

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Caratteristiche polisonnografiche in adolescenti con  
fibromialgia giovanile: correlazioni con la sintomatologia**

**Relatore:**

*Prof. Lino Nobili*

**Correlatore:**

*Prof. Clara Malattia*

**Candidato:**

*Lorenzo Chiarella*

Anno accademico 2019-2020

# Indice

Introduzione .....	4
1.1 Definizione.....	4
1.2 Epidemiologia .....	4
1.3 Eziopatogenesi.....	5
1.3.1 Alterazione dei meccanismi di trasmissione ed elaborazione del dolore.....	5
1.3.2 Sensibilizzazione centrale .....	6
1.3.3 Alterazione delle vie discendenti inibitorie degli impulsi dolorifici .....	7
1.3.4 Sensibilizzazione periferica.....	7
1.3.5 Infiammazione e immunità.....	8
1.3.6 Fattori endocrini .....	9
1.3.7 Fattori genetici.....	10
1.3.8 Fattori psicopatologici .....	11
1.3.9 Disturbi del sonno.....	11
1.4 Sintomatologia.....	13
1.4.1 Dolore cronico diffuso .....	14
1.4.2 Fatigue .....	15
1.4.3 Rigidità .....	15
1.4.4 Disturbi cognitivi.....	16
1.4.5 Ipermobilità articolare.....	17
1.4.6 Ansia e depressione .....	17
1.4.7 Parestesie.....	18
1.4.8 Cefalea .....	18
1.4.9 Raynaud .....	18
1.4.10 Sindrome secca.....	19
1.5 Alterazioni del sonno nella fibromialgia .....	19
1.6 Overlap con altre patologie .....	25
1.6.1 Sindrome da fatica cronica .....	25
1.6.2 IBS e altre COPC.....	25
1.6.3 Malattie reumatologiche e autoimmuni.....	26
1.6.4 Sovrappeso e obesità.....	26
1.7 Diagnosi .....	27
1.8 Diagnosi differenziale ed esami diagnostici .....	30
1.9 Terapia .....	31
1.9.1 Educazione del paziente.....	31

1.9.2 Terapia farmacologica .....	31
1.9.3 Terapia cognitivo-comportamentale .....	35
1.9.4 Terapia fisica.....	35
1.9.5 Altre terapie.....	36
Disegno dello studio .....	38
2.1 Obiettivi dello studio .....	38
2.2 Soggetti dello studio .....	38
2.3 Materiali e metodi.....	38
2.3.1 Valutazione reumatologica.....	39
2.3.2 Valutazione neuropsichiatrica .....	39
2.3.3 Polisonnografia.....	42
2.3.4 Metodologia statistica .....	45
2.3.5 Analisi caso – controllo.....	45
Risultati.....	47
3.1 Analisi del campione.....	47
3.1.1 Anamnesi farmacologica.....	48
3.2 Valutazione reumatologica.....	49
3.3 Valutazione neuropsichiatrica .....	51
3.4 Valutazione del sonno.....	53
3.5 Correlazioni degli indici relativi a sonno, ansia e depressione .....	56
3.6 Polisonnografia.....	60
3.7 Analisi caso – controllo.....	63
3.8 Correlazioni dei parametri polisonnografici .....	65
3.9 Analisi spettrale.....	66
3.10 Correlazioni dei dati di analisi spettrale .....	69
Discussione .....	70
4.1 Limiti dello studio .....	74
4.2 Prospettive future.....	75
Conclusioni .....	75
Bibliografia .....	76

# Introduzione

## 1.1 Definizione

La fibromialgia (FM) è un disturbo caratterizzato da dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso, al quale si associano in varia misura stanchezza, disturbi del sonno, alterazioni dell'umore e disfunzioni cognitive.

L'eziologia di questa condizione rimane a tutt'oggi non chiara, ma la frequente sovrapposizione con una serie di disturbi tra cui la cefalea muscolo-tensiva cronica, l'emicrania, la lombalgia cronica, la sindrome da fatica cronica, la sindrome del colon irritabile (IBS) e la cistite interstiziale sembra indicare un comune fattore causale, rappresentato da una disregolazione di natura neuro-endocrino-immunitaria dei sistemi di trasmissione e modulazione del dolore. L'insieme di queste patologie costituisce il gruppo delle COPC (Chronic Overlapping Pain Conditions).<sup>1,2,3,4</sup>

La fibromialgia giovanile (JFM) presenta un quadro sintomatologico analogo a quello dell'adulto e malgrado il confronto tra le due condizioni sia complicato dall'incertezza relativa all'eziologia e dal frequente overlap con altre entità nosologiche, bambini e adolescenti possono essere inquadrati clinicamente mediante i criteri diagnostici dell'adulto.<sup>5,6</sup> Allo stato attuale, tuttavia, l'adozione di criteri internazionali per la diagnosi non ha trovato un consenso unanime ed è pertanto oggetto di dibattito.

## 1.2 Epidemiologia

La fibromialgia si presenta come un disturbo relativamente frequente, con una prevalenza nella popolazione generale adulta compresa tra lo 0,2% e il 6,6%. Caratteristica della malattia è la spiccata tendenza a interessare prevalentemente il sesso femminile, in un rapporto di circa 6,8:1 rispetto al sesso maschile. Va inoltre notato come le aree urbane siano maggiormente interessate, con una prevalenza circa doppia rispetto alle aree rurali. La variabilità e la distribuzione dei dati sopra citati riflettono la diversità del background etnico e socioculturale delle varie popolazioni oggetto di studio, dell'approccio psicologico nei confronti del disturbo e delle metodologie dei vari studi.<sup>7,8,9</sup>

Per quanto riguarda la JFM i dati relativi alla prevalenza, che si assesta tra l'1% e il 6% con un maggiore interessamento del genere femminile, presentano un ulteriore fattore di variabilità dato dalla mancanza di criteri diagnostici definiti. Diversi studi hanno evidenziato una marcata aggregazione familiare del disturbo, riportando un rischio relativo di 13,6 (CI 10,0 – 18,5) e suggerendo una componente genetica nello sviluppo della malattia.<sup>10,11</sup> La diagnosi viene posta generalmente durante l'adolescenza, anche se talvolta è possibile rilevare una più precoce comparsa della sintomatologia, solitamente attribuita, nella sua componente dolorifica, a dolori della crescita.<sup>12</sup>

Va sottolineato come i dati epidemiologici relativi alla fibromialgia si intersechino e si sommino con quelli degli altri disturbi somatici funzionali, determinando una prevalenza complessiva di 9,3% nella popolazione generale. L'entità nosologica della sindrome da distress corporeo (Bodily Distress Syndrome, BDS), proposta come diagnosi unificante questi disturbi, presenta nello studio di Weinreich

Petersen et al una prevalenza del 10,7%.<sup>13, 14, 15</sup> Oltre a questo va poi considerato l'importante overlap con patologie di pertinenza psichiatrica: circa il 25% dei pazienti affetti da fibromialgia presenta depressione al momento della diagnosi e il 50-75% ha un'anamnesi positiva per essa, mentre una storia di disturbo d'ansia è presente in circa il 60% dei pazienti.<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup>

Per quanto riguarda l'età pediatrica la prevalenza del dolore cronico è altamente variabile a seconda dei diversi studi considerati, ma sembra attestarsi intorno al 20-35% , risultando una problematica comune, spesso sotto-diagnosticata e di conseguenza sotto-trattata.<sup>21, 22, 23, 24</sup> Uno studio prospettico di Dunn et al su una coorte di soggetti in età adolescenziale ha in particolare evidenziato una traiettoria evolutiva verso disturbi da dolore cronico funzionale nel 44% dei casi insieme alla presenza di dolore cronico persistente nel 12% dei soggetti.<sup>25</sup>

### 1.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della fibromialgia non è stata ancora chiarita interamente. Sono state formulate varie ipotesi che coinvolgono molteplici e variegati aspetti fisiopatologici: questo sembra indicare un'eziologia complessa e multifattoriale della patologia.

I dati sulla patogenesi della JFM sono estremamente limitati. Le numerose analogie con la forma adulta, sia sul piano clinico che di risposta alle diverse terapie, permettono tuttavia di ipotizzare che esse condividano i medesimi meccanismi eziopatogenetici.

#### 1.3.1 Alterazione dei meccanismi di trasmissione ed elaborazione del dolore

La disregolazione dei meccanismi di trasmissione e modulazione del dolore costituisce una delle più rilevanti teorie riguardo l'eziopatogenesi della fibromialgia e appare come un meccanismo comune alle altre condizioni di dolore cronico funzionale (COPC). Malgrado il dolore evocato dalla digitopressione in corrispondenza di zone corporee specifiche (tender points) sia stato per anni considerato un indicatore clinico di abbassamento della soglia dolorifica e un elemento diagnostico della fibromialgia (criteri ACR 1990), diversi studi hanno evidenziato la natura diffusa del dolore fibromialgico, espressione di un meccanismo di iperalgesia e/o di allodinia e quindi di un'alterazione sistemica e funzionale della sensibilità dolorifica. Tale alterazione sembra addirittura estendersi secondo alcuni studi a ogni tipo di stimolo sensitivo, tra cui stimoli termici (caldo/freddo), elettrici, chimici (infusione di soluzione salina ipertonica), luminosi e uditivi, suggerendo un'anormale elaborazione delle sensibilità nel loro insieme piuttosto che della specifica sensibilità dolorifica.<sup>26, 27, 28, 29</sup>

Questa disregolazione sembra esplicarsi attraverso tre modalità: sensibilizzazione centrale, alterazione delle vie discendenti di controllo degli impulsi dolorifici e sensibilizzazione periferica, a loro volta modulate da fattori psicologici quali lo stress, che possono modificare la percezione dolorifica. Tra queste la sensibilizzazione centrale appare il pathway patogenetico principale, sia perché condiviso da modelli umani e animali, sia in quanto rispondente a terapie mirate verso questo meccanismo.<sup>30</sup>

### 1.3.2 Sensibilizzazione centrale

Attraverso la risonanza magnetica funzionale (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI), alcuni studi hanno evidenziato, a parità di stimoli pressori, una maggiore attivazione neuronale di regioni encefaliche preposte all'elaborazione della nocicezione nei pazienti affetti da fibromialgia rispetto a controlli sani,<sup>31, 32</sup> suggerendo un abbassamento della soglia dolorifico-sensitiva nella maggior parte di questi soggetti. Nello specifico, le aree encefaliche maggiormente interessate da questo fenomeno corrispondono alla porzione posteriore dell'insula e alla corteccia somatosensitiva secondaria, ossia regioni che mostrano un'iperattivazione anche in individui che presentano iperalgesia o allodinia diffusa.<sup>33, 34</sup> Allo stesso tempo, la fMRI permette di determinare la modulazione dell'elaborazione del dolore da parte di fattori di comorbidità psicologica quali l'ansia o la depressione: uno studio di Giesecke et al ha evidenziato come la porzione anteriore dell'insula e l'amigdala, regioni la cui attivazione correla con una sintomatologia depressiva, siano coinvolte anche nella processazione degli aspetti affettivi e motivazionali del dolore.<sup>35</sup>

Ulteriori studi hanno invece utilizzato la resting state fMRI (rsfMRI), eliminando quindi il fattore di variabilità dato dallo stimolo applicato e dalla sua intensità, per indagare alterazioni encefaliche funzionali nei pazienti con fibromialgia, osservando in particolare il grado di interconnessione tra diverse aree cerebrali. Quanto emerso mostra come vi sia, nei pazienti affetti da fibromialgia, un aumento dell'interconnessione tra i circuiti neuronali basali attivi durante la veglia e l'insula, riconosciuta come area cerebrale pro-nocicettiva.<sup>34, 36</sup> È stato inoltre mostrato come l'entità di questa connessione sia in correlazione diretta con l'intensità del dolore cronico, secondo un pattern comune ad altre COPC quali la sindrome da intestino irritabile.<sup>37, 38</sup>

Dal punto di vista biochimico un ruolo patogenetico potrebbe essere svolto da neurotrasmettitori eccitatori del sistema nervoso centrale (SNC). Essi sembrano coinvolti nel processo di sensibilizzazione centrale e nel fenomeno neuronale del "wind up", osservato negli animali, in cui attraverso la sommazione temporale di stimoli dolorifici ripetuti si ottiene un incremento del dolore percepito.<sup>39</sup> Nello specifico, diversi studi hanno mostrato un'aumentata concentrazione (fino a tre volte) di sostanza P (SP) nel liquido cefalorachidiano (LCR) dei pazienti affetti da fibromialgia rispetto a soggetti sani.<sup>40</sup> È stato inoltre descritto un incremento della concentrazione di glutammato nel SNC di pazienti fibromialgici, evidenziando una correlazione rispetto alla severità del dolore osservato clinicamente.<sup>41, 42, 43</sup> Vi sono aspetti clinico-terapeutici a conferma di questi dati: in uno studio di Harris et al è stata mostrata l'efficacia del pregabalin, farmaco che riduce l'attività glutammatergica a livello dell'insula, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con maggiore concentrazione di glutammato liquorale prima del trattamento.<sup>44, 45</sup> È stata altresì dimostrata una riduzione dei sintomi fibromialgici in risposta sia a terapia con antagonisti del recettore NMDA glutammatergico che a dieta a basso contenuto di glutammato.<sup>46, 47</sup>

### 1.3.3 Alterazione delle vie discendenti inibitorie degli impulsi dolorifici

In individui sani l'applicazione di un intenso stimolo doloroso genera un innalzamento della soglia dolorifica generalizzato ed esteso anche a zone corporee distanti dal sito di stimolazione. Questo fenomeno, noto come DNIC (Diffuse Noxious Inhibitory Control), è prodotto dall'attivazione di circuiti discendenti che originano da strutture quali il grigio periacqueduttale (Periaqueductal Gray, PAG) e l'area rostrale-ventrale-mediana bulbare e agiscono a livello delle corna posteriori spinali.<sup>48</sup> Il sistema di controllo antinocicettivo discendente è basato su neuroni a trasmissione oppioidergica, noradrenergica e serotonergica, e la sua attività sembra essere modulata da strutture quali la corteccia cingolata anteriore, l'amigdala e l'area 10 di Brodmann.<sup>49</sup>

Vari studi<sup>50, 51, 52</sup> hanno osservato una netta riduzione (fino alla scomparsa) del fenomeno del DCIN in pazienti affetti da fibromialgia, così come in soggetti affetti da altre COPC. L'utilizzo di tecniche di imaging quali la fMRI ha inoltre evidenziato un minor grado di connessione rispetto a soggetti sani tra le regioni troncali del circuito antinocicettivo discendente dei soggetti fibromialgici, suggerendo quindi una conseguente alterazione funzionale del sistema inibitorio.<sup>50</sup>

Dal punto di vista biochimico è stato evidenziato come il tono oppioidergico, misurato mediante esame del LCR, sia normale o persino aumentato nella fibromialgia.<sup>53</sup> La spiegazione di questo dato apparentemente controintuitivo è data dai risultati di indagini PET, dai quali si evince come in questi soggetti il potenziale di legame dei recettori oppioidi  $\mu$  all'interno di regioni chiave nella modulazione dolorifica sia ridotto. Ciò fornisce una possibile spiegazione anche al diminuito effetto analgesico degli oppioidi esogeni e, viceversa, all'efficacia del trattamento con  $\mu$ -antagonisti (naltrexone) a basse dosi in questa popolazione.<sup>54, 55</sup>

Per quanto riguarda gli altri neurotrasmettitori, al contrario, è stata descritta una riduzione del tono noradrenergico e serotonergico mediante dosaggio dei loro metaboliti nel LCR. Questa alterazione è stata correlata in modelli murini ad un corredo sintomatologico simil-fibromialgico.<sup>56, 57</sup>

Un'ulteriore evidenza del ruolo patogenetico dei neurotrasmettitori e della loro azione all'interno del circuito antinocicettivo, ad ogni modo, è data dalla pratica clinica e dal criterio *ex adjuvantibus*: è stata infatti ampiamente descritta l'efficacia del trattamento con farmaci agenti sulla trasmissione noradrenergica e serotonergica (triciclici, duloxetina, tramadolo) nonché di terapie non farmacologiche (attività fisica a bassa intensità) che modulano il tono di queste ammine.<sup>58, 59</sup>

### 1.3.4 Sensibilizzazione periferica

I nocicettori periferici, ampiamente distribuiti a livello cutaneo, muscolo-scheletrico e viscerale, possono essere attivati da una moltitudine di stimoli diversi di natura meccanica, termica o chimica. La loro attività può essere modulata attraverso fenomeni di plasticità neuronale e interazione con fattori neurotrofici, citochine e fattori immunitari.<sup>60, 61</sup> Una disregolazione di questi meccanismi può determinare un abbassamento della soglia dolorifica generando una condizione di iperalgesia/allodinia, caratteristica della fibromialgia così come di altre forme di dolore cronico funzionale.<sup>62</sup>

Nella teoria patogenetica della fibromialgia il ruolo dei processi di plasticità neuronale e sinaptica e di fenomeni come l'autosensibilizzazione dei nocicettori periferici vanilloidi, attraverso cui la soglia di potenziale è modificata dall'attività stessa del recettore, è ancora poco chiaro. A causa della moltitudine di recettori coinvolti e di interazioni tra essi, gli studi sono limitati a modelli murini. Fischer et al, ad esempio, hanno descritto un coinvolgimento dei recettori vanilloidi TRPV1 nel mantenimento della sintomatologia simil-fibromialgica indotta sperimentalmente in topi, nonché l'efficacia di un loro inibitore nel trattamento di tale sintomatologia.<sup>63</sup>

Il fattore di crescita neuronale (Nerve Growth Factor, NGF) è un peptide espresso dai neuroni delle fibre nocicettive C. Esso è sottoposto ad un trasporto sia anterogrado che retrogrado ed è compreso tra i mediatori capaci di abbassare la soglia della nocicezione, venendo up-regolato durante fenomeni infiammatori o di danno tissutale.<sup>64</sup> È stato dimostrato come la somministrazione intradermica o sistemica di questo peptide determini l'insorgenza di un dolore simil-fibromialgico, con una correlazione tra durata e intensità del dolore e dose somministrata. La somministrazione di anticorpi anti-NGF in modelli murini sembra agire in senso terapeutico sul dolore e l'up-regolazione di altri neuro peptidi a funzione pro-nocicettiva. Alla luce di questi dati è possibile considerare il ruolo del NGF nella cascata patogenetica della fibromialgia nonché in possibili opzioni di trattamento.<sup>65, 66</sup>

Fisiologicamente, la sensibilizzazione periferica delle fibre afferenti nocicettive avviene in risposta a infiammazione locale e all'azione di citochine e di altri mediatori di flogosi tra cui prostaglandine, bradichinina, serotonina, IL-1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , sostanza P e CGRP. L'azione pro-nocicettiva di questi fattori sembra svolgersi attraverso interazioni sinergiche e con un meccanismo di feedback positivo. Si determina quindi il fenomeno dell'infiammazione neurogenica, consistente in un abbassamento della soglia dolorifica, una vasodilatazione e un aumento della permeabilità vascolare.<sup>67</sup> È stato osservato come in pazienti fibromialgici, a parità di stimoli, la risposta infiammatoria neurogenica sia aumentata rispetto a soggetti sani. Questa correla non solo con il grado di iperalgesia/allodinia, ma anche con altri sintomi tipici quali i disturbi del sonno e la fatigue.<sup>68, 69</sup>

Infine, è stato evidenziato come in pazienti fibromialgici si riscontrino un'aumentata concentrazione di sostanza P nelle fibre nervose presenti nel tessuto muscolare, rimarcando quindi il possibile ruolo svolto dal processo infiammatorio neurogenico e dalla sensibilizzazione periferica nell'alterazione nocicettiva.<sup>70</sup>

### 1.3.5 Infiammazione e immunità

Il dolore fibromialgico è classicamente descritto come non infiammatorio in quanto, al di là delle alterazioni del processo flogistico neurogenico sopra descritti, è stata più volte evidenziata l'assenza istologica di infiammazione o di alterazione dei tessuti molli in prelievi bioptici muscolari di soggetti con fibromialgia.<sup>71</sup> La presentazione clinica tipica, inoltre, non presenta gli elementi tipici delle patologie a base immunitaria / infiammatoria come ad esempio febbre.

Dal punto di vista biochimico tuttavia alcuni studi hanno rimarcato un possibile ruolo del processo immunitario/infiammatorio all'interno della cascata patogenetica fibromialgica. In particolare, il

processo di flogosi neurogenica sembra non essere limitato alla sola localizzazione periferica ma interessare anche strutture del SNC: Kadetoff et al hanno descritto un' aumentata concentrazione di IL-8 nel LCR dei pazienti fibromialgici rispetto a soggetti sani.<sup>72</sup> Questo riscontro potrebbe essere dovuto all'attivazione di cellule gliali, le quali svolgono una funzione importante nel processo di sensibilizzazione centrale, attivandosi in risposta a segnali sinaptici eccitatori (glutammato).<sup>73</sup> Essendo inoltre la sintesi di IL-8 dipendente dall'attivazione ortosimpatica, questo potrebbe contribuire a spiegare la correlazione tra stress e sintomatologia fibromialgica.<sup>74</sup> Oltre a questo, alcuni studi hanno evidenziato un aumento nella concentrazione sierica di IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  nei soggetti con fibromialgia,<sup>75, 76, 77, 78</sup> malgrado non sia stata identificata una chiara correlazione con la severità della sintomatologia<sup>79</sup> ad eccezione, forse, che per l'IL-6. Sembra che anche cellule immunitarie quali mastociti, monociti e neutrofili, in quanto mediatori dei processi di infiammazione, possano avere una funzione nel definire un substrato flogistico della fibromialgia.<sup>80</sup>

In ultimo, uno studio di Smart et al ha descritto un sottogruppo di pazienti fibromialgici caratterizzato da positività per gli ANA (AntiNuclear Antibodies), con una netta maggioranza del pattern granulare (speckled). L'utilizzo dello Smart Index, una correzione del valore della VES in rapporto all'età, ha permesso di evidenziare come i pazienti FM ANA positivi presentino un profilo di risposta infiammatoria più accentuato rispetto al sottogruppo ANA negativo, suggerendo un possibile contributo dei fenomeni di autoimmunità all'assetto sub-infiammatorio fibromialgico.<sup>81</sup>

Il ruolo dell'infiammazione in questa patologia non è stato ancora completamente chiarito e attualmente le strategie terapeutiche non comprendono farmaci immunomodulatori quali gli anticorpi monoclonali. È stato tuttavia evidenziato da Parkitny et al come nel trattamento con naltrexone a basse dosi vi sia una riduzione del livello plasmatico di citochine pro-infiammatorie e pro-nocicettive, suggerendo quindi un possibile effetto immunomodulatore di questo farmaco e permettendo di ipotizzare nuove strategie terapeutiche.<sup>82</sup>

### 1.3.6 Fattori endocrini

Il ruolo dello stress nell'esacerbazione dei sintomi fibromialgici è stato ampiamente descritto sia dal punto di vista epidemiologico attraverso questionari self-report che clinico. Sulla base di questi dati è stato preso in esame l'asse ipotalamo-ipofisario-surrenalico, centrale nella risposta allo stress. Malgrado la discordanza tra i diversi studi su eventuali alterazioni dei livelli di cortisolo plasmatico nei pazienti fibromialgici, un dato di frequente riscontro consiste in una disregolazione delle sue variazioni circadiane. In particolare, è stato mostrato un appiattimento della curva che descrive la concentrazione plasmatica di cortisolo durante la giornata: questo sembra manifestarsi attraverso una discesa più lieve e graduale rispetto al picco mattutino di massima concentrazione oppure attraverso un abbassamento del picco stesso.<sup>83, 84, 85, 86, 87</sup> Oltre a questo, è stato inoltre descritta una diminuita secrezione cortisolica in risposta a test con ACTH.<sup>88</sup> Molti risultati riguardo il coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrene nella fisiopatogenesi della fibromialgia appaiono al momento contrastanti, e saranno necessari nuovi studi in futuro per chiarire a pieno questo aspetto.

