme primitive o secondarie, in accordo con gli ultimi criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2016, non ha più implicazioni ai fini diagnostico/classificativi (1).

1.1.2 Epidemiologia

Nonostante sia sicuramente una delle patologie più comuni in ambito reumatologico, la FM continua ad essere sottostimata e raramente diagnosticata, soprattutto nel contesto della medicina generale.

I dati epidemiologici presenti in letteratura ne documentano una prevalenza compresa tra il 2 e il 4% (con valori notevolmente più elevati se si scorporano i dati per la sola popolazione femminile: 8-10% circa). Gli studi effettuati su pazienti ricoverati in ambiente internistico evidenziano prevalenze nell'ordine del 10% rispetto a quelli compiuti su pazienti valutati in ambiente reumatologico, dai quali emerge che la prevalenza raggiunge il 25% (2).

È rilevante mettere in luce la divergenza di prevalenza tra i sessi, che varia tra lo 0% e il 3,9% nei maschi, e tra il 2,5% e il 10,5% nelle femmine. La forma primitiva è più frequente nel sesso femminile (89-90%), con due picchi di insorgenza nelle fasce tra i 25 e 35 anni di età, e tra i 45 e i 55 anni. Non sono escluse, tuttavia, dalla diagnosi la categoria dei bambini (6,2%) e quella degli anziani (2).

Nonostante la malattia non riconosca una distribuzione geografica specifica, essa appare meno frequente in alcuni gruppi etnici. Questo dato, più che riferirsi ad un particolare assetto genetico in grado di fornire una certa predisposizione allo sviluppo della FM, indica che gli aspetti culturali e sociali modulano l'atteggiamento nei confronti della malattia e la percezione del dolore, influenzando la frequenza della sindrome. Oltre a tali aspetti, costituiscono fattori di rischio per la SF un basso livello d'istruzione, punteggi elevati su scale di ansia e depressione, lo stato civile, attività lavorative ripetitive, un basso reddito.

1.1.3 Eziopatogenesi

Ad oggi, l'eziologia della FM non è nota. Tuttavia, in considerazione della complessità sindromica, appare difficile riconoscere una singola causa. Nella quasi totalità dei casi, all'esordio della FM può essere identificato un evento scatenante, quale una malattia febbrile, o un trauma fisico o psichico.

Di notevole interesse è l'associazione riscontrata tra FM e malattie infettive, in particolare con la sindrome da immunodeficienza acquisita e con la malattia di Lyme (3). La presenza di alterazioni del sonno non-REM, specialmente degli stadi III e IV, è stata ipotizzata da alcuni autori come elemento causale della FM; infatti, una sintomatologia simil-fibromialgica può essere indotta in soggetti sani mediante privazione della fase IV del sonno, ottenibile sperimentalmente. Gli aspetti polisonnografici mostrano una ridotta quota di sonno a onde lente, di sonno REM e di sonno totale, così come un aumento di arousals e risvegli prolungati (> 10 minuti), e un pattern EEG di intrusione di onde alfa su ritmo delta (denominato "anomalia del sonno Alfa-Delta"), che tuttavia può essere osservata anche nei soggetti sani se vengono privati della fase IV del sonno o in pazienti con dolore cronico da altre cause (4).

La frequente associazione a disturbi funzionali, quali la cefalea muscolo-tensiva, e, ancor più, la stretta connessione tra sintomatologia ansioso-depressiva ed andamento del dolore,

hanno suggerito l'importanza dell'habitus psicologico nella patogenesi del dolore. Si è parlato infatti, di personalità fibrositica, di atteggiamento perfezionistico, di ipercontrollo delle pulsioni. Altri autori hanno dimostrato, nel corso del tempo, l'esistenza di un'associazione tra la FM e le seguenti condizioni: disturbo di somatizzazione, disturbo di conversione, ipocondria, disturbo da distorsione corporea, disturbo algico, disturbo da somatizzazione indifferenziato e disturbo somatoforme NAS. In definitiva, si è dimostrato che, nonostante la severità della malattia possa essere influenzata da fattori psicologici, le caratteristiche principali della stessa risultano indipendenti dallo stato psicologico, e non esiste una personalità tipica della FM (5).

Uno dei raccordi tra le varie ipotesi patogenetiche è supportato dalla teoria neuroendocrina secondo la quale nei pazienti FM sono presenti numerose alterazioni dei meccanismi di feedback ipotalamico coinvolti nel controllo dell'ipercrescita ormonale, in particolare a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che determina un'inappropriata risposta allo stress. Questo è dimostrato da alcune alterazioni ormonali presenti nei pazienti FM, quali: alti livelli dell'ormone adenocorticotropo (ACTH), ridotta risposta al test di soppressione con desametasone, inappropriata ipercrescita di ACTH e prolattina dopo stimolazione con i releasing factor ipotalamici, ma anche bassi livelli plasmatici del fattore di crescita insulino simile (IGF-1) ed estrogeni ed alterazione della secrezione pulsatile dell'ormone della crescita (GH). Tali alterazioni sono in grado di spiegare sia i sintomi centrali (astenia, disturbi del sonno e dell'umore), che quelli periferici (1).

Sul piano organico, altri autori hanno dimostrato al microscopio elettronico alcune alterazioni della fibrocellula muscolare, con vacuolizzazione dei lipidi e glicogeno, e la perdita, o la disomogenea distribuzione, dei mitocondri e/o del reticolo sarcoplasmatico (6); ancora, sono state evidenziate alterazioni morfologiche delle pareti dei piccoli vasi, rappresentati da ispessimento della membrana basale e rigonfiamento delle cellule endoteliali, con conseguente scompaginamento della barriera endoteliale. Quasi tutte le alterazioni morfologiche e biochimiche descritte negli ultimi anni appaiono, tuttavia, aspecifiche nei muscoli dei pazienti FM. Una revisione più recente dei dati presenti in letteratura pone in rilievo come le alterazioni istologiche muscolari (disorganizzazione delle linee Z, alterazioni nel numero e nella forma dei mitocondri, ispessimento dell'endotelio capillare) possano esistere in condizioni di ridotta disponibilità di ossigeno, di alterata fosforilazione ossidativa e di diminuita sintesi di ATP (7).

La ricerca di autoanticorpi patognomonic per la FM è stata oggetto di ricerca, soprattutto da parte dei reumatologi, anche nei confronti di soggetti con concomitanti malattie autoimmuni. Sono stati effettuati degli studi atti a ricercare la presenza di autoanticorpi nel siero dei pazienti con FM e dai quali è emersa, in particolare, la presenza di anticorpi antiserotonina, anti-ganglioside ed anti-fosfolipidi, il cui ruolo non è del tutto chiaro. Gli anticorpi anti-nucleo (ANA), anti-tiroide, anti-silicone ed anti-acido glutamico decarbossilasi non si sono dimostrati informativi nei soggetti FM (8). Benché questa condizione, originariamente, sia stata considerata autoimmune o infiammatoria e, successivamente, non sia stata più ritenuta tale, recenti rilievi hanno portato a riconsiderare l'ipotesi che sottili cambiamenti infiammatori siano responsabili di alcuni sintomi. Altri autori suggeriscono che le stimolazioni che conducono all'insorgenza del dolore potrebbero essere di natura esclusivamente funzionale. Sono state segnalate alterazioni immunologiche, quali la ridotta attività dei linfociti CD4+ e la riduzione del rapporto CD4/ CD8 in circolo, l'incremento dei livelli plasmatici di interleuchina 2, l'aumentata incidenza dell'aplotipo DR4, la delezione di 44 paia di basi nel gene che codifica per il carrier della serotonina (5-HT) (9).

Anche diversi neurotrasmettitori sembrerebbero avere un ruolo nell'eziopatogenesi del dolore nella FM. La 5-HT, infatti, interviene nella modulazione del dolore (10), e numerosi studi sono stati condotti ricercando le alterazioni dei livelli di questa molecola nel siero e nel liquido cefalorachidiano. I risultati sono stati, però, discordanti: in alcuni studi si verifica effettivamente una diminuzione dei livelli di 5-HT nel siero o nel liquido cefalorachidiano, mentre in altri non sono state identificate differenze statisticamente significative tra il gruppo dei pazienti e quello dei controlli. La 5-HT è anche coinvolta nella regolazione del sonno, fattore che potrebbe spiegare l'associazione tra FM e i disturbi del sonno. Il coinvolgimento di questa molecola può essere dimostrabile peraltro, *ex adjuvantibus*, dall'efficacia degli antagonisti dei recettori 5HT3 e dei farmaci in grado di inibire il reuptake della 5-HT sulla sintomatologia. Altri neurotrasmettitori sembrerebbero avere un ruolo: sono riscontrabili, infatti, maggiori concentrazioni di sostanza P cerebrale a livello dei gangli della base (11), della noradrenalina (NE) (12), della dopamina (13): in quest'ultimo caso, in particolare, è interessante il coinvolgimento di entrambi i recettori, D2 e D4. Nel primo caso, sono stati rilevati aumentati livelli di sensibilità o di densità del recettore D2, modulatore di ansia e stress in pazienti FM. In D4, invece, è stata identificata una ridotta espressione di un polimorfismo del recettore in pazienti FM. Nella popolazione sana usata come controllo,

questo polimorfismo si correla con una tendenza ad avere una personalità che ricerca le novità. La scarsa presenza di questa variante allelica si correla, infatti, con il profilo psicologico dei pazienti con FM che hanno una più spiccata tendenza ad avere tratti della personalità di tipo ansioso e di ridotta ricerca delle novità.

Studi di imaging effettuati mediante fMRI, atti ad approfondire l'origine centrale nella FM, hanno portato a risultati interessanti. La RM funzionale (fMRI) è una tecnica di neuroimaging non invasiva che si basa sui cambiamenti relativi dell'emoglobina ossigenata o desossigenata all'interno dell'encefalo. In risposta all'attività neuronale, il flusso di sangue ossigenato aumenta a livello dell'area del cervello attivata, causando una riduzione dell'emoglobina desossigenata. Quest'ultima è una molecola paramagnetica ed è responsabile di cambiamenti delle proprietà magnetiche del tessuto. In uno studio condotto da Gracely e colleghi (14), sono stati analizzati 16 pazienti e 16 controlli sani tramite l'utilizzo della fMRI durante una stimolazione dolorifica: in una prima fase, i soggetti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti ad una pressione identica; successivamente, l'intensità della stimolazione dei controlli è stata aumentata fino al punto in cui il livello soggettivo di dolore non raggiungesse un livello simile a quello dei pazienti. In questo studio è chiaramente riscontrabile che i pattern di attivazione neuronale presentavano similitudini solo nella seconda condizione di stimolazione nervosa. Queste valutazioni supportano l'ipotesi di un'origine centrale. Gli autori hanno rilevato diverse zone dell'encefalo con attività neuronale aumentata nei pazienti con FM, in particolare a livello della corteccia somatosensitiva primaria e secondaria, dell'insula, e della corteccia cingolata anteriore. Similmente, le stesse regioni si attivano con i medesimi pattern del soggetto FM nel soggetto sano, quando quest'ultimo è sottoposto a stimoli dolorosi pressori che inducono lo stesso livello di dolore del soggetto FM. Tali dati suggeriscono che nella FM vi è un'iperfunzione nei meccanismi di processazione encefalica degli stimoli sensitivi.

Cook e colleghi (15) hanno esaminato con la fMRI due gruppi di donne (9 pazienti e 9 controlli) in seguito alla loro sottoposizione a stimoli dolorosi e non. In risposta agli stimoli non dolorosi i pazienti manifestavano un'attivazione significativamente maggiore di diverse aree, quali il lobo dell'insula, la corteccia prefrontale, l'area supplementare motoria e la corteccia del cingolo anteriore rispetto al gruppo dei controlli. In seguito alla stimolazione dolorosa, il lobo dell'insula controlaterale era significativamente attivato in misura maggiore nei pazienti rispetto ai controlli.

Altri studi recenti hanno suggerito il ruolo svolto dalle strutture corticali, come la corteccia premotoria destra, l'area supplementare motoria, la corteccia cingolata anteriore e il giro inferiore frontale destro (16).

La fMRI evidenzia anche l'importanza delle vie discendenti inibitorie del dolore nella patogenesi della FM. A questo proposito, in uno studio realizzato da Jensen e colleghi (17) è stata rilevata, in seguito a una stimolazione del dolore, una risposta attenuata della corteccia cingolata anteriore rostrale, un'importante regione deputata al mantenimento della regolazione della via discendente del dolore. Oltre a questo, nello studio, sono state identificate delle alterazioni nelle regioni del SNC destinate alla modulazione dell'attenzione e dell'affettività nel gruppo dei pazienti rispetto a quello dei controlli sani. In uno studio seguente, Jensen valutò i pathway dell'inibizione della via discendente del dolore in pazienti FM, focalizzandosi sulla corteccia cingolata anteriore rostrale e sul talamo, e poté osservare, dai controlli, l'esistenza di una connessione maggiore tra il cingolo anteriore rostrale e l'amigdala, l'ippocampo, e il midollo rostrale ventromediale, regione coinvolta nei pathway di inibizione del dolore, e un'aumentata interconnessione tra il talamo e la corteccia orbitofrontale coinvolta nella regolazione del dolore e delle emozioni (18).

L'ipotesi centrale, considerata singolarmente, non spiega tuttavia la presenza di punti elettivi di dolorabilità muscolare; è probabile che siano necessari input periferici nel mantenimento dello stato di sensibilizzazione centrale (5) e, infatti, sono state documentate anche modifiche patologiche a livello del sistema nervoso periferico (SNP). In particolare, diversi studi hanno documentato la presenza di neuropatia a piccole fibre (SFN) in una percentuale significativa di pazienti con FM (19). La prevalenza di SFN sembra essere circa il 40-49% nei pazienti con FM (20) (21). La presenza di SFN può essere dimostrata mediante lo svolgimento di un esame istologico eseguito sulla biopsia cutanea volta a determinare la densità delle fibre nervose intra-epidermiche (IENFD), o mediante un esame dell'innervazione corneale tramite microscopia confocale. Attraverso quest'ultima tecnica è stato dimostrato che le alterazioni delle piccole fibre sono presenti in circa la metà di tutti i pazienti FM (22).

Nel complesso, quest'ultimo risultato è stato confermato da una recente meta-analisi sommativa di tutti gli studi che hanno utilizzato la biopsia cutanea o la microscopia

confocale della cornea (20). Tuttavia, ad oggi, è difficile indirizzare tutti i pazienti FM a eseguire una biopsia cutanea o una complessa valutazione oftalmologica.

1.1.4 Quadro clinico e diagnosi

La diagnosi di FM è eminentemente clinica, non esistendo indagini strumentali o laboratoristiche che trovino applicazione nella pratica clinica quotidiana (23). A causa della molteplicità e varietà dei sintomi, il paziente percorre, di solito, una vera e propria odissea medica, durante la quale riceve diverse diagnosi e terapie. Le riacutizzazioni della sintomatologia generalmente avvengono in fasi di mesi o settimane, alternando periodi di remissione parziale o totale ad altri di ricomparsa e intensificazione della sintomatologia. Quasi sempre è presente un andamento stagionale, con intensificazione della sintomatologia nella stagione invernale. Il sintomo cardine della FM è il dolore cronico diffuso. Classicamente, il dolore in corso di FM non risponde bene al trattamento con FANS, e viene esacerbato dall'esposizione a stress ambientali o psicologici, nonché dall'esposizione a climi freddi o umidi. La rigidità si osserva nel 75% dei pazienti circa; questa è maggiore al risveglio, e similmente tende a peggiorare in relazione alle condizioni climatiche. Tramite l'esame clinico vanno ricercati questi due elementi fondamentali: la tensione muscolare eccessiva, in particolare a carico dei distretti muscolari tipici quali gli sternocleidomastoidei, i muscoli del collo ed i paravertebrali, e la presenza di punti elettivi di dolorabilità, ossia i Tender Points, più evidenti a livello delle prominenze ossee, dei punti di transizione fra muscolo e tendine, dei legamenti (Figura 1). Essi vanno distinti dai Trigger Points delle sindromi miofasciali; la pressione su questi ultimi, infatti, provoca la comparsa di dolore riferito ed irradiato, mentre la pressione dei Tender Point induce dolore solo nel punto ove è stata esercitata. I più comuni punti dolorosi della FM, la cui presenza veniva utilizzata nei criteri diagnostici ACR 1990, si trovano a livello dell'inserzione del muscolo suboccipitale alla base del capo, della superficie anteriore dei processi trasversi di C5-C7, del punto mediano del bordo superiore del muscolo trapezio, della spina della scapola vicino al bordo mediale dell'osso, della seconda giunzione costo-condrale, dell'epicondilo laterale, del quadrante superiore del gluteo, della parte posteriore del grande trocantere e dei cuscinetti adiposi mediali del ginocchio. La tecnica più semplice per testare la presenza di dolorabilità evocabile in tali punti consiste nell'esercitare una pressione di 4 kg (che corrisponde all'incirca alla pressione necessaria per sbiancare il letto ungueale) su specifici siti anatomici. In accordo con i criteri ACR 1990, la diagnosi di FM può essere posta in presenza di dolore

cronico (persistente da almeno tre mesi) diffuso, rilevabile obiettivamente in almeno 11 dei 18 punti dolorosi sopradescritti (24) (25).

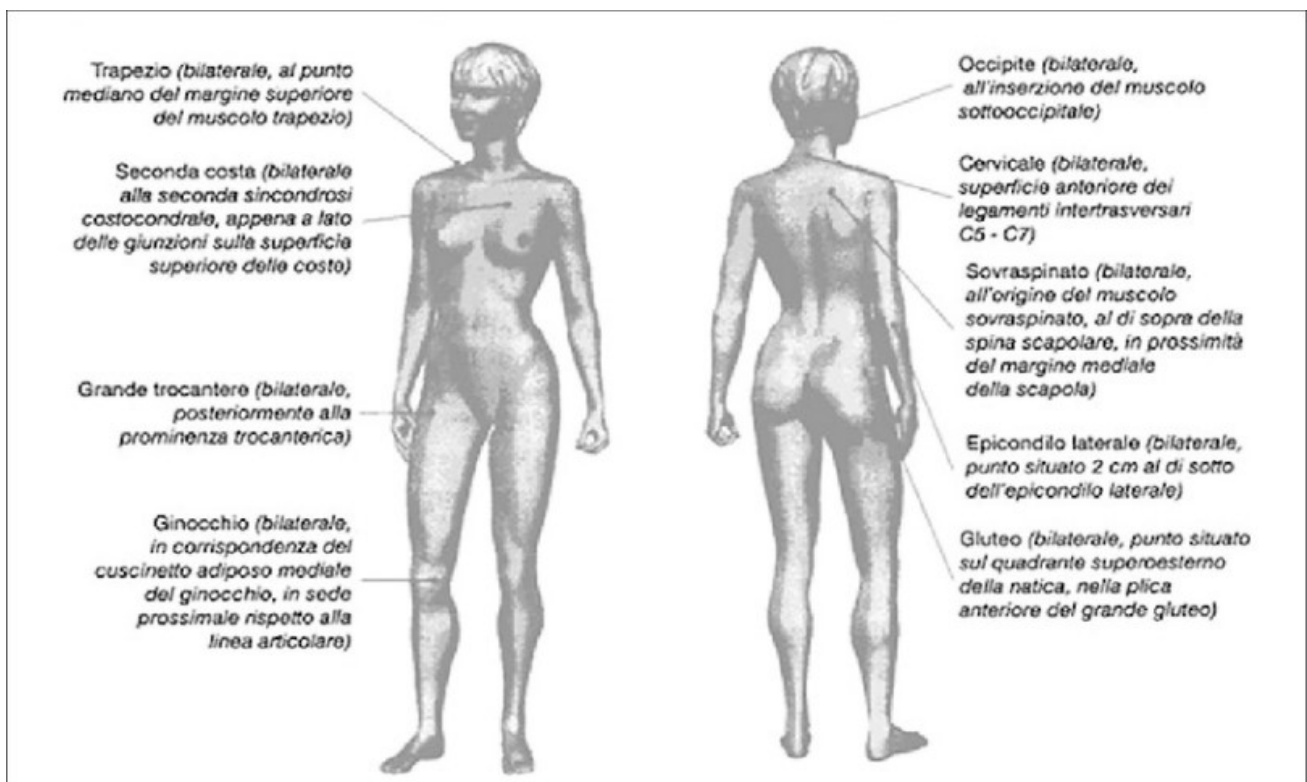


FIGURA 1 LOCALIZZAZIONE DEI TENDER POINTS

Nel corso degli anni, l'ACR ha proposto diversi set di criteri diagnostico/classificativi per la FM, fino ad arrivare all'ultima definizione del 2016. I criteri ACR 2016 includono sintomi comuni quali affaticamento (astenia), disturbi del sonno e problemi cognitivi, oltre al dolore cronico diffuso. I nuovi criteri standardizzano la diagnosi basata sui sintomi, affinché tutti i medici usino la stessa procedura (Figura 2).

La valutazione dei Tender Points, che ha mostrato una scarsa riproducibilità ed è difficilmente applicabile nel contesto della medicina generale, nei criteri ACR 2016 viene sostituita da un indice di dolore diffuso (WPI, Widespread Pain Index) e da una scala sulla gravità dei sintomi (SSS, Symptoms Severity Scale).

Il punteggio WPI viene determinato contando il numero delle aree del corpo dove il paziente ha percepito dolore nella settimana precedente. La checklist è costituita da 19 aree specifiche.

Il punteggio SSS viene determinato valutando, in una scala da 0 a 3 (dove 3 è il punteggio peggiore), la gravità di tre sintomi comuni: l'affaticamento, il sonno non ristoratore, ed i problemi cognitivi.

Possono essere presi in considerazione tre punti aggiuntivi che rendono conto di ulteriori sintomi (somatici), quali: intorpidimento, vertigini, sindrome dell'intestino irritabile o depressione.

Il punteggio finale della SSS si colloca tra 0 e 12. Per soddisfare i criteri per la diagnosi di FM il paziente deve avere:

- 7 o più aree dolenti al WPI ed il punteggio SSS maggiore o uguale a 5; oppure
- da 3 a 6 aree dolenti al WPI ed il punteggio SSS maggiore o uguale a 9.

I sintomi devono essere presenti da almeno tre mesi ed il paziente non deve presentare disturbi che possano giustificare il dolore.

Come già riportato, e da non sottovalutare, vi è la possibile presenza di altre condizioni frequentemente concomitanti: sono da indagare, infatti, i tratti di personalità e la qualità di vita del paziente in cui si sospetta una FM. In questi pazienti è comune la presenza dei seguenti sintomi: astenia, talora molto intensa, per cui le comuni attività quotidiane

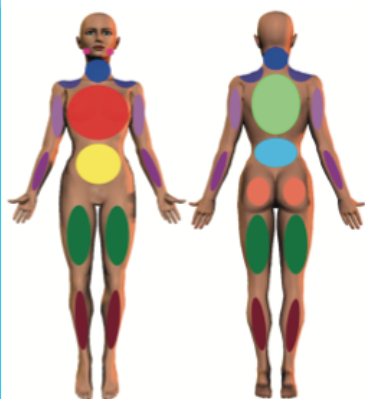
diventano molto gravose; cefalea (perlopiù di tipo muscolotensivo); parestesie a carico di mani e piedi; disturbi funzionali a livello dell'apparato gastroenterico; dismenorrea e vescica irritabile. Il fenomeno di Raynaud e la xerostomia si riscontrano in circa il 10% dei pazienti con FM. Può essere presente una ipersensibilità a luci, rumori, odori. È comune anche la presenza di secchezza cutanea e prurito, dermografismo cutaneo, e sensazione di tumefazione delle estremità non oggettivamente presente. Inoltre, il paziente lamenta spesso difficoltà ad addormentarsi e un sonno "leggero" e non ristoratore, manifestando, a volte, movimenti involontari a carico degli arti inferiori. A livello psicologico, si manifestano soventi sintomi di depressione e ansia, ed è spesso presente una personalità ipersensibile e perfezionistica. La diagnosi di FM deve essere posta in diagnosi differenziale con quelle condizioni che possono simularne la sintomatologia verosimile patogenesi infettiva, neuroendocrinologica, chimico-ambientale, psichiatrica o muscolo-scheletrica.

Criteri diagnostici 2016 (Fibromyalgia Severity Scale)

Indice di Diffusione del Dolore (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.



☐ Cingolo scapolare sinistro	☐ Anca (gluteo, trocantere) sinistra	☐ Mascella sinistra
☐ Cingolo scapolare destro	☐ Anca (gluteo, trocantere) destra	☐ Mascella destra
☐ Braccio sinistro	☐ Coscia sinistra	☐ Torace
☐ Braccio destro	☐ Coscia destra	☐ Addome
☐ Avambraccio sinistro	☐ Gamba sinistra	☐ Area Dorsale
☐ Avambraccio destro	☐ Gamba destra	☐ Area Lombare
☐ 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	☐	☐	☐	☐
B. Difficoltà di concentrazione, perdita di memoria	☐	☐	☐	☐
C. Stanchezza al risveglio, sonno non ristoratore	☐	☐	☐	☐

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

	Assente 0	Presente 1
D. Dolori o crampi addominali	☐	☐
E. Depressione	☐	☐
F. Emicrania, cefalea	☐	☐

Criteri 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 2 CRITERI DIAGNOSTICI ACR 2016

1.1.5 Terapia

La terapia della FM, negli ultimi 15 anni, ha subito notevoli cambiamenti. Fino ad un decennio addietro, veniva raramente diagnosticata, in quanto considerata patologia di natura psicogena e, pertanto, difficilmente curabile. I recenti progressi scientifici nel campo della FM hanno permesso di poter ottenere alcuni risultati terapeutici.

Tenuto conto, tuttavia, della fisiopatologia multifattoriale della FM, le terapie utilizzate nel controllo dei sintomi si avvalgono di trattamenti farmacologici e non farmacologici. In entrambi i due approcci, e comunque alla base della Medicina in genere, è fondamentale il rapporto medico-paziente e la ricerca di una buona compliance del soggetto nell'attuare la terapia intrapresa.

1.1.5.1 Terapia farmacologica

Non esiste una terapia farmacologica sicuramente efficace, poiché la mancanza di conoscenza riguardo la fisiopatologia della FM impedisce di trovare un corretto regime terapeutico per il paziente. Di conseguenza, il trattamento farmacologico consiste nel migliorare gli aspetti considerati dal paziente i più invalidanti, tra cui troviamo il dolore, la funzione fisica, il sonno e la stanchezza.

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), comunemente utilizzati per patologie artritiche, possono essere meno efficaci contro la FM, in quanto i dolori associati a questa patologia non sono causati da infiammazione muscolare o delle articolazioni. L'ibuprofene e il naprossene non hanno dimostrato una capacità di miglioramento significativa rispetto al placebo (26), anche se ci sono alcune evidenze che i FANS possono avere un effetto sinergico quando usati in combinazione con farmaci ad azione centrale, come antidepressivi triciclici e anticonvulsivanti. La ACR raccomanda l'uso di paracetamolo come prima scelta analgesica nel dolore di modesta entità. Il paracetamolo infatti ha un'azione centrale che sembra essere in grado di alleviare il dolore per mezzo di meccanismi spinali e sovraspinali; le formulazioni solubili sono quelle da preferire, in quanto l'effetto antalgico centrale è legato al picco plasmatico raggiunto.

Le due categorie di farmaci che trovano maggiormente utilizzo nel trattamento della FM sono gli antidepressivi e gli antiepilettici.

Tra i primi, l'amitriptilina è il farmaco che vanta più studi; sebbene nessuno ne abbia dimostrato l'efficacia, essa può essere utile nel miglioramento della quantità e qualità del sonno. È necessario, a questo punto, precisare alcune cose:

- 1) Gli studi sul dolore cronico che hanno dimostrato una certa efficacia del farmaco sono solo quelli in cui l'amitriptilina è stata somministrata alla posologia di 75 mg/die;
- 2) Gli effetti collaterali, quali secchezza delle mucose, sonnolenza e tachicardia, sono frequentissimi nei pazienti FM, tanto da indurli a sospendere subito il farmaco. È consigliabile iniziare con 4-8 mg (2-4 gocce) di amitriptilina la sera, prima di andare a letto, aumentandone il dosaggio di 2-4 mg ogni settimana fino al massimo tollerato, da suddividere in 2-3 somministrazioni al giorno.

Gli antidepressivi di nuova generazione non hanno dimostrato di essere efficaci nella FM. La sertralina, la venlafaxina, la duloxetina e il citalopram possono essere utili quando vi è una componente ansiosa importante. Si è documentata una capacità di ridurre il dolore maggiore negli inibitori selettivi della serotonina-norepinefrina (SNRI) rispetto all'utilizzo di soli inibitori del reuptake della NE (NaRI) o della sola 5-HT (SSRI) (27). Gli SNRI agiscono inibendo il meccanismo di reuptake sia della NE che della 5-HT, accrescendo quindi le concentrazioni di questi due neurotrasmettitori nelle vie discendenti inibitorie della nocicezione, con conseguente riduzione del dolore. La duloxetina è un SNRI approvata sia per la FM che per il trattamento di altre patologie come la depressione maggiore, il dolore neuropatico periferico diabetico e il disordine d'ansia generalizzata. Il trattamento con duloxetina si associa ad un miglioramento generale dello stato di salute del paziente, riduzione del dolore, miglioramento della qualità del sonno, del tono dell'umore, della rigidità, della stanchezza (28).

Per quanto riguarda gli SSRI, gli studi condotti su escitalopram, fluoxetina e paroxetina hanno dimostrato come questi abbiano principalmente portato ad una significativa riduzione dei sintomi depressivi nei pazienti FM (29).

Gli antiepilettici, quali lamotrigina, carbamazepina, gabapentin e pregabalin, molto usati nel dolore cronico centrale di origine neuropatica e/o nelle cefalee, hanno dimostrato poca efficacia nella FM, sebbene siano molto spesso usati (30) (31). Tra i più utilizzati si registra il pregabalin che, nelle ultime linee guida della European League Against Rheumatism (EULAR) sul trattamento della FM, ha ottenuto una indicazione *weak for* per il suo impiego in trattamento. Tale farmaco agisce inibendo le correnti di calcio tramite canali attivati da correnti ad alto voltaggio contenente la subunità $\alpha 2\delta$ -1 e riducendo il rilascio di neurotrasmettitori (NE, 5-HT, dopamina e sostanza P) nei neuroni ipereccitati, attenuando così l'eccitabilità post-sinaptica (32). Il pregabalin è caratterizzato da buona biodisponibilità e da scarsa interazione con altri farmaci, e non interferisce con gli enzimi epatici, presentando, così, un profilo farmacologico sicuro. Gli effetti collaterali più frequentemente riscontrati sono vertigini e sonnolenza, che sono la causa maggiore di abbandono della terapia da parte dei pazienti.

Gli oppiacei forti (ad es. ossicodone, buprenorfina, idromorfone) sono generalmente controindicati nell'ambito del trattamento del dolore cronico di tipo FM, eccetto il tramadolo (oppiaceo debole con lieve attività di inibizione del reuptake della 5-HT e della NE), che ha dimostrato una certa efficacia (33). Anch'esso nelle ultime linee guida EULAR ha una indicazione *weak for*.

1.1.5.2 Terapia non farmacologica

Riguardo le terapie fisiche, sebbene siano pochi gli studi controllati, appaiono efficaci la TENS, l'elettromiografia biofeedback, la balneoterapia, l'agopuntura e l'esercizio fisico.

- **Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator**

La TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator) implica il passaggio di corrente elettrica a bassa tensione attraverso la cute, allo scopo di stimolare alcune specifiche fibre nervose. Un generatore elettrico (unità di alimentazione o stimolatore) viene utilizzato per erogare impulsi indolori, i quali dovrebbero essere percepiti dal paziente come una sensazione di formicolio. Un tipico stimolatore TENS è in grado di modulare l'ampiezza dell'impulso, la sua frequenza e l'intensità. Generalmente, la corrente elettrica viene applicata ad alta frequenza (> 50 Hz), con una intensità sensoriale o a bassa frequenza (<10 Hz), e con una intensità che produce contrazione motoria. L'unità di alimentazione è collegata a livello

cutaneo nella zona da trattare mediante due o più elettrodi, applicati alla pelle con cerotti adesivi riutilizzabili. Gli impulsi consentono di bloccare o ridurre i segnali di dolore che raggiungono midollo spinale e cervello, e possono potenzialmente alleviare gli spasmi muscolari e altri sintomi dolorosi. Basse frequenze di corrente elettrica sono utilizzate anche per stimolare l'organismo a rilasciare neuropeptidi ed altri mediatori chimici (come encefaline, endorfine, oppiacei, sostanza P ecc.), che influenzano il modo in cui lo stimolo doloroso è percepito e trasmesso. La frequenza, l'intensità ed il sito di applicazione del trattamento dipendono dalla condizione specifica e dagli obiettivi terapeutici, e rappresentano i parametri fondamentali da considerare per ottenere effetti ottimali durante e dopo la stimolazione elettrica. Di conseguenza, gli elettrodi possono essere collocati in varie regioni del corpo. Generalmente, quando l'unità di alimentazione è accesa, gli effetti sul dolore si registrano indicativamente dopo circa 40 minuti. Una volta che lo strumento è spento, alcune persone possono ottenere un sollievo di lunga durata, ma questo risultato non è comune. Attualmente, diverse sperimentazioni cliniche sono orientate a dimostrare l'affidabilità e la sicurezza della TENS. L'esperienza ha dimostrato che tale metodo è efficace solo per alcuni pazienti e l'esito terapeutico dipende fundamentalmente dalla condizione clinica individuale (34).

- **Biofeedback elettromiografico**

Il biofeedback elettromiografico è una tecnica attraverso la quale viene misurata l'attività di alcuni gruppi muscolari, fornendo al soggetto informazioni sul suo stato di tensione, allo scopo di raggiungere una migliore distensione ed un rilassamento globale. Nell'ambito della FM, è stata dimostrata una complessiva riduzione della severità sintomatologica. (35). Questa metodica ha però il limite di essere poco diffusa e, quindi, risulta perlopiù sconosciuta ai pazienti.

- **Balneoterapia**

La balneoterapia consiste nello sfruttare l'azione terapeutica delle acque termali. Il trattamento più frequente di tale terapia avviene mediante l'utilizzo di vasche apposite o piscine. La durata del trattamento è compresa tra i 10 e i 15 minuti, e la temperatura dell'acqua rimane stabile attorno ai 35 o 37°C. A questa fase, segue necessariamente un periodo di riposo di circa 30 minuti. Nella FM è stato osservato un miglioramento sintomatologico sia nel breve che nel lungo termine (36).

- **Agopuntura**

L'agopuntura è una tecnica della medicina tradizionale cinese, sempre più utilizzata per il trattamento del dolore, caratterizzata dalla stimolazione, attraverso aghi sottili e flessibili, di determinati punti del corpo. Molti studi hanno dimostrato che l'agopuntura può determinare effetti biologici multipli. Tali risposte si manifestano localmente, in vicinanza del sito di applicazione o in distanza dello stesso, e sono mediate principalmente dai neuroni sensitivi verso molte strutture all'interno del SNC. In questa maniera si determina l'attivazione di vari sistemi fisiologici sia a livello centrale che periferico (37). Ad esempio, l'applicazione dell'agopuntura sembrerebbe indurre il rilascio di peptidi oppioidi, giustificando quindi l'effetto analgesico. Il fatto che gli antagonisti delle sostanze oppioidi, come il naloxone, annullino questo effetto, rafforza ulteriormente tale ipotesi (38). Questa stimolazione, inoltre, può attivare l'ipotalamo e la ghiandola pituitaria determinando un largo spettro di effetti sistemici. Sono stati documentati l'alterazione della secrezione di neurotrasmettitori e modificazioni della regolazione del flusso ematico sia centrale che periferico (39). Nella FM, l'agopuntura sembrerebbe rappresentare una valida terapia complementare per il trattamento dei pazienti, non solo per ridurre il dolore, ma anche per migliorarne i sintomi associati e la qualità della vita (40). Tuttavia, in Italia è considerata una pratica non convenzionale, e il dibattito riguardo l'efficacia di tale terapia è ancora aperto, vista la scarsità di evidenze scientifiche in letteratura (41).