In base al ruolo svolto dall'ormone della crescita (Growth Hormone, GH) su metabolismo, crescita e riparazione miocellulare e al parziale overlap tra la sintomatologia del deficit di GH (GHD) e della fibromialgia, è stato indagato il possibile ruolo patogenetico dell'asse GH/IGF-1. Diversi studi hanno riscontrato come circa un terzo dei soggetti con fibromialgia presenti livelli di IGF-1 inferiori rispetto a gruppi controllo.<sup>89</sup> Misure seriate a 12-24 ore hanno inoltre evidenziato una riduzione della secrezione di GH nei pazienti fibromialgici, in particolare durante la notte. Poiché la secrezione di GH avviene prevalentemente durante la fase 3 del sonno e fino all'80% dei pazienti presenta disturbi del sonno, tuttavia, rimane da chiarire se la natura di questa alterazione sia primaria o secondaria.<sup>90</sup>

Data la maggiore prevalenza della fibromialgia nella popolazione femminile è stato infine indagato il ruolo degli estrogeni all'interno di questa patologia. Quanto emerso dai diversi studi mostra tuttavia che tale ruolo appare limitato<sup>91</sup> e l'unico dato significativo è costituito da un'aumentata concentrazione sierica di recettore estrogenico accoppiato a proteina G (GPER) nei pazienti fibromialgici rispetto a soggetti sani. Per quanto la forte correlazione con la malattia permetta di ipotizzare l'utilizzo di questo dato come biomarker diagnostico, l'esatto meccanismo con cui questo si inserisce nella cascata fisiopatogenetica rimane ad oggi poco chiaro.<sup>92</sup>

### 1.3.7 Fattori genetici

L'aggregazione familiare della fibromialgia è un riscontro rilevante e ormai ampiamente accertato. È stato osservato come questo fenomeno non si limiti alla sola fibromialgia: sembra infatti che i familiari dei pazienti abbiano un rischio relativo più elevato di sviluppare altre forme di dolore cronico funzionale (COPC) e, seppur in un tasso minore, comorbidità di carattere psichiatrico quali disturbi d'ansia o depressione.

I dati attuali degli studi sembrano indicare una compartecipazione del 50% circa dei fattori genetici nello sviluppo dei disturbi da aumentata sensibilità dolorifica. Nello specifico, alcuni studi su gemelli omozigoti hanno descritto la presenza di due gruppi distinti di geni, uno responsabile del dolore e dei sintomi somatici e uno responsabile delle alterazioni psichiatriche, indipendenti ma esprimenti un alto grado di overlap.<sup>19, 26, 93, 94, 95</sup> I caratteri genetici interessati sembrano essere perlopiù polimorfismi di geni coinvolti nella trasmissione sinaptica e includono COMT, (catecholamine-O-methyl-transferase), SLC6A4 (trasportatore della serotonina), il recettore dopaminergico D-3, i recettori adrenergici  $\beta_2$  e  $\alpha_1A$ , il canale per il potassio KCNS e diversi canali per il sodio.<sup>96, 97, 98, 99, 100, 101, 102</sup> Malgrado la correlazione osservata, tuttavia, saranno richiesti ulteriori studi in futuro per stabilire con chiarezza il ruolo di questi polimorfismi all'interno del processo di disregolazione neurotrasmettitoriale e di sensibilizzazione centrale.

### 1.3.8 Fattori psicopatologici

Come già evidenziato precedentemente, le comorbidità psichiatriche nella fibromialgia costituiscono un aspetto rilevante della patologia e la stretta correlazione tra stress e sintomatologia fibromialgica è stata più volte descritta. Secondo diversi studi la prevalenza di comorbidità psichiatriche quali disturbi d'ansia e depressione tra i pazienti affetti da questa patologia arriva in determinate sottopopolazioni al 60%.<sup>103</sup> È stato mostrato come la presenza di pattern depressivi correli con una peggiore prognosi: pazienti che presentano comorbidità depressive sembrano riportare un dolore di maggiore severità e durata oltre che un maggior grado di iperalgesia/allodinia rispetto a controlli sani; inoltre tali aspetti psichiatrici sembrano avere un certo valore predittivo nei confronti di vari sintomi somatici tra cui dolore muscoloscheletrico e cefalea.<sup>104</sup> Ulteriori ricerche, per di più, hanno mostrato come tale correlazione, sia prognostica che di valore predittivo, possa essere rilevata anche in senso inverso.<sup>105, 106</sup> Questi dati epidemiologici trovano un possibile inquadramento fisiopatogenetico grazie ai risultati di analisi eseguite tramite fMRI: quanto osservato è che la severità dei sintomi depressivi correla con un'alterazione dell'attivazione neuronale delle aree cerebrali preposte all'elaborazione affettiva del dolore quali l'amigdala e la porzione anteriore dell'insula.<sup>35</sup> Un elemento a sostegno dell'overlap patogenetico tra disturbo depressivo e fibromialgia è costituito infine dall'aspetto terapeutico. L'efficacia del trattamento con farmaci antidepressivi (SNRI, triciclici) è infatti stata descritta da numerosi studi e costituisce una delle principali strategie terapeutiche sia nella fibromialgia che in altre condizioni di dolore cronico quali cefalea cronica e IBS, rafforzando ancora una volta l'ipotesi di una disregolazione neurotrasmettitoriale sottostante a queste condizioni.<sup>107, 108, 109</sup>

In maniera affine a quanto visto per il pattern depressivo, anche lo stress sembra essere un fattore sia predittivo che prognostico negativo. È stato evidenziato come esso possa modulare la sensibilità dolorifica inducendo iperalgesia o allodinia mediante alterazioni della fisiologica secrezione circadiana di colesterolo e quindi indirettamente delle citochine pro-infiammatorie, mettendo quindi in moto i processi fisiopatologici sopra esposti.<sup>110, 111, 112</sup>

La fibromialgia, il disturbo da dolore somatoforme e il disturbo da somatizzazione costituiscono entità nosologiche distinte, sebbene presentino un certo grado di overlap sintomatologico. Nell'ambito della gestione clinica è importante distinguere questi quadri attraverso un'accurata diagnosi differenziale, pur tenendo conto che queste determinano comuni conseguenze sui soggetti affetti (diminuzione della qualità di vita e alterazioni della sfera psicosociale) e richiedono altresì comuni strategie terapeutiche comprendenti farmaci antidepressivi, psicoterapia ed esercizio aerobico.<sup>113</sup>

### 1.3.9 Disturbi del sonno

I disturbi del sonno sono classicamente descritti all'interno del corredo sintomatologico della fibromialgia. Alcuni dati emersi recentemente hanno tuttavia generato l'ipotesi che tali disturbi possano essere compresi tra i fattori causativi di questa patologia, più che tra le sue manifestazioni.

Negli ultimi anni la letteratura ha descritto una correlazione bidirezionale tra le alterazioni del sonno e il dolore muscoloscheletrico diffuso, e sembra addirittura che l'insonnia tenda più frequentemente a precedere l'insorgenza del dolore, oltre ad avere valore predittivo riguardo la sua comparsa e la sua persistenza.<sup>114, 115</sup> Studi effettuati su soggetti sani sembrano inoltre mostrare che la deprivazione di sonno, sia totale che parziale che stadio-specifica, comporti un effetto iperalgesizzante, un'aumentata incidenza di dolore spontaneo e alterazioni dell'umore in senso ansioso-depressivo.<sup>116, 117, 118</sup> Un ulteriore approfondimento è offerto dallo studio di Smith et al, in cui è avanzata l'ipotesi secondo cui lo sviluppo o l'aggravamento dei sintomi somatici e psichiatrici sia secondario ad una discontinuità del sonno, più che a una sua deprivazione.<sup>119</sup>

Uno strumento utile ad analizzare tale discontinuità è dato, oltre che dal numero di risvegli, dal CAP (Cyclic Alternating Pattern). Esso è rappresentato da brevi cicli di attività elettroencefalografica periodica del sonno non REM, distinti dal ritmo di fondo e con una periodicità fino a un minuto.<sup>120</sup> È stato mostrato come il CAP sia frequente nei pazienti fibromialgici e come presenti una correlazione con una qualità negativa del sonno e con la severità del dolore osservato in questi pazienti.<sup>121</sup>

Quanto emerso da studi effettuati tramite esecuzione di potenziali evocati indica che l'aumentata sensibilità nocicettiva in risposta a deprivazione di sonno potrebbe derivare da una disregolazione delle vie discendenti di controllo del dolore o da un'amplificazione cognitiva di origine centrale, escludendo quindi il meccanismo dell'amplificazione sensoriale.<sup>122</sup> Da analisi biochimiche inoltre risulta che un'insufficiente quantità di sonno potrebbe svolgere una funzione facilitatoria sulla nocicezione attraverso un'elevazione della concentrazione sierica di IL-6, inserendosi quindi all'interno della cascata patogenetica a substrato infiammatorio.<sup>116</sup>

Ulteriori elementi a sostegno dell'ipotesi che include le alterazioni del sonno tra i fattori causativi della fibromialgia sono dati dall'analisi strutturale del sonno ottenuta mediante EEG. Uno dei primi lavori su questo aspetto è uno studio di Moldofsky et al del 1975, in cui attraverso analisi microstrutturale è stata evidenziata, sia tra i pazienti fibromialgici che tra soggetti sani deprivati delle fasi più profonde del sonno, la presenza di una componente di ritmo alpha (8-13 Hz), tipico della veglia, all'interno del tracciato del sonno non REM, in particolare durante i periodi di ritmo lento delta (0,5-2 Hz, caratteristico del sonno profondo). Nei soggetti sani inoltre la deprivazione era accompagnata dalla comparsa di un corredo sintomatologico muscoloscheletrico e psicologico affine a quello lamentato cronicamente dai pazienti. Alla luce di questi dati veniva avanzata l'ipotesi di considerare la fibromialgia, allora chiamata fibrosite, una "sindrome da sonno non ristoratore", in cui un meccanismo di arousal (presumibilmente responsabile della componente alpha) interferisce con il sonno non REM e la sua funzione ristorativa, generando di conseguenza l'alterazione dell'umore e i disturbi somatici caratteristici.<sup>123</sup> Studi più recenti hanno descritto attraverso modelli sperimentali i meccanismi alla base del cosiddetto alpha-delta sleep (ADS, l'intrusione di ritmi alpha nelle fasi profonde del sonno), evidenziando il ruolo svolto dal talamo, a sua volta modulato da afferenze GABAergiche e colinergiche.<sup>124, 125</sup> A conferma di ciò alcuni farmaci quali il sodio ossibato, agendo a livello talamico su canali del potassio attraverso recettori GABA-B, si sono rivelati efficaci nel ridurre sia il fenomeno ADS che il dolore nei pazienti fibromialgici.<sup>126</sup>

È stato osservato come il fenomeno dell'ADS si manifesti in tre differenti pattern: fasico (contemporaneo all'attività delta), tonico (continuo lungo tutto il sonno NREM) e a bassa attività alpha. Tra questi, il pattern fasico appare il più comune tra i pazienti fibromialgici ed è quello che correla più marcatamente con sintomi quali l'insonnia e il dolore.<sup>127</sup> Va precisato comunque che l'alpha-delta sleep non è una caratteristica esclusiva della fibromialgia ma viene osservato anche in una serie di sindromi da dolore cronico e in alcuni soggetti sani.

A differenza dell'attività alpha, il substrato anatomofunzionale dei fusi del sonno è stato ampiamente studiato. Essi sono treni di onde elettroencefalografiche di frequenza compresa tra i 12 e i 16 Hz, della durata di 0.5-1.5 secondi, ricorrenti ogni 3-10 secondi e caratteristici del sonno NREM (non REM), in particolare dello stadio N2 del sonno (sonno intermedio). Sono generati dalla scarica ritmica di neuroni relè talamici e il loro ruolo è centrale nell'induzione e nel mantenimento del sonno NREM, oltre che nel meccanismo di gating attraverso il quale la trasmissione e la conseguente risposta corticale a stimoli sia interni che esterni sono attenuate durante il sonno (controllo dello stato di arousal).<sup>128, 129, 130, 131, 132</sup>

La frequenza dei fusi durante il sonno NREM è modulata da una serie di fattori che includono l'età (proporzionalità inversa) e un certo grado di variabilità interindividuale, oltre che da varie condizioni patologiche di ambito neuropsichiatrico.<sup>133</sup> Uno studio di Landis et al. ha descritto una riduzione della frequenza e dell'ampiezza dei fusi del sonno in una popolazione di donne affette da fibromialgia rispetto a un gruppo controllo, proponendo l'ipotesi di una disfunzione dei circuiti talamo-corticali alla base di tale alterazione.<sup>134</sup> Studi su modelli murini hanno inoltre evidenziato una correlazione tra la diminuzione della frequenza dei fusi durante il sonno NREM e il livello di dolore cronico e allodinia, proponendo questo dato come biomarker del dolore cronico nonché come bersaglio per una terapia neuromodulatoria.<sup>135</sup> È quindi possibile ipotizzare che una disfunzione primitiva del talamo possa determinare un'alterazione della sua attività di pacemaker dei fusi e dell'attività alpha, compromettendo la funzione ristoratrice del sonno e andando a generare di conseguenza i sintomi somatici e psichici della fibromialgia, analogamente a quanto supposto nel lavoro di Moldofsky et al. Alla luce dell'importante funzione svolta dal talamo all'interno delle vie di trasmissione sensitiva, tuttavia, si può anche ipotizzare che sia i disturbi del sonno che l'iperalgia/allodinia derivino direttamente dall'alterazione talamica, rappresentando manifestazioni indipendenti dello stesso processo patologico. Il rapporto tra alterazioni del sonno e fibromialgia non è stato ancora chiarito pienamente e serviranno nuovi studi per meglio definire il rapporto tra i due. Al momento le maggiori ipotesi convergono nel considerare la loro correlazione di tipo bidirezionale e caratterizzata da un circuito a feedback positivo.

#### **1.4 Sintomatologia**

La FM è una patologia multisistemica che presenta un insieme eterogeneo di sintomi dai confini poco definiti, dato l'alto tasso di comorbidità con altri disturbi di vario ambito. Come evidenziato precedentemente, i sintomi centrali sono costituiti da dolore muscoloscheletrico diffuso, faticabilità, disturbi del sonno e alterazioni cognitive. L'insieme di questi disturbi risulta nel complesso piuttosto invalidante per il paziente, determinando una riduzione della sua capacità funzionale e,

conseguentemente, impattando negativamente sulla sua qualità di vita. In base alla letteratura disponibile, piuttosto limitata, la JFM si manifesta con un corredo sintomatologico analogo a quello della forma adulta. Possono essere riscontrate tuttavia lievi discordanze per quanto riguarda l'incidenza e la severità di alcuni sintomi: nei pazienti JFM appare più frequentemente il riscontro di ipermobilità articolare, mentre i disturbi ansioso-depressivi sembrano presentare inizialmente una più importante componente ansiosa, la quale evolve progressivamente in uno stato complesso a maggior carattere depressivo.<sup>12</sup>

#### 1.4.1 Dolore cronico diffuso

Il dolore cronico diffuso costituisce il sintomo cardine della fibromialgia: esso è descritto come severo, invalidante e scarsamente localizzato, malgrado studi eseguiti mediante questionari self-report abbiano mostrato un maggior interessamento dei cingoli, degli arti superiori e dell'area lombare.<sup>136</sup> L'andamento di questo sintomo nel tempo sembra essere continuo ma soggetto a fluttuazioni di intensità e ad esacerbazioni periodiche spesso associate ad un vissuto psicologico ed emotivo di stress, ansia e/o depressione;<sup>137</sup> la sua severità, secondo ulteriori dati self-report, sarebbe superiore a quella del dolore presente in altre patologie reumatiche quali l'artrite reumatoide e la spondilite anchilosante.

Diversi fattori oltre allo stress sono stati descritti dai pazienti come modificatori della sensazione dolorifica: il freddo, i disturbi del sonno e l'esercizio fisico intenso sembrano agire come elementi aggravanti, mentre il riposo e il calore sono in genere associati ad un parziale miglioramento dei sintomi. Un particolare aspetto da enfatizzare in questo ambito è la forte influenza sulla nocicezione svolta dai meccanismi di coping individuali, sottendendo il ruolo dei circuiti neuronali amigdalo-insulari preposti all'elaborazione affettiva del dolore e di eventuali comorbidità in senso ansioso/depressivo.<sup>138, 139</sup>

Al dolore spontaneo si somma nella FM l'aumentata sensibilità (iperalgia/allodinia) al dolore evocato, un aspetto clinico la cui ricerca, mediante analisi dei tender points, ha costituito uno degli elementi diagnostici della malattia per diversi anni. I criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990<sup>140</sup> identificavano 18 tender points:

- Inserzione dei muscoli suboccipitali
- Punto medio del bordo superiore del muscolo trapezio
- Bordi mediali dei muscoli sopraspinati
- Quadranti supero-esterni dei glutei
- Posteriormente alle prominente trocanteriche
- Superficie anteriore degli spazi intertrasversari C5-C7
- Seconde giunzioni costo-condrali
- Punti 2 cm distali rispetto agli epicondili
- Cuscinetti adiposi mediali del ginocchio

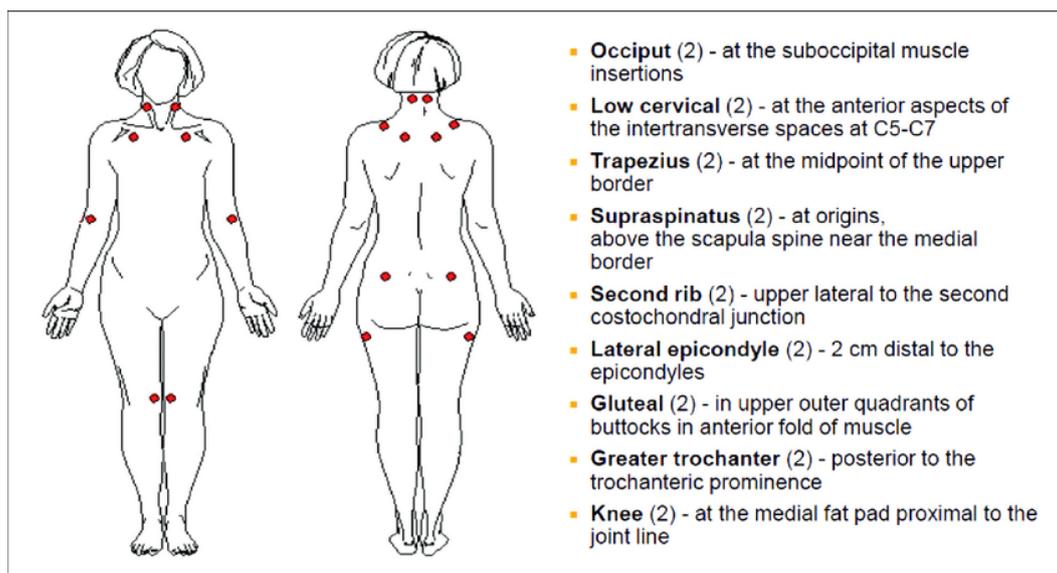


Figura 1<sup>6</sup>

La sensibilità dolorifica di questi punti è determinata dall'esaminatore mediante una pressione con il pollice di circa 4kg/cm<sup>2</sup>, sufficiente a sbiancare la punta dell'unghia, e la dolorabilità di almeno 11 dei 18 punti era considerata necessaria per porre diagnosi di fibromialgia. I criteri più recenti non includono i punti tender, concentrandosi maggiormente sul dolore diffuso (analizzato mediante Widespread Pain Index, WPI) e sui sintomi neuropsicologici.

Va infine notato come nonostante il dolore sia centrale all'interno del quadro clinico, la maggioranza dei pazienti non lo considera il sintomo più invalidante o severo, indicando invece come tali la fatigue, la rigidità mattutina e il sonno non ristoratore.<sup>139</sup>

#### 1.4.2 Fatigue

Per quanto sia una componente importante del quadro clinico fibromialgico, la fatigue è stata meno studiata rispetto ad altri sintomi: ad oggi essa risulta infatti sprovvista di una definizione univoca, di criteri di inquadramento diagnostico e di linee terapeutiche. I pazienti la descrivono solitamente come una sensazione di profonda stanchezza fisica, debolezza muscolare e insufficiente riposo, spesso interposta e poco distinguibile rispetto ad altri sintomi quali il dolore o i disturbi del sonno. Malgrado sia presente in circa il 75% dei soggetti con fibromialgia, la fatigue si presenta raramente come sintomo isolato e, anzi, appare come il risultato di un meccanismo multifattoriale che include aspetti somatici (mancanza di energia), affettivi (mancanza di motivazione) e cognitivi (difficoltà di concentrazione).<sup>140,</sup>

141, 142

#### 1.4.3 Rigidità

La rigidità articolare mattutina costituisce un sintomo caratteristico di diverse malattie reumatologiche, prima fra tutte l'artrite reumatoide. Essa sembra essere spesso sottovalutata all'interno della sindrome

fibromialgica e viene indicata dai medici come un disturbo secondario. I pazienti, tuttavia, la includono tra i sintomi più severi della patologia, attribuendole, secondo uno studio di Pagano et al, un'intensità media di 7 all'interno di una scala numerica (NRS, Numeric Rating Scale) con range 0-10 punti. Tale intensità, inoltre, appare addirittura superiore a quella riferita da pazienti affetti da artrite reumatoide, lupus e osteoartrosi.<sup>143</sup>

Analogamente a quanto osservato nelle altre patologie reumatologiche, la rigidità fibromialgica risulta soggetta a variazioni circadiane che vedono la massima intensità coincidere con le ore mattutine. La carenza di studi e relativi dati in proposito non permette di formulare un'esatta definizione della rigidità fibromialgica, a differenza di quella osservata nell'artrite reumatoide. Per gli stessi motivi, l'esatta eziopatogenesi di questo disturbo non è stata ancora chiarita, ma non essendo responsiva ai corticosteroidi si può supporre che non coinvolga i processi infiammatori tipici delle altre patologie reumatiche.<sup>144</sup>

#### 1.4.4 Disturbi cognitivi

Circa il 75% dei pazienti fibromialgici riferisce un'alterazione della concentrazione, della memoria, dell'attenzione o una combinazione di queste. Tali disfunzioni, riunite sotto il termine "FibroFog" ad indicare un aspecifico "annebbiamento" cognitivo, sono spesso associate ad una maggiore severità degli altri sintomi fibromialgici, quali il dolore o i disturbi del sonno, e sono descritte mediante scala numerica (NRS) con punteggi di gravità maggiori non solo rispetto a soggetti sani, ma anche rispetto a soggetti affetti da altre patologie reumatiche.<sup>145, 146, 147, 148</sup>

Per quanto rilevanti dal punto di vista clinico, resta ancora da stabilire tuttavia se queste descrizioni soggettive abbiano un riscontro oggettivo che possa essere utilizzato sia nella pratica clinica che come end-point terapeutico, tenendo conto che alcuni studi evidenziano come i soggetti affetti da fibromialgia tendano a sovrastimare la gravità dei propri disturbi cognitivi.<sup>149, 150</sup> Un primo tentativo in questa direzione è stato fatto incorporando il concetto di FibroFog in molteplici aspetti cognitivi primari, più semplici da studiare singolarmente. In questo modo è stato osservato, in un confronto tra pazienti fibromialgici e gruppi controllo, un deficit nell'orientamento temporale, nell'inibizione cognitiva (intesa come la capacità di restare concentrati in presenza di elementi distraenti) e nella memoria sia a lungo termine che di lavoro. Meno chiari sono i risultati riguardanti la velocità di elaborazione cognitiva: essa sembra diminuire nella fibromialgia ma, in base ai test effettuati, non è ben definita la distinzione tra questa e la velocità di risposta psicomotoria.<sup>148, 151</sup>

Va notato infine come queste alterazioni cognitive siano associate solo parzialmente a comorbilità ansioso-depressive, possibili agenti causativi di disturbi affini. Tali fenomeni risultano quindi indipendenti per quanto soggetti ad un certo grado di overlap.<sup>137</sup>

È ancora da indagare un possibile ruolo patogenetico dei processi di sensibilizzazione centrale e periferico, soprattutto per quanto riguarda il contesto dell'attenzione e dell'inibizione cognitiva.