- **Attività fisica**

L'attività fisica e la ginnastica non sempre si sono dimostrate utili nel trattamento della FM. Infatti, molti pazienti hanno riferito un netto peggioramento dei sintomi (dolore e stanchezza) con l'attività sportiva, tanto da doverla sospendere; questo, in effetti, può essere spiegato dall' aumentata tensione dei muscoli dei pazienti FM, che comporta una diminuzione del flusso sanguigno e il conseguente deficit di ossigeno e, quindi, una minore capacità di sopportare lo sforzo. Per i motivi testé citati, la raccomandazione da fare ai pazienti con FM è quella di svolgere senza limitazioni le normali attività quotidiane (purché non troppo gravose), di evitare prolungati periodi di inattività e di dedicarsi ad attività sportive moderate in base all'allenamento del singolo soggetto: occorre, in pratica, mantenersi in movimento senza raggiungere il limite di affaticabilità del muscolo.

È importante valutare la preparazione fisica del paziente e tenere in considerazione il livello di tonicità dei muscoli, dal momento che ogni programma fisico dovrà essere modulato in base alla situazione di ogni paziente. Due tra i principali obiettivi del trattamento della FM, sono le tecniche di stiramento muscolare e di allenamento di muscoli dolenti, e l'incremento graduale del fitness cardiovascolare (aerobico). L'attività aerobica a basso o nullo impatto (camminare, fare yoga, andare in bicicletta, nuotare o fare esercizi in acqua) è generalmente il modo migliore di iniziare un programma di esercizi, tramite i quali si è visto un miglioramento della sintomatologia e della funzionalità, inclusi dolore, stanchezza e umore, con un mantenimento del miglioramento anche a 3 mesi, ponendo quindi questa pratica come possibile strategia terapeutica per la FM (1).

1.2 ANATOMIA DEL NERVO SURALE

Il nervo surale è un nervo sensoriale presente nella regione del polpaccio (sura). Esso è costituito dalle ramificazioni laterali del nervo tibiale e del nervo peroneo comune, rami principali originanti dal nervo ischiatico a livello della fossa poplitea.

Il nervo tibiale decorre lungo la fossa poplitea lateralmente alla vena e all'arteria poplitea. Queste tre strutture proseguono in profondità verso il muscolo gastrocnemio per poi penetrare nell'arco tendineo del soleo. Prima di inserirsi posteriormente al muscolo gastrocnemio, il nervo tibiale emana un piccolo ramo cutaneo, il nervo cutaneo surale mediale, che decorre lateralmente sopra il muscolo gastrocnemio. Il nervo cutaneo surale mediale si superficializza penetrando la fascia crurale nella giunzione tra il terzo medio e distale della gamba, punto di passaggio formato da un'arcata fibrosa ben caratterizzata.

Il nervo peroneo comune si sposta lateralmente, dopo la sua origine, dal nervo ischiatico, proseguendo parallelamente alla parte distale del muscolo bicipite femorale verso la testa del perone. Lungo questo decorso, dove si inoltrerà in profondità tra il soleo laterale dividendosi in nervo peroneo superficiale e profondo, emette anche un piccolo ramo cutaneo, il nervo cutaneo surale laterale.

Questi due rami (il cutaneo surale mediale e laterale) si uniscono a livello del terzo distale del muscolo gastrocnemio, formando il nervo surale, il quale decorre lungo la gamba lateralmente alla vena piccola safena (Figura 3) in direzione postero-laterale, arrivando al malleolo laterale. A 2-3 cm più distalmente, emetterà numerose ramificazioni cutanee arrivando alla tuberosità laterale del quinto dito. (figura 4)

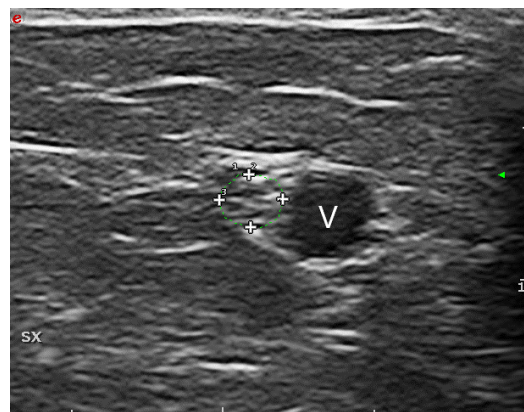


FIGURA 3 IMMAGINE DI UN'ECOGRAFIA NEUROMUSCOLARE DEL NERVO SURALE (RIQUADRO VERDE) E IL RAPPORTO CON LA VENA PICCOLA SAFENA (V)

Questo decorso del nervo surale sembrerebbe essere presente, all'incirca, nell'80% della popolazione, mentre nel 20% di essa originerebbe direttamente dal nervo cutaneo surale laterale, senza la partecipazione del nervo peroneo.

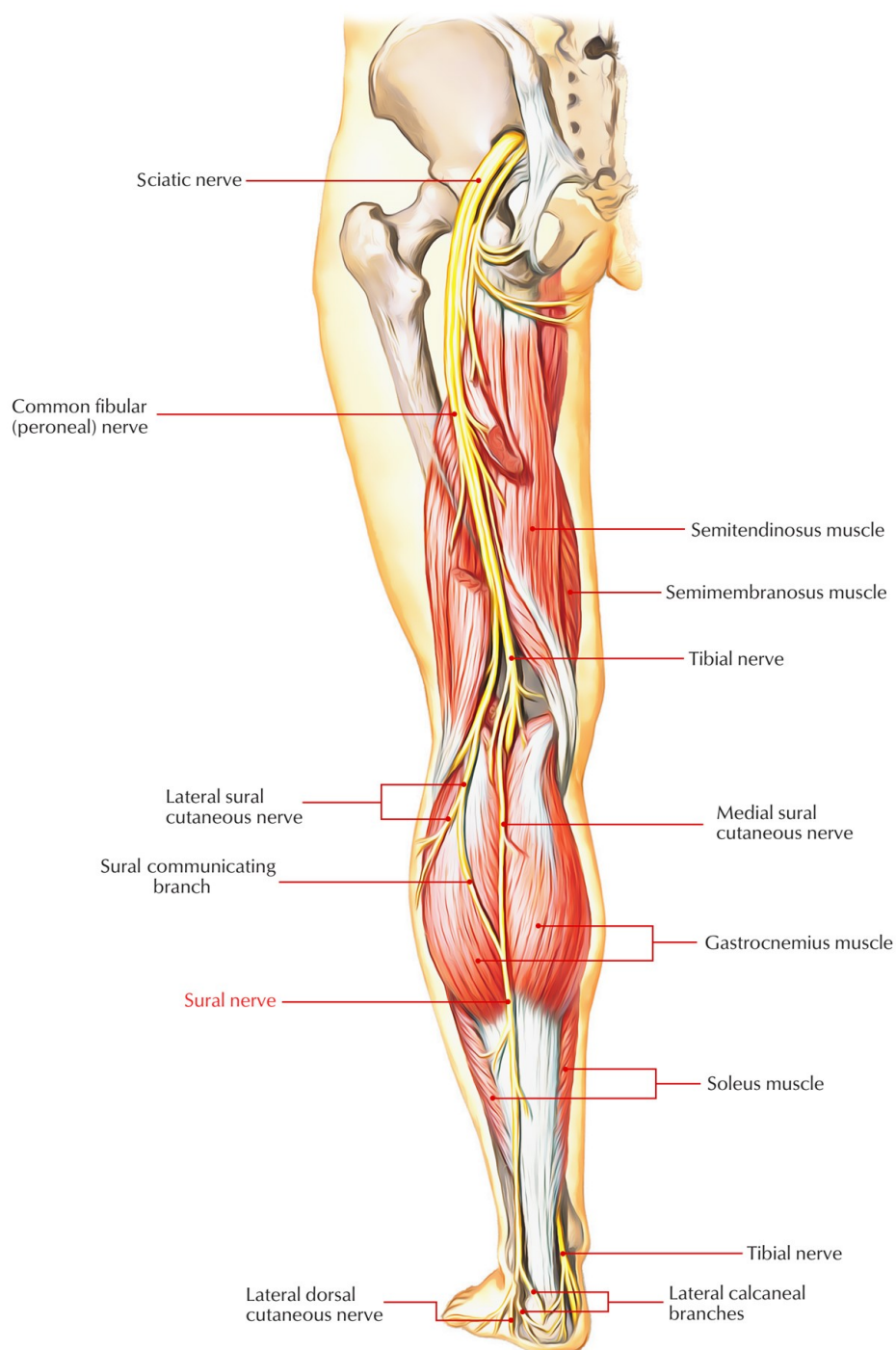


FIGURA 4 NERVI DELLA REGIONE POSTERIORE DELLA GAMBA. IL TIBIALE E IL PERONIERO COMUNE, RAMI DI DIVISIONE DEL NERVO ISCHIATICO, SI FANNO DIVERGENTI NELLA REGIONE POPLITEA; IL TIBIALE DISCENDE VERTICALMENTE NELLA REGIONE POSTERIORE DELLA GAMBA, PROFONDAMENTE AL MUSCOLO SOLEO

1.3 DOLORE NEUROPATICO E NEUROPATIA DELLE PICCOLE FIBRE

1.3.1 Dolore neuropatico

Il sintomo “dolore”, secondo la definizione dell’International Association for the Study of Pain (IASP) e dell’Organizzazione mondiale della sanità è “un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno”.

Il dolore neuropatico è una particolare sensazione dolorosa, di natura cronica, che insorge per effetto di un danno dei nervi del sistema nervoso periferico o delle strutture costituenti il sistema nervoso centrale. Se il danno interessa encefalo e/o midollo spinale (quindi le strutture principali del sistema nervoso centrale), si parla di dolore neuropatico centrale. Al contrario, se la lesione interessa uno o più nervi del sistema nervoso periferico, si parla di dolore neuropatico periferico. In tali frangenti, la condizione che induce il dolore neuropatico periferico è definita neuropatia periferica (42).

1.3.1.1 Differenze dal dolore nocicettivo

Gli impulsi dolorifici vengono trasportati da fibre specifiche, i nocicettori, che rispondono a stimoli di intensità tale da essere potenzialmente dannosi per l’organismo: alcuni nocicettori sono polimodali, ossia possono essere attivati da stimoli di diversa natura, solitamente termica, meccanica e chimica, e generano impulsi con carattere diverso a seconda dell’intensità dello stimolo; è ancora poco chiaro se alcuni nocicettori possano rispondere anche a stimoli non nocivi (43) (44). I nocicettori sono fibre di piccolo calibro, A δ e C, che trasportano informazioni dolorifiche e termiche: freddo e caldo doloroso (> 45°) le prime, e caldo le seconde. Le fibre di grande calibro che trasportano informazioni tattili (superficie) e propriocettive (muscoli, tendini e articolazioni) sono coinvolte nella percezione del dolore, sia per il ruolo modulatorio rispetto agli stimoli dolorosi, sia per un’alterazione della loro attività in condizioni patologiche. Il nocicettore è caratterizzato da una soglia. Gli stimoli fisici o chimici, attraverso le molecole recettoriali di membrana, danno origine a un’alterazione del potenziale di membrana (trasduzione) che genera un potenziale di recettore. Solo quando il potenziale di recettore raggiunge una determinata ampiezza, dà

origine a un potenziale d'azione caratterizzato da una frequenza e una durata che definiscono le caratteristiche e l'intensità dello stimolo (codifica).

La principale differenza tra dolore neuropatico e nocicettivo è data dalla sede di origine del potenziale d'azione: terminale periferico per il dolore nocicettivo, lesione della via nervosa (ectopia) per il dolore neuropatico.

Ne consegue che, mentre il potenziale d'azione che origina dal terminale nervoso periferico presenta un codice con un significato che "descrive" lo stimolo, nel dolore neuropatico manca la codifica. È questa la ragione per cui il dolore neuropatico viene descritto con termini particolari (bruciore, sensazione di punture di spillo, scarica elettrica, eccetera) presi da esperienze di stimoli nocicettivi senza mai essere realmente uguali.

L'attività del terminale nervoso nocicettivo viene però modificata da una serie di fattori. In caso di processo infiammatorio di qualunque natura, la presenza di mediatori della flogosi, quali prostaglandine, citochine, fattori di crescita, CGRP e sostanza P, altera i processi di traduzione e codifica con una riduzione della soglia. Una condizione cronica di flogosi causa una modificazione dell'espressione di recettori e canali ionici sulla membrana del terminale, modificando, oltre alla soglia di trasduzione, la soglia di codifica. Fenomeni simili avvengono quando, in corso di diversi tipi di lesione nervosa, le fibre integre vengono sottoposte ad un eccesso di fattori di crescita. Risulta quindi difficile in questi casi discriminare tra dolore nocicettivo e neuropatico.

1.3.1.2 Eziologia

Il dolore neuropatico è solitamente il risultato di un'alterazione della guaina mielinica che riveste gli assoni di un nervo. Questo processo può verificarsi senza un motivo identificabile - in questo caso si parla anche di dolore neuropatico idiopatico - oppure a seguito di ben specifiche condizioni, morbose e non morbose, come (45):

1. La compressione di un nervo. Anomalie dei vasi sanguigni (per esempio microaneurismi), legamenti, masse tumorali in espansione od ossa, possono comprimere un nervo situato nelle vicinanze. Il suo schiacciamento può provocare l'erosione della guaina mielinica dei suoi assoni, il che determina una perdita di funzione da parte dello stesso nervo e una sensazione di dolore neuropatico.

Sono il risultato di una compressione nervosa, che poi si traduce in dolore neuropatico, situazioni quali: la nevralgia del trigemino (caratterizzata dalla compressione del nervo trigemino), la nevralgia glossofaringea (contraddistinta dalla compressione del nervo glossofaringeo) o la sindrome del tunnel carpale (dovuta alla compressione del nervo mediano).

2. Determinate malattie infettive con interessamento del sistema nervoso. Alcuni virus e batteri sono capaci di invadere e danneggiare le cellule nervose, comprese quelle costituenti i nervi.

Tra le più note infezioni che possono causare dolore neuropatico, si ricordano l'herpes zoster (N.B: in questi casi si parla anche di nevralgia post-erpetica), l'AIDS, la malattia di Lyme e la sifilide.

3. La neuropatia diabetica: complicanza del diabete che può interessare sia il sistema nervoso periferico, sia quello autonomo.

Questa condizione patologica risulta, in particolare, dalla combinazione di microangiopatia, alterazione vascolare correlata al diabete, che determina un'ischemia dei capillari che irrorano i nervi. Il conseguente deficit nutritivo provoca una progressiva demielinizzazione delle fibre e una degenerazione assonale, effetto diretto dell'iperglicemia sui neuroni, e modificazioni metaboliche intracellulari che compromettono la funzionalità dei nervi.

4. La sclerosi multipla. È una malattia cronica e invalidante che insorge per effetto di una degenerazione progressiva della mielina appartenente ai neuroni del sistema nervoso centrale. Pertanto, il dolore neuropatico che ne consegue è frutto di una neuropatia centrale.

5. La sindrome dell'arto fantasma. È una condizione morbosa particolare, caratterizzata dall'anomala sensazione di persistenza di un arto, nonostante l'amputazione di quest'ultimo.

A soffrirne, quindi, sono persone a cui, per un qualche motivo, è stata amputata una parte del corpo (un piede, una mano ecc.).

I pazienti con questa problematica affermano di avvertire ancora l'arto mancante e di percepire un dolore continuo a suo carico.

6. Le carenze vitaminiche indotte dall'alcolismo o da altre situazioni di malnutrizione. Le vitamine (in particolare la B12, la B1, la B6, la niacina e la E) sono fondamentali per la buona salute del sistema nervoso, pertanto una loro carenza comporta, tra le

varie conseguenze, anche il deterioramento dei nervi del sistema nervoso periferico e dei neuroni del sistema nervoso centrale.

7. Traumi alla colonna vertebrale o ai nervi periferici. Un trauma di una certa rilevanza può danneggiare irrimediabilmente il midollo spinale o i nervi del sistema nervoso periferico. Il dolore neuropatico da trauma, quindi, può essere sia centrale che periferico. Eventi traumatici molto gravi sono quelli che possono verificarsi in occasione di un intervento chirurgico alla colonna vertebrale, di una caduta, di un incidente stradale o una frattura ossea.
8. Un trattamento chemioterapico per la cura di un tumore. Alcuni chemioterapici molto utilizzati, tra cui il cisplatino, la vincristina e il paclitaxel, possono provocare una forma di neuropatia periferica, quindi dolore neuropatico.
9. Un'esposizione prolungata a sostanze tossiche. Sostanze quali l'arsenico, gli insetticidi, il piombo o il mercurio possono provocare dolore neuropatico, dovuto a una situazione di neuropatia periferica.
10. Le porfirie: un gruppo di malattie, quasi sempre di tipo ereditario, dovute a una alterazione funzionale di uno degli enzimi che sintetizzano il gruppo EME, ossia una molecola non proteica che costituisce una parte fondamentale di alcune proteine, tra cui l'emoglobina del sangue, la mioglobina e i citocromi.
11. Le malattie renali croniche.