#### 1.4.5 Ipermobilità articolare

Fino al 40% dei soggetti di età pediatrica/adolescenziale affetti da JFM soffre anche di ipermobilità articolare. Questa condizione, su base prevalentemente genetica, autosomica dominante, consiste in un'alterazione dei tessuti connettivi e determina principalmente iperlassità e dolore poliarticolare. La forma benigna, determinata dall'assenza di malattie reumatologiche sistemiche, va differenziata da altre patologie con sintomi affini, quali la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos. Si ipotizza che la maggiore lassità determini in cronico una degenerazione delle superfici articolari e dei tessuti molli contigui causando quindi dolore, mentre secondo altri studi, in questi soggetti è un'alterazione primitiva della propriocezione a determinare, nel movimento, l'insorgenza di microtraumi a livello delle articolazioni interessate.

Va notato che una generale lassità articolare, per il resto asintomatica, costituisce un riscontro frequente nella popolazione generale, con una prevalenza che va dal 4% al 13% e che diminuisce progressivamente con l'età: questo potrebbe spiegare la diversa frequenza con cui questo sintomo è rilevato nella JFM rispetto alla FM adulta. È stato osservato come pazienti JFM con ipermobilità articolare presentino una maggiore sensibilità al dolore, con una ridotta soglia dolorifica e un maggior numero di tender point positivi, rispetto a pazienti che non presentano questa anomalia. La natura patogenetica di questa correlazione resta tuttavia da chiarire.<sup>152, 153</sup>

#### 1.4.6 Ansia e depressione

Come già mostrato precedentemente, la prevalenza di disturbi di carattere ansioso/depressivo tra i soggetti fibromialgici è elevata e francamente superiore rispetto alla popolazione generale, attestandosi intorno al 22% per il disturbo depressivo maggiore, al 10% per la distimia, al 7% per il disturbo di panico e al 12% per il disturbo fobico. I dati diventano ancora più rilevanti se si considerano l'incidenza di questi durante il corso della vita e conseguentemente il rischio relativo rispetto alla popolazione generale: si può infatti osservare come per il disturbo depressivo maggiore l'incidenza si attesti tra il 62 e il 71%, con un rischio relativo compreso tra 1,2 e 6,0, mentre i disturbi d'ansia presentano un'incidenza compresa tra il 26 e il 60% con un rischio relativo di 2,3 – 20,0.<sup>154, 155</sup> Va inoltre segnalato un certo grado di co-aggregazione familiare tra disturbo depressivo maggiore e fibromialgia.<sup>156</sup>

Una prima possibile spiegazione di questa importante correlazione è che le alterazioni dell'umore siano una conseguenza del dolore cronico e degli altri sintomi somatici riferiti da questi soggetti. L'incidenza dei disturbi psichiatrici nella fibromialgia appare tuttavia superiore anche rispetto ad altre patologie caratterizzate da dolore cronico severo (artrite reumatoide) mostrando, anche a fronte dell'effetto modulatore che il tono dell'umore e lo stress esercitano sui sintomi somatici, una via neurobiologica comune alla base di questa comorbilità.<sup>155</sup>

Più recentemente è emerso tra le varie forme di ansia patologica il ruolo del disturbo da stress post traumatico (post-traumatic stress disorder, PTSD), il quale interessa fino al 56% dei pazienti fibromialgici.<sup>157</sup> È stato evidenziato da diversi studi come in questi soggetti vi sia con aumentata

frequenza un'anamnesi personale positiva per abusi fisici o sessuali, aspetto che è riscontrato anche nel disturbo depressivo maggiore.<sup>158, 159</sup> Sembra inoltre che questo dato costituisca un fattore predittivo sia per lo sviluppo di tali disturbi che per una loro peggior prognosi.<sup>160</sup> È possibile che eventi che determinano uno stress acuto importante agiscano come trigger innescando un'alterazione dei processi neuroendocrini attraverso modificazioni delle aree cingolo-insulari sopra menzionate e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.<sup>137</sup>

#### 1.4.7 Parestesie

Alcuni studi hanno mostrato come fino all'84% dei pazienti fibromialgici lamenti parestesie, descritte generalmente come una sensazione di torpore e formicolio e riferite soprattutto a livello delle estremità (mani e piedi). Queste vengono talvolta elicitate dallo sfregamento cutaneo e possono essere accompagnate da alterazioni autonome periferiche simil-Raynaud, quali cambi di colore e temperatura locali. La prevalenza di questo sintomo nella fibromialgia risulta essere significativamente superiore non solo rispetto ai soggetti sani ma anche rispetto a soggetti affetti da altre patologie di ambito reumatologico. Va tuttavia specificato che solamente in rari casi la parestesia riferita trova un riscontro oggettivo, sia di carattere elettromiografico che di neuroimaging. È quindi importante, nella valutazione clinica, escludere la presenza di deficit neurologici al fine di razionalizzare l'uso di test diagnostici. È altresì proposto il termine "parestesie idiopatiche" per descrivere questo disturbo, allo scopo di validarne la natura funzionale e non factitia, nonché di rassicurare il paziente riguardo la sua benignità.<sup>161, 162</sup>

#### 1.4.8 Cefalea

La cefalea risulta essere un sintomo frequente, venendo riferita da più di metà dei pazienti. Tra i vari tipi di cefalea primaria, l'emigrania risulta essere la forma più frequente, egualmente distribuita tra variante con aura e senza; seguono la forma muscolo-tensiva e la forma mista, combinazione delle due precedenti. Va inoltre menzionata la forma da abuso di analgesici, visto il comune utilizzo di questi farmaci tra i soggetti fibromialgici. È stata osservata una relazione di proporzionalità tra la frequenza degli attacchi emicranici fino alla cronicizzazione e la severità dell'iperalgia e del dolore tipici della patologia. Visti la rilevante prevalenza e l'impatto sul carico complessivo della malattia, è raccomandata l'inclusione di una valutazione della cefalea nell'esame clinico del paziente, nonché l'impiego di adeguati trattamenti e profilassi, anche al fine di limitare l'automedicazione impropria con FANS.<sup>163,</sup>

<sup>164, 165</sup>

#### 1.4.9 Raynaud

Il fenomeno di Raynaud è una reazione vasomotoria a stimoli simpatici (emozione o spavento) o termici (passaggio da ambienti caldi a freddi) che interessa solitamente le estremità corporee, soprattutto le dita delle mani. In circa la metà dei casi risulta essere un fenomeno idiopatico, caso in cui viene indicato come sindrome di Raynaud e che sembra essere abbastanza diffuso nella popolazione generale. Può

però anche essere secondario a patologie autoimmuni (soprattutto la sclerodermia), ematologiche e terapia con farmaci vasoattivi. Come evidenziato precedentemente, una sintomatologia ascrivibile al fenomeno di Raynaud è spesso osservata, in associazione con le parestesie, tra i soggetti fibromialgici, con una prevalenza che sembra attestarsi intorno al 65%. La capillaroscopia, normalmente eseguita per distinguere l'eziologia idiopatica da quella secondaria, rivela nella fibromialgia l'assenza di pattern riconducibili a malattie del connettivo e mostra la natura primaria del fenomeno di Raynaud.<sup>166</sup> Alcuni studi tuttavia, mediante analisi ulteriori, hanno descritto un diverso pattern vasomotorio rispetto al disturbo idiopatico avanzando come spiegazione l'ipotesi di un'up-regolazione dei recettori  $\alpha_2$  adrenergici in un sottogruppo di pazienti fibromialgici.<sup>167</sup>

#### 1.4.10 Sindrome secca

Xeroftalmia e xerostomia sono generalmente unificati nel termine "sicca complex" (SC), un quadro clinico che si contraddistingue dalla sindrome di Sjogren per l'assenza di disordini immunitari. Il SC sembra essere piuttosto comune all'interno della popolazione generale, mostrando una prevalenza di circa il 6%, ed è un disturbo frequentemente riferito dai pazienti fibromialgici. Va inoltre notato come tra FM e sindrome di Sjogren esista un certo grado di overlap sintomatologico che include, oltre ai suddetti disturbi, la fatigue e l'iperalgia. In uno studio di Applbaum et al, attraverso analisi sierologiche su pazienti fibromialgici che presentavano i sintomi del SC, è stata descritta la positività in circa 1/3 di questi alla presenza di biomarker tipici della sindrome di Sjogren. Questo, insieme alla presenza sopra menzionata di sottogruppi di pazienti FM con positività agli ANA, permette quindi di ipotizzare che la correlazione tra le due patologie possa essere di natura fisiopatologica, e che l'autoimmunità possa quindi essere un elemento importante all'interno dei processi patologici della fibromialgia.<sup>168, 169</sup>

### 1.5 Alterazioni del sonno nella fibromialgia

I disturbi del sonno rappresentano uno dei più importanti e frequenti sintomi della sindrome fibromialgica: più del 90% dei pazienti riferisce una cattiva qualità del sonno, identificandola come uno dei disturbi più rilevanti all'interno del proprio quadro clinico.<sup>139</sup> Come evidenziato in precedenza, le alterazioni del sonno appaiono intrinsecamente correlate agli altri sintomi somatici e psichici della fibromialgia, mostrando inoltre un valore predittivo riguardo l'insorgenza e la severità di questi, oltre a presentare un comune substrato neurobiologico. Per tale motivo diverse ipotesi indicano come agente eziologico primario il sonno non ristoratore.

Le alterazioni ipniche specifiche dei pazienti sono state analizzate dai diversi studi mediante l'uso della polisonnografia (PSG), esame multiparametrico che permette di registrare durante il sonno notturno l'attività elettroencefalografica (EEG), l'attività muscolare di arti inferiori, mento, torace e addome (EMG), i movimenti oculari (EOG), il respiro (cannula nasale) e la saturazione di ossigeno (saturimetro).

In questo modo è possibile studiare la macro- e la microstruttura del sonno, così come eventi intercorrenti quali apnee o movimenti degli arti.

Fisiologicamente si distinguono due fasi principali del sonno: REM, caratterizzata da movimenti oculari rapidi, abolizione del tono muscolare e attività EEG rapida e desincronizzata denominata LAMF (Low Amplitude, Mixed Frequency), e NREM (non REM), a sua volta suddivisa in 3 stadi N1 N2 e N3. Queste due fasi si accompagnano nel tracciato EEG allo stadio W, corrispondente alla veglia e caratterizzato da attività EEG con ritmo alpha (8-13 Hz) o beta (>13 Hz) e movimenti oculari eterogenei. Per quanto riguarda la fase NREM:

- N1: corrisponde al sonno leggero e occupa generalmente meno del 5% del periodo totale di sonno (Total Sleep Time, TST). È caratterizzato da un'attività EEG con ritmo theta (4-7 Hz) e movimenti oculari lenti (Slow Eye Movements, SEM)
- N2: corrisponde al sonno intermedio e occupa circa il 40-50% del TST. L'attività EEG presenta fusi del sonno e complessi K, grafoelementi caratteristici e patognomonic di questa fase.
- N3: corrisponde al sonno profondo e occupa circa il 20% del TST. È caratterizzato da un'attività EEG con ritmo lento delta (0,5-2 Hz). Comprende gli stadi 3 e 4 della classificazione precedente a quella dell'American Academy of Sleep Medicine oggi utilizzata. È anche indicato come SWS (Slow Wave Sleep).

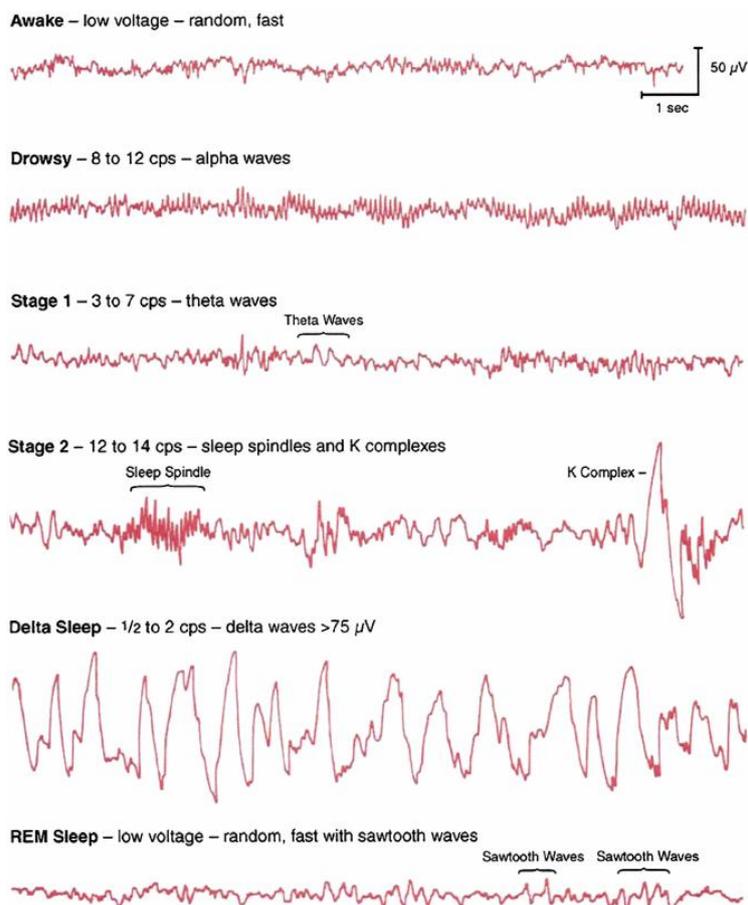


Figura 2

Il sonno fisiologico è caratterizzato da cicli di circa 90-120 minuti dati dall'alternanza tra sonno REM e NREM. Tali oscillazioni sono il risultato dell'interazione tra

- Ritmo circadiano (processo C): la propensione al sonno determinata dall'ora del giorno, massima tra le 22 e le 3 e minima tra le 17 e le 21.
- Ritmo omeostatico (processo S): la propensione al sonno determinata dalla durata della veglia precedente, correlata al numero e all'ampiezza delle onde lente delta della fase N3
- Ritmo ultradiano: determina l'alternanza REM-NREM in base al rapporto di reciproca inibizione tra un circuito neuronale REM-on a origine troncoencefalica e un circuito neuronale REM-off a origine talamica.

La combinazione di questi fattori è determinante nel definire la macrostruttura del sonno, rappresentata mediante l'ipnogramma. Tipicamente, nella prima parte della notte, in soggetti sani, gli stadi N1, N2 e N3 si susseguono in quest'ordine, rappresentando il passaggio da un iniziale sonno leggero ad un successivo sonno profondo. A seguire, dopo circa 70-100 minuti, interviene il primo episodio di sonno REM, generalmente di breve durata e talvolta preceduto da una transizione da N3 a N2. Questo ciclo NREM-REM si ripete circa 4-6 volte nel corso della notte a seconda del TST, ma si modifica progressivamente attraverso una riduzione graduale fino alla scomparsa della componente N3 (sonno profondo) e un aumento graduale della durata degli episodi di sonno REM. La profondità del sonno decade con un andamento esponenziale, e questo permette di consumare la maggior parte del fabbisogno di sonno nelle prime ore.<sup>170, 171</sup>

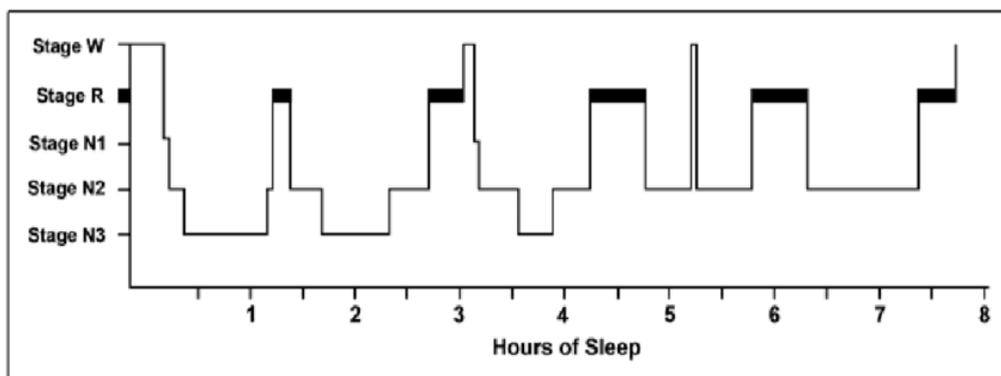


Figura 3

Nello studio polisonnografico vengono descritti molteplici parametri, tra cui:

- SPT (Sleep Period Time): il tempo compreso tra l'addormentamento e il risveglio mattutino
- TST (Total Sleep Time): il tempo compreso all'interno del SPT effettivamente trascorso in fase N1, N2, N3 o REM, escludendo quindi il tempo di veglia derivante da eventuali risvegli notturni
- WASO (Wake After Sleep Onset): il tempo di veglia dopo l'addormentamento, corrisponde alla differenza tra SPT e TST nonché alla somma dei risvegli notturni

- TIB (Time In Bed): il tempo trascorso a letto
- SE (Sleep Efficiency): corrisponde al rapporto tra TST e TIB.
- SOL (Sleep Onset Latency): il tempo necessario per addormentarsi
- N1 Latency: latenza della prima fase N1
- N2 Latency: latenza della prima fase N2
- N3 Latency: latenza della prima fase N3
- REM Latency: latenza della prima fase REM
- 1 NREM % TST: percentuale del TST trascorsa in fase N1
- 2 NREM % TST: percentuale del TST trascorsa in fase N2
- 3 NREM % TST: percentuale del TST trascorsa in fase N3
- REM % TST: percentuale del TST trascorsa in fase REM
  
- Numero di arousal: bruschi cambiamenti dell'attività EEG in sonno che passa dal ritmo di fondo a frequenze >4 Hz, esclusi i fusi del sonno, della durata di 3-15 secondi. Perché siano considerati tali devono essere preceduti da almeno 10 secondi di sonno stabile.
- Numero di awakenings (risvegli): arousal di durata superiore ai 15 secondi
- AI (Arousal Index): numero di arousal / ora di sonno
- Tot LM (Leg Movement): movimenti degli arti inferiori di durata compresa 0,5 e 10 secondi e di ampiezza minima all'EMG di 8  $\mu$ V
- PLM (Periodic Leg Movement): serie di almeno 4 LM distanziati tra loro da un periodo compreso tra 5 e 90 secondi
- PLMI (PLM Index): numero di PLM / ora di sonno
- Apnee: definite come caduta del segnale di più del 90% rispetto al basale e di >10 secondi, registrato mediante un sensore nasale termico o di flusso. Sono classificate in ostruttive (apnea associata a normale o aumentato sforzo inspiratorio, misurato attraverso fascia toracica e addominale), centrali (apnea associata a sforzo inspiratorio assente) e miste (apnea associata ad assenza di sforzo inspiratorio in un primo momento e ad una ripresa dello sforzo inspiratorio in un secondo momento)
- Ipopnee: definite come caduta del segnale di più del 30% rispetto al basale e >10 secondi, registrato mediante un sensore nasale termico o di flusso. Deve inoltre essere presente una desaturazione dell'ossigeno >4% rispetto al basale o del 3% rispetto al basale ma associata ad un arousal
- AHI (Apnea / Hypopnea Index): numero apnee – ipopnee / ora di sonno

Le alterazioni polisonnografiche macrostrutturali nei pazienti fibromialgici evidenziate dai diversi studi indicano in generale un alleggerimento complessivo del sonno e una maggiore tendenza allo stato di veglia, suggerendo una possibile attivazione eccessiva dei circuiti neuronali preposti all'arousal.

Nello specifico, le alterazioni riscontrate includono un aumento di 1 NREM % TST e una diminuzione di 2 NREM % TST e 3 NREM % TST: viene quindi speso più tempo in sonno leggero a scapito di quello profondo.<sup>172</sup> Si può osservare inoltre un aumento della latenza di addormentamento (SOL): questo dato si traduce in un aumentato tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO), in un ridotto tempo totale di sonno (TST) e conseguentemente in una minore efficienza del sonno (SE).

Tali riscontri rispecchiano la teoria eziopatogenetica del sonno non ristoratore formulata da Moldofsky et al e attribuita ad un'iperattivazione dei circuiti di arousal durante il sonno. Al di là di queste alterazioni, comunque, si può notare come la ciclicità NREM-REM sia conservata rispetto ai soggetti sani.

In alcuni casi, ad ogni modo, i dati dei diversi lavori risultano discordanti e alcuni di questi indicano parametri polisonnografici sovrapponibili a quelli di soggetti sani.<sup>173</sup>

A livello microstrutturale, come già evidenziato precedentemente, i dati più rilevanti riguardano una generale instabilità del sonno e, analogamente a quanto visto per la macrostruttura, una maggiore tendenza allo stato di veglia, che a questo livello si manifesta come pattern intrusivo durante il sonno a onde lente (SWS), con il fenomeno dell'alpha-delta sleep (ADS).

Una maggiore incidenza di arousal ed awakening è stata osservata più volte nei pazienti fibromialgici e comporta una frammentazione del sonno, determinando un impatto sui sintomi maggiore rispetto alla sua deprivazione sia generica che fase-specifica.<sup>172, 174</sup>

Un'altra condizione che può causare frammentazione del sonno, costituendone secondo certi autori un marker, è il già menzionato Cyclic Alternating Pattern (CAP). Esso costituisce la manifestazione elettroencefalografica dell'oscillazione del livello di arousal durante la fase NREM e si compone di una fase A (maggiore arousal, distinto dal ritmo di fondo) e di una fase B (minore arousal, ritorno all'attività di fondo). La presenza di un CAP accentuato, come nel caso della fibromialgia, riflette un'instabilità dei livelli di vigilanza e una difficoltà nel mantenere costante la macrostruttura del sonno.<sup>127</sup>

Allo stesso tempo la riduzione di frequenza e ampiezza dei fusi del sonno individuata da Landis et al. implica un'alterazione nella loro funzione di gating nella trasmissione ai centri superiori di stimoli interni ed esterni. Questi possono quindi determinare una perturbazione del ritmo basale corticale contribuendo alla frammentazione della macrostruttura.<sup>134</sup>

L'intrusione del ritmo alpha all'interno del sonno a onde lente (SWS), sopra menzionata, è un reperto che può essere talvolta apprezzato visivamente come onde rapide di piccola ampiezza che si sovrappongono a quelle lente e ampie, caratteristiche del ritmo delta. Per poter caratterizzare meglio e soprattutto per quantificare questo fenomeno è tuttavia necessario l'utilizzo di strumenti di analisi spettrale.

L'analisi spettrale è una metodica matematica che permette di scomporre una funzione complessa dotata di periodicità, esprimendola come somma di funzioni o componenti sinusoidali semplici descritte in base alla loro frequenza. In questo caso la funzione periodica complessa è costituita dal segnale EEG, mentre le frequenze delle componenti sinusoidali che formano il segnale sono classificate in base ai range dei ritmi EEG tipici (delta 0,5-4 Hz, theta 4-8 Hz, Alpha 8-13 Hz, Beta >13 Hz). La "potenza" di ciascuna frequenza/componente sarà quindi determinata da quanto questa contribuisce a definire il segnale finale. Attraverso l'analisi spettrale del tracciato EEG in sonno è dunque possibile osservare la

potenza assoluta e relativa (valore percentuale rispetto alla somma delle componenti) delle varie frequenze all'interno di un determinato periodo. Il periodo considerato è variabile in base al tipo di studio che si vuole effettuare ed è possibile perciò analizzare il tracciato ad intervalli di 30-60 secondi per un esame più dinamico. In alternativa, per un'analisi complessiva, è possibile considerare l'intera durata di una fase oppure il tracciato nella sua totalità.

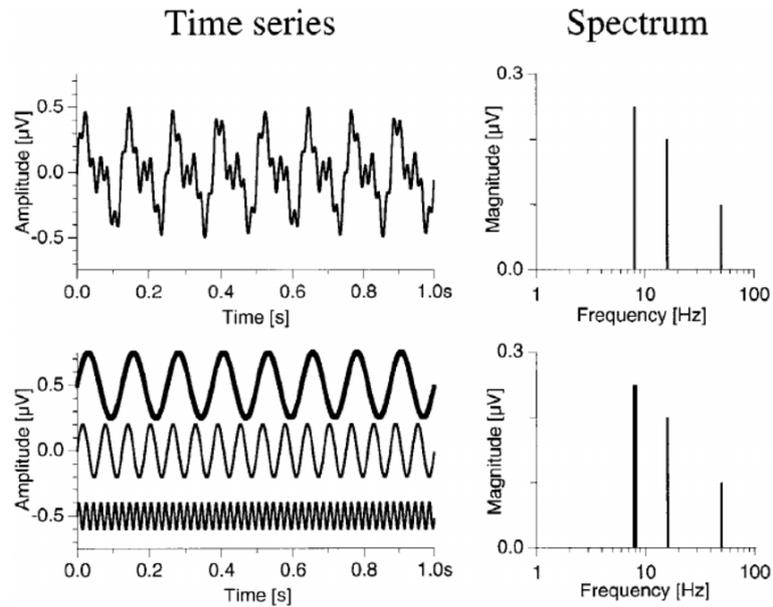


Figura 4

## Alpha-Delta Sleep

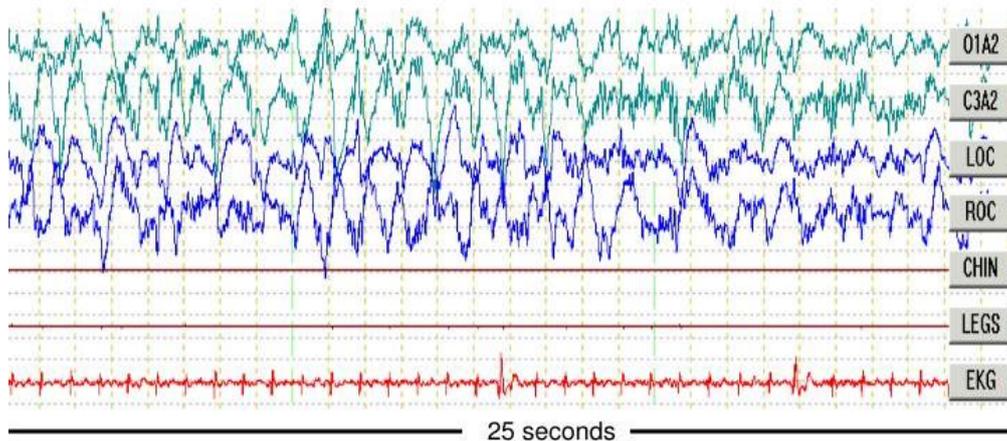


Figura 5

Come evidenziato precedentemente, il fenomeno dell'ADS è riscontrabile con una considerevole frequenza nel pool di soggetti fibromialgici. Esso si può presentare con un pattern a bassa attività, tonico

o fasico, con quest'ultimo maggiormente correlato al resto dei sintomi lamentati dai pazienti (essenzialmente la sensazione soggettiva di sonno non ristoratore e il dolore diffuso). Uno studio di Branco et al. ha inoltre evidenziato come l'intrusione alpha si concentri principalmente nella prima metà della notte, ossia quella maggiormente occupata in condizioni fisiologiche dal sonno profondo.<sup>175</sup> Anche a livello microstrutturale sembra quindi osservarsi nella fibromialgia una disfunzione neurobiologica che ostacola il raggiungimento e il mantenimento del sonno a onde lente, andando a compromettere la sua funzione ristoratrice e di riparazione muscolare. Va ad ogni modo ricordato che l'ADS non è una caratteristica esclusiva della fibromialgia, essendo riscontrabile in altre patologie, così come in soggetti sani.

Per quanto riguarda l'età pediatrica/adolescenziale, gli studi sui disturbi del sonno sono andati ad analizzare principalmente parametri soggettivi. Le analisi comprendenti dati oggettivi sono estremamente limitate ed evidenziano alterazioni macrostrutturali affini a quelle osservate nell'adulto (diminuito TST, aumentata SOL, diminuita SE, aumentata WASO). In aggiunta, è stata descritta una rilevante attività motoria durante il sonno di questi soggetti, con un indice PLM elevato rispetto a controlli sani.<sup>176</sup> A livello microstrutturale anche in questa popolazione è possibile rilevare la presenza del pattern ADS, con una correlazione tra questo e la severità del quadro clinico, in particolare per quanto riguarda il dolore e l'insonnia.

Una caratteristica degna di nota è, infine, la significativa aggregazione familiare della patologia osservata in uno studio di Roizenblatt et al: oltre il 70% delle madri dei pazienti adolescenti risulta affetto da FM, con disturbi del sonno e riscontri polisonnografici ancora più marcati che nei figli. Questo dato va a sottolineare ulteriormente la rilevanza delle componenti genetiche/ereditaria nei meccanismi di determinazione della malattia.<sup>177</sup>

## **1.6 Overlap con altre patologie**

### **1.6.1 Sindrome da fatica cronica**

Similmente alla fibromialgia, la sindrome da fatica cronica (CFS, Chronic Fatigue Syndrome) è una patologia ad eziologia sconosciuta, più frequente nel sesso femminile e caratterizzata da astenia, dolore muscolare e sonno non ristoratore. Alcuni autori hanno proposto di unire le due patologie in un'unica entità nosologica, malgrado siano state riscontrate alcune differenze patogenetiche.

Attualmente FM e CSF sono considerate due disturbi distinti, che rispondono a criteri diagnostici differenti; ulteriori studi saranno necessari per poter meglio definire il rapporto tra le due e ottimizzare l'approccio terapeutico sia specifico che combinato, nei casi di overlap.<sup>178, 179</sup>

### **1.6.2 IBS e altre COPC**

La sindrome del colon irritabile (IBS) e la fibromialgia condividono, come già descritto, la dicitura di COPC. Esse presentano caratteristiche comuni quali la disregolazione del sistema nocicettivo che comporta uno stato cronico di iperalgesia, una maggiore prevalenza nel sesso femminile e alcuni aspetti

clinici comprendenti la fatigue, i disturbi del sonno e la suscettibilità agli stati ansioso-depressivi.<sup>180</sup> Il livello di sovrapposizione tra le due condizioni è notevole: fino al 70% dei pazienti con fibromialgia riferisce sintomi riconducibili all'IBS, mentre una correlazione inversa è rilevabile nel 60% dei casi.<sup>181</sup>  
<sup>182</sup> Dal punto di vista terapeutico, inoltre, è stata descritta l'efficacia della dieta povera di FODMAP (Fermentable Oligo-Di-Mono-Saccharides and Polyols), uno dei principali presidi del trattamento dell'IBS, nel ridurre i sintomi della fibromialgia.<sup>183</sup>

È pertanto raccomandata all'interno della valutazione clinica un'indagine dei sintomi gastrointestinali, insieme ad un'eventuale impostazione terapeutica per questi. Una linea di management del paziente che consideri la globalità dei suoi sintomi è comunque raccomandabile per approfondire eventuali overlap con altre condizioni di dolore cronico (COPC), data la loro rilevante prevalenza tra i soggetti fibromialgici.

### 1.6.3 Malattie reumatologiche e autoimmuni

Fino al 15-30% dei soggetti affetti da alcune tra le più comuni patologie reumatologiche autoimmuni (artrite reumatoide, lupus, sclerosi sistemica, Behcet, spondiloartrite sieronegativa) presenta una comorbidità con la fibromialgia, denominata in questo caso "fibromialgia secondaria". Per spiegare questo valore di prevalenza, molto superiore rispetto a quello della popolazione generale, è stata proposta un'ipotesi patogenetica in cui il dolore e lo stress della patologia autoimmune di base agiscono da trigger per la sintomatologia fibromialgica. Va inoltre specificato che il dolore, in queste malattie, è inizialmente di tipo infiammatorio e localizzato nell'organo bersaglio, mentre in un secondo momento può cronicizzare, diventando di origine centrale e generando un meccanismo patologico di iperalgesia. A questo possono conseguire disturbi del sonno e depressione, andando a definire un complesso sintomatologico simil-fibromialgico che può confondere sia il processo diagnostico che il monitoraggio dell'attività di malattia. Non è raro, infatti, che questi disturbi vengano descritti semplicemente come casi di intensità più severa della patologia di base, ignorando questa comorbidità. Nella gestione clinica è quindi importante distinguere i due quadri, al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche e limitare l'uso dei corticosteroidi.<sup>184</sup>

### 1.6.4 Sovrappeso e obesità

Un primo nesso tra FM e obesità è fornito dai dati epidemiologici: fino al 50% dei pazienti fibromialgici presenta infatti obesità e a questi si somma una percentuale del 30% circa di soggetti in sovrappeso. Nel complesso il BMI medio nella FM risulta essere superiore rispetto a quello della popolazione generale, attestandosi intorno a 30 (soglia dell'obesità).

Dal punto di vista clinico è stata descritta tra i soggetti obesi la frequente presenza di dolore diffuso, disturbi del sonno e iperalgesia; a livello biochimico, inoltre, sono stati evidenziati aumentati livelli sierici di proteine pro-infiammatorie quali IL-6 e PCR e alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra il valore di BMI e la severità dei sintomi nei soggetti

fibromialgici, in particolare per quanto riguarda il dolore, i disturbi del sonno e in generale la riduzione della qualità di vita. Va anche sottolineato che la presenza di obesità comporta un corredo sintomatologico aggiuntivo, comprendente una ridotta mobilità, limitazioni funzionali e un più frequente utilizzo di farmaci, oltre alle tipiche complicanze sistemiche di ambito metabolico.<sup>185, 186, 187</sup>

In ultimo, un lavoro di Pappolla et al ha evidenziato come una gran parte dei pazienti fibromialgici presentino una concentrazione di emoglobina glicata, biomarker dell'insulino-resistenza, sensibilmente superiore rispetto a quella della popolazione generale. Un sottogruppo di questi pazienti, quando sottoposti a terapia ipoglicemizzante con metformina hanno riferito un notevole miglioramento del dolore diffuso. A fronte di questi dati il legame tra fibromialgia e il dismetabolismo appare sicuramente rilevante, aprendo nuovi scenari nell'impostazione terapeutica della patologia.<sup>188</sup>

## 1.7 Diagnosi

La fibromialgia è un'entità nosologica di recente definizione. Per lungo tempo inclusa nell'aspecifico gruppo dei "reumatismi", ha trovato una prima identificazione col termine "fibrosite", introdotto da Gowers nel 1904 e mantenuto fino al 1976. I primi criteri diagnostici per l'adulto corrispondono ad uno studio clinico di Yunus e Masi del 1981, in cui vengono validati i sintomi noti e i tender points, come già evidenziato cardine della diagnosi per diversi anni. Gli stessi autori, nel 1985, hanno proposto criteri analoghi per la fibromialgia giovanile; pur non essendo stati approvati a livello internazionale, essi sono comunque utilizzati ancora oggi nella pratica clinica pediatrica.<sup>189</sup>

Criteri Di Yunus e Masi per popolazione adulta e pediatrica:<sup>190</sup>

### Criteri maggiori

- Dolore diffuso da almeno 3 mesi
- Positività di almeno 5/18 tender points
- Negatività dei test laboratoristici
- Esclusione di altre malattie

### Criteri minori

- Fatigue
- IBS
- Cefalea
- Sonno non ristoratore
- Ansia
- Torpore cognitivo
- Sensazione soggettiva di gonfiore dei tessuti molli
- Modulazione dei sintomi in base ad ansia o stress
- Modulazione dei sintomi in base a fenomeni meteorologici
- Modulazione dei sintomi in base all'attività fisica

Nel 1990 l'American College of Rheumatology (ACR) ha pubblicato dei criteri classificativi, largamente usati anche a scopo diagnostico, che hanno permesso un'omogeneizzazione delle diagnosi, uniformando di conseguenza le popolazioni degli studi e facilitando il lavoro di ricerca.

Criteri ACR 1990: <sup>140</sup>

- Presenza di dolore diffuso da almeno 3 mesi
- Positività di almeno 11/18 tender points
- La presenza di un altro disturbo clinico non esclude la diagnosi

Un aspetto spesso criticato di questi criteri è l'inclusione dei tender points: la loro valutazione risulta infatti una procedura operatore-dipendente soggetta ad un'eccessiva variabilità interindividuale. Va inoltre sottolineato che in questi criteri non sono considerati sintomi quali la fatigue, i disturbi del sonno e le varie comorbidità, malgrado siano lamentati dalla maggioranza dei pazienti e risultino una componente centrale del quadro clinico dei pazienti. <sup>191</sup>

Nel 2010 l'ACR ha pubblicato nuovi criteri, rivisti nel 2011 da Wolfe et al, introducendo due nuovi item diagnostici: il WPI (Widespread Pain Index) e il SS (Symptom Severity) scale. Il WPI va a sostituire la valutazione dei tender points e consiste nella conta, tra 19 diverse regioni corporee, delle aree in cui il paziente riferisce dolore o rigidità nei 7 giorni precedenti all'indagine. Ciascuna area positiva corrisponde a 1 punto nell'indice, il cui range è quindi compreso tra 0 e 19.

**Widespread Pain Index (WPI)**  
(1 point per check box; score range: 1-19)

Please check the boxes below for each area in which you have had pain or tenderness **during the past 7 days.**

<input type="checkbox"/> Shoulder girdle, left	<input type="checkbox"/> Lower leg left
<input type="checkbox"/> Shoulder girdle, right	<input type="checkbox"/> Lower leg right
<input type="checkbox"/> Upper arm, left	<input type="checkbox"/> Jaw left
<input type="checkbox"/> Upper arm, right	<input type="checkbox"/> Jaw right
<input type="checkbox"/> Lower arm, left	<input type="checkbox"/> Chest
<input type="checkbox"/> Lower arm, right	<input type="checkbox"/> Abdomen
<input type="checkbox"/> Hip (buttock) left	<input type="checkbox"/> Neck
<input type="checkbox"/> Hip (buttock) right	<input type="checkbox"/> Upper back
<input type="checkbox"/> Upper leg left	<input type="checkbox"/> Lower back
<input type="checkbox"/> Upper leg right	<input type="checkbox"/> None of these areas

WPI score: \_\_\_\_\_

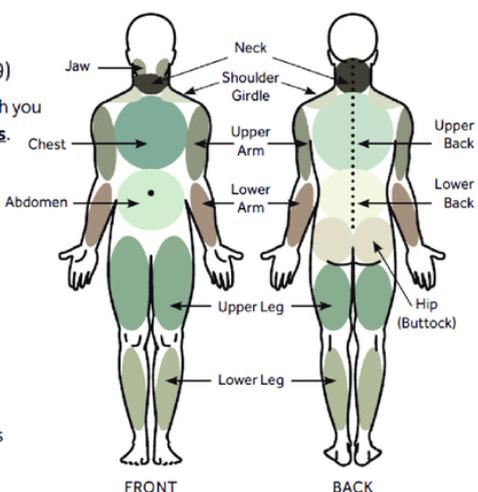


Figura 6<sup>6</sup>

Il SS è dato da 4 distinti punteggi di severità dei sintomi sommati tra loro. Nella compilazione, il paziente indica all'interno di un range da 0 a 3 punti (0 assente, 1 lieve, 2 moderata, 3 severa) l'importanza riferita ai 7 giorni precedenti di fatigue, sonno non ristoratore e disturbi cognitivi, mentre il clinico indica, sempre

con un range da 0 a 3 punti, la rilevanza di sintomi somatici aggiuntivi. Questi ultimi comprendono: dolore muscolare, IBS, fatigue/stanchezza, disfunzioni cognitive, debolezza muscolare, cefalea, dolore/crampi addominali, intorpidimento/formicolio, insonnia, depressione, stipsi, dolore epigastrico, nausea, nervosismo, dolore toracico, visione offuscata, febbre, diarrea, xerostomia, prurito, dispnea, fenomeno di Raynaud, orticaria/angioedema, acufene, vomito, piroso, ulcere orali, disgeusia/ageusia, convulsioni, xeroftalmia, respiro sibilante, ipoessia, rash, fotosensibilità, ipoacusia, ecchimosi, alopecia, pollachiuria, disuria e spasmi vescicali.<sup>192</sup>

Nella modifica proposta da Wolfe et al nel 2011 il punteggio dei sintomi somatici viene sostituito da un item con range 0-3 punti, in cui ciascun punto si riferisce la presenza/assenza di cefalea, dolori addominali ai quadranti inferiori e sintomi depressivi nei 6 mesi precedenti. L'indice complessivo del SS è quindi compreso tra 0 e 12 punti.<sup>193</sup>

Secondo i criteri ACR 2010 la diagnosi di FM è definita per  $WPI \geq 7$  e  $SS \geq 5$  o per  $WPI 3-6$  e  $SS \geq 9$ .

Questo nuovo assetto diagnostico enfatizza maggiormente l'aspetto globale della patologia, includendo anche sintomi di natura non dolorifica e fornendo mezzi per una valutazione longitudinale delle varie problematiche del paziente nel tempo. Il criterio che impone lo scarto di diagnosi alternative, tuttavia, pone alcune limitazioni pratiche, in quanto comporta l'esclusione di pazienti affetti da patologie di carattere infiammatorio o comunque caratterizzate da dolore cronico; questo implica la mancata identificazione di quadri di FM secondaria, peraltro frequenti in questi soggetti.<sup>194</sup>

Un'ulteriore revisione dei criteri ACR è stata sviluppata nel 2016 ad opera di Wolfe et al.

I nuovi criteri proposti includono:

- $WPI \geq 7$  e  $SS \geq 5$  oppure  $WPI 4-6$  e  $SS \geq 9$
- Dolore generalizzato in almeno 4 di 5 aree somatiche (superiore destra, superiore sinistra, inferiore destra, inferiore sinistra, assiale)
- Sintomi presenti con intensità costante per almeno 3 mesi
- Diagnosi di fibromialgia valida a prescindere dalla presenza di altre diagnosi e non escludente la presenza di altre patologie clinicamente rilevanti

Secondo gli autori le sopra descritte modifiche permettono un valido utilizzo in sede di diagnosi clinica, pur mantenendo grande utilità nella classificazione e nella ricerca.<sup>195</sup>

Sempre nel 2016 un lavoro di Ting et al. ha verificato la validità dei criteri ACR 2010 quando applicati nel processo diagnostico della JFM, paragonandoli ai risultati ottenuti mediante criteri di Yunus e Masi del 1985 (gli unici di uso comune nella popolazione pediatrica). I dati ottenuti hanno mostrato, per i criteri ACR 2010, una sensibilità dell'89,4% e una specificità dell'87,5%, e ne hanno indicato la validità nell'identificazione della JFM. Alcune modifiche suggerite dagli autori includono l'estensione del periodo

considerato nell'indagine del WPI a 3 mesi e la riduzione della lista di sintomi somatici indagati dal SS, insieme alla forte raccomandazione di eseguire, di pari passo ai questionari, un accurato esame obiettivo.<sup>5</sup>

Altri strumenti utili nella gestione clinica del paziente sono il PSD (PolySymptomatic Distress) scale e il FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire). Essi permettono una valutazione complessiva della sintomatologia e risultano particolarmente efficaci per seguire l'andamento della malattia nel tempo. Il PSD si compone molto semplicemente dei punteggi di WPI (0-19) e SS (0-12) sommati tra loro, e risulta pertanto avere un range di 0-31 punti con cui viene misurato il distress sintomatologico globale.<sup>196, 197</sup> Il FIQ, pubblicato per la prima volta nel 1991 e successivamente rivisto nel 1997 e nel 2009, comprende 21 item che coprono le limitazioni funzionali (9 item), l'impatto globale (2 item) e i sintomi (10 item).<sup>198</sup>

La diagnosi di fibromialgia rimane comunque clinica, ed è spesso soggetta a notevole ritardo rispetto all'esordio dei sintomi, dato l'ampio ventaglio di diagnosi differenziale. Tutto questo è ancora più accentuato nella JFM, a causa di un minor numero di studi e della mancata validazione internazionale dei criteri diagnostici.

### **1.8 Diagnosi differenziale ed esami diagnostici**

La diagnosi di fibromialgia risulta spesso difficile a causa della scarsa specificità dei sintomi. È dunque importante, nella valutazione clinica, approfondire le caratteristiche dei sintomi principali e indagare eventuali sintomi addizionali, anche se apparentemente non correlati (possibili comorbidità caratteristiche della patologia). L'esame obiettivo neurologico e muscoloscheletrico risulta in genere negativo in soggetti privi di comorbidità.

Gli esami laboratoristici non contribuiscono all'iter diagnostico, risultando in genere negativi nella FM, ma possono essere utili nell'esclusione di altre condizioni che rientrano nella diagnosi differenziale; in particolare, essi andrebbero limitati all'analisi di emocromo, elettroliti, indici di funzionalità epatica e renale, TSH, indici di flogosi (PCR e VES), CPK e, talvolta, autoanticorpi. Gli esami radiologici, analogamente, dovrebbero essere utilizzati con moderazione e solo qualora sussista il dubbio circa la presenza di infiammazione articolare o patologia neurologica.

La diagnosi differenziale comprende:

- Patologie infiammatorie: polimialgia reumatica, artrite reumatoide, spondiloartrite sieronegativa, lupus, sindrome di Sjogren.
- Patologie infettive: epatite C, infezione da HIV, mononucleosi, infezione da parvovirus B19, malattia di Lyme.
- Patologie non infiammatorie: discopatia degenerativa, artrosi, sindrome dolorosa miofasciale, borsite, tendinite, sindrome da fatica cronica, altri disturbi funzionali (COPC).