1.3.1.3 Epidemiologia

Secondo alcune ricerche statistiche, negli Stati Uniti il dolore neuropatico interesserebbe tra il 3 e l'8% della popolazione, mentre nel Regno Unito colpirebbe circa il 7% degli abitanti. Le persone anziane ne sono maggiormente soggette (N.B: questo vale per gran parte dei Paesi del mondo), soffrendo delle sopracitate condizioni morbose, responsabili di neuropatie (46). Tuttavia, data l'estrema eterogeneità delle diverse sindromi neuropatiche, è impossibile fornire stime precise ma, allo stato attuale, i dati riferiscono che: circa il 50% dei pazienti con diabete cronico sviluppa una neuropatia diabetica dolorosa, forse la più comune delle neuropatie tossico-metaboliche; il 100% dei pazienti sviluppa neuropatie spesso dolorose nelle fasi avanzate e terminali della infezione da HIV; il 70% delle persone che hanno subito un'amputazione lamenta un arto fantasma doloroso o un moncone doloroso. La prevalenza dell'herpes zoster negli ultimi 30 anni è aumentata del 65%, ed attualmente interessa

131/100.000 persone per anno (da cui si può estrapolare il dato di circa 80.000 nuovi casi l'anno in Italia): il 50% dei pazienti di oltre 60 anni (costituenti la stragrande maggioranza dei pazienti) svilupperà una nevralgia postterpetica, non di rado ad andamento cronico. Lesioni spinali o cerebrali si accompagnano a dolore neuropatico centrale in una percentuale variabile, a seconda delle casistiche, dal 6% al 94%. Infine, il dolore neuropatico da deafferentazione riconosce in oltre il 40% dei casi una origine iatrogena (lesioni chirurgiche ecc.).

1.3.1.4 Sintomi

In base all'effetto fisiologico, il quadro sintomatologico del dolore neuropatico può essere descritto mediante suddivisione in due grandi categorie: nella prima rientrano i cosiddetti sintomi positivi, e nella seconda i sintomi negativi.

Tra i sintomi positivi, definiti come l'espressione di un guadagno di funzione del sistema somatosensoriale, troviamo:

- Parestesia, quindi un'alterazione qualitativa indolore della sensibilità, tra cui la sensazione spontanea di formicolio, intorpidimento e prurito sofferente (in genere vengono coinvolte primariamente le estremità degli arti superiori e degli arti inferiori);
- Anestesia dolorosa, quindi un dolore spontaneo in regioni del corpo anestetizzate;
- Iperestesia tattile, termica, puntoria, quindi un'aumentata sensibilità a stimoli tattici termici e puntori;
- Iperalgesia, quindi un'aumentata sensibilità ad uno stimolo dolorifico in cui anche gli insulti più lievi risultano causa di marcata sofferenza;
- Allodinia, ossia quando si prova dolore anche a seguito di stimoli che, in condizioni di normalità, sarebbero innocui e privi di conseguenze;
- Sommazione temporale, quindi un aumento dell'intensità del dolore in risposta ad uno stimolo ripetuto nel tempo.

Tra i sintomi negativi, definiti come l'espressione della perdita di funzione del sistema somatosensoriale ritroviamo:

- Ipoalgesia, quindi diminuzione della sensibilità ad uno stimolo dolorifico;

- Analgesia, quindi assenza di dolore in risposta ad uno stimolo nocicettivo;
- Ipoestesia tattile, termica, puntoria, quindi una ridotta sensibilità allo stimolo tattile, termico e dolorifico;
- Ipopallestesia, una diminuzione della sensibilità agli stimoli vibratorii.

Solitamente, i pazienti con dolore neuropatico avvertono delle sensazioni dolorose lancinanti e/o brucianti (43) (47).

Questi due quadri sintomatologici possono coesistere e, per questo motivo, è errato affermare che la presenza di sintomi positivi possa escludere la concomitante presenza di sintomi negativi e viceversa.

1.3.1.5 Diagnosi

Nell'iter diagnostico del dolore neuropatico, una rilevanza fondamentale la assumono l'anamnesi e l'esame obiettivo, tramite i quali si indaga la presenza di una sintomatologia specifica. Insieme ad essi, sono stati sviluppati dei questionari, come il Pain Detect (PDQ) (48) (cfr. *infra*. 3.2) e il DN4, per classificare il dolore neuropatico sulla base di ciò che il paziente riferisce.

Il DN4 (dolore neuropatico in 4 domande) si basa su 4 gruppi di domande: nei primi due, valutabili tramite un'indagine anamnestica, viene chiesto al paziente di rispondere “sì” o “no” riguardo determinate caratteristiche del dolore (bruciante/urente, sensazione di freddo doloroso e scosse elettriche), e se il dolore è associato a uno o più sintomi nell'area coinvolta (formicolii, sensazione di punture di spillo, intorpidimento, sensazione di prurito). Tramite gli altri due gruppi di domande, ai quali è associato l'esame obiettivo, sarà possibile valutare la presenza di ipoestesia al tatto, alla puntura, e l'eventuale intensificazione del dolore, nell'area coinvolta, in seguito a sfioramento della pelle (lo schema adottato in questa fase è il medesimo: di risposta “sì” o “no” da parte del paziente). Ad ognuna delle complessive 10 domande corrisponde un punteggio di 0/1. Se il punteggio risulta essere $> 4/10$, il test è positivo (sensibilità: 82,9%. Specificità 89,9%) (49).

Grazie a questi questionari vengono analizzati tutti i sintomi positivi e negativi. Tali strumenti, che possono essere definiti di screening, sono molto importanti in quanto permettono di identificare dei potenziali pazienti con dolore neuropatico, fornendo delle

informazioni immediate grazie alla facilità di applicazione da parte del medico, e alla facilità di svolgimento per il paziente. Qualora in questi casi si dovesse riscontrare un paziente con dolore neuropatico, lo specialista potrà intraprendere ulteriori valutazioni per le successive decisioni terapeutiche. Tuttavia, questi strumenti di screening non permettono di identificare circa il 10-20 % di pazienti con dolore neuropatico: in sintesi, suddette valutazioni iniziali sono sicuramente di aiuto al medico all'interno dell'iter diagnostico e terapeutico, sebbene essi, da soli, non consentano di fare una diagnosi definitiva (50).

L'elettromiografia è una procedura diagnostica finalizzata alla valutazione della funzionalità del sistema nervoso periferico e dei muscoli: dal punto di vista strumentale, tale procedura prevede l'utilizzo di elettrodi e di un'apparecchiatura computerizzata (l'elettromiografo) capace di registrare i segnali nervosi che, percorrendo i motoneuroni, arrivano fino ai muscoli. Tuttavia, l'utilizzo di suddetta tecnica non può essere considerato uno standard *de facto*, a causa delle difficoltà riscontrate durante esecuzione del test (51).

I potenziali evocati somatosensoriali (PESS) evidenziano e localizzano disturbi delle vie somatosensoriali, vie nervose afferenti sensitive che trasmettono impulsi della sensibilità tattile, propriocettiva, termica e dolorifica alla corteccia cerebrale somatosensoriale. Essi possono essere ottenuti stimolando qualsiasi nervo: quelli principalmente utilizzati, per facilità di stimolazione, rappresentazione corticale e stabilità della risposta, sono il nervo mediano o ulnare per gli arti superiori, e il nervo tibiale o peroneo per gli arti inferiori. Essendo delle risposte stimolo-correlate, al paziente verranno inviati una serie di stimoli elettrici non dolorosi tali da provocare il movimento dell'arto esaminato (twiches). Il campo di applicazione dei PESS è quello delle patologie demielinizzanti (sclerosi multipla), e delle patologie che coinvolgono le fibre dei cordoni posteriori (atassia di Friedrich, spondilosi cervicale, mielopatie ecc.); le lesioni del sistema nervoso periferico del midollo, le lesioni del tronco encefalico.

Un esame generico da tenere in considerazione è quello della Biopsia cutanea, metodo diagnostico importato in Italia dal professor Giuseppe Lauria, ricercatore dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano; tale metodologia fu implementata da Lauria nel 1998, durante uno studio effettuato alla Johns Hopkins University (52). In questo lavoro venne studiato il ruolo della biopsia cutanea in pazienti con neuropatia diabetica, riscontrando, effettivamente, una riduzione delle fibre nervose intraepidermiche reversibile dopo un

recupero clinico, e suggerendo, quindi, la presenza di un processo rigenerativo da parte delle fibre stesse.

La biopsia cutanea è la tecnica più sicura, indolore e meno costosa tra quelle utilizzate per la valutazione dei danni alle piccole fibre nervose. Questa semplice operazione avviene in anestesia locale ed è effettuata attraverso il “punch”, un ago di 3 mm di diametro che consente l'asportazione di una ridottissima porzione di pelle. La biopsia può essere ripetuta più volte nella stessa zona nervosa, sia per valutare la presenza della malattia, che per osservare l'efficacia di eventuali trattamenti. Le ricerche dell'Istituto Besta hanno rilevato che questa tecnica funziona efficacemente nel 93% dei casi, e può individuare le neuropatie molto più precocemente rispetto ai tradizionali test. Secondo i dati del Besta, le neuropatie riguardano il 2% della popolazione, ma la percentuale sale al 17% nelle persone che presentano fattori di rischio, come il diabete. Circa la metà delle persone che soffrono di diabete da più di 25 anni, infatti, manifesta una neuropatia periferica a braccia e gambe, i cui sintomi sono ravvisabili nella degenerazione delle fibre nervose (53). Diversamente dalle tecniche precedenti, invasive, rischiose e dolorose, che prevedevano la biopsia dei nervi del polpaccio, il prelievo di cute consente di analizzare i nervi a seconda della loro funzione. Inoltre, nei pazienti affetti da una neuropatia più grave, la biopsia cutanea permette di individuare anomalie dei nervi. La degenerazione della fibra è, infatti, la causa del dolore nei pazienti e la probabile generatrice di neuropatia agli arti. La biopsia permette di identificare la presenza di una neuropatia nel 90% dei pazienti con dolore, nei quali la tradizionale elettromiografia risulta negativa.

Lo scopo finale di un iter diagnostico così lungo è quello di risalire alle cause del dolore neuropatico o, meglio, alle cause della neuropatia periferica o del danneggiamento del SNC (47).

1.3.1.6 Trattamento

La terapia del dolore neuropatico prevede:

- Il trattamento specifico del fattore scatenante il danno al sistema nervoso (centrale o periferico) (45).
- Il trattamento farmacologico del dolore neuropatico stesso (45).
- Vari trattamenti fisici (o comunque non farmacologici) dei sintomi.
- Un trattamento psicologico

1.3.1.6.1 Trattamento delle cause scatenanti

Malgrado sia solo in alcuni casi risolutivo del problema, trattare la causa d'insorgenza del dolore neuropatico è assai importante, in quanto ciò può rallentare fortemente (se non addirittura fermare) la progressione della neuropatia di fondo.

Nel caso del diabete, ad esempio, è fondamentale pianificare la giusta terapia farmacologica (insulina o ipoglicemizzanti), mantenere controllata la pressione sanguigna e regolare il peso corporeo.

Curare le cause scatenanti non significa ristabilire le condizioni precedenti alla loro insorgenza. Ciò, infatti, è impossibile, in quanto il danno alle strutture nervose è permanente.

Questo è uno dei motivi che spiega l'esigenza di una diagnosi precoce.

1.3.1.6.2 Trattamento farmacologico

I farmaci antidolorifici e antinfiammatori, sono scarsamente efficaci contro il dolore neuropatico. Il trattamento sarà costituito principalmente da:

- Antidepressivi del gruppo triciclici e del gruppo inibitori della ricaptazione della 5-HT e della NE. Del gruppo dei triciclici, si ricordano l'amitriptilina, la doxepina e la nortriptilina. Gli effetti di tali farmaci non sono mai immediati; l'amitriptilina, ad esempio, mostra i primi risultati solo alla 2°-3° settimana di somministrazione e il massimo potere terapeutico alla 4°-6°. Del gruppo degli inibitori della ricaptazione della 5-HT e della NE, anche se meno efficaci dei triciclici, si ricordano la duloxetina e la venlafaxina.

Questi ultimi sono particolarmente adatti in caso di neuropatia diabetica. Principali effetti collaterali dei tricyclici: sonnolenza, secchezza delle fauci, inappetenza, nausea e costipazione.

Principali effetti collaterali degli inibitori della ricaptazione, della 5-HT e della NE: sonnolenza, nausea, cefalea e dolore addominale.

- Antiepilettici. Tra questi, quelli efficaci contro il dolore neuropatico sono il gabapentin e il pregabalin.

Prescritti di solito come alternativa agli antidepressivi (N.B: vengono associati solo quando entrambi non danno gli esiti sperati), mostrano i primi effetti dopo diverse settimane di utilizzo.

Principali effetti collaterali: sonnolenza e vertigini.

- Antidolorifici di tipo oppioide (o oppiacei). Gli antidolorifici di tipo oppioide sono tra i più potenti farmaci contro il dolore. Tra questi, il più usato in presenza di dolore neuropatico è il tramadolo. Principali effetti collaterali del tramadolo: dipendenza, nausea, vomito, eccesso di sudorazione e stitichezza

1.3.1.6.3 Trattamenti fisici o non farmacologici

Esiste una serie di diversi trattamenti non farmacologici, definibili anche come trattamenti fisici, i quali sono in grado di determinare un miglioramento del quadro sintomatologico più o meno evidente, a seconda della gravità del dolore neuropatico.

A questa categoria appartengono: la fisioterapia, la PENS (Stimolazione Elettrica Nervosa Percutanea) e la TENS.

La fisioterapia consiste in una serie di esercizi che servono soprattutto a mantenere e, in alcuni casi, rinforzare il tono muscolare. Agire sui muscoli potrebbe risultare necessario in tutti quei casi in cui il paziente tende all'immobilità a causa del dolore neuropatico continuo.

La PENS è una tecnica che prevede l'infusione di alcune scariche elettriche a basso voltaggio, di intensità variabile, e ha lo scopo di ridurre la trasmissione dei segnali dolorosi, quindi anche la sensazione di dolore neuropatico. Le scariche elettriche vengono impartite da degli elettrodi; questi ultimi sono formati da aghi di diversa lunghezza da inserire nel sottocute della zona dolorosa in modo da ridurre la stimolazione del nervo e della zona

sofferente. La durata della procedura è di circa mezz'ora, e l'efficacia del trattamento varia da pochi giorni a mesi.

1.3.1.6.4 Trattamento psicologico

Secondo diversi studi scientifici, ansia stress e depressione indotta da uno stato di salute non ottimale, o da altre situazioni della vita, concorrono al peggioramento del dolore neuropatico. Pertanto, si ritiene utile, in alcuni casi, ricorrere anche a un trattamento psicologico mirato, tramite cui si insegna al paziente come gestire le situazioni più stressanti, i momenti d'ansia e/o le crisi depressive.

1.3.2 Neuropatia delle piccole fibre

La neuropatia delle piccole fibre (*small fiber neuropathy* - SFN) può essere definita fisiologicamente o anatomicamente come una neuropatia sensoriale che colpisce esclusivamente o prevalentemente le piccole fibre mielinizzate A-delta o le fibre C non mielinizzate e le loro funzioni: possono essere coinvolte le piccole fibre somatiche, autonome, o entrambe (54). La SFN ha un'eziologia prevalentemente sconosciuta, e richiede un'indagine diagnostica complessa per poter essere distinta dalle altre forme di neuropatia. Poiché molti pazienti con una SFN presentano un leggero coinvolgimento, spesso subclinico, anche delle grandi fibre, la pratica clinica è importante per permettere di individuare anche un'alterazione di quest'ultime (55).

Stewart e colleghi in passato definirono la SFN come una neuropatia periferica che si manifesta con parestesie tipicamente dolorose e disfunzioni delle piccole fibre all'esame neurologico (56). Sono inclusi i pazienti con ipopallestesia a livello degli arti inferiori, assenza di riflessi alla caviglia, o entrambi. Tuttavia, è necessaria una precisazione: alcuni pazienti con parestesie, e in generale con caratteristiche elettrofisiologiche o istologiche della SFN, possono presentare un esame neurologico essenzialmente normale. Pertanto, questa definizione venne rimodulata così: "la SFN è una neuropatia sensoriale che si manifesta con parestesie tipicamente dolorose, insieme al riscontro dell'alterazione delle piccole fibre su almeno uno dei seguenti: esame neurologico, test elettrodiagnostici specializzati, o studi patologici". A questo punto, si potrebbe definire la diagnosi di SFN come possibile (un solo risultato presente), probabile (due risultati presenti) o definita (tutti i risultati presenti). Questa definizione di Stewart e colleghi. è tutt'ora considerata appropriata.

1.3.2.1 Inquadramento clinico

La neuropatia periferica a piccole fibre o polineuropatia delle piccole fibre, (considerata causa della spasmofilia, dell'ipereccitabilità dei nervi periferici, della pseudo-miotonia non-Isaacs, o della sindrome da crampi e fascicolazioni e, nella presente trattazione, sospettata anche di essere la causa di un cluster di pazienti FM) è una polineuropatia di difficile diagnosi, poiché l'82% dei casi hanno un normale risultato di EMG e dell'analisi della conduzione nervosa (talvolta è visibile tramite biopsia) cutanea (57) (58).

1.3.2.2 Sintomatologia

I pazienti presentano in genere sintomi sensoriali positivi, tra cui formicolio, bruciore, dolore lancinante. Il dolore tende ad esacerbarsi soprattutto di notte, andando ad interferire con il sonno. Possono essere presenti anche l'allodinia e i disturbi motori e muscolari (es. crampi, fascicolazioni, tremore, affaticabilità) dovuti alla presenza delle piccole fibre nei fasci nervosi grandi, specie se si sommano ad esse altre problematiche come la sindrome da compressione nervosa. In questo caso è visibile anche un danno muscolare all'elettromiografia, mentre l'elettroencefalografia non mostra significative alterazioni (55).

I pazienti possono anche avere sintomi negativi, tra cui ipoalgesia, analgesia, ipopallestesia. Generalmente, i primi sintomi dolorosi vengono percepiti a carico delle estremità e, più precisamente, a carico degli arti inferiori per poi diffondersi a quelli superiori nei casi di SFN "lunghezza dipendenti"; i casi che non fanno parte della categoria appena citata, cioè quelli di SFN "non lunghezza dipendente", possono causare sintomi identici ma in altre zone del corpo anche durante il primo esordio della malattia (alcuni pazienti riferiscono sintomi disestesici a carico della zona lombare e pettorale).