- Patologie endocrino-metaboliche: ipo-/ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipocortisolismo, carenze vitaminiche o elettrolitiche.
- Patologie neuropsichiatriche: sclerosi multipla, dolore neuropatico, depressione, disturbo da stress post-traumatico, disturbi d'ansia, disturbo somatoforme, disturbi del sonno.
- Patologie ematologiche: anemia, altre discrasie ematiche.
- Effetti collaterali di farmaci: statine, inibitori dell'aromatasi.<sup>199, 200</sup>

## 1.9 Terapia

A fronte della complessità eziopatogenetica e dell'aspetto sistemico e variegato della patologia, è opinione comune che il trattamento della FM debba essere multidimensionale, comprendendo l'educazione del paziente, un approccio farmacologico, una terapia cognitivo-comportamentale e una terapia fisica. Esso va adattato alle caratteristiche del quadro clinico specifico del paziente e deve coinvolgere diverse figure professionali tra cui reumatologi, neurologi, fisiatristi, terapisti della riabilitazione e psicologi. Gli studi a riguardo, ad oggi, sono limitati e manca ancora un accordo unanime sulla scelta di un gold standard terapeutico.

### 1.9.1 Educazione del paziente

Il primo step nell'educazione del paziente consiste nella comunicazione della diagnosi. Secondo alcuni studi l'identificazione diagnostica del disturbo si traduce spesso in una rassicurazione del paziente, che vede escludere cause organiche di maggior gravità dal quadro di diagnosi differenziale. L'illustrazione della base patogenetica e dei sintomi permette inoltre di stabilire un primo contatto con il paziente, nell'ottica di avviare un'alleanza terapeutica e ottimizzare i risultati degli altri presidi.<sup>137</sup>

### 1.9.2 Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico della FM comprende farmaci analgesici, antidepressivi, antiepilettici e miorilassanti. Va precisato che la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato solo Pregabalin, Duloxetina e Milnacipram (non approvati invece dall'EMA, European Medicines Agency) nel trattamento dell'adulto, mentre nessun farmaco è stato approvato per la JFM. La terapia si basa quindi in gran parte sull'utilizzo empirico di farmaci off-label, mirati alla gestione dei sintomi specifici.

Le linee guida EULAR (EUropean League Against Rheumatism) del 2017<sup>201</sup> hanno valutato, mediante un'ampia metanalisi, l'efficacia dei farmaci oggetto dei vari studi e spesso utilizzati nella pratica clinica:

- **Amitriptilina:** è un antidepressivo della classe dei triciclici. La sua azione è principalmente indirizzata all'inibizione del reuptake di serotonina e noradrenalina, ma include anche un effetto antagonista sui recettori  $\alpha_1$ , H1 e M1, oltre che bloccante dei canali del sodio, del calcio e del potassio. Agendo a livello neurotrasmettitoriale, questo farmaco va a modulare le vie di trasmissione dolorifica; per questo il suo utilizzo off label è molto frequente negli stati di dolore

cronico sia di natura neuropatica che funzionale. Gli studi riguardanti il suo utilizzo nella FM hanno evidenziato un'efficacia del 30% sul dolore, un moderato effetto sul sonno e un lieve effetto sulla fatigue. Le linee guida forniscono una raccomandazione debole per questo farmaco, prescrivendone l'utilizzo a bassi dosaggi.<sup>201, 202</sup>

- **Pregabalin:** è un antiepilettico-anticonvulsivante che agisce da inibitore di canali calcio voltaggio-dipendenti mediante legame con la subunità  $\alpha 2\delta$ . Questo comporta una diminuzione dell'attività di neurotrasmettitori quali glutammato, noradrenalina e sostanza P. A fronte della sua azione neuromodulatoria questo farmaco è stato approvato in Europa per il trattamento del dolore neuropatico e del disturbo d'ansia generalizzato. Gli studi riguardanti l'utilizzo del Pregabalin nella terapia della FM hanno evidenziato una riduzione del dolore del 30%, mentre sembrano esserci scarsi effetti sul sonno e sulla fatigue. Le linee forniscono per questo farmaco una raccomandazione debole.<sup>201, 203, 204</sup>
- **Gabapentin:** è un antiepilettico-anticonvulsivante analogo, sia per struttura che per meccanismo di azione, al Pregabalin. È utilizzato in modalità off label nel dolore neuropatico, nell'emicrania, nella sindrome delle gambe senza riposo e nel disturbo d'ansia generalizzato. Per quanto concerne il trattamento della FM, dato il numero insufficiente di studi riguardo alla sua applicazione clinica, esso è approvato solo in ambito di ricerca.<sup>201, 205</sup>
- **Ciclobenzaprina:** è un miorilassante ad azione centrale strutturalmente correlato ai triciclici. Il suo meccanismo di azione non è stato ancora totalmente chiarito; è possibile che questo farmaco agisca a livello del locus coeruleus con effetto inibitorio, determinando una conseguente diminuzione dell'attività dei motoneuroni  $\alpha$  e  $\gamma$ . In aggiunta, è stata osservata un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT 2A, 2B e 2C. Il principale impiego della ciclobenzaprina è costituito dalla terapia degli spasmi muscolari non dovuti a paralisi cerebrale. Riguardo il suo utilizzo nella FM, un'efficacia significativa è riscontrabile solo per quanto riguarda i disturbi del sonno e non è comunque molto superiore rispetto a quella del placebo. L'EULAR fornisce per questo farmaco una raccomandazione debole.<sup>201, 206, 207</sup>
- **Duloxetina:** è un antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI). Trova indicazione anche nel trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico e del disturbo d'ansia generalizzato. Nella FM questo farmaco sembra essere efficace sul dolore a dosi di 60 mg/die, ma sono stati osservati solo scarsi effetti su disturbi del sonno e limitazione funzionale. È fornita una raccomandazione di grado debole.<sup>201, 208</sup>
- **Milnacipran:** è un antidepressivo appartenente, come la duloxetina, alla classe degli SNRI. Analizzandone l'utilizzo nella FM è stata osservata un'efficacia del 30% sul dolore, ma scarsi effetti su fatigue, limitazione funzionale e nessun effetto sui disturbi del sonno. Anche in questo caso la raccomandazione fornita dall'EULAR è di grado debole.<sup>201, 209</sup>
- **Tramadol:** è un antidolorifico agonista debole del recettore oppioide  $\mu$ , ma agisce anche con un parziale effetto di inibizione del reuptake di noradrenalina e serotonina (SNRI). Oltre al trattamento di dolori acuti e cronici, le sue indicazioni includono il trattamento di nevralgie e cefalea. In ragione della sua parziale azione a livello neurotrasmettitoriale è stato inoltre suggerito

un suo possibile utilizzo nella terapia dei disturbi ansioso-depressivi. In base agli studi effettuati nell'ambito della FM, sembra avere una buona efficacia sul dolore. La forza della raccomandazione EULAR è debole.<sup>201, 210</sup>

Alcuni farmaci, studiati in base al possibile effetto sui meccanismi patogenetici della FM, hanno invece trovato un riscontro negativo:

- **Inibitori delle monoamino ossidasi:** costituiscono la prima classe di antidepressivi introdotta, oggi parzialmente abbandonata per via degli importanti effetti collaterali e delle frequenti interazioni. Per quanto alcuni studi abbiano proposto un possibile ruolo dei MAO inibitori nella modulazione della nocicezione, ad oggi essi non hanno indicazione per il trattamento degli stati dolorosi. Nell'ambito del loro uso nella FM è stato osservato un moderato effetto sul dolore, ma sono state documentate interazioni gravi e potenzialmente fatali. Sono per questo debolmente sconsigliati.<sup>201, 211, 212, 213</sup>
- **FANS:** comunemente utilizzati nel trattamento di forme di dolore lievi e moderate, sono frequentemente assunti dai pazienti fibromialgici. Alcuni studi su pazienti FM hanno tuttavia mostrato outcome simili a quelli del controllo con placebo, e sono pertanto debolmente sconsigliati dalle linee guida. È possibile che la loro scarsa efficacia sia da attribuire alla loro azione limitatamente periferica, che non coinvolge i meccanismi centrali di trasmissione dolorifica.<sup>201, 214</sup>
- **SSRI:** sono tra i più comuni antidepressivi e agiscono inibendo il reuptake della serotonina. Una recente review ha osservato, nel trattamento della FM, un'efficacia non superiore a quella del placebo. È possibile che questo sia dovuto ad una maggiore rilevanza del reuptake noradrenergico rispetto a quello serotoninergico nel determinare la sintomatologia fibromialgica, ipotesi avvalorata dall'efficacia dei triciclici e degli SNRI. Va comunque specificato che gli SSRI costituiscono comunque una valida opzione terapeutica per i disturbi dell'umore che possono sovrapporsi alla sindrome fibromialgica. Le linee EULAR indicano questi farmaci come debolmente sconsigliati.<sup>201, 215, 216</sup>
- **Sodio oxibato:** è un depressore del SNC. Il suo meccanismo di azione risulta ad oggi non chiarito completamente: sembra che esso agisca su due siti, il recettore specifico GHRH, poco caratterizzato, e, a dosi più elevate, il recettore del GABA. La sua azione modulatoria sui circuiti talamici responsabili del mantenimento del sonno ha fatto ipotizzare un suo possibile utilizzo nel trattamento dell'insonnia. Riguardo l'uso del sodio oxibato nella terapia della FM è stata osservata una scarsa efficacia sul dolore, sui disturbi del sonno e sulla fatigue. A causa della breve emivita e di possibili effetti collaterali anche gravi, il farmaco è fortemente sconsigliato.<sup>201, 215, 217</sup>
- **Oppioidi forti:** il loro utilizzo è frequente in varie forme di dolore severo. L'uso di oppioidi nella terapia di FM è stato associato a effetti indesiderati tra cui malattia mentale, abuso e comportamenti suicidari, oltre al peggioramento di alcuni sintomi quali fatigue, disturbi cognitivi

e dell'umore. A causa della scarsa efficacia e dell'alto rischio di effetti collaterali e dipendenza questa classe di farmaci è fortemente sconsigliata. Nonostante queste indicazioni, tuttavia, fino all'11% dei pazienti FM assume una terapia oppiacea cronica, non includente il tramadolo.<sup>201, 214, 215, 218</sup>

- **Corticosteroidi:** sono ampiamente utilizzati in ambito reumatologico per il trattamento del dolore infiammatorio, per questo sono stati tra i primi farmaci considerati per la terapia della FM. È stato tuttavia effettuato solo uno studio in proposito che non ha evidenziato alcuna efficacia. Per la mancanza di evidenza scientifica e l'alto rischio di effetti collaterali, le linee EULAR sconsigliano fortemente questa classe di farmaci.<sup>201, 214, 215, 219</sup>
- **Naltrexone:** è un antagonista dei recettori  $\mu$ . L'utilizzo a basse dosi nella terapia della FM sembra causare un blocco momentaneo dei recettori, provocando un rebound nella concentrazione di endorfine con una conseguente azione analgesica a livello centrale. In base a studi preliminari esso sembra generare una riduzione della sintomatologia dolorosa, un miglioramento dell'impatto percepito di malattia e un innalzamento del tono dell'umore, con effetti collaterali rari e limitati. L'evidenza raccolta al momento è molto circoscritta e serviranno quindi ulteriori studi per stabilire una possibile indicazione nel trattamento della FM.<sup>201, 214, 220</sup>
- **Capsaicina:** è un alcaloide agonista dei recettori vanilloidi TRPV1, coinvolti, come descritto precedentemente, nei meccanismi di nocicezione periferica. È stato evidenziato come questa sostanza, dopo un'iniziale attivazione dei recettori, generi in un secondo momento una desensibilizzazione di questi, provocando uno stato di analgesia. Gli studi riguardo una sua possibile applicazione nella terapia della FM risultano ad oggi estremamente limitati; l'EULAR pertanto sconsiglia debolmente questo farmaco.<sup>201, 221, 222</sup>
- **Lidocaina:** è un anestetico locale, la cui azione determina il blocco dei canali del sodio della membrana cellulare neuronale. Con somministrazione per via endovenosa essa determina una desensibilizzazione a livello spinale, riducendo fenomeni quali la disestesia, l'allodinia e l'iperalgisia. Gli studi relativi al suo utilizzo nella FM sono limitati ed eterogenei, e restituiscono risultati modesti sul dolore.<sup>201, 215, 223</sup>

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica/adolescenziale gli studi sono al momento molto limitati.<sup>214</sup>

Uno studio di Arnold et al. ha valutato l'efficacia della monoterapia con milnacipram in una popolazione di adolescenti fibromialgici. I risultati mostrano una preliminare evidenza di efficacia sui sintomi, con un profilo di sicurezza e tollerabilità paragonabile a quello della popolazione adulta. Gli effetti collaterali di più frequente riscontro sono stati nausea, vomito, cefalea e vertigini.<sup>224</sup> Un altro studio dello stesso autore riguardante il trattamento con pregabalin della JFM ha evidenziato importanti miglioramenti di outcome secondari quali la valutazione globale e la misura dell'impatto di dolore, disturbi del sonno e malattia complessiva. Va tuttavia segnalato che i miglioramenti osservati nello score del dolore, endpoint primario dello studio, non sono risultati significativi rispetto al controllo con placebo.<sup>225</sup> Risultati simili sono stati osservati in uno studio sul trattamento con duloxetina: mentre l'outcome primario legato al dolore non è andato incontro a miglioramenti significativi rispetto al

placebo, endpoint secondari riguardanti principalmente l'impatto della malattia hanno mostrato risultati incoraggianti.<sup>226</sup>

Analogamente a quanto osservato nell'adulto, l'utilizzo di FANS, oppioidi forti, corticosteroidi e SSRI è sconsigliato nel trattamento della JFM. La mancata risposta ai salicilati e ad altri farmaci antinfiammatori costituisce addirittura un elemento caratteristico che può facilitare l'iter diagnostico.<sup>214</sup> Per quanto riguarda l'uso di SSRI è stata osservata, in un piccolo studio su 10 pazienti, un'aumentata sensibilità agli effetti collaterali della fluoxetina nella popolazione pediatrica. Un ulteriore elemento a cui prestare attenzione è dato inoltre dall'aumentata tendenza suicidaria negli adolescenti in terapia con SSRI. I farmaci antidepressivi mantengono comunque un ruolo importante nel trattamento della FM/JFM, dato l'alto tasso di comorbidità con disturbi di carattere ansioso/depressivo; è raccomandabile tuttavia accompagnare l'uso di questi farmaci ad un follow up clinico e psichiatrico.<sup>214, 227</sup>

### 1.9.3 Terapia cognitivo-comportamentale

La terapia cognitivo-comportamentale (Cognitive–Behavioral Therapy, CBT) è un trattamento psicologico spesso utilizzato in ambito psichiatrico per la sua efficacia nei disturbi d'ansia e dell'umore. Essa trova un'applicazione nella FM principalmente attraverso l'educazione del paziente a meccanismi di coping del dolore, oltre che attraverso la gestione delle comorbidità psichiatriche sopra nominate. Le linee guida EULAR raccomandano, seppur con un grado di forza debole, questa terapia nei pazienti adulti, avendo osservato una rilevante efficacia nel ridurre il dolore e la limitazione funzionale anche a lungo termine.<sup>201</sup>

Nella JFM la CBT, insieme ad altre terapie psicologiche, è la modalità di trattamento che gode della maggior evidenza scientifica. I pazienti vengono istruiti sui meccanismi del dolore, l'identificazione dei pensieri negativi correlati al dolore e la gestione di adeguate strategie comportamentali atte a garantire un buon funzionamento in presenza di sintomatologia debilitante. Processi analoghi possono essere attuati anche per quanto riguarda la componente affettiva, andando quindi ad agire sui disturbi ansioso-depressivi che si accompagnano spesso alla patologia. Va evidenziata infine l'assenza di effetti collaterali o eventi avversi legati a questo tipo di trattamento, che si presenta quindi come sicuro ed efficace.<sup>214</sup>

### 1.9.4 Terapia fisica

L'attività fisica regolare costituisce uno dei principali presidi terapeutici nella FM, nonché l'unico per cui le linee guide EULAR forniscono una raccomandazione di grado forte.<sup>201</sup> Alcuni studi hanno infatti mostrato come l'allenamento aerobico e di forza muscolare presentino grande efficacia nel migliorare il dolore, le alterazioni depressive dell'umore, i disturbi del sonno e, attraverso un aumento della fitness cardiorespiratoria, la faticabilità; questi effetti comportano di conseguenza un minore impatto della malattia sulla qualità di vita e sulla capacità funzionale. L'esatto meccanismo con cui l'esercizio aerobico esplica i suoi effetti terapeutici non è stato del tutto chiarito. Al di là delle ben note reazioni metaboliche e cardiovascolari, l'attività fisica sembra stimolare il rilascio ipotalamico di diversi

neurotrasmettitori e di endorfine, producendo un effetto analgesizzante e migliorando la qualità del sonno; Bote et al. hanno inoltre descritto un effetto immunitario ed endocrino, con una diminuzione delle citochine pro-infiammatorie e dei livelli sierici di noradrenalina.<sup>201, 214, 215, 228</sup> Le modalità di applicazione e il tipo di attività fisica (aerobica, di rafforzamento, di flessibilità, misti) restano ad oggi oggetto di discussione. Appare necessario adottare programmi di allenamento individuali in base al quadro clinico e soprattutto alla capacità funzionale del paziente.

Analoghe considerazioni possono essere fatte riguardo la gestione della JFM. Seppur in presenza di un minor numero di studi, anche nella popolazione giovanile è stata infatti evidenziata una riduzione globale dell'attività fisica, mentre analisi sulla biomeccanica di questi soggetti hanno descritto un deficit funzionale riguardante la marcia, la postura, l'equilibrio e il movimento. Sono pertanto consigliate, sia per adulti che per adolescenti e bambini, 2-3 sessioni di esercizio cardiovascolare a settimana, con importanti evidenze di beneficio.<sup>229</sup>

#### 1.9.5 Altre terapie

Interventi complementari di modifica della dieta sono spesso intrapresi dai pazienti su consiglio di genitori (nel caso di pazienti JFM) o parenti, in assenza di consulto medico.<sup>214, 215</sup> Due particolari target di questi programmi di automedicazione, l'ipovitaminosi D e la presenza di glutine nella dieta, sono stati analizzati da recenti studi. Una metanalisi ha effettivamente riscontrato una correlazione tra ipovitaminosi D e la presenza di dolore cronico diffuso, sebbene la natura causale di questa associazione rimanga al momento ignota; secondo studi non controllati la somministrazione di vitamina D in pazienti FM determinerebbe un miglioramento dei sintomi muscoloscheletrici, dei livelli di depressione e della qualità di vita. La validità di questi dati rimane ad ogni modo discussa e questo approccio terapeutico non raccomandato.<sup>214, 230, 231</sup>

Anche per via della grande prevalenza delle due malattie all'interno della popolazione generale, il tasso di overlap tra celiachia e FM è molto elevato. La letteratura prodotta ad oggi, estremamente limitata, non ha descritto tuttavia alcun beneficio clinico derivante dall'adozione di una dieta priva di glutine in pazienti fibromialgici. Data la frequente difficoltà a mantenere questo tipo di alimentazione e le possibili conseguenze negative sulla qualità di vita, la dieta priva di glutine non è raccomandata; la sua adozione rimane a libera scelta del paziente.<sup>214</sup>

Va infine evidenziata, nelle popolazioni di pazienti di ogni età, l'importanza di una corretta igiene del sonno. Tra le principali raccomandazioni in proposito sono inclusi: l'eliminazione della caffeina soprattutto nelle ore pomeridiane e serali, il mantenimento di orari di sonno fissi anche durante il weekend, l'esercizio fisico diurno lontano dalle ore serali e la creazione di un ambiente favorevole all'addormentamento, buio, privo di stimoli luminosi o acustici, con particolare attenzione ad evitare televisione, radio, telefoni o semplicemente il controllo ripetuto dell'orologio.<sup>214</sup>

Hoffart et al., in uno studio su un gruppo di soggetti affetti da JFM, ha rilevato come un programma di riabilitazione interdisciplinare permetta un miglioramento di insonnia, qualità percepita del sonno e

stanchezza diurna. I dati ottenuti sono di natura puramente soggettiva e non trovano riscontro nei risultati dell'actigrafia. È possibile ad ogni modo che questa valutazione abbia comunque validità nel predire outcome favorevoli della patologia.<sup>232</sup>

L'evidenza prodotta ad oggi indica l'approccio multidisciplinare, comprendente aspetti farmacologici, cognitivo-comportamentali e di esercizio fisico, come la migliore opzione di trattamento sia per la FM adulta che per la forma giovanile. Ulteriori studi saranno necessari in futuro per determinare l'efficacia a lungo termine di questi programmi terapeutici, soprattutto per quanto riguarda la popolazione pediatrica/adolescenziale: sebbene i risultati immediati del trattamento siano evidenti, infatti, più dell'80% dei pazienti con JFM continua a presentare sintomi nell'età adulta, e il 50% circa arriva a soddisfare i criteri diagnostici ACR.<sup>214, 215</sup>

# Disegno dello studio

## 2.1 Obiettivi dello studio

La correlazione tra alterazioni del sonno e dolore è stata descritta ampiamente, sia dal punto di vista degli aspetti macrostrutturali (deprivazione totale, deprivazione fase-selettiva) che di quelli microstrutturali (fenomeno alpha-delta sleep, riduzione di frequenza e ampiezza dei fusi del sonno, instabilità dimostrata dal CAP). Nell'ambito della sindrome fibromialgica queste osservazioni hanno trovato riscontro in diversi studi effettuati sulla popolazione adulta, intersecandosi con disturbi cognitivi e dell'umore e andando a costituire un continuum psico-neuro-somatico in cui i rapporti causali tra i diversi sintomi appaiono spesso bidirezionali. Gli studi in questo ambito risultano tuttavia estremamente limitati per quanto riguarda la popolazione pediatrico-adolescenziale, prevalentemente a causa delle maggiori difficoltà di identificazione diagnostica. L'incidenza della malattia in questa fascia di età risulta sottostimata e l'assenza di criteri diagnostici riconosciuti a livello internazionale limita la selezione delle popolazioni oggetto di studio e la loro comparazione.

L'obiettivo di questo studio consiste nel valutare le caratteristiche del sonno di una popolazione di soggetti adolescenti affetti da fibromialgia giovanile, rapportandoli al quadro clinico ed ai dati relativi all'ambito reumatologico e neuropsichiatrico.

## 2.2 Soggetti dello studio

I soggetti di questo studio sono 22 pazienti con diagnosi di fibromialgia giovanile posta mediante i criteri diagnostici ACR 2010/2011 e che sono presi in cura presso l'Unità di Reumatologia dell'Istituto Giannina Gaslini. L'età di esordio della patologia in questo gruppo è compresa tra gli 8 e i 17 anni, mentre l'età al momento dell'arruolamento è compresa tra i 12 e i 19 anni. Nessuno dei pazienti presenta patologie mediche che potrebbero spiegare altrimenti il quadro sintomatologico; l'esame obiettivo neurologico e gli indici infiammatori sono negativi in tutti i pazienti dello studio.