La SFN subclinica a volte si presenta ad esordio tardivo con la sindrome delle gambe senza riposo (59). Per quanto riguarda i sintomi autonomici, i pazienti occasionalmente manifestano sudorazione aumentata o diminuita (60), pallore cutaneo, secchezza degli occhi e della bocca e alterazioni della temperatura corporea (60). La disfunzione erettile si verifica fino al 40% dei maschi (60). Sintomi quali l'ipotensione ortostatica o la dismotilità gastrointestinale non sono comuni se non in disturbi come l'amiloidosi e il diabete.

Moltissimi pazienti con diagnosi di SFN autonoma/vegetativa riferiscono problemi gastrointestinali che, in alcuni casi, aggravano malattie intestinali già esistenti come le malattie infiammatorie croniche intestinali, diverticolosi, ecc., rendendole di difficile gestione. Un'altra condizione associata alla SFN è la sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS). Tra le complicanze si annoverano anche astenia, debolezza muscolo-scheletrica, ernia discale, spondilosi e radicolopatia.

I risultati clinici spesso includono una riduzione della sensibilità termica in associazione ad una normale forza, propriocezione e riflessi tendinei. In molti pazienti, i riscontri clinici anormali sono minimi o inesistenti (61).

Sebbene sia comune, il dolore non è sinonimo di disfunzione delle piccole fibre, ma può verificarsi anche in presenza di alterazioni delle grandi fibre, probabilmente legate al tasso di degenerazione assonale (62).

Molti pazienti, inizialmente o comunque prima della diagnosi, non sanno come descrivere i propri sintomi, che vengono anche definiti sensazioni di bruciore e/o dolore a calza o a guanto.

1.3.2.3 Diagnosi

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono considerati tutt'ora il gold standard per la diagnosi di SFN rispetto agli approfondimenti diagnostici successivi. È necessario, quindi, valutare in maniera molto scrupolosa la presenza di sintomi, una possibile progressione di essi e il riscontro di alterazioni autonome. Generalmente, se il paziente manifesta una storia clinica caratteristica per una SFN, potrebbero non essere necessari ulteriori accertamenti diagnostici. Questo scenario è però rappresentativo nelle situazioni in cui alla base è possibile riscontrare una patologia preesistente, come il diabete. In caso contrario, è necessario ricorrere ad indagini più specifiche per poter elaborare un iter diagnostico-terapeutico adeguato (54). I pazienti, innanzitutto, devono essere sottoposti ad uno screening per poter identificare altre cause trattabili di SFN. In generale, tra gli esami utili ai fini diagnostici si ricordano:

- L'analizzatore neurosensoriale (TSA-II), un dispositivo controllato da un computer capace di generare stimoli termici e vibratori, e di registrarne le relative risposte (caldo, freddo, dolore causato dal calore, dolore causato dal freddo), permettendo così di approfondire le precedenti valutazioni riscontrate durante l'anamnesi e l'esame obiettivo. La procedura del test è semplice, viene chiesto al paziente di rispondere a determinati stimoli visivi/uditivi. Utilizzando un dispositivo chiamato "thermode", il TSA-II è capace di raffreddare o riscaldare la cute del paziente nel punto in cui viene posto il dispositivo. Al paziente viene richiesto di rispondere a tali stimoli di temperatura premendo un pulsante di risposta. A questo punto viene registrata una soglia sensoriale e confrontata con valori normalizzati provenienti da un campione di persone in normali condizioni. Una deviazione dal normale intervallo di valori del campione può indicare l'esistenza di un disturbo o danno ai nervi

sensoriali. Sono eseguiti anche dei test per l'esame controlaterale di parti del corpo e delle valutazioni longitudinali prima e dopo la terapia. Viene fornito un report dei risultati del test stampato o disponibile in diversi formati grafici (63). Vi sono però alcune limitazioni: la presenza di anomalie, sia a livello centrale che periferico, possono indurre lo stesso deficit; inoltre, il TSA-II richiede una certa collaborazione da parte del paziente e, in condizioni di compromissione cognitive (a causa ad esempio della patologia stessa o dell'utilizzo di farmaci), l'affidabilità del test risulta compromessa. Questo esame non è in grado di distinguere tra una apparente o reale perdita di sensibilità (64). Ci sono alcuni trials che utilizzano il TIA-II esclusivamente nello studio delle SFN isolate; nella maggior parte dei pazienti si riscontrava un coinvolgimento anche delle grandi fibre (63). Le soglie di rilevamento del calore o del caldo doloroso sono considerate le più utili e specifiche per la valutazione della SFN. Il rilevamento del freddo e del dolore provocato dal freddo avviene per mezzo delle fibre A δ leggermente mielinizzate, mentre gli stimoli vibratorii vengono trasmessi attraverso le fibre A α e A β mielinizzate di grandi dimensioni.

- Test del riflesso assonale sudomotorio (QSART) comprende l'analisi topografica del pattern del sudore della superficie della cute. Le tecniche più recenti di indagine meno diffuse comprendono le impronte in silicone, il test sensibile del sudore e la misurazione della conduttanza elettrochimica della pelle. Utilizzando il QSART il valore del test diagnostico individuerrebbe la differenziazione del danno nervoso pregangliare da quello postgangliare, mediante stimolazione della funzione sudoripara. Durante il test la sudorazione locale è prodotta mediante iontoforesi di acetilcolina; questo metodo utilizza una lieve corrente elettrica per attirare l'acetilcolina nella cute, provocando l'attivazione delle ghiandole locali del sudore. La stimolazione provoca anche un riflesso assonale, inducendo nelle ghiandole sudorifere limitrofe, non stimulate dall'acetilcolina, la produzione di sudore. La produzione della sudorazione riflesso assonale mediata viene tracciata passando gas secco sulla regione non stimolata e quantificando il cambiamento di umidità del gas. Uno studio di pazienti con SFN ha rivelato che il QSART era anormale nel 74% dei pazienti, e che una disfunzione sudomotoria può essere la prima manifestazione di una SFN distale (65).

- La biopsia cutanea e l'elettromiografia sono state trattate precedentemente (cfr. *supra* 1.3.1.5): in questo caso, la biopsia può essere eseguita in qualsiasi regione del corpo, ma prevalentemente viene effettuata sui siti in cui è più frequente riscontrare una SFN (gamba distale laterale, coscia distale laterale e prossimale laterale, per andare ad identificare un decorso lunghezza dipendente). Il numero di fibre che attraversano la giunzione dermo/epidermica è quantificato secondo criteri standardizzati, e i risultati sono espressi come numero di fibre nervose intradermiche per millimetro. La sensibilità (78-92%) e la specificità (65-90%) della biopsia cutanea per la diagnosi di SFN è piuttosto elevata secondo quanto riportato in diversi studi. All'esordio, o in casi lievi di SFN, anomalie morfologiche delle fibre nervose possono aiutare nella diagnosi se la densità delle fibre nervose non è ridotta (66). Purtroppo, non ci sono dati sull'utilità della biopsia cutanea per diagnosticare l'eziologia della SFN.
- Ecografia (US) dei nervi periferici: in uno studio condotto da Ebadi e colleghi nell'iter diagnostico per la SFN viene conferita grande importanza a questa tecnica (67): visto che nella polineuropatia delle grandi fibre, tramite l'US è possibile riscontrare un aumento dell'area trasversa in quei nervi coinvolti nel processo patologico, lo scopo di questo studio era quello di identificare queste alterazioni anche in pazienti con SFN, e di valutare quindi se la perdita delle fibre nervose di piccolo calibro influenzasse la dimensione e/o l'ecogenicità dei nervi sensitivi. In questo studio vennero presi in considerazione il nervo surale e il nervo peroneo: si riscontrò effettivamente un aumento dell'area trasversa del nervo surale, rapportato al gruppo dei controlli, ma tale corrispondenza non si è verificata per quanto riguarda il nervo peroneo, probabilmente perché le alterazioni strutturali di questo nervo tendono ad insorgere in una fase più avanzata. Oltre a questo, non sono state riscontrate differenze di ecogenicità. Tuttavia, la differenza, comunque poco significativa, osservata tra il gruppo dei pazienti e quello dei controlli, non permette di considerare la US come strumento per una diagnosi certa.

1.3.2.4 Eziologia

Ci sono molte possibili cause scatenanti che possono innescare una neuropatia delle piccole fibre, anche se generalmente si tende ad attribuirle una natura idiopatica.

In questo caso sono state ipotizzate disfunzioni congenite o indotte dei canali del sodio (malattia neuromuscolare detta canalopatia), specie quello denominato Nav1.7 alla giunzione neuromuscolare o in zona autonoma (68). Essa provoca sintomi differenti, tra i più comuni si riscontrano dolore, formicolio, crampi, contratture, fascicolazioni, mioclono, ipostenia, tremore, parestesie, disestesia, perdita o aumento di sensibilità, disturbi urinari e gastrointestinali, arti freddi (69).

Tra le cause note si ricordano: diabete mellito o intolleranza al glucosio (neuropatia diabetica), ipotiroidismo, sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico, vasculite, sarcoidosi, carenza nutrizionale, malassorbimento (es. da malattia celiaca, gastrite cronica atrofica autoimmune), malattia di Lyme, HIV/AIDS, malattia di Fabry, amiloidosi, allergia (sensibilità al glutine), sindrome di Ehlers Danlos, connettivopatie, malattie genetiche, intossicazione da farmaci o metalli pesanti e alcolismo.

Sul territorio italiano ed europeo una percentuale altissima di casi rimane di natura idiopatica, mentre negli Stati Uniti ci si sta muovendo al fine di ridurre la percentuale di casi idiopatici (40% al 2008) costruendo delle linee guida da seguire per individuare le cause scatenanti.

Diverse ricerche hanno mostrato un legame con eritromelalgia (sindrome da vasodilatazione parossistica da aumento della temperatura cutanea con arrossamento degli arti inferiori e, meno di frequente, degli arti superiori, con associata una sicura mutazione a carico dei canali ionici con dolore neuropatico cronico), sindrome delle fascicolazioni benigne e FM.

Oltre a ciò, secondo diverse statistiche, circa il 50% dei casi di FM si dimostrano essere in realtà casi di SFN non ancora accertata da biopsia cutanea (57) (69). La neuropatia delle piccole fibre è comune negli adulti con sindrome di Ehlers-Danlos (EDS). Inoltre, nuovi studi condotti negli USA dalla dottoressa Anne Louise Oaklander (una dei maggiori esperti di SFN al mondo) hanno dimostrato una verosimile causa autoimmune dietro i casi idiopatici e no di SFN.

1.3.2.5 Trattamento

Il trattamento prevede le stesse indicazioni effettuate per il dolore neuropatico (cfr *supra* 1.3.1.6)

Attualmente non esiste un trattamento risolutivo per curare la SFN ma, saltuariamente, vengono utilizzate le immunoglobuline per via endovenosa, che possono essere parzialmente risolutive. Oltre alle immunoglobuline, un altro approccio terapeutico efficace risiede nella somministrazione di glucocorticoidi (cortisonici). Entrambi gli approcci indicati sono però scarsamente utilizzati in Italia a causa della totale assenza di linee guida.

1.4 DOLORE NOCIPLASTICO

Il dolore nociplastico viene definito come un dolore derivante da un'alterazione della nocicezione, nonostante non si riscontri nessuna chiara evidenza di danno tissutale che possa provocare l'attivazione dei nocicettori periferici, o non si riscontri l'evidenza di una patologia o di una lesione a carico del sistema somatosensoriale che possa causare il dolore. I pazienti possono avere una combinazione di dolore nocicettivo e nociplastico (70).

Questa definizione venne introdotta dal consiglio IASP nel 2017 in seguito ad una proposta da parte di Kosek e colleghi. Questa scelta fu supportata dalla letteratura scientifica precedente, che evidenziava già, nelle cosiddette “malattie disfunzionali”, delle alterazioni nell'attivazione cerebrale (71) (72). Baliki e colleghi, ad esempio, dimostrarono anche la presenza di alterazioni delle connessioni cerebrali in diverse condizioni di dolore cronico: in patologie quali la sindrome algoneurodistrofica (*complex regional pain syndrome* -CRPS) e la lombalgia cronica non specificata si nota, infatti, una diminuzione delle connessioni dalla corteccia prefrontale alle regioni cerebrali localizzate posteriormente che, fisiologicamente, andrebbero a comporre una stretta interconnessione, nonché un aumento di connessioni con il lobo dell'insula (73); in più, in patologie quali la FM, i disordini funzionali viscerali, come la sindrome del colon irritabile e la cistite interstiziale, non si riscontra l'attivazione di nocicettori e non è presente una lesione comprovata a carico del sistema nervoso somatosensoriale. Di conseguenza, risultava errato classificare il dolore di tali patologie come neuropatico o nocicettivo, ma poteva finalmente rientrare all'interno di questa nuova definizione. In aggiunta, i pazienti affetti inizialmente da dolore nocicettivo, come coloro che soffrono di osteoartrite, possono sviluppare delle alterazioni di questi processi nocicettivi, manifestando alterazioni dell'inibizione discendente del dolore e ipersensibilità. In questi casi, si potrebbe affermare che questi pazienti abbiano sviluppato anche un dolore nociplastico in aggiunta al dolore nocicettivo già presente. Di conseguenza, è importante sottolineare il fatto che pazienti aventi dolore non accompagnato da una sensazione di ipersensibilità non possono rientrare in questa terza categoria.

Per evitare che l'introduzione di una nuova definizione, erronea o comunque non precisa, apportasse conseguenze spiacevoli all'interno della comunità scientifica, si decise di lasciare immutato tale aspetto, continuando ad utilizzare diciture quali “idiopatico” o “di origine sconosciuta”. Tuttavia, l'incapacità da parte dello IASP di trovare una terminologia adatta

ad uniformare e armonizzare i concetti del dolore appena descritti, ha portato all'utilizzo di altre definizioni non molto chiare quali dolore "disfunzionale" (74) o "patologico", che non solo non permettono di spiegare l'esistenza di determinati meccanismi fisiopatologici di base, ma possono anche portare implicazioni negative importanti come la stigmatizzazione dei pazienti. Introducendo quindi una terza categoria che spiegherebbe questo dolore, nella pratica clinica si arriverebbe a conferire una certa validità all'esperienza del paziente, facilitando anche la comunicazione medico paziente. I primi sarebbero incoraggiati a fare lo screening per i segni di un dolore nocicettivo alterato, migliorando inevitabilmente la diagnosi e il trattamento, mentre i pazienti, con dolore nocicettivo alterato, potrebbero rispondere meglio a terapie mirate a livello centrale o periferico (75). Oltretutto, questo porterà anche ad aumentare gli sforzi nella ricerca, andando a definire nuove linee guida terapeutiche, e sviluppando nuove strategie di trattamento, attualmente ancora non stabilite dallo IASP (76).

La scelta di questo nuovo termine fu dibattuta da parte di Kosek e colleghi, eleggendo tre aggettivi candidati a questa nuova definizione di dolore:

- 1- Nociplastico, da "plasticità nocicettiva", per spiegare alterazioni funzionali di pathways nocicettivi:
- 2- Algopatico, da *algos* (gr. "dolore") e *pathos* (gr. "sofferenza"), definito come "una patologica percezione/sensazione del dolore non generato da una lesione":
- 3- Nocipatico, da "patologia nocicettiva" per esprimere un patologico (e quindi non "normale") stato della nocicezione.

Il termine deve poter essere applicato esclusivamente in un ambito clinico, e non è né una diagnosi, né un sinonimo di "sensibilizzazione centrale della nocicezione" (concetto neurofisiologico).

Tuttavia, l'aggettivo "nociplastico" venne contestato da Brummet e colleghi, i quali avrebbero preferito utilizzare il termine "dolore centralizzato" (77). Ad essi è stato risposto che, innanzitutto, il termine "centralizzato" implica una descrizione anatomica di base, mentre il dolore neuropatico e nocicettivo è di natura fisiologica e che, inoltre, tale dicitura sottintende tutte le forme di dolore nociplastico avere una origine centrale, cosa ancora da dimostrare (78).

In un altro lavoro, Granan afferma che la nuova definizione risulta essere vaga e imprecisa, sostenendo che una tale descrizione non aiuti a spiegare il dolore provato in condizioni inspiegabili. Come lo studioso ricorda, in tutti i casi di dolore cronico sono state descritte alterazioni a livello centrale indipendentemente dalle cause, e queste modificazioni non possono spiegare appieno il motivo dell'insorgenza del dolore (79). Kosek e colleghi rispondono specificando che i pazienti il cui dolore può essere descritto come nocicettivo o neuropatico sono, per definizione, esclusi da questa nuova espressione (75). Inoltre, il dolore nociplastico si riferisce a quei pazienti nei quali la modificazione della nocicezione può essere dimostrata; pertanto, non può applicarsi a coloro che segnalano dolore senza ipersensibilità (75), distinguendo chiaramente i pazienti con nocicezione alterata da quelli in cui i meccanismi biologici sono ancora sconosciuti e per i quali la descrizione del dolore dovrebbe essere "idiopatica" o "di origine sconosciuta" (75).

1.5 ECOGRAFIA NEUROMUSCOLARE

Un'accurata diagnosi delle malattie del SNP è di fondamentale importanza per impostare un corretto trattamento, monitorarlo nel tempo, ed esprimere una prognosi.