Per il confronto di alcuni parametri polisonnografici è stato selezionato un gruppo controllo fornito dall'I.R.C.C.S. Associazione Maria SS. ONLUS di Troina (EN), costituito da 27 soggetti sani di età compresa tra i 13 ed i 18 anni (età media  $15,4 \pm 1,2$  di deviazione standard).

## 2.3 Materiali e metodi

I partecipanti allo studio vengono sottoposti ad una valutazione sia di ambito reumatologico che neuropsichiatrico, nella quale vengono acquisiti i dati anamnestici personali e familiari. Vengono inoltre somministrati questionari di autovalutazione dei sintomi e dell'impatto generale della malattia sulla qualità di vita. Per quanto riguarda i disturbi del sonno, viene effettuata un'indagine anamnestica dedicata, mentre due questionari approfondiscono gli aspetti relativi all'insonnia e alla sonnolenza diurna; i parametri oggettivi, infine, sono rilevati mediante polisonnografia e successivamente analizzati con programmi di elaborazione informatici.

### 2.3.1 Valutazione reumatologica

Nel contesto della valutazione reumatologica viene dapprima raccolta l'anamnesi: sono presi in esame i sintomi lamentati dal paziente, il loro impatto sulla vita quotidiana del paziente, la presenza di familiarità per fibromialgia o altre patologie reumatologiche, la presenza di comorbidità, le terapie in atto e la loro efficacia sulla sintomatologia.

Successivamente all'esecuzione dell'esame obiettivo è verificata la positività dei criteri diagnostici, unitamente ad una valutazione dei tender points (TP), dell'indice di diffusione del dolore (WPI) e della scala di severità dei sintomi (SS). Gli score di WPI e SS, contemplati all'interno dei criteri diagnostici ACR 2010, sono importanti strumenti di monitoraggio del paziente, permettendo una valutazione globale e sintetica del suo quadro sintomatologico. Nella compilazione del WPI il paziente, con riferimento alla settimana precedente, indica quali e quante aree, tra le 19 considerate dal test, sono state sede di dolore. Per ogni area positiva viene assegnato un punto, con un range di 0-19.

Nel SS, sempre in riferimento alla settimana precedente, il paziente indica in una scala Likert con range 0-3 punti la severità di fatigue, sonno non ristoratore e disfunzioni cognitive. Successivamente, in base al numero di sintomi presentati dal paziente tra quelli di una lista di 40 elementi, vengono aggiunti 0 (0 sintomi), 1 (1-10 sintomi), 2 (11-24 sintomi) o 3 (25 o più sintomi) punti. Il punteggio totale varia quindi tra 0 e 12 punti.

In ultimo, al fine di quantificare in dettaglio alcuni sintomi, sono utilizzate delle scale di valutazione numerica (NRS, Numerical Rating Scale): queste sono costituite da una linea su cui è indicato un intervallo compreso tra 0 e 10 e suddiviso in intervalli di 0,5. Ai due estremi, corrispondenti a "nessun sintomo" (0 punti) e "intensità massima del sintomo" (10 punti) sono inoltre posizionate delle espressioni facciali esplicative, al fine di rendere facilmente fruibile la scala anche da parte di soggetti di età pediatrica. Il valore indicato dal paziente andrà quindi a costituire una stima soggettiva della severità del sintomo in questione, tenendo conto che score inferiori a 5 indicano un'intensità lieve, mentre score  $\geq 5$  sono indici di un'intensità moderata/severa.

Nell'ambito della valutazione reumatologica vengono valutati in particolare il dolore, l'affaticamento diurno, la stanchezza al risveglio, la rigidità, la cefalea e l'impatto della malattia sulla qualità di vita.

### 2.3.2 Valutazione neuropsichiatrica

La valutazione di ambito neuropsichiatrico è data inizialmente dalla raccolta dei relativi dati anamnestici: vengono indagati in particolare la familiarità per disturbi neurologici e psichiatrici, la presenza di sintomi ansioso-depressivi, la presenza di cefalea e le sue caratteristiche cliniche.

Per quanto riguarda i disturbi psicopatologici sono stati utilizzati il MASC (Multidimensional Anxiety Scale for Children) e il CDI (Children's Depression Inventory), due questionari self-report utili per quantificare in modo standard i sintomi psichici dei soggetti. La somministrazione di questi questionari in occasione dei controlli periodici del paziente permette di ottenere vari score: il confronto fra questi dà la

possibilità di monitorare l'andamento nel tempo dei sintomi ansioso-depressivi, fornendo quindi un valido strumento di follow up.

Il MASC è uno strumento che permette la valutazione dei sintomi correlati all'ansia nei soggetti di età compresa tra gli 8 e i 19 anni. Il questionario è di tipo self-report ed è costituito da 39 item che restituiscono due indici maggiori (Anxiety Disorders Index e Inconsistency Index) e una scala di valutazione complessiva (Total Anxiety Scale). Gli item sono inoltre raggruppati in 4 coefficienti maggiori che includono varie sotto-scale:

- Sintomi fisici: suddivisi in sintomi da tensione/irrequietezza e sintomi somatici
- Evitamento del danno: suddiviso in perfezionismo e coping ansioso
- Ansia sociale: suddivisa in paura dell'umiliazione e paura della performance

Ogni item del questionario utilizza una scala Likert con un range da 0 (totale disaccordo con l'affermazione dell'item) a 3 punti (il paziente si rispecchia fortemente nell'affermazione). Le affermazioni utilizzate sono formulate affermativamente (ad esempio: "mi sento teso o preoccupato") al fine di minimizzare la variabilità delle risposte. Nel complesso, uno score totale uguale o superiore a 60 è classificabile come patologico, mentre la fascia tra i 55 e i 59 punti costituisce il limite alto della media.

L'affidabilità interna di questo questionario sembra attestarsi tra il 70 e il 93%, mentre il tasso di coerenza con l'effettivo stato psichico del paziente risulta essere, secondo uno studio di March et al, di circa l'87%.<sup>233, 234</sup>

Il CDI, adattato a partire dal Beck Depression Inventory del 1961 e introdotto da Kovacs nel 1981, è un questionario self-report che permette di valutare la gravità dei sintomi depressivi in età pediatrica e adolescenziale.<sup>234</sup> Esso è costituito da 27 item e indaga in particolare 5 ambiti della sintomatologia:

- Umore depresso
- Problemi interpersonali
- Inconcludenza
- Anedonia
- Bassa autostima

Nel questionario vengono utilizzati frasi affermative riferite al vissuto del paziente nelle 2 settimane precedenti (ad esempio: "ho molti amici" – "ho alcuni amici ma vorrei averne di più" – "Non ho nessun amico"). Il paziente indica la frase in cui si rispecchia maggiormente e la risposta ad ogni item viene collegata ad un punteggio da 0 a 2, con una proporzionalità rispetto alla gravità dei sintomi depressivi. Uno score complessivo superiore o uguale a 19 è classificabile come patologico, indicando una sintomatologia depressiva degna di particolare attenzione e di strategie terapeutiche mirate.

Per quanto riguarda i disturbi del sonno, sono primariamente indagate le abitudini quotidiane del soggetto (ora di addormentamento, ora di risveglio, eventuali nap pomeridiani e variabilità inter-giornaliera di questi) e le misure di igiene del sonno eventualmente adottate. Vengono quindi valutati possibili disturbi riferiti dal paziente: insonnia e relativa tipologia, frequenti risvegli notturni, alterazioni respiratorie, movimenti anomali/parestesie degli arti inferiori e parasonnie. La raccolta anamnestica relativa ai disturbi del sonno comprende inoltre la somministrazione dei questionari SCI (Sleep Condition Indicator) ed ESS (Epworth Sleepiness Scale).

Lo SCI è un breve questionario self-report utile per misurare i disturbi del sonno in accordo con i criteri DSM-5 per l'insonnia. Esso, attraverso 8 item, valuta l'entità del disturbo, la sua durata e l'impatto di questo sulla vita quotidiana del paziente. Ogni item utilizza una scala di Likert con un punteggio da 0 a 4 punti, con proporzionalità rispetto alla qualità del sonno. Il range tra 0 e 2 punti di ogni item riflette i criteri soglia per il disturbo d'insonnia secondo il DSM 5. Il punteggio totale varia tra 0 e 32 punti, ma può essere trasformato facilmente in un più intuitivo range 0-10 per una maggiore fruibilità. Valori totali inferiori o uguali a 16 sono considerati patologici e permettono di identificare il disturbo da insonnia.

Diversi studi hanno dimostrato la validità dello SCI, evidenziando in particolare una forte coerenza interna (>86%) e risultati compatibili con quelli di altri indici di qualità del sonno, quali il Pittsburgh Sleep Quality Index e l'Insomnia Severity Index. È stata inoltre analizzata la validità di una forma ridotta del questionario mediante l'utilizzo di 2 soli item (numero di notti a settimana in cui si manifesta il disturbo e l'entità dell'impatto sulla qualità di vita): i risultati sembrano correlare fortemente (90%) con quelli dello SCI completo, suggerendo la possibilità di un'ulteriore semplificazione di questo formato.<sup>235, 236,</sup>

237

L'ESS è un breve questionario self-report sviluppato nel 1990 con lo scopo di valutare la sonnolenza diurna dei pazienti. Esso si compone di 8 item, i quali indagano la probabilità del soggetto di addormentarsi in diverse situazioni sociali; ogni item utilizza una scala di Likert con un range da 0 a 3 punti e una proporzionalità rispetto alla propensione al sonno.<sup>238</sup>

Il punteggio totale va quindi da 0 a 24 punti e valori superiori ai 10 sono da considerarsi patologici secondo lo schema che segue:

- 0-5: fascia bassa della sonnolenza diurna fisiologica
- 6-10: fascia alta della sonnolenza diurna fisiologica
- 11-12 eccesso lieve di sonnolenza diurna
- 13-15 eccesso moderato di sonnolenza diurna
- 16-24: eccesso severo di sonnolenza diurna

L'ESS presenta una coerenza interna compresa tra il 73 e il 90%; diversi studi hanno inoltre evidenziato la sua validità mostrando la concordanza dei suoi risultati con quelli di valutazioni cliniche, neuroradiologiche, e polisonnografiche.<sup>238, 239, 240, 241</sup>

L'ESS-CHAD (Children and Adolescents) costituisce un modulo ESS adattato all'ambito pediatrico e adolescenziale. Esso presenta piccole modifiche introdotte allo scopo di rendere le domande più comprensibili e presentare scenari più familiari alla popolazione giovanile: viene eliminato il riferimento all'alcol, l'ambito scolastico viene specificato come luogo pubblico e l'item riguardante la guida dell'automobile è stato sostituito da uno riguardante l'addormentamento durante il pranzo.

Lo scoring del questionario standard e quello per l'età giovanile sono identici, così come il cut-off di normalità corrispondente a 10 punti.

Anche per quanto riguarda l'ESS-CHAD sono state valutate coerenza interna ed esterna, mostrando come esso sia un test valido e affidabile.<sup>238</sup>

La valutazione neuropsichiatrica viene infine integrata con l'esame obiettivo neurologico, tipicamente negativo in questa popolazione di pazienti.

### 2.3.3 Polisonnografia

I soggetti sono sottoposti ad una valutazione polisonnografica notturna della durata di 10 ore, registrata presso il loro domicilio.

Nell'ambito della visita ambulatoriale, successivamente alla raccolta dell'anamnesi e all'esame obiettivo, i pazienti sono indirizzati al laboratorio di registrazione EEG del reparto di Neuropsichiatria Infantile. Qui vengono posizionati gli elettrodi necessari alla registrazione polisonnografica e vengono fornite le istruzioni necessarie ad una buona conduzione dell'esame, in primis la prescrizione ad evitare eventuali sonnellini pomeridiani. Viene inoltre consegnato al paziente un diario del sonno in cui annotare gli orari di eventi significativi della notte (orario di spegnimento delle luci prima dell'addormentamento, orario stimato di addormentamento, orario di eventuali risvegli notturni prolungati e del risveglio mattutino).

In base al ritmo sonno-veglia abituale riferito dal paziente, il dispositivo (Embletta MPR PG) viene regolato in modo tale da rilevare interamente, durante le 10 ore di registrazione, le ore di sonno ed il periodo immediatamente precedente; in questo modo è possibile identificare eventuali latenze patologiche di addormentamento.

Vengono analizzati i seguenti parametri attraverso i relativi montaggi:

- EEG: il montaggio degli elettrodi prevede il posizionamento in F3, F4, C3, C4, O1 e O2, con elettrodi di riferimento collocati nelle regioni mastoidee controlaterali M1 e M2 (indicati successivamente come T1 e T2), secondo i criteri dell'American Academy of Sleep Medicine.
- EOG (elettro-oculografia): l'elettrodo E2 è collocato superiormente al canto oculare esterno destro, mentre l'elettrodo E1 è collocato inferiormente al canto oculare esterno sinistro. L'elettrodo di riferimento corrisponde alla sopra citata posizione M2 (regione mastoidea destra).
- EMG (elettromiografia): si considerano vari gruppi muscolari con diversa finalità. A livello mentoniero (muscoli miloioidei) vengono posizionati gli elettrodi ChinZ (mediano, 1

cm sopra il margine inferiore della mandibola), Chin2 (2 cm a destra della linea mediana, 2 cm sotto il margine inferiore mandibolare) e Chin 1 (2 cm a sinistra della linea mediana, 2 cm sotto il margine inferiore mandibolare), allo scopo di rilevare attività e tono muscolare.

Coppie di elettrodi posizionate a livello dei muscoli tibiali anteriori permettono di rilevare movimenti patologici degli arti inferiori.

Una fascia toracica permette la registrazione EMG di diaframma e muscoli intercostali, contribuendo alla rilevazione dei movimenti toraco-addominali.

- Pletismografia: attraverso una banda piezoelettrica a induttanza sono registrati i movimenti respiratori.
- EKG (elettrocardiogramma): viene utilizzata per la registrazione una sola derivazione tra gli elettrodi ECG1 ed ECG2 posizionati in sede precordiale.
- Flusso respiratorio: viene registrato mediante trasduttore di pressione nasale.
- Saturazione di O<sub>2</sub>: è utilizzato un pulsiossimetro posizionato su un dito della mano.
- Posizione corporea: viene rilevata attraverso un accelerometro presente all'interno del dispositivo (indossato dal paziente)

Il mattino seguente il paziente ritorna presso l'ambulatorio per riconsegnare il dispositivo ed il diario del sonno compilato. Al soggetto viene quindi chiesto di esprimere un giudizio soggettivo riguardo alcuni aspetti della notte di sonno analizzata, in particolare:

- Il tempo necessario ad addormentarsi dopo lo spegnimento delle luci (SOLs, Sleep Onset Latency – subjective)
- La durata totale soggettiva del sonno (sTST, subjective Total Sleep Time)
- Il numero di risvegli
- Eventuali disturbi o sintomi avvertiti durante la notte

I dati polisonnografici sono quindi trasferiti dal dispositivo al PC in modo tale da avviare l'analisi degli stessi mediante software dedicato REMLogic. Il tracciato è sottoposto a scoring delle fasi del sonno utilizzando periodi di 30 secondi, in accordo con i criteri dell'American Academy of Sleep Medicine.<sup>242</sup> Sono inoltre contrassegnati gli eventuali eventi patologici presenti, quali apnee/ipopnee, movimenti periodici degli arti inferiori (PLM) e risvegli. Viene quindi redatto un referto polisonnografico che mette in evidenza i seguenti parametri:

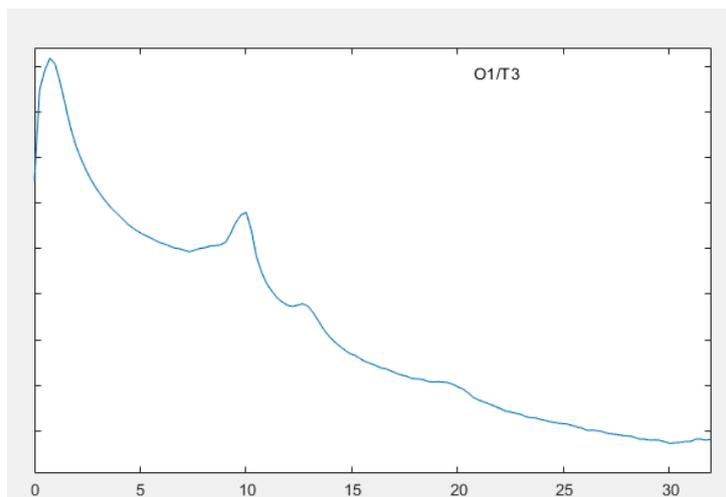
- Periodo totale di sonno (SPT)
- Tempo totale di sonno (TST)
- Latenza di addormentamento (SOL)
- Tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO)
- Efficienza del sonno (SE)

- Latenza del sonno N1 (N1 Latency)
- Latenza del sonno N2 (N2 Latency)
- Latenza del sonno N3 (N3 Latency)
- Latenza del sonno REM (REM latency)
- % di TST spesa in fase N1 (1NREM % TST)
- % di TST spesa in fase N2 (2NREM % TST)
- % di TST spesa in fase N3 (3NREM % TST)
- % di TST spesa in fase REM (REM % TST)
- Numero di arousal
- Numero di risvegli
- Indice di arousal (AI)
- Indice di PLM (PLMI)
- Indice di LM (LMI), movimenti non periodici degli arti inferiori
- Indice di apnee/ipopnee (AHI)

Sulla base dei dati ottenuti è possibile inoltre calcolare il Misperception Index, parametro introdotto da Manconi et al. che permette di valutare l'impairment tra il grado di insonnia percepito dal soggetto e quello misurato tramite la registrazione polisonnografica, identificando quindi eventuali quadri di insonnia paradossa. La formula che restituisce questo valore è data da  $(TST-sTST)/TST$ .<sup>243</sup>

Per eseguire l'analisi spettrale del tracciato, i dati EEG sono trasferiti su software MatLab; si procede quindi alla rimozione degli artefatti e alla selezione dei periodi precedentemente contrassegnati come fase N3 (delta sleep). Le epoche selezionate di tutte le derivazioni EEG sono sottoposte ad analisi spettrale mediante Fast Fourier Transform. Nello specifico, il programma esegue un'elaborazione minuto per minuto dei periodi N3 privati degli artefatti, considerando la distribuzione delle bande di frequenza 0,50 - 2 Hz (Delta SWS), 2,10 - 4 Hz (Delta), 4,10 - 8 Hz (Theta), 8,10 - 12 Hz (Alpha), 12,10 - 16 Hz (Sigma), 16,10 - 24 (Beta).

Viene eseguito il calcolo della media generale (General Mean) dei dati di ogni minuto analizzato. In questo modo è possibile ottenere, per ogni derivazione EEG, un grafico unitario che descrive la distribuzione continua della potenza spettrale secondo le suddette frequenze nell'intero periodo sottoposto ad elaborazione. Data la predominanza delle frequenze lente all'interno del sonno N3, la visualizzazione del grafico in scala logaritmica permette di apprezzare meglio la presenza di componenti spettrali rapide, per esempio nel fenomeno dell'alpha-delta sleep.



*Figura 7*

I dati minuto per minuto sono successivamente esportati sotto forma di valori numerici, corrispondenti alla potenza spettrale assoluta delle varie bande di frequenza.

Viene quindi calcolato, per ognuno di questi, il corrispondente valore relativo della banda di frequenza alpha (8-12 Hz) rapportato alla potenza della banda SWS (delta, 0,5–2 Hz), secondo la formula Potenza banda alpha / Potenza banda delta. In questo modo viene eliminato il possibile effetto confondente dato dalla presenza diffusa di frequenze rapide, altrimenti incluse in un calcolo che consideri la potenza relativa rispetto a quella totale. I dati ottenuti sono al contempo normalizzati ed è quindi reso possibile il confronto sia tra periodi che tra soggetti diversi. Viene infine calcolata la media dei valori relativi (Alpha/ Delta) minuto per minuto di ciascuna derivazione bipolare utilizzata.

#### 2.3.4 Metodologia statistica

Le diverse variabili relative ai soggetti dello studio sono espresse attraverso esplicitazione dei singoli valori, calcolo della media e della deviazione standard, distribuzione di frequenza secondo range di valori. Per effettuare il calcolo di correlazione delle variabili sono stati utilizzati il test t di Student e l'indice di correlazione di Pearson. La significatività dei risultati è stata valutata mediante calcolo del p-value con test a due code, considerando come termini validi valori < 0,05. L'analisi statistica è stata svolta mediante software R (R Project for Statistical Computing), versione 4.0.1 per Windows.

#### 2.3.5 Analisi caso – controllo

I soggetti del gruppo controllo sono stati sottoposti a studio polisonnografico con modalità analoghe a quanto già descritto per la popolazione dei pazienti oggetto di studio.

Per quanto riguarda la macrostruttura del sonno sono stati considerati i parametri già descritti nello studio polisonnografico dei pazienti JFM. Nello specifico sono stati valutati, per entrambi i gruppi:

- SPT
- TST
- SE
- SOL
- WASO
- N1 min
- N2 min
- N3 min
- REM min
- N1%SPT
- N2%SPT
- N3%SPT
- REM%SPT
- N1%TST
- N2%TST
- N3%TST
- REM%TST

L'elaborazione dei dati polisonnografici è stata svolta mediante apposito programma HypnoLab. I dati dei due campioni di soggetti sono stati espressi attraverso il valore mediano, minimo e massimo, mentre il confronto tra questi è stato effettuato mediante test U di Mann-Whitney e calcolo del p-value, considerata la soglia di significatività di 0,05. L'analisi statistica è stata condotta mediante software SPSS.

# Risultati

## 3.1 Analisi del campione

Il campione dello studio è costituito da 22 pazienti affetti da JFM, di cui 17 (77,3%) di sesso femminile e 5 (22,7%) di sesso maschile. Al momento della valutazione i soggetti hanno un'età compresa tra i 12 e i 19 anni, con una media di  $15,1 \pm 2,5$  (deviazione standard). L'età media in cui la malattia è esordita è  $12,4 \pm 2,5$  anni; va notato come in 5 pazienti (22,7%) i sintomi siano comparsi già in età prepuberale.

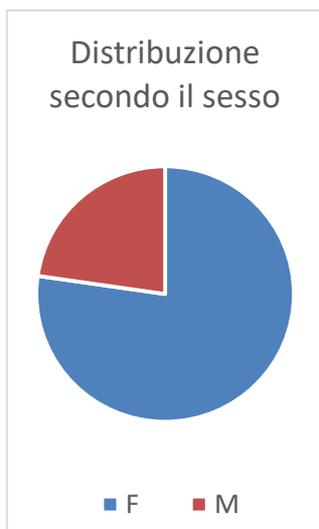


Figura 8

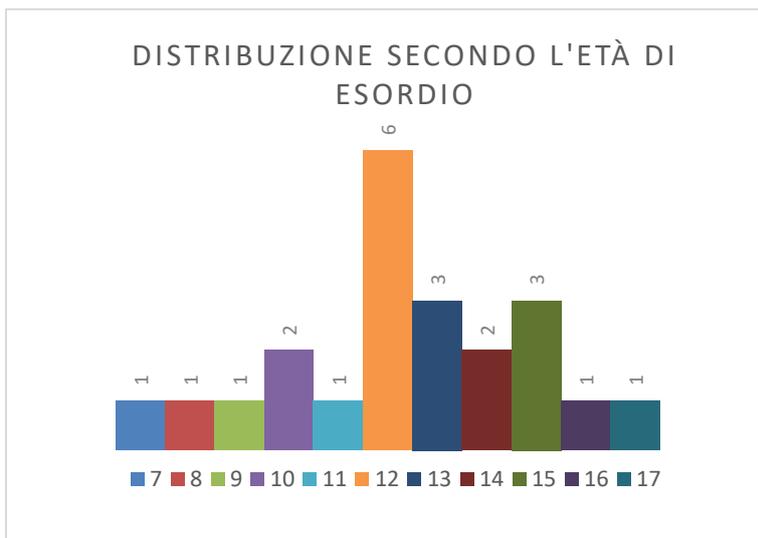
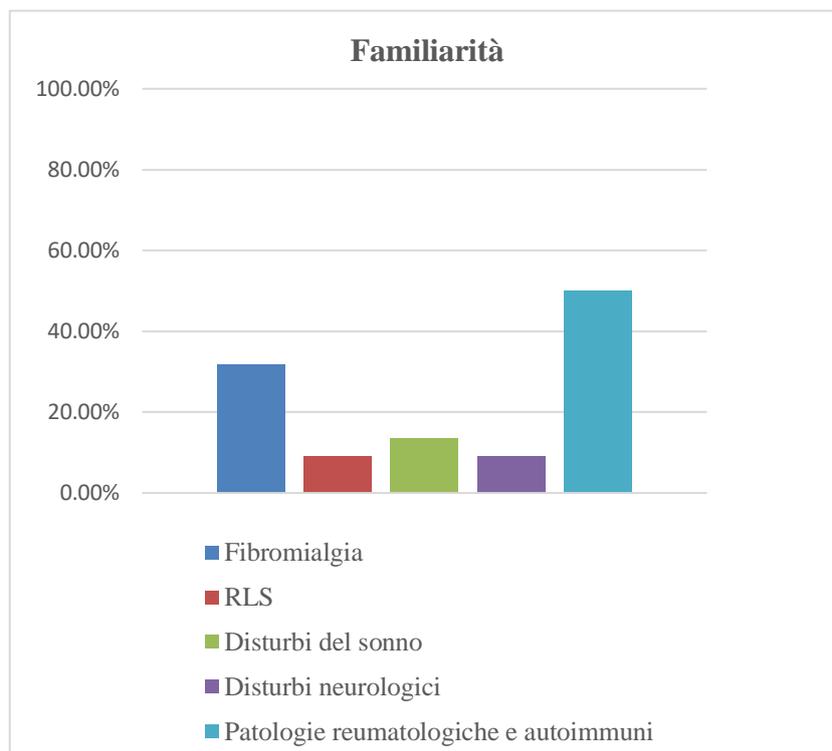


Figura 9

Una familiarità per la fibromialgia è presente, per via materna, nel 31,8% dei casi (n=7).

Per quanto riguarda invece altre patologie:

- Il 9,1% (n=2) presenta familiarità per la sindrome delle gambe senza riposo (RLS)
- Il 13,6% (n=3) presenta familiarità per altri disturbi del sonno, prevalentemente insonnia
- Il 9,1% (n=2) presenta familiarità per disturbi di ambito neurologico
- Il 50,0% (n=11) presenta familiarità per patologie reumatologiche e autoimmuni. Nello specifico sono coinvolti il diabete mellito, la celiachia, la tiroidite di Hashimoto, l'artrite idiopatica giovanile, il lupus e l'artrite reumatoide.



*Figura 10*

### 3.1.1 Anamnesi farmacologica

Al momento dell'osservazione 11 pazienti (50%) non assumevano alcuna terapia farmacologica in cronico. Per un'iniziale correzione dei disturbi del sonno, 6 pazienti (27,3%) assumevano integratori orali contenenti Melatonina. Un paziente (4,5%) assumeva Oxitriptano come profilassi per la cefalea emicranica. Cinque pazienti (22,7%) erano in terapia cronica con farmaci psicotropi, nello specifico:

- Un paziente (4,5%) era in monoterapia con Gabapentin;
- Un paziente (4,5%) assumeva Sertralina in aggiunta alla Melatonina
- Un paziente (4,5%) assumeva una biterapia con Amitriptilina e Clonazepam
- Un paziente (4,5%) assumeva una biterapia con Amitriptilina e Escitalopram, in aggiunta alla Melatonina
- Un paziente (4,5%) assumeva una politerapia con Gabapentin, Nitrazepam, Duloxetina e un'associazione di Ossicodone e Naloxone.

Cinque pazienti (22,7%) hanno riferito di assumere saltuariamente FANS (paracetamolo, ibuprofene, ketoprofene), principalmente per il dolore muscolare e per la cefalea.

### 3.2 Valutazione reumatologica

Nell'ambito della valutazione reumatologica i pazienti sono stati valutati mediante l'utilizzo dei punteggi WPI, SS e NRS; sono stati inoltre verificati il numero di tender points positivi e il punteggio BMI.

- Il WPI medio risulta essere  $9,2 \pm 4,7$  (deviazione standard). Nel 63,6% dei casi (n=14) esso è superiore o uguale a 7, mentre nel 95,4% dei casi (n=21) è superiore o uguale a 3 (punteggi cut-off indicati dai criteri diagnostici ACR 2011).
- La SS media risulta essere  $8,0 \pm 2,5$ . Tenendo conto anche in questo caso dei punteggi di riferimento ACR 2011, si osserva come nel 40,9% dei casi (n=9) questo score sia superiore o uguale a 9, mentre nell' 86,4% dei casi (n=19) sia superiore o uguale a 5.
- Il numero medio di tender points positivi è  $10,2 \pm 5,1$ . Prendendo in considerazione i cut-off forniti dai criteri diagnostici si può osservare come il 50,0% dei soggetti (n=11) presenti dolorabilità in almeno 11 TP (ACR 1990), mentre nel 77,3% dei casi (n=17) è riscontrabile una positività per  $\geq 5$  TP.

Per quanto riguarda le scale NRS, va notato come i punteggi medi di tutti i disturbi analizzati siano superiori a 5, indicando un'intensità di grado moderato/severo. Nello specifico:

- La cefalea presenta un valore NRS medio di  $5,5 \pm 3,2$ . Un punteggio superiore o uguale a 5 (valore soglia per intensità moderata-severa) è riscontrabile nel 72,7% dei casi (n=16).
- La scala NRS dei sintomi al risveglio presenta uno score medio di  $7,0 \pm 2,1$ . Un punteggio superiore o uguale a 5 è riscontrabile nell' 81,8% dei casi (n=18).
- Il dolore muscoloscheletrico presenta un punteggio NRS medio di  $7,0 \pm 1,7$ . Valori superiori o uguali a 5 si osservano nell' 90,9% dei casi (n=20).
- La stanchezza presenta un valore NRS medio di  $7,2 \pm 2,1$ , risultando il sintomo caratterizzato dalla maggiore intensità in questa popolazione. Essa presenta un punteggio superiore o uguale a 5 nell' 86,4% dei casi (n=19).
- La rigidità presenta un punteggio NRS medio di  $5,8 \pm 2,8$ . Si riscontrano valori  $\geq 5$  nel 68,2% dei casi (n=15).

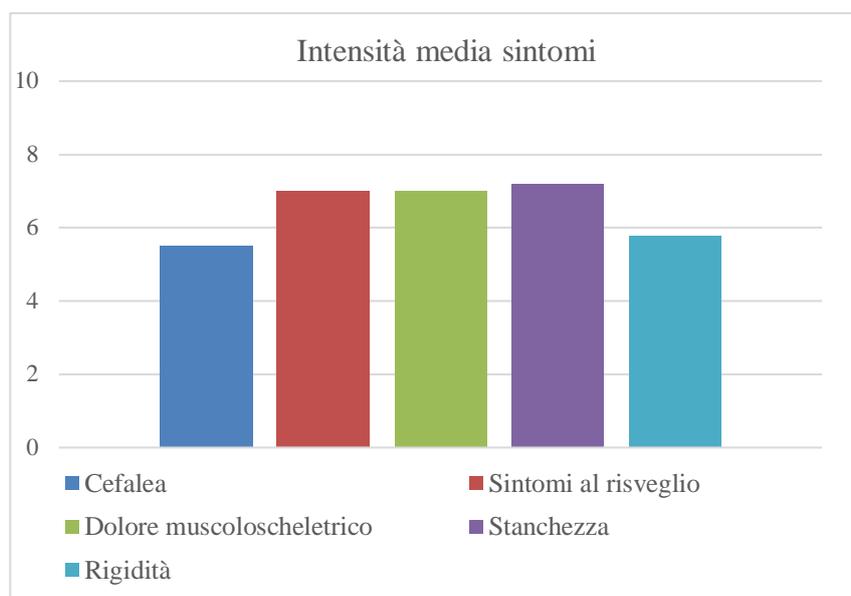


Figura 11

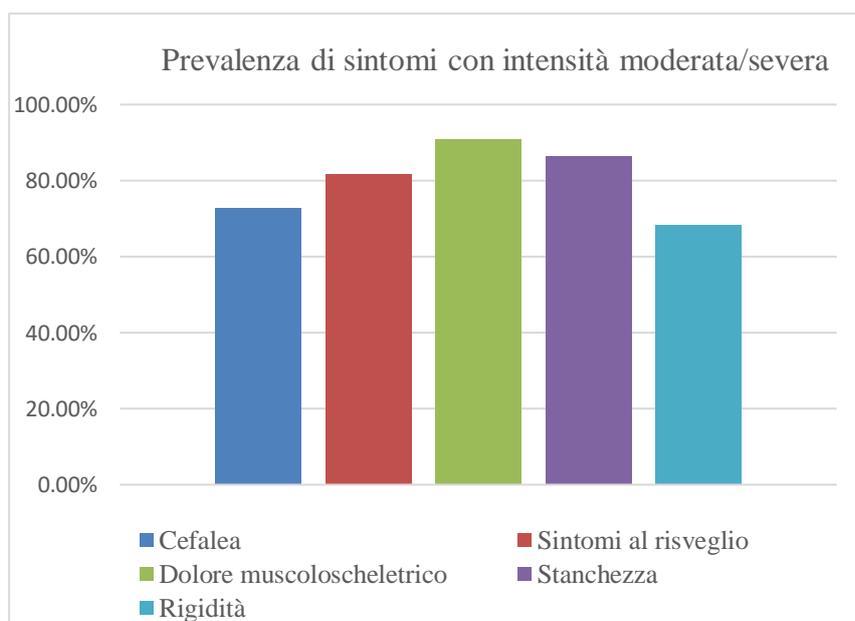


Figura 12

Attraverso una scala NRS è stata infine valutata l'influenza esercitata globalmente dalla malattia sulla qualità di vita. Il valore medio osservato è di  $6,3 \pm 2,0$  e nell' 81,8 % dei casi (n=18) sono riscontrabili punteggi superiori o uguali a 5.

### 3.3 Valutazione neuropsichiatrica

Una prima valutazione riguardo l'ambito neuropsichiatrico è data dalla raccolta anamnestica specifica, con cui sono state redatte delle scale NRS riguardanti depressione e nervosismo dei soggetti:

- Il punteggio NRS medio del nervosismo riferito dai pazienti è  $5,7 \pm 3,0$ . Nel 59,2% dei casi ( $n=13$ ) è osservabile uno score uguale o superiore a 5.
- La depressione presenta un punteggio NRS medio di  $4,3 \pm 3,3$  e si assesta su valori  $\geq 5$  nel 45,5% dei casi ( $n=10$ ).

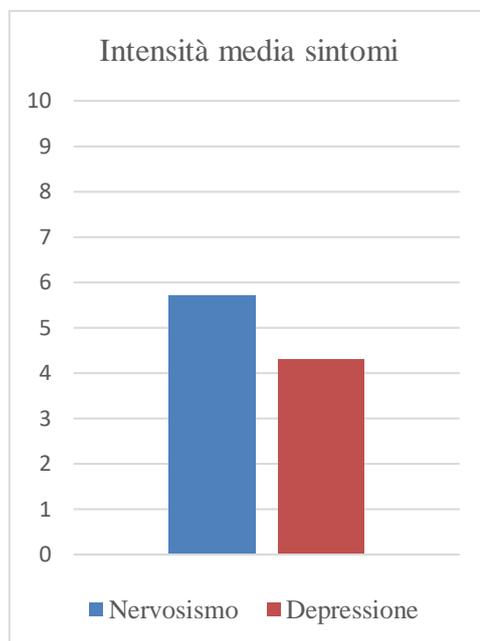


Figura 13

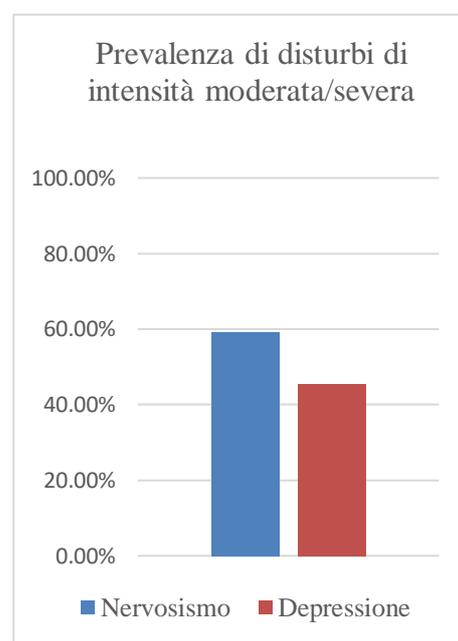


Figura 14

Sono presentati nella seguente tabella i punteggi medi ottenuti mediante i questionari CDI e MASC, riguardanti rispettivamente la sintomatologia depressiva e quella ansiosa. Il MASC è stato scorporato nei vari coefficienti maggiori e nelle relative sottoclassi.

TEST	Media	Sottoclasse	Cut-off	%	n
<b>CDI</b>	17,5 ± 8,3	/	≥19 (patologico)	40,9	9
		/	17-18 (borderline)	9,1	2
		/	<17 (non patologico)	50,0	11
<b>MASC</b>	47,6 ± 12,5		≥60	13,6	3
			55-59	9,1	2
		Tensione e agitazione	≥60	22,7	5
			55-59	27,3	6
		Sintomi somatici e autonomici	≥60	22,7	5
			55-59	22,7	5
		Sintomi fisici	≥60	22,7	5
			55-59	22,7	5
		Perfezionismo	≥60	9,1	2
			55-59	0,0	0
		Coping ansioso	≥60	0,0	0
			55-59	4,5	1
		Evitamento	≥60	4,5	1
			55-59	4,5	1
		Paura di umiliazione o rifiuto	≥60	18,2	4
			55-59	0,0	0
		Ansia da prestazione	≥60	22,7	5
			55-59	9,1	2
		Ansia sociale	≥60	22,7	5
			55-59	4,5	1
		Ansia da separazione	≥60	27,3	6
			55-59	9,1	2
		ADI	≥60	9,1	2
			55-59	9,1	2

Tabella 1

Si può notare come, in totale, il 50,0% dei pazienti (n=11) presenti una sintomatologia depressiva rilevante, testimoniata da punteggi positivi o borderline nel CDI. Per quanto riguarda la sintomatologia ansiosa, misurata mediante il MASC, uno score positivo o borderline è riscontrabile nel 22,7% dei pazienti (n=5). Prendendo in considerazione le varie sottoclassi in cui è suddiviso il test, si può notare come il sintomo che risulta più frequentemente sopra-soglia sia l'ansia da separazione (27,3%, n=6). Prendendo invece in considerazione anche la fascia borderline, il sintomo di intensità moderata/severa più frequentemente riscontrabile è la tensione/agitazione (50,0%, n=11).

### 3.4 Valutazione del sonno

Il 95,5% dei pazienti (n=21) riferisce un disturbo del sonno, lamentando un sonno non ristoratore. Nello specifico, le problematiche riferite sono costituite da difficoltà nell'addormentamento (77,3%, n=17) e da risvegli notturni (86,4% n=19); va inoltre notato come questi pattern siano presenti contemporaneamente nel 68,2% dei pazienti (n=15).

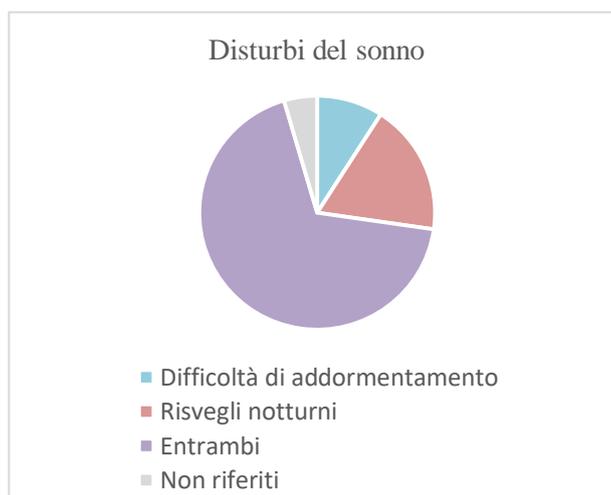


Figura 15

La seguente tabella descrive la distribuzione di ulteriori dati anamnestici riguardanti il sonno, compresi aspetti patologici accessori all'insonnia sopra descritta:

Disturbi riferiti	%
Sintomi RLS	27,3
Parestesie arti inferiori in addormentamento	31,8
Sonnolenza diurna	77,3
Addormentamento ritardato	45,5
Disturbo di fase	4,5
Risveglio precoce	18,2
Compenso con nap pomeridiano	40,9

Tabella 2

L'utilizzo di questionari quali lo SCI e l'ESS-CHAD ha permesso di quantificare i disturbi soggettivi del sonno riferiti dai pazienti.

Per quanto riguarda lo SCI va notato come nel 77,3% dei pazienti (n=17) si riscontri un punteggio complessivo inferiore o uguale a 16, cut-off limite per un possibile Disturbo da Insonnia. Il valore medio all'interno di questa popolazione, inoltre, risulta essere pari a  $14,0 \pm 6,3$ .

Tenendo conto della corrispondenza tra il range 0-2 di ogni item del questionario e i criteri diagnostici per il Disturbo da Insonnia del DSM-5, vengono mostrati nelle seguenti tabelle i dati relativi ai pazienti.

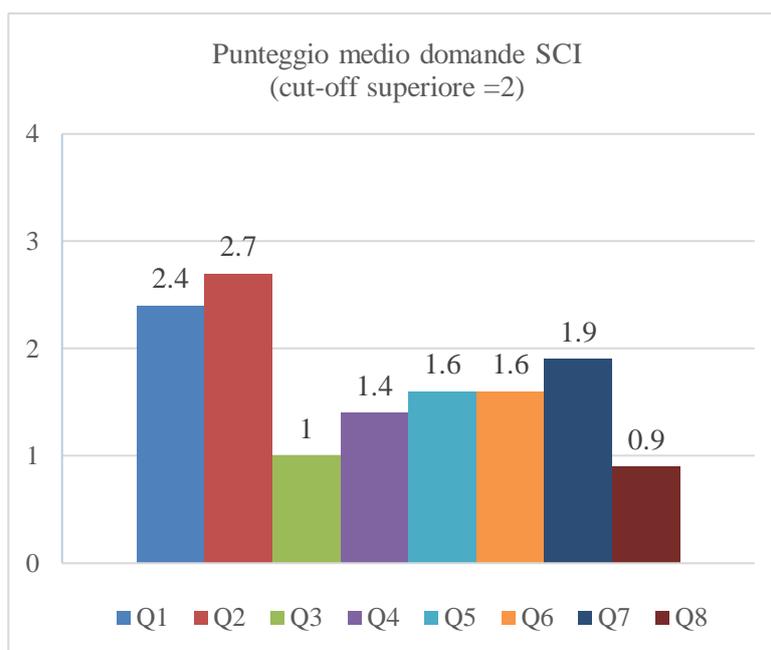


Figura 16

<b>Domanda</b> (riferita ad una notte tipo della settimana precedente)	<b>Opzioni</b>	<b>%</b>	<b>% range 0-2</b>
<b>Q1 Quanto tempo impieghi per addormentarti?</b>	>60 min	9,1	45,5
	46-60 min	22,7	
	31-45 min	13,6	
	15-30 min	27,3	
	0-15 min	27,3	
<b>Q2 Quanto tempo rimani sveglio in totale durante la notte?</b>	>60 min	9,1	36,4
	46-60 min	13,6	
	31-45 min	13,6	
	15-30 min	27,3	
	0-15 min	36,4	
<b>Q3 Quante notti alla settimana hai problemi con il sonno?</b>	5-7	54,5	86,4
	4	18,2	
	3	13,6	
	2	4,5	
	0-1	9,1	
<b>Q4 Come giudichi la qualità del tuo sonno?</b>	Molto povera	9,1	90,9
	Povera	50,0	
	Media	31,8	
	Buona	9,1	
	Molto buona	0,0	
<b>(in riferimento al mese precedente)</b>			
<b>Q5 Quanto i tuoi disturbi del sonno hanno influenzato umore, energia, relazioni?</b>	Tantissimo	9,1	86,4
	Molto	45,5	
	Abbastanza	31,8	
	Poco	4,5	
	Niente	9,1	
<b>Q6 Quanto i tuoi disturbi del sonno hanno influito sulla tua produttività, concentrazione o capacità di rimanere sveglio?</b>	Tantissimo	13,6	77,3
	Molto	40,9	
	Abbastanza	22,7	
	Poco	18,2	
	Niente	4,5	
<b>Q7 Quanto i tuoi disturbi del sonno hanno causato problemi in generale?</b>	Tantissimo	9,1	72,8
	Molto	27,3	
	Abbastanza	36,4	
	Poco	22,7	
	Niente	4,5	
<b>Q8 Da quanto tempo hai disturbi del sonno?</b>	>12 mesi	59,1	86,4
	7-12 mesi	13,6	
	3-6 mesi	13,6	
	1-2 mesi	9,1	
	<1 mese	4,5	

Tabella 3

Il punteggio medio ottenuto mediante somministrazione del questionario ESS-CHAD è di  $5,3 \pm 3,4$ , che si colloca all'interno del range superiore della sonnolenza diurna fisiologica. Nel 13,6% dei casi ( $n=3$ ) si può osservare un valore superiore o uguale a 11 (cut-off di inizio del range patologico). Soltanto due pazienti (9,1%) presentano un punteggio nullo. Va inoltre notato come nessuno dei soggetti presenti una sonnolenza diurna di grado moderato/severo.

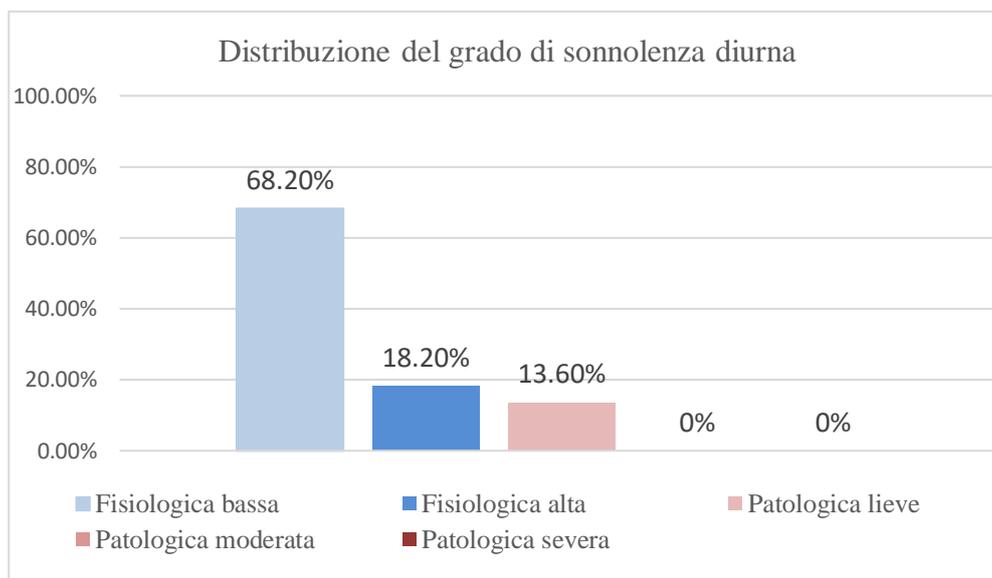


Figura 17

### 3.5 Correlazioni degli indici relativi a sonno, ansia e depressione

Allo studio statistico sono emerse delle correlazioni significative tra i punteggi degli indici SCI ed ESS-CHAD, indicativi rispettivamente di qualità del sonno e di sonnolenza diurna, e diversi parametri reumatologici e psicologici.