Criteri clinici ed elettrofisiologici sono stati sviluppati negli anni per elaborare una diagnosi corretta. Tuttavia, i pazienti non presentano sempre caratteristiche cliniche ed elettrofisiologiche chiare e ben definite e, spesso, si può incorrere in errori diagnostici. L'elettrofisiologia fornisce dettagli sulla disfunzione di un nervo danneggiato ma non dà, ad esempio, informazioni concernenti i suoi cambiamenti anatomopatologici. Per questi motivi, negli ultimi anni sta prendendo piede, nell'ambito della diagnostica neurologica, una metodica che trova già applicazioni da molto tempo in altri campi: la US per lo studio-valutazione dell'apparato neuromuscolare. La US ad alta risoluzione, che si pratica con sonde ad alta frequenza (12- 19 MHz), è in grado di dare informazioni sia di tipo funzionale che di tipo anatomico. Anche in ambito scientifico numerosi sono gli studi che provano l'utilità di questa metodica. Spesso, per avere informazioni funzionali ed anatomopatologiche dei tronchi nervosi, viene utilizzata la RM che mostra, ad esempio, l'ipertrofia dei nervi periferici in numerosi tipi di neuropatie, come le neuropatie da intrappolamento, le neuropatie sensitivo-motorie ereditarie (Charcot-Marie-Tooth), le neuropatie ereditarie e le polineuropatie croniche infiammatorie demielinizzanti (CIDP). Tuttavia, la RM è un esame costoso, time-consuming, non sempre immediatamente accessibile o effettuabile dal paziente (presenza di ortoprotesi non magneto compatibili, pazienti portatori di pacemaker), e che, inoltre, non mostra la struttura fascicolare dei tronchi nervosi né le loro alterazioni dinamiche. La US neuromuscolare (NMUS) ad alta risoluzione, metodica piuttosto giovane nell'ambito della diagnostica neurologica del sistema nervoso periferico (nonostante se ne trovino, comunque, tracce in letteratura dagli anni '80) è, invece, un esame a basso costo, facilmente ripetibile ed accessibile al paziente, e ben tollerato. Questa metodica sta, pertanto, entrando a far parte della diagnostica neurologica delle malattie del sistema nervoso periferico e del muscolo in affiancamento all'elettrofisiologia. La risoluzione dell'US è migliorata nel tempo e, pertanto, permette di studiare sia tronchi nervosi di grosse dimensioni che i piccoli nervi, e permette di valutarne il decorso, per lunghi tratti, in pochi minuti (come ad esempio, il nervo mediano dal polso all'ascella). Tuttavia, alcuni nervi restano di difficile valutazione quando si trovano, ad esempio, situati in profondità, oppure, a causa della scarsa finestra acustica, a decorrere al di sotto di un osso.

Anche l'elettrofisiologia presenta delle limitazioni: la conduzione nervosa, ad esempio, è legata alla temperatura corporea del paziente e può essere ostacolata dalla presenza di edema o dalla scarsa collaborazione del paziente, senza contare il fatto che l'elettromiografia ad ago è un esame invasivo; inoltre quest'ultimo, non consente di differenziare la neurotmesi (sezione completa di un tronco nervoso) dall'assonotmesi (interruzione degli assoni con risparmio della guaina). Per questo motivo è fondamentale unire le due metodologie diagnostiche così da ottenere il maggior numero di informazioni morfo-funzionali possibili ed eseguire una corretta e più rapida diagnosi. La NMUS è utile in numerose patologie del SNP che, spesso, colpiscono anche i giovani, ad esempio: nella sindrome del tunnel carpale (patologia che colpisce il 10% della popolazione adulta); nella sindrome da intrappolamento del nervo ulnare al gomito, dove, tra l'altro, consente di provare la lussazione dinamica del nervo sull'epicondilo mediale; in patologie gravemente invalidanti come le lesioni del plesso brachiale e di altri nervi dovute, ad esempio, a traumi. La NMUS può essere utile anche nella diagnosi di neuropatie autoimmuni, diabetiche o ereditarie come la Charcot-Marie-Tooth (CMT) o Hereditary Motor and Sensory Neuropathy (HMSN). In questa patologia la US mette in evidenza un'ipertrofia dei tronchi nervosi, con perdita della normale ecostruttura e morfologia (specie nella CMT1a), valutando soltanto nervi come il mediano e l'ulnare, reperti che corrispondono ad un netto rallentamento della conduzione motoria e una riduzione dell'ampiezza, dei potenziali sia motori che sensitivi all'elettro-neurografia.

Un lavoro interessante, eseguito su pazienti con SFN ma al di fuori della FM, ha documentato come la SFN sia associata ad un aumento dell'area della sezione trasversa (*cross-sectional area* - CSA) del nervo surale rispetto a volontari sani (67). Il nervo surale è un piccolo nervo con la funzione sensoriale e, dal punto di vista ecografico, è una struttura facilmente accessibile. Le attuali tecniche diagnostiche consentono anche un'eccellente definizione delle strutture nervose, anche se di dimensioni millimetriche (80). Nel campo delle malattie dei nervi periferici, la US è una tecnica diagnostica sempre più accettata, e si stanno aprendo aree innovative di ricerca in questo settore (81). Nel nostro lavoro, tramite la US è stata valutata l'associazione tra la FM e la SFN, mediante la misurazione del nervo surale.

In conclusione, l'associazione della US alle già consolidate tecniche neurofisiologiche nell'iter diagnostico delle malattie neuromuscolari può, quindi, apportare enormi benefici al paziente, ma anche decretare ad un abbattimento dei costi sanitari, dal momento che fornisce

al medico informazioni più accurate per stabilire una diagnosi, una cura, e la possibilità di monitorarla nel tempo (82).

2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi che il presente lavoro si è proposto di raggiungere sono:

- la valutazione delle dimensioni del nervo surale tramite NMUS nei pazienti FM, dal momento che, come evidenziato nella parte introduttiva, le dimensioni del nervo surale possono indicare un quadro di SFN;
- l'identificazione di un possibile cluster di pazienti con potenziale coinvolgimento del SNP.

3 METODI

3.1 SETTING E PAZIENTI

Il presente studio è stato condotto nel periodo compreso tra giugno e dicembre 2019, in cui sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da FM in un centro di reumatologia di terzo livello che rappresenta il riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento della FM. La diagnosi di FM, formulata secondo i criteri ACR 2016 (1), è stata effettuata in tutti i pazienti da un reumatologo con oltre trent'anni di esperienza nella gestione della FM. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati demografici, in particolare peso e altezza, al fine di calcolare l'indice di massa corporea (*body mass index* - BMI), le comorbidità e l'attuale terapia farmacologica.

In questo studio sono stati presi in considerazione solo i pazienti adulti, indipendentemente dallo stato di gravità della malattia, e ne sono state escluse le seguenti categorie:

- pazienti con malattie neurologiche note che colpiscono il SNP o il SNC (ossia polineuropatie, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer o altre demenze);
- pazienti con internistica di malattie reumatologiche che possono portare al coinvolgimento delle piccole fibre nervose (es. diabete mellito di tipo II, insufficienza renale cronica, endocrinopatie non controllate, neoplasie in corso, infezioni da HIV-HBV-HCV, vasculiti o malattie del tessuto connettivo);
- pazienti con uso corrente o precedente di farmaci che inducono neuropatie;
- pazienti con condizioni che possono interferire con la valutazione clinica (ad es. sono stati esclusi i pazienti affetti da una concomitante artropatia infiammatoria in una fase di elevata attività di malattia o da una grave artrosi sintomatica);
- pazienti che in precedenza erano stati sottoposti a stripping della vena piccola safena per il trattamento delle vene varicose, data la possibilità, seppur remota, che questa procedura potesse aver indotto un danno al nervo surale (83).

Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato scritto, accettando quindi di partecipare allo studio.

3.2 VALUTAZIONE CLINIMETRICA

I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica durante la visita reumatologica per identificare due parametri: la gravità della malattia, utilizzando il revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R), e l'identificazione della presenza e della severità del dolore neuropatico utilizzando il PainDetect Questionnaire (PDQ).

Il FIQ-R contiene 21 item (tutti basati su una scala di 11 valori numerici da 0 a 10, dove il valore più elevato costituisce un impatto maggiore della malattia), coprendo così i domini di funzione fisica, stato di salute generale, sintomatologia. Tutte le domande poste si riferiscono alla valutazione dei sette giorni precedenti alla somministrazione del questionario: il massimo score corrisponde a 100, nella misura in cui a un più alto valore corrisponde un impatto maggiore della malattia. Lo score del FIQ-R viene calcolato dalla somma degli score dei tre domini: la somma dei 9 item del dominio “funzione fisica” (con un range di 0-90) viene diviso per tre; la somma dei 2 item del dominio “stato di salute generale” (range 0-20) rimane invariata; la somma degli score dei 10 item riguardanti il dominio “sintomi” (range 0-100) viene diviso per due (84).

Il PDQ è stato validato in diversi contesti, tra cui FM, come uno strumento completamente patient-reported per misurare le caratteristiche neuropatiche dei sintomi dolorosi (85). Il PDQ nasce come strumento di screening per identificare la componente di dolore neuropatico nei pazienti con dolore cronico. Lo svolgimento del test è suddiviso in tre parti: in una prima viene chiesto al paziente di indicare in una figura rappresentate l'intero corpo umano, sia anteriormente che posteriormente, le aree del corpo dove è presente dolore e se questo si irradia (la cui positività vale 2 punti); la seconda parte valuta il corso della malattia nel tempo, mediante l'ausilio di alcuni modelli visivi posti ai lati delle risposte “dolore continuo con lievi variazioni di intensità” (0 punti), “dolore continuo con forti attacchi di dolore” (-1 punto), “forti attacchi di dolore senza dolore tra uno e l'altro” (+1 punto), “forti attacchi di dolore con dolore fra un attacco e l'altro” (+1 punto); l'ultima parte è composta da sette domande indirizzate alla valutazione del tipo di sintomi dolorosi neuropatici (sensazione di bruciore, formicolio o prurito, dolore come da scossa elettrica, dolorabilità al contatto anche solo superficiale, caldo e freddo scatenano dolore, sensazione di intorpidimento, dolore da leggera pressione). Le risposte possibili sono “per niente”, “molto poco”, “un poco”, “moderatamente”, “molto”, “moltissimo”, alle quali viene attribuito un

valore che va da 0 a 5 (per un punteggio totale che va da 0 a 35). Il punteggio totale del PDQ, dato dalla somma delle tre componenti che lo costituiscono, va da un minimo di -1 a un massimo di 38 punti. Per un punteggio ≤ 12 è improbabile la presenza di una componente neuropatica del dolore ($<15\%$), propendendo quindi per un dolore di tipo nocicettivo piuttosto che per un dolore di tipo neuropatico; un risultato compreso tra 13 e 18 rappresenta un dato ambiguo dove vi può essere una componente neuropatica del dolore; per valori ≥ 19 è probabile la presenza di una componente neuropatica del dolore ($>90\%$) (86).

3.3 VALUTAZIONE ECOGRAFICA NEUROMUSCOLARE DEL NERVO SURALE

L'esame NMUS del nervo surale è stato condotto da due esperti ecografisti, rispettivamente un reumatologo con 10 anni di esperienza sull'US muscoloscheletrica e un radiologo con cinque anni di esperienza nel medesimo ambito. Entrambi gli operatori hanno condotto in cieco la valutazione US rispetto al quadro clinico e clinimetrico effettuata in ciascun paziente.

Grazie ad una sessione di formazione preliminare di quattro ore, in cui i due medici hanno valutato insieme 10 soggetti sani e 10 pazienti FM (non considerati nell'analisi finale) sotto la supervisione di un radiologo con oltre 20 anni di esperienza sull'US muscoloscheletrica, è stato possibile trovare un accordo sulla modalità di svolgimento dell'esame NMUS. Al termine di questa formazione preliminare, entrambi gli operatori sono stati in grado di identificare il nervo surale in modo indipendente e di misurarne la circonferenza e la CSA.

Per lo svolgimento dell'esame NMUS, il paziente veniva invitato a sistemarsi in decubito prono, con i piedi fuori dal lettino. In seguito, veniva registrato il punto di riferimento su cui poi sarebbero state effettuate le misurazioni, ossia nella regione posteriore del polpaccio a 14 cm dall'apice del malleolo (prassi adottata in quanto, a questo livello, il nervo surale è una piccola struttura che decorre posteriormente al tendine piatto del muscolo gastrocnemio ed è rilevabile nelle immediate vicinanze della vena piccola safena (Figura 5)). La decisione di misurare il nervo surale in questo preciso punto è stata presa da quanto già descritto in un lavoro sul coinvolgimento nervoso periferico nelle vasculiti dei piccoli vasi (87). La vena piccola safena è facilmente identificabile tramite US (80).

Una volta stabilito questo punto di riferimento, iniziava lo svolgimento dell'esame NMUS, quindi, localizzato il nervo surale, si acquisiva l'immagine, e su di essa venivano effettuate le misurazioni a mano libera della circonferenza (espressa in mm) e della CSA (espressa in mm²). Entrambi i parametri venivano misurati tre volte, e per lo studio veniva preso in considerazione il valore medio derivato da queste tre misurazioni.

A questo punto si ripeteva l'esame sull'arto inferiore controlaterale con le stesse modalità appena descritte. I risultati venivano salvati in un database realizzato appositamente per lo svolgimento di questo esame.

Grazie allo studio anche del Power Doppler del nervo surale, è stato possibile completare e arricchire lo studio delle regioni perineurali, identificando possibili segni infiammatori.

Il reumatologo ha eseguito il NMUS utilizzando un MyLab Class C (Esaote S.p.A, Genova, Italia) dotato di una sonda a banda larga multifrequenza a 6-18 MHz, mentre il radiologo ha utilizzato un Epiq 5 (Philips) dotato di una sonda a banda larga multifrequenza a 4-18 MHz.

3.4 ANALISI STATISTICA

I dati di questo studio sono presentati con una statistica descrittiva comprensiva di media e deviazione standard (DS) per le variabili con distribuzione parametrica, e mediana e range interquartile per i dati con distribuzione non parametrica.

Le correlazioni tra le variabili sono state studiate attraverso il test di correlazione di Pearson.

Per verificare l'obiettivo dello studio, in particolare per identificare l'associazione delle variabili studiate con la CSA del nervo surale, è stata inizialmente condotta un'analisi unidirezionale della varianza (*one-way analysis of variance* - ANOVA). Quindi, per studiare le variabili (variabili indipendenti) associate all'aumento della CSA del nervo surale (variabile dipendente), è stata condotta un'analisi di regressione multipla. Tra le variabili indipendenti sono state considerate le variabili demografiche come l'età e il BMI e le variabili cliniche, tra cui la durata della malattia, la gravità della malattia (misurata come punteggio FIQ-R) e le caratteristiche del dolore neuropatico (valutate attraverso il PDQ). Come variabile indipendente è stato considerato il valore medio di CSA tra il lato destro e sinistro del corpo.

Poiché le misurazioni NMUS sono state eseguite da due operatori separati, l'affidabilità tra gli osservatori è stata calcolata attraverso il coefficiente di correlazione intraclassa (*intraclass correlation coefficient* - ICC) su un campione di pazienti valutati da entrambi gli ecografisti.

Valori significativi di p erano considerati $<0,05$. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando MedCalc 18.0.0.

4 RISULTATI

Lo studio è stato condotto su 110 pazienti, rispettivamente 105 donne (94,5%) e 5 uomini, con un'età media ($\pm$ DS) di 51,02 ($\pm$ 11,20) anni. La durata media della FM ($\pm$ DS) è 5,76 ($\pm$ 5,23) anni. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, 64 pazienti (58,2%) sono stati trattati con pregabalin (ad un dosaggio di almeno 150 mg / die), 54 pazienti (49,1%) sono stati trattati con duloxetina (60 mg / die); tra questi, 28 pazienti (25,5%) erano in terapia con combinazione pregabalin + duloxetina.

Il valore medio di BMI risultava essere 28,07 ($\pm$ 6,08) Kg / m². Rispettivamente 43 pazienti (39,09%) avevano un BMI normale (tra 18,5 e 24,9 Kg / m²), 26 pazienti (23,63%) erano in sovrappeso (BMI tra 25,0 e 30 Kg / m²), mentre 41 pazienti (37,27%) erano obesi (BMI superiore a 30,1 Kg / m²).

Per quanto riguarda la gravità della malattia, il punteggio medio ($\pm$ DS) del FIQ-R era 64,17 ($\pm$ 19,01). Anche la presenza di caratteristiche tipiche del dolore neuropatico è risultata elevata, con un punteggio PDQ medio ($\pm$ DS) di 20,48 ($\pm$ 6,62). Rispettivamente, in 66 pazienti (60,0%) è stata documentata un'alta probabilità di dolore neuropatico, in 30 pazienti (27,3%) è stato riscontrato un risultato ambiguo, mentre in 14 pazienti (12,7%) è stata rivelata una bassa probabilità di caratteristiche di dolore neuropatico.

L'esame NMUS del nervo surale ha documentato una circonferenza media ($\pm$ DS) di 6,92 ($\pm$ 6,70) mm e una CSA media di 2,94 ($\pm$ 2,52) mm². Utilizzando la tecnica Power Doppler, non è emersa in alcun nervo studiato la presenza di un'iperemia patologica. La Tabella 1 riassume le principali caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione studiata.

I risultati delle correlazioni (Tabella 2) hanno mostrato che è stata rilevata un'alta correlazione tra la circonferenza media e le misurazioni CSA medie ($r = 0,945$, $p < 0,0001$) nella valutazione delle dimensioni del nervo surale. Entrambe le misurazioni erano significativamente correlate ($p < 0,0001$) con BMI e PDQ. Una leggera correlazione, ai limiti di significatività ($p = 0,02$), è stata trovata tra CSA e FIQ-R.

Tra le variabili studiate attraverso ANOVA, le uniche due variabili associate al nervo surale CSA erano il BMI e il PDQ. Entrambe le categorie di BMI ($p < 0,001$) (Figura 6A) e PDQ

($p = 0,003$) (Figura 6B) hanno mostrato differenze statisticamente significative in relazione al CSA del nervo surale.

L'analisi di regressione multipla ha confermato che le uniche due variabili indipendenti significativamente associate alla CSA del nervo surale erano il BMI ($p = 0,0001$) e il PDQ ($p = 0,0096$), mentre l'età del paziente, la durata della malattia e persino il punteggio FIQ-R non mostravano alcuna associazione (Tabella 3).

L'ICC è stato calcolato su 26 pazienti valutati da entrambi gli ecografisti. L'accordo inter-reader era eccellente sia per la circonferenza (ICC = 0,97, intervallo di confidenza del 95% 0,94-0,98) sia per la misurazione CSA del nervo surale (ICC = 0,96, intervallo di confidenza del 95% 0,92-0,98).

5 DISCUSSIONE

La FM è una patologia che frequentemente porta il paziente all'attenzione del reumatologo, vista anche la sua elevata incidenza nella popolazione. La diagnosi però, è tutt'ora eminentemente clinica: non esistono, infatti, attualmente, indagini strumentali o laboratoristiche che trovino applicazione nella pratica clinica quotidiana. L'eziologia, inoltre, è ancora sconosciuta, e questo porta quindi un'ulteriore complessità nel percorso diagnostico terapeutico. In questo studio, quindi, l'obiettivo è stato quello di cercare di identificare la presenza di un cluster di pazienti FM; in particolare, è stato qui dimostrato che attraverso metodi non invasivi e facilmente utilizzabili come la MNUS sia possibile indagare su un potenziale coinvolgimento del SNP in pazienti con FM. Per quanto si sa, questo è il primo studio che ha valutato la dimensione del nervo surale utilizzando la NMUS in pazienti con FM, dimostrando una correlazione tra la CSA (e la circonferenza del nervo) con il BMI e con le caratteristiche del dolore neuropatico.

5.1 Relazione CSA del nervo surale e SFN nella FM

È risaputo che nei nervi periferici si può riscontrare una CSA aumentata nel sito di neuropatie compressive o in caso di polineuropatie con diverse eziologie (80). Tuttavia, alcuni lavori suggeriscono che la dimensione di alcuni nervi può essere un'espressione di ciò che accade alle piccole fibre nervose. Nella loro interessante pubblicazione del 2015, Ebadi e colleghi hanno dimostrato che la CSA del nervo surale risulta essere aumentata durante la SFN, utilizzando come tecnica sempre la NMUS e confrontandolo con la CSA di soggetti sani (in particolare, si è notata una differenza di 0.3 cm tra la coorte dei volontari sani e dei pazienti con SFN). Il meccanismo fisiopatologico di come una SFN possa indurre cambiamenti morfologici nel nervo surale deve essere chiarito, ma si suppone che una CSA aumentata sia un'espressione di alterazioni del flusso assoplasmatico che coinvolgono le piccole fibre A delta e C (67). Nei pazienti FM, si presume che un aumento della CSA del nervo surale possa essere un'espressione di SFN. Tale riscontro non è stato evidenziato per il nervo peroneo sempre nel medesimo studio, forse perché quest'ultimo nervo risente delle alterazioni in pazienti SFN solo tardivamente.

La patogenesi della FM è un argomento di ricerca di lunga data, e lo studio delle piccole fibre nervose è una recente area di interesse. Giannoccaro e colleghi per la prima volta nel

2014 hanno introdotto la biopsia cutanea nei pazienti FM, rivelando la presenza di SFN in 6 dei 20 pazienti studiati (19). Da allora sono stati svolti diversi studi, fino a una recente meta-analisi che documenta la presenza di una SFN in circa la metà dei pazienti con FM (20).

D'altra parte, la diagnosi di SFN è un campo in continua evoluzione. Ad oggi, la valutazione di IENFD mediante biopsia cutanea è la pratica comunemente accettata nella letteratura internazionale. Tuttavia, il significato dell'identificazione della SFN nei pazienti con FM è molto dibattuto, e alcuni autori mettono in dubbio il valore della biopsia cutanea poiché la variabilità della IENFD è ampia, e i segni istologici della SFN sono presenti anche in una percentuale significativa di soggetti sani (88).

5.2 Relazione SFN e BMI

Nel presente studio abbiamo considerato la CSA del nervo surale come surrogato della SFN, rivelando la sua stretta associazione con il BMI. L'associazione tra SFN e obesità è stata riconosciuta oltre 10 anni fa. È stato dimostrato, infatti, come una SFN possa essere una manifestazione precoce dell'alterata tolleranza glucidica, del diabete mellito, e dell'insulino resistenza nei pazienti obesi. In questo studio condotto da Herman e colleghi, è stato dimostrato come nella popolazione obesa la SFN era una manifestazione molto frequente effettuando la biopsia cutanea in coloro che non manifestavano segni e sintomi che presupponessero delle alterazioni neurologiche, e anche in coloro con iperglicemia e iperinsulinemia (89). Summer e colleghi hanno dimostrato che le piccole fibre nervose risultano essere notevolmente compromesse in soggetti con alterata tolleranza al glucosio, e che addirittura sono il primo segno rilevabile nell'insorgenza di una neuropatia in persone con dismetabolismo al glucosio e con insulino resistenza. Studi biotici hanno dimostrato come, in questi casi, avvenga prima il coinvolgimento delle piccole fibre che delle grandi fibre (90). Altri studi hanno precedentemente rivelato che i nervi periferici possono essere aumentati nella popolazione obesa. In questi soggetti, uno studio condotto a livello del nervo mediano, ha rivelato che la CSA del nervo stesso è aumentata nei soggetti obesi asintomatici con normale pressione carpale. Gli autori hanno concluso che questo risultato potrebbe essere correlato a cause metaboliche (91). Tuttavia, rispetto ad altri nervi, la CSA del nervo surale è quella che sembra essere meno influenzato da questa variabile (92).

I meccanismi coinvolti nel danno alle piccole fibre nervose nei soggetti obesi sembrano essere attribuibili anche all'eccessiva produzione di ossidanti. Lo stress ossidativo può essere, infatti, una conseguenza, ma anche una causa dell'obesità. L'ipernutrizione cronica, l'elevato contenuto di grassi, specie grassi saturi e di carboidrati nella dieta, specie a basso indice glicemico, stimolano vie intracellulari che portano a stress ossidativo attraverso molteplici meccanismi biochimici, tra cui ricordiamo la generazione di superossido da parte delle NADPH-ossidasi e la fosforilazione ossidativa mitocondriale (93). Altri fattori che contribuiscono allo stress ossidativo nell'obesità sono l'anomala generazione post-prandiale di ROS, l'iperleptinemia, l'infiammazione cronica e la disfunzione tissutale con riduzione delle difese antiossidanti. Inoltre, l'obesità comporterebbe anche l'insorgenza di difetti neurovascolari, portando ad un'ipossia endoneuronale, danneggiando il nervo. Lo stress ossidativo agirebbe contro le piccole fibre sia direttamente, sia indirettamente danneggiando la trama vascolare (94).

5.3 Relazione obesità e FM

Anche il legame tra obesità e FM è noto da anni, sebbene la relazione causa-effetto (ovvero se l'obesità viene prima o se l'obesità può essere una conseguenza dell'inattività fisica) non sia stata ancora chiarita (95). Diversi studi, infatti, hanno evidenziato una stretta correlazione: circa il 40% di pazienti FM è obeso, e il 30% in sovrappeso. L'obesità sembrerebbe peggiorare il quadro clinico FM incidendo negativamente sulla progressione della malattia, riducendo le funzioni fisiche, aumentando lo stress, la rigidità, l'affaticamento e riducendo la qualità della vita. Una riduzione dell'attività fisica nei pazienti obesi sembrerebbe essere un fattore importante nello sviluppo della FM. Inoltre, circa il 75% dei pazienti con FM ha un cambiamento nella composizione corporea che li porta ad avere più massa grassa, aumentando la produzione di mediatori infiammatori, con conseguente aumento della percezione di sintomi dolorosi (96) (97) (98). Nel nostro studio questa correlazione è stata dimostrata, in quanto meno del 40% dei pazienti FM avevano un BMI nella norma. Probabilmente, una parte significativa di questa sensibilizzazione dipende dal danno alle piccole fibre nervose.

5.4 Relazione CSA dei nervi periferici ed età

La dimensione dei nervi periferici può anche essere influenzata da altre variabili, una delle quali è l'età. Un precedente lavoro di Cartwright e colleghi ha analizzato la CSA di diversi nervi periferici (mediano, ulnare, radiale, ischiatico, peroneo e tibiale) in una coorte di 32 bambini e in una di 20 adulti geriatrici, senza condizioni neurologiche sottostanti. Da questo studio è emerso come la dimensione del nervo tende ad aumentare in relazione all'età (99). Tuttavia, un recente studio di Druzhinin e colleghi smentisce questo, dimostrando come la variazione delle dimensioni in relazione all'età sia riscontrabile solo nei bambini e adolescenti fino all'età di 12-14 anni, dopodiché tende a stabilizzarsi nel corso dell'età adulta (100). Nel nostro studio, in accordo con quest'ultimo lavoro, tale correlazione non è emersa, e probabilmente a causa del fatto che la dimensione del nervo surale è influenzata meno degli altri nervi dall'età (100).

5.5 Relazione CSA del nervo surale e questionari PDQ e FIQ-R

La correlazione tra la CSA del nervo surale e PDQ può essere intuitiva e prevedibile. Il fatto che un'espressione US di danno al SNP sia correlata al punteggio PDQ, migliora il ruolo del questionario nella valutazione dei pazienti FM. L'uso di questionari volti a studiare la presenza di caratteristiche del dolore neuropatico è stato criticato nei pazienti con FM perché si ritiene che i punteggi più alti dipendano da un controllo del dolore centrale alterato (101). Nel nostro studio abbiamo dimostrato come i dati di un questionario riportato dal paziente, indagando la presenza di componenti neuropatiche del dolore, siano effettivamente correlati alle misurazioni NMUS. Questo fatto può confermare che l'uso del PDQ rimane valido, specialmente in una categoria di pazienti affetti da FM in sovrappeso o obesi.

La mancanza di associazione con i parametri che identificano l'attività della malattia (cioè FIQ-R) ci porta ad affermare che la CSA del nervo surale non è un'espressione della gravità della malattia ma, piuttosto, può identificare una categoria di pazienti con maggiore coinvolgimento del SNP. Infine, abbiamo dimostrato che i medici con esperienza di US muscolo-scheletrica possono, con una breve formazione, anche imparare a eseguire la NMUS del nervo surale in modo estremamente affidabile.

5.6 Limiti dello studio

Il principale limite dello studio è rappresentato dal fatto che in questa coorte di pazienti non è stato eseguito l'esame istologico sulla biopsia cutanea, il test diagnostico considerato il gold standard per documentare la presenza di SFN. In una ricerca futura sarà certamente necessario valutare la correlazione tra diagnosi istologica e NMUS anche nei pazienti FM. Un'altra potenziale limitazione è il reclutamento in un singolo centro. Tuttavia, l'esame NMUS del nervo surale è stato eseguito da due operatori indipendenti, dimostrando che, dopo un breve periodo di formazione, è possibile raggiungere un accordo eccellente utilizzando macchine diverse.

5.7 Conclusioni

In conclusione, da questo studio emerge come sia possibile identificare una sottopopolazione di pazienti FM. Infatti, andando ad effettuare le misurazioni della CSA del nervo surale tramite un esame di semplice utilizzo, rapido e non invasivo come la NMUS, si nota come ci sia una stretta correlazione tra la CSA stesso e i pazienti con positività alla sintomatologia tipica del dolore neuropatico, valutabile tramite il PDQ, e anche con i pazienti in sovrappeso e obesi. Il PDQ assumerebbe, quindi, una valenza importante nel percorso diagnostico della FM. Per quanto riguarda il questionario FIQ-R, non essendo stata trovata una stretta associazione tra esso e la CSA del nervo surale, questo ci porta a pensare che suddette misurazioni NMUS ci permettono di inquadrare non tanto la gravità della FM stessa, quanto una sottocategoria di pazienti. La conferma dei risultati di questo studio dovrebbe essere ottenuta in studi futuri in cui i dati dell'esame NMUS possono essere integrati con i risultati istologici.

Una classificazione nuova aiuterebbe sia il medico nel percorso diagnostico terapeutico, sia il paziente. La mancanza di certezze dal punto di vista eziologico, patogenetico e terapeutico porta sovente, come testé discusso, il paziente stesso a sentirsi sottovalutato ed ignorato; questo ulteriore step, dunque, potrebbe portare a ridurre notevolmente tale spiacevole aspetto della FM, aiutando così il paziente ad affrontare meglio la malattia.

TABELLA 1 PARAMETRI DEMOGRAFICI, CLINIMETRICI E CARATTERISTICHE DEL NERVO SURALE IN UN CAMPIONE DI POPOLAZIONE (110 PAZIENTI)

	Media	Mediana	Deviazione Standard	25-75 Percentili
Età (anni)	51.02	51.00	11.20	44.00-59.00
Durata della malattia (anni)	5.76	4.00	5.23	2.00-7.00
BMI (Kg/m ²)	28.07	27.64	6.08	23.03-32.38
FIQR	64.17	68.15	19.01	51.10-77.50
PDQ	20.48	21.00	6.62	16.00-25.00
Circonferenza(mm)	6.92	6.70	1.56	5.80-8.10
CSA (mm ²)	2.94	2.52	1.27	2.00-3.55

Abbreviazioni: BMI = Body Mass Index, FIQR = revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, PDQ = PainDetect Questionnaire, CSA = area trasversa (cross-sectional area).

TABELLA 2 CONCORDANZA (PEARSON'S) TRA LE VARIABILI STUDIATE

		Circonferenza	CSA	Durata della malattia	Età	FIQR	PDQ
BMI	Coefficiente di correlazione r	0.450	0.422	0.054	0.161	0.166	0.227
	Livello di significatività p	<0.0001	<0.0001	0.57	0.09	0.08	0.01
Circonferenza	Coefficiente di correlazione r		0.945	-0.120	0.102	0.180	0.362
	Livello di significatività p		<0.0001	0.21	0.29	0.06	0.0001
CSA	Coefficiente di correlazione r			-0.093	0.06	0.208	0.361
	Livello di significatività p			0.33	0.53	0.02	0.0001
Durata della malattia	Coefficiente di correlazione r				0.136	0.065	-0.049
	Livello di significatività p				0.15	0.49	0.61
Età	Coefficiente di correlazione r					0.023	-0.020
	Livello di significatività p					0.81	0.83
FIQR	Coefficiente di correlazione r						0.556
	Livello di significatività p						<0.0001

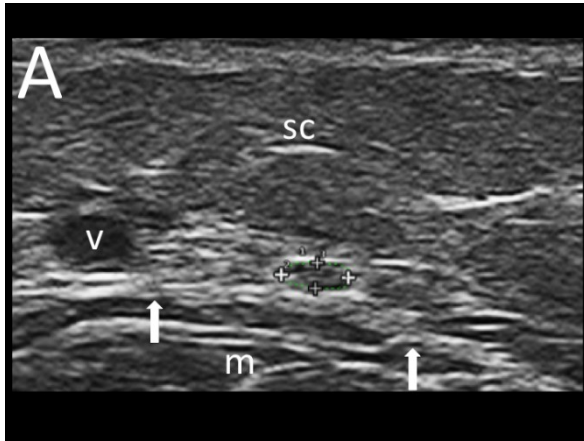
Abbreviazioni: BMI = Body Mass Index, CSA = area trasversa (cross-sectional area), FIQR = revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, PDQ = PainDetect Questionnaire.

TABELLA 3 ANALISI DI REGRESSIONE MULTIPLA DELLE VARIABILI INDIPENDENTI CORRELATE ALL'AREA DELLA SEZIONE TRASVERSA (VARIABILE DIPENDENTE) DEL NERVO SURALE.

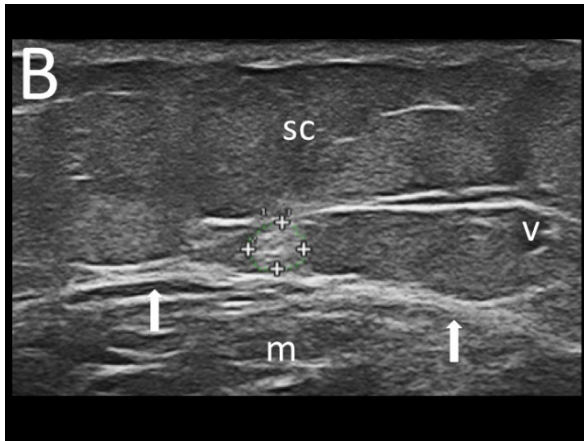
Variabile Indipendente	Coefficiente	Errore Standard	t	P	r_{parziale}	$r_{\text{semiparziale}}$
Costante	-0.2551					
BMI	0.07592	0.01847	4.111	0.0001	0.3739	0.3462
Durata della malattia	-0.02492	0.02092	-1.191	0.2364	-0.1160	0.1003
Età	0.002455	0.009833	0.250	0.8033	0.02448	0.02103
FIQR	0.0001376	0.006862	0.0201	0.9840	0.001966	0.001689
PDQ	0.05272	0.01997	2.639	0.0096	0.2506	0.2223

Abbreviazioni: BMI = Body Mass Index, FIQR = revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, PDQ = PainDetect Questinnnaire.

FIGURA 5 . IMMAGINI DI UN'ECOGRAFIA NEUROMUSCOLARE DEL NERVO SURALE NELLA PORZIONE LATERALE E DISTALE DEL POLPACCIO.



5A CSA DEL NERVO SURALE= 1 MM² IN UNA DONNA DI 54 ANNI, CON BMI = 20,0 KG / M2 E PDQ=9



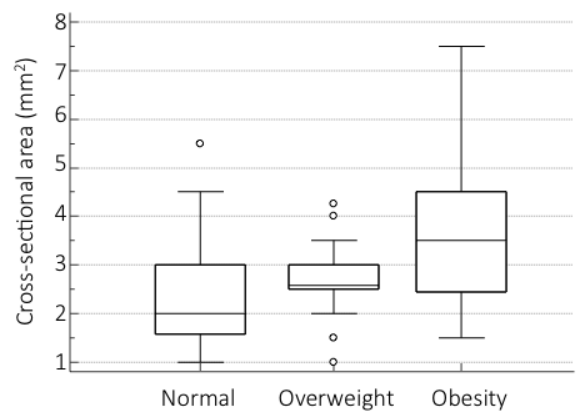
5B CSA DEL NERVO SURALE= 8 MM² IN UNA DONNA DI 32 ANNI, CON BMI = 35,9 KG / M2 E PDQ = 25. SI NOTI ANCHE IN B LA MAGGIORE RAPPRESENTAZIONE DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO.

Legenda: nervo surale sagomato all'interno dei segni +; v = piccola vena safena; m = muscolo gastrocnemio; frecce = margine del muscolo gastrocnemio; sc = tessuto sottocutaneo.

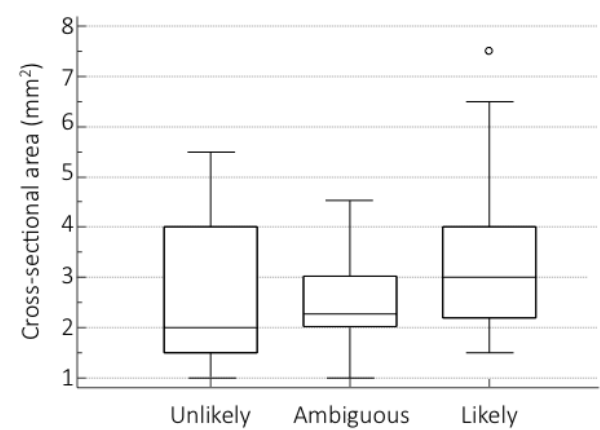
Diagrammi box-and-whisker che mostrano le differenze del CSA del nervo surale tra le categorie BMI (A) e PDQ (B) misurate mediante analisi unidirezionale della varianza (ANOVA).

FIGURA 6 DIFFERENZE DEL CSA DEL NERVO SURALE PER LE CATEGORIE BMI E PDQ

A



B



6 BIBLIOGRAFIA

1. **Wolfe F, Anderson J, Harkness D, et al.** Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis & .* 1997.
2. **Thomas E., Caubère J., Le Lay K., Taieb C., Matucci Cerinic M.** Prevalence of fibromyalgia: A survey in five european countries, in «Semin. Arthr. Rheum.», 39,. 2010, p. pp. 448-453.
3. **Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P.** Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev.*;8(1):41-43. doi:10.1016/j.autrev.2008.07.02. 2008.
4. **Bigatti S.M., Hernandez A.M., Cronan T.A., Rand K.L.** Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression, in «Arthr. Rheum.», 15(59), pp. 961-967. 2008.
5. **Cagnie B, Coppieters 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*;44:68-75. 2014.
6. **Simms RW, Roy SH, Hrovat M, et al.** Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum.*;37(6):794-800. doi:10.1002/art.1780370603. 1994.
7. **P., Le Goff.** Is fibromyalgia a muscle disorder? *Jt Bone Spine.*;73(3):239-242. doi:10.1016/j.jbspin.2005.03.022. 2006.
8. **Klein R, Berg PA. High.** incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res*;1(1):21-26. 1995.
9. **Buskila D., Sarzi-Puttini P., Ablin J.N.** The genetics of fibromyalgia syndrome, in «Pharmacogen.», 8, pp. 67-74. 2007.
10. **R. Dubner and K. M. Hargreaves.** “The neurobiology of pain and its modulation,” *Clinical Journal of Pain*, vol. 5, supplement 2, pp. S1–S4, . 1989.

11. **S. R. Pillemer, L. A. Bradley, L. J. Crofford, H. Moldofsky, and G. P. Chrousos,** "The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 40, no. 11, pp. 1928–1939. 1997.
12. **K. J. Ressler and C. B. Nemeroff.** Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders," *Depression and Anxiety*, vol. 121, supplement, pp. 2–19. 2000.
13. **P. B. Wood.** Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain," *Medical Hypotheses*, vol. 62, no. 3, pp. 420–424. 2004.
14. **R. H. Gracely, F. Petzke, J. M. Wolf, and D. J. Clauw,** Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 5, pp. 1333–1343,. 2002.
15. **Cook DB1, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH.** Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. 2004.
16. **J. M. Glass, D. A. Williams, M. L. Fernandez-Sanchez et al.,** Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia," *Journal of Pain*, vol. 12, pp. 1219–1229. 2011.
17. **K. B. Jensen, E. Kosek, F. Petzke et al.,** Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain," *Pain*, vol. 144, no. 1-2, pp. 95–100,. 2012.
18. **K. B. Jensen, R. Loitole, E. Kosek et al.,** Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network," *Molecular Pain*, vol. 8, article 32. 2012.
19. **Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R.** Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve*;49:757-759. 2014.
20. **Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al.** A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019.

21. **K., Farhad.** Current Diagnosis and Treatment of Painful Small Fiber Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*;19:103. 2019.
22. **Oudejans L, He X, Niesters M, Dahan A, Brines M, van Velzen M.** Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep*;6:23573. 2016.
23. **D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al.** Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*;15:1744806918819944. 2019.
24. **Wolfe, F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al.** The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*;62:600-610. 2010.
25. **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*;46:319-329. 2016.
26. **Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L.** Management of fibromyalgia syndrome. *J Am Med Assoc*;292(19):2388-2395. doi:10.1001/jama.292.19.2388. 2004.
27. **Fields HL, Heinricher MM, Mason P.** Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci*;14:219-245. doi:10.1146/annurev.ne.14.030191.001251.
28. **Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*;119(1-3):5-15. doi:10.1016/j.pain.2005.06.031. 2005.
29. **Mazza M, Mazza O, Pomponi M, et al.** What is the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on temperament and character in patients with fibromyalgia? *Compr Psychiatry*;50(3):240-244. doi:10.1016/j.comppsy.2008.08.004 . 2009.
30. **Häuser W., Thieme K., Turk D.C, Häuser W.,** Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review, in «Eur. J. Pain», 14, pp. 5-10. . 2010.

31. **Walitt B., Fitzcharles M.A., Sommer C.** Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome, in «Arthr. Res. Ther.», 16(1), 201, doi: 10.1186/ar4441. 2014.
32. **Taylor CP, Angelotti T, Fauman E.** Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.*;73(2):137-150. doi:10.1016/j.eplepsyres. 2007.
33. **Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N.** Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.*;114(7):537-545. doi:10.1016/S0002-9343(03)00116-5. 2003.
34. **A.Slukaab, Dana L.DaileyBarbara A.RakelabCarol G.T.VanceaRichard E.LiebanocAnand S.AmritdHeather M.BusheKyoung S.LeeJennifer E.LeeabKathleen.** Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces pain, fatigue and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia.
35. **Susan P. Buckelew, Robert Conway, Jerry Parker, William E. Deuser, Joan Read, Thomas E. Witty, John E. Hewett, Marian Minor, Jane C. Johnson, Lynn Van Male, Matthew J. McIntosh, Margaret Nigh, and Donald R. Kay.** Biofeedback/Relaxation Training and Exercise Intervention for Fibromyalgia: a Prospective Trial.
36. **Erdogan, Sec,il O" zkurt • Arif Do"nmez • M. Zeki Karagu"lle • Emel Uzunog"lu • Mustafa Turan • Nergis.** Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study.
37. **Jang-Hern L, Beitz AJ.** The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain*;52(1):11-28. doi:10.1016/0304-3959(93)90109-3. 1993.
38. **Mayer DJ, Price DD, Rafii A.** Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*;121(2):368-372. doi:10.1016/0006-8993(77)90161-5. 1977.

39. **Yang J, Song CY, Lin BC, Zhu HN. Sheng Li Xue Bao.** Effects of stimulation and cauterization of hypothalamic paraventricular nucleus on acupuncture analgesia;44 %6(5):455-460 %&. 1992.
40. **Iannuccelli C, Mannoci, Guzzo MP, Olivieri M, Gerardi MC, Atzeni F*, Sarzi-Puttini P*, Valesini G, Di Franco M. 6.** terapia complementare e fibromialgia: associazione dell'agopuntura addominale e somatica Clinical Exp Rheum; S-112-S11. 2012.
41. **E. Ernst, M.H. Pittler, B. Wider And Boddy K.** Acupuncture: Its Evidence-Base is Changing. Am J Chin Med ;35(1):21-25. 2007.
42. **Treede, R.-D. et al.** Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 70, 1630-1635.
43. **Cruccu G, Truini A.** Sensory profiles: a new strategy for selecting patients in treatment trials for neuropathic pain. PAIN;146:5-6. 2009.
44. **Baron R, F"orster M, Binder A.** Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. Lancet Neurol;11:999-1005. . 2012.
45. **Hansson, P. T., & Dickenson, A. H.** Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. Pain, 113(3), 251–254. doi:10.1016/j.pain.10.007 . 2005.
46. **Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B. & Touboul, C.** Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 136, 380-387 . 2008.
47. **Finnerup, N. B. & Jensen, T. S.** Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain - a critical analysis. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2, 107–115 . 2006.
48. **Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR.** painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic compo- € nents in patients with back pain. Curr Med Res Opin;22:1911e20. 2006.

49. **Bouhassira et al.** Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire(DN4); 114 (1-2) : 29-36. 2005.
50. **Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al.** EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol; published online March 8. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.02969. 2010.
51. **Dworkin, R. H., Backonja, M., Rowbotham, M. C., Allen, R. R., Argoff, C. R., Bennett, G. J., ... Weinstein, S. M.** Advances in Neuropathic Pain. Archives of Neurology, 60(11), 1524. doi:10.1001/archneur.60.11.1524 . 2003.
52. **Lauria, G., McArthur, J. C., Hauer, P. E., Griffin, J. W., & Cornblath, D. R.** Neuropathological alterations in diabetic truncal neuropathy: evaluation by skin biopsy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 65(5), 762–766. doi:10.1136/jnnp.65.5.762. 1998.
53. **Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies.** Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol;17:903–9. 2010.
54. **Hovaguimian, A., & Gibbons, C. H.** Diagnosis and Treatment of Pain in Small-fiber Neuropathy. Current Pain and Headache Reports, 15(3), 193–200. doi:10.1007/s11916-011-0181-7 . 2011.
55. **Lacomis, D.** Small-fiber neuropathy. Muscle & Nerve, 26(2), 173–188. doi:10.1002/mus.10181 . 2002.
56. **Stewart JD, Low PA, Fealey RD.** Distal small-fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. Muscle Nerve;15:661–665.
57. **Tzatha et al.** Benign Fasciculation Syndrome as a Manifestation of Small Fiber Neuropathy (P01.139) --80 (1001): P01.139 -- Neurology,.

58. **RL., Tzatha E. Chin.** Small fiber abnormalities in skin biopsies of patients with benign fasciculations.
59. **Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC.** Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*;55:1115–1121. 2000.
60. **Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, Collins MP, Mendell JR.** Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*;56:861–868. 2001.
61. **Periquet MI, Novak V, Collins MP, Nagaraja HN, Erdem S Nash SM, Freimer ML, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR.** Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*;53:1641–1647. 1999.
62. **Dyck PJ, Lambert EH, O'Brien PC.** Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology*;26:466–471.
63. **Peltier A, Smith AG, Russell JW, Sheikh K, Bixby B, Howard J, et al. .** Reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing and quantitative sensory testing in neuropathy of impaired glucose regulation. *Muscle Nerve*;39:529–35. 2009.
64. **Freeman R, Chase KP, Risk MR.** Quantitative sensory testing cannot differentiate simulated sensory loss from sensory neuropathy *Neurology*;60:465–70. 2003.
65. **Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA.** Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*;34:57–61. 2006.
66. **Gibbons CH, Griffin JW, Polydefkis M, Bonyhay I, Brown A, Hauer PE, et al.** The utility of skin biopsy for prediction of progression in suspected small fiber neuropathy. *Neurology*;66:256–8. 2006.
67. **Ebadi H, Siddiqui H, Ebadi S, Ngo M, Breiner A, Bril V.** Peripheral Nerve Ultrasound in Small Fiber Polyneuropathy. *Ultrasound Med Biol*; 41:2820-2826. 2015.
68. **C Faber.** Gain of function Na(V) 1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy, in *Annals of Neurology*. 2011.

69. **Devigili, G.** The diagnostic criteria for small fiber neuropathy; from symptoms of neuropathology, in *Brain*, vol. 131, pp. 1912–1925. . 2008.
70. **Kosek E, Cohen M, Baron R, et al.** Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? 157: 1382e6. 2016.
71. **Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al.** Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*;50:613e23. . 2004.
72. **Burgmer M, Pfleiderer B, Maihofner C, et al.** Cerebral mechanisms of experimental hyperalgesia in € fibromyalgia. *Eur J Pain* ;16:636e47. 2012.
73. **Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV.** Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One*;9:e106133. 2014.
74. **Y., Nagakura.** Challenges in drug discovery for overcoming 'dysfunctional pain': an emerging category of chronic pain. *Expert Opin Drug Discov*;9:1–3. 2015.
75. **Kosek E, Cohen M, Baron R, et al.** Reply.;158:180. 2017.
76. —. Reply. 159:1177e8. 2018.
77. **Brummett C, Clauw D, Harris R, et al.** We agree with the need for a new term but disagree with the proposed terms.;157:2876. 2016.
78. **Cohen M, Kosek E, Baron R, et al.** Reply.;157:2876e7. 2016.
79. **LP., Granan.** We do not need a third mechanistic descriptor for chronic pain states! Not yet;158:179. 2017.
80. **Bianchi S, Droz L, Lups Deplaine C, Dubois-Ferriere V, Delmi M.** Ultrasonography of the Sural Nerve: Normal and Pathologic Appearances. *J Ultrasound Med*;37:1257-1265. 2018.
81. **LD., Hobson-Webb.** Emerging Technologies in Neuromuscular Ultrasound. *Muscle Nerve* 2020. Published online: February 3. DOI: 10.1002/mus.26819. 2020.

82. **E. Giorli, T. Bocci, A. Di Rollo, D. Barloscio, L. Parenti, M. Bartolotta, M. Santin.** Medicina Clinica e Sperimentale, Neurofisiopatologia – DAI Neuroscienze AOUP F.
83. **Simonetti S, Bianchi S, Martinoli C.** Neurophysiological and ultrasound findings in sural nerve lesions following stripping of the small saphenous vein. *Muscle Nerve*;22:1724-1726. 1999.
84. **Salaffi F, Di Carlo M, Arcà S, Galeazzi M.** Categorisation of disease severity states in fibromyalgia: a first step to support decision-making in health care policy. *Clin Exp Rheumatol*;36:1074-1081. 2018.
85. **Di Carlo M, Muto P, Benfaremo D, Luchetti MM, Atzeni F, Salaffi F.** The neuropathic pain features in Psoriatic Arthritis: a cross-sectional evaluation of prevalence and associated factors. *J Rheumatol* 2019. Published online: DOI: 10.3899/jrheum.190906. 2019.
86. **Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, Baron R.** The painDETECT project - far more than a screening tool on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*;32:1033-1057. 2016.
87. **Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Vrancken AFJE, Notermans NC, Visser LH, et al.** Nerve sonography to detect peripheral nerve involvement in vasculitis syndromes. *Neurol Clin Pract*;6:293-303. 2016.
88. **C., Sommer.** Nerve and skin biopsy in neuropathies. *Curr Opin Neurol*;31:534-540. 2018.
89. **Herman RM, Brower JB, Stoddard DG, Casano AR, Targovnik JH, Herman JH, et al.** Prevalence of somatic small fiber neuropathy in obesity. *Int J Obes (Lond)*;31:226-235. 2007.
90. **Sumner C, Sheth S, Griffin J, Cornblath D, Polydefkis M.** The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*; 60: 108–111. 2003.
91. **Werner RA, Jacobson JA, Jamadar DA.** Influence of body mass index on median nerve function, carpal canal pressure, and cross-sectional area of the median nerve. *Muscle Nerve*;30:481-485. 2004.

92. **Lothet EH, Bishop TJ, Walker FO, Cartwright MS.** Ultrasound-Derived Nerve Cross-Sectional Area in Extremes of Height and Weight. *J Neuroimaging*;29:406-409. 2019.
93. **Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, et al.** Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*;22:878–88. 2013.
94. **Cameron, N. E., Cotter, M. A., Archibald, V., Dines, K. C., & Maxfield, E. K.** Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 37(5), 449–459. doi:10.1007/s001250050131 .
95. **Ursini F, Naty S, Grembiale RD.** Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*;31:1403-1408. . 2011.
96. **Aparicio VA, Ortega FB, Carbonell-Baeza A, Gatto-Cardia C, Sjöström M, Ruiz JR, et al.** Fibromyalgia's key symptoms in normal-weight, overweight, and obese female patients. *Pain Manag Nurs*;14:268-276. 2013.
97. **Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP, Giacomelli C, Atzeni F, Bazzichi L, et al.** Fibromyalgia and nutrition: what news? *Clin Exp Rheumatol*;33(1 Suppl 88):S117-S125. 2015.
98. **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*;2018:8564215. 2018.
99. **Cartwright MS, Mayans DR, Gillson NA, Griffin LP, Walker FO.** Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve*;47:890-893. . 2013.
100. **Druzhinin D, Naumova E, Nikitin S.** Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve*;60:757-761. . 2019.
101. **Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M.** Neuropathic pain and use of PainDETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. *BMC Neurol*;13:21. 2013.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Dott. Marco Di Carlo, per avermi dato l'opportunità di svolgere questo studio e per avermi dedicato tempo ed energie preziose. La cura e l'attenzione con le quali si dedica a ciò che fa sono uno stimolo, la sua premura nei miei confronti durante tutte le tappe di questo lavoro, un esempio.

Ringrazio il Dott. Fausto Salaffi per il suo ruolo importante nella realizzazione del progetto, gli specializzandi e tutto il personale della Clinica Reumatologica per avermi accolto.

Dedico questo traguardo ad Ana, che mi è stata sempre accanto.

A mia sorella Ilaria, che semplicemente è la persona più importante della mia vita.

E a mia mamma, che mi manca e che sarebbe stata orgogliosa di me.