Il punteggio SCI correla in maniera significativa con:

- WPI: indice di Pearson -0,69; p-value 0,0004
- SS: indice di Pearson -0,60; p-value 0,003054
- Impatto della malattia sulla qualità di vita (NRS): indice di Pearson -0,44; p-value 0,04245
- Rigidità (NRS): indice di Pearson -0,53; p-value 0,01185
- Sintomi al risveglio (NRS): indice di Pearson -0,66; p-value 0,0007686
- Stanchezza (NRS): indice di Pearson -0,44; p-value 0,04176
- MASC: indice di Pearson -0,44; p-value 0,04092
- CDI: indice di Pearson -0,61; p-value 0,00271
- Depressione (NRS): indice di Pearson -0,54; p-value 0,008853

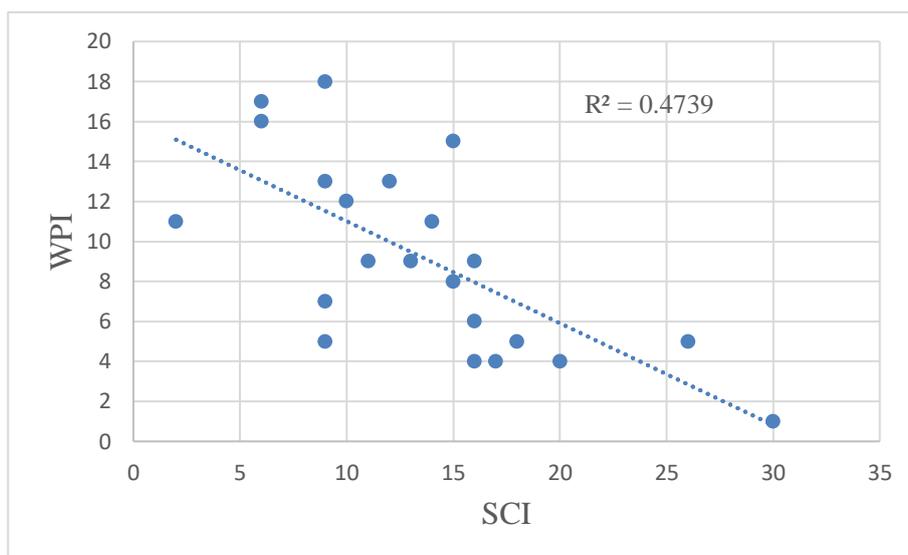


Figura 18

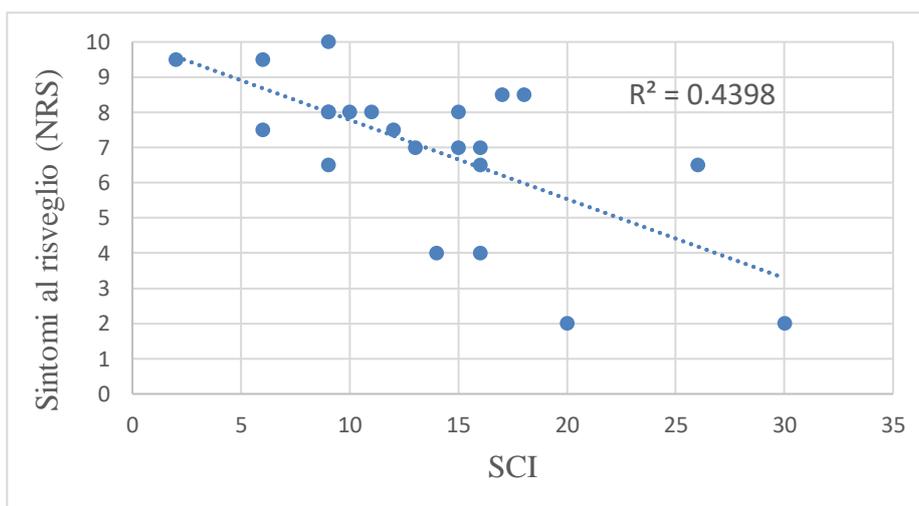


Figura 19

Il punteggio ESS-CHAD correla in maniera significativa con:

- WPI: indice di Pearson 0,58; p-value 0,0047
- SS: indice di Pearson 0,57; p-value 0,005161
- Impatto della malattia sulla qualità di vita (NRS): indice di Pearson 0,51; p-value 0,01602
- MASC: indice di Pearson 0,54; p-value 0,008848
- CDI: indice di Pearson 0,57; p-value 0,005386

I due punteggi relativi al risveglio inoltre correlati tra loro:

- SCI-ESS CHAD: indice di Pearson -0,59; p-value 0,004191

I due indici di ambito neuropsichiatrico CDI e MASC, in aggiunta a quanto descritto sopra, correlano in maniera significativa con alcuni indici reumatologici.

Il punteggio CDI presenta correlazioni significative con:

- SS: indice di Pearson 0,66; p-value 0,0008494
- Impatto della malattia sulla qualità di vita (NRS): indice di Pearson 0,62; p-value 0,001877

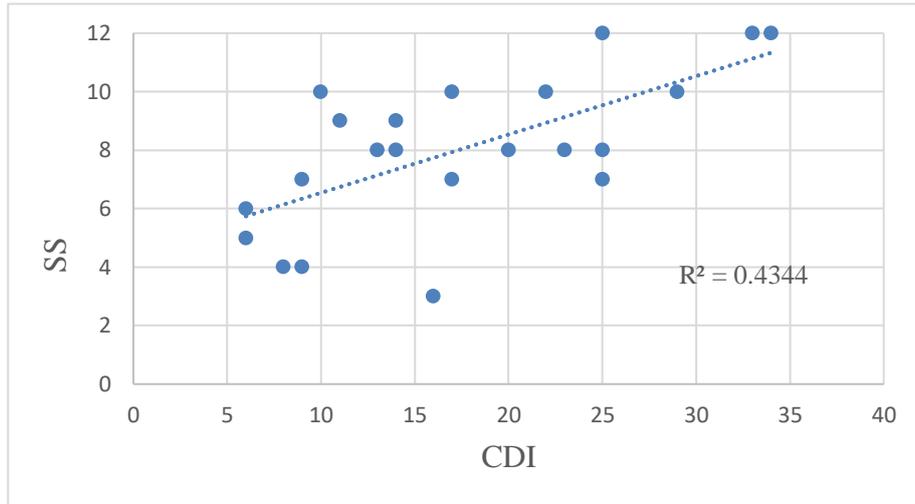


Figura 20

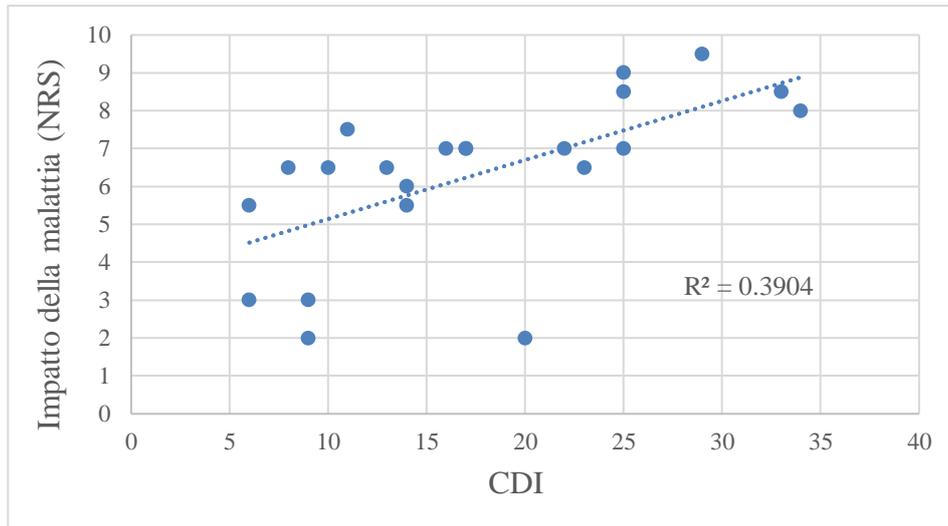


Figura 21

Il punteggio MASC presenta correlazioni significative con:

- SS: indice di Pearson 0,49; p-value 0,01943
- Impatto della malattia sulla qualità di vita (NRS): indice di Pearson 0,45; p-value 0,03584

Sono inoltre riscontrabili correlazioni significative tra CDI e MASC, oltre che tra questi e le corrispettive scale NRS (Nervosismo e Depressione):

Indice di Pearson (p-value)	CDI	MASC	Nervosismo (NRS)
MASC	0,76 (0,00003598)	///	
Nervosismo (NRS)	0,71 (0,002315)	0,77 (0,00002446)	///
Depressione (NRS)	0,77 (0,00002548)	0,71 (0,002049)	0,79 (0,00001293)

Tabella 4

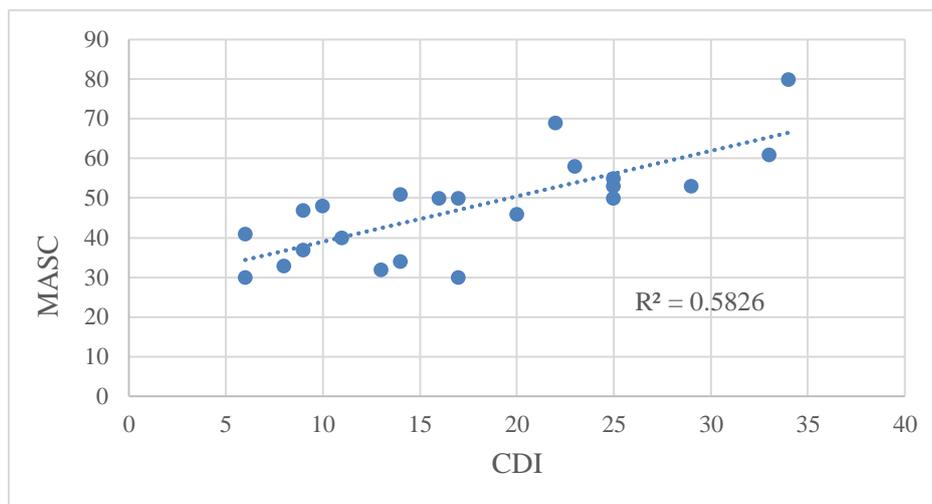


Figura 22

Le NRS di ambito neuropsichiatrico, oltre a correlare tra loro come mostrato sopra, risultano in relazione con alcuni parametri reumatologici. Nello specifico:

Depressione (NRS)

- WPI: indice di Pearson 0,48; p-value 0,02432
- SS: indice di Pearson 0,47; p-value 0,02653
- Impatto della malattia sulla qualità di vita (NRS): indice di Pearson 0,69; p-value 0,0003704

### Nervosismo (NRS)

- Impatto della malattia sulla qualità di vita (NRS): indice di Pearson 0,61; p-value 0,002492

Le NRS riguardanti l'intensità dei sintomi al risveglio e la stanchezza, elementi maggiormente associati a disturbi del sonno, hanno presentato le seguenti correlazioni:

### Sintomi al risveglio (NRS)

- WPI: indice di Pearson 0,44; p-value 0,04126
- SS: indice di Pearson 0,63; p-value 0,001783

### Stanchezza (NRS)

- SS: indice di Pearson 0,58; p-value 0,005061

## 3.6 Polisonnografia

L'esame polisonnografico è stato eseguito al fine di ottenere un riscontro oggettivo della sintomatologia lamentata dai pazienti.

Ad una prima osservazione macroscopica degli ipnogrammi dei pazienti è stata anzitutto osservata una generalizzata instabilità a livello dello stadio REM, esplicitata da cluster di risvegli e cambi di fase.

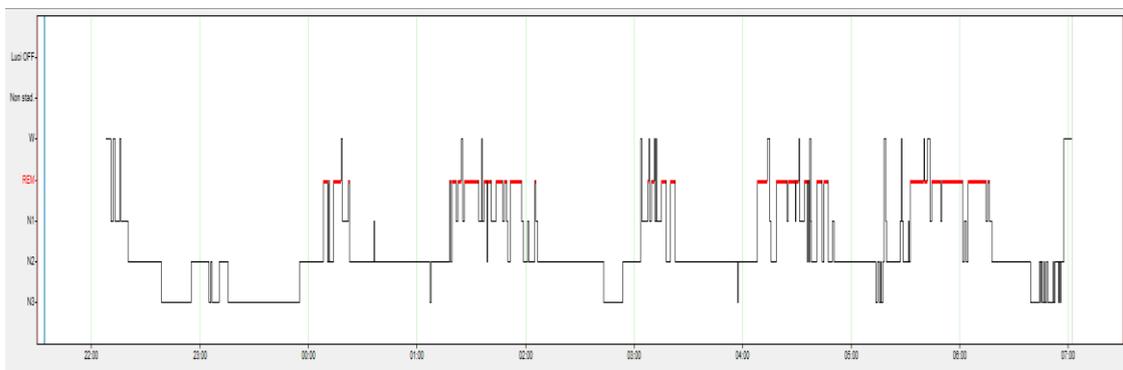


Figura 23

I dati polisonnografici dei pazienti sono presentati nelle seguenti tabelle.

	Media $\pm$ Dev. St.
Latenza N1 (min)	21,9 $\pm$ 30,0
Latenza N2 (min)	27,7 $\pm$ 29,5
Latenza N3 (min)	41,4 $\pm$ 36,2
Latenza REM (min)	92,7 $\pm$ 43,7

Tabella 5

<b>Pz</b>	<b>SPT (min)</b>	<b>TST (min)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>WASO %SPT</b>	<b>N1% SPT</b>	<b>N2% SPT</b>	<b>N3% SPT</b>	<b>REM% SPT</b>
1	532,5	505,0	92,4	5,2	6,7	33,9	35,9	18,4
2	503,5	470,5	90,0	6,6	11,1	42,9	17,2	22,2
3	509,4	440,4	83,9	13,5	7,7	34,5	23,7	20,6
4	587,0	561,0	93,5	4,4	4,4	47,9	23,0	20,3
5	567,7	556,2	93,5	2,0	4,3	61,7	16,6	15,3
6	471,5	407,5	67,9	13,6	2,4	42,5	27,3	14,2
7	550,6	489,5	87,7	11,2	7,0	40,7	24,0	17,3
8	598,7	580,0	96,8	3,1	4,5	56,8	22,0	13,6
9	462,5	435,0	92,5	3,0	3,5	56,0	21,3	13,3
10	550,9	477,5	94,3	4,7	3,3	49,6	26,3	16,2
11	588,5	586,0	97,7	0,4	1,7	57,9	23,5	16,4
12	536,7	385,0	71,7	28,3	7,7	42,2	17,9	3,9
13	514,0	508,5	84,7	1,0	7,9	42,1	31,1	18,0
14	441,6	417,0	87,2	5,6	4,6	45,6	22,6	21,5
15	516,4	441,0	85,4	14,6	4,2	55,2	19,3	6,8
16	511,8	489,5	95,1	4,4	2,1	42,7	31,9	18,9
17	591,5	564,0	92,9	5,8	9,3	41,3	19,7	23,9
18	484,0	467,5	92,8	3,4	4,5	55,0	19,1	18,0
19	548,8	504,5	84,2	8,1	4,6	43,3	25,3	18,9
20	500,4	490,5	97,6	1,8	6,8	39,6	28,7	23,2
21	526,5	516,5	97,6	1,9	7,7	53,3	16,3	20,8
22	554,4	541,5	95,3	2,3	2,1	46,8	27,8	22,1
<b>Media</b>	529,5	492,5	89,8	6,6	5,4	46,9	23,7	17,4

*Tabella 6*

Pz	Risvegli			Tot LM	LM			Apnea/ Hypopnea	Misperc. Index
	Risvegli	in REM	Arousal Index		LM Index	PLM Index	PLM Index		
1	9	3	6,6	122	14,7	6,5	1,1	0,0	0,17
2	19	3	3,2	46	5,9	0,1	0,1	0,0	0,04
3	10	1	5,4	65	9,0	1,8	0,3	11,5	-0,02
4	17	3	3,2	56	6,1	0,4	0,1	0,0	0,25
5	12	5	3,3	307	33,5	27,7	1,1	0,0	0,03
6	15	4	1,3	62	9,1	3,1	0,6	0,0	0,12
7	16	2	2,0	25	3,1	0,0	0,0	0,0	0,14
8	10	5	1,1	81	8,4	0,9	0,1	1,0	0,07
9	9	7	1,8	109	15,0	6,0	1,2	0,1	0,17
10	10	8	1,1	26	3,3	0,3	0,1	0,0	0,31
11	6	6	2,3	28	2,9	0,9	0,1	1,0	-0,01
12	8	7	0,1	28	4,4	0,0	0,0	0,0	0,02
13	10	7	5,3	19	2,3	0,0	0,0	0,0	0,09
14	8	7	0,6	14	2,0	0,0	0,0	0,0	-0,01
15	17	2	2,4	13	1,8	0,0	0,0	0,0	0,03
16	3	3	10,3	47	5,8	0,9	0,1	0,1	0,02
17	11	6	5,4	202	22,2	16,3	1,9	0,0	-0,04
18	9	5	2,4	34	4,4	0,0	0,0	3,2	0,04
19	8	6	1,2	50	6,0	0,5	0,1	0,0	0,05
20	12	10	1,1	95	11,7	2,3	0,4	2,2	0,03
21	14	11	4,9	131	15,2	1,6	0,5	0,0	0,01
22	10	5	5,6	113	12,7	5,6	0,8	0,0	0,11
<b>Media</b>	11,0	5,3	3,2	76,0	9,1	3,4	0,4	0,9	0,07

Tabella 7

Si può anzitutto notare come la SE presenti un valore medio affine a quello osservato fisiologicamente in soggetti sani. Nello specifico, il 77,3% dei pazienti (n=17) presenta una SE superiore a 85%.

Analogamente, la rappresentazione percentuale delle varie fasi del sonno appare vicina ai parametri osservati fisiologicamente e descritti precedentemente. In particolare, i valori medi di N1%SPT, N2%SPT e N3%SPT sono rispettivamente  $5,4 (\pm 2,5)$ ,  $46,9 (\pm 7,6)$  e  $23,7 (\pm 5,1)$ .

Per quanto riguarda gli indici patologici del sonno, esposti nella tabella soprastante, va evidenziato in particolare il numero di risvegli (media  $\pm$  dev.st.  $11,0 \pm 3,8$ ), superiore o uguale a 10 nel 63,6% dei casi (n=14).

Il LM Index presenta un valore medio di  $9,1 \pm 7,5$  e il 63,6% dei pazienti (n=14) ottiene un valore superiore a 5, distaccandosi dal range normalmente osservato in un contesto fisiologico. Il PLM Index, tuttavia, presenta un valore medio di  $0,4 \pm 0,5$  e nessun paziente supera il cut-off di 5.

L'indice di apnee/ipopnee risulta all'interno del range fisiologico ( $<5$ ) nel 95,5% dei pazienti (n=21).

Il Misperception Index presenta un valore medio di  $0,07 \pm 0,08$ . Tra i pazienti soltanto due (9,1%) risultano mispercettori, presentando un indice superiore a 0,18.

### **3.7 Analisi caso – controllo**

Sono stati selezionati per motivi tecnici 20 dei 22 pazienti iniziali al fine di effettuare un confronto multiparametrico con il gruppo di 27 soggetti sani fornito dall'I.R.C.C.S. di Troina (EN).

Sono riportati di seguito i parametri macrostrutturali del sonno dei due gruppi di soggetti.

	Mediana sogg. sani			Mediana pazienti		
	Min	Max		Min	Max	
TIB (min)	505,0	471,0	551,0	557,5	522,0	597,5
SPT (min)	484,0	450,0	520,5	512,5	493,0	550,0
TST (min)	462,0	427,0	499,5	490,5	475,0	516,0
SOL (min)	10,5	6,0	22,5	12,5	7,5	27,5
SE (%)	91,3	87,2	93,8	91,8	89,4	93,9
WASO min	16,5	6,0	30,0	15,0	9,0	32,5
N1 min	21,5	17,0	31,0	24,5	16,5	39,0
N2 min	242,0	211,5	268,0	233,0	201,0	277,0
N3 min	108,0	92,5	129,5	132,0	112,0	156,0
REM min	92,5	71,0	106,5	98,0	87,0	109,5
N1%SPT	5,0	3,4	6,8	4,7	3,1	7,3
N2%SPT	49,6	44,4	55,3	45,4	40,6	48,5
N3%SPT	22,3	19,7	24,9	26,2	20,9	30,3
REM%SPT	19,3	14,4	21,9	19,0	17,3	20,8
N1%TST	5,2	3,4	7,3	4,9	3,3	7,9
N2%TST	51,8	48,5	56,5	46,7	43,9	50,7
N3%TST	23,9	20,2	26,7	28,1	22,2	30,7
REM%TST	19,7	15,4	22,9	19,9	18,2	22,3

Tabella 8

Sono stati quindi individuati i parametri per cui i due gruppi si discostano in maniera statisticamente significativa: all'interno del gruppo di pazienti JFM si osserva, rispetto al gruppo controllo, un aumento di TIB, SPT, TST, N3 (min) e N3%SPT; al contrario, N2%SPT e N2%TST appaiono ridotti in questi soggetti.

	Mediana soggetti sani	Mediana pazienti JFM	U (Mann- Whitney)	p-value
TIB	505,0	557,5	167,0	0,015919
SPT (min)	484,0	512,5	151,0	0,006083
TST (min)	462,0	490,5	171,5	0,020490
N3 min	108,0	132,0	160,5	0,010901
N2%SPT	49,6	45,4	178,0	0,029097
N2%TST	51,8	46,7	166,0	0,015034
N3%TST	23,9	28,1	187,0	0,046029

*Tabella 9*

### 3.8 Correlazioni dei parametri polisonnografici

Prendendo in considerazione i dati ottenuti mediante polisunnografia, sono emerse le seguenti correlazioni:

#### N2%SPT

- SS: indice di Pearson 0,45; p-value 0,0337

#### N3%SPT

- SS: indice di Pearson -0,65; p-value 0,001144
- CDI: indice di Pearson -0,51; p-value 0,01421

#### REM%SPT

- Numero di risvegli: indice di Pearson -0,67; p-value 0,0006194
- SE: indice di Pearson 0,49; p-value 0,0199
- WASO: indice di Pearson -0,63; p-value 0,001723

#### Risvegli in REM

- SCI: indice di Pearson -0,44; p-value: 0,04254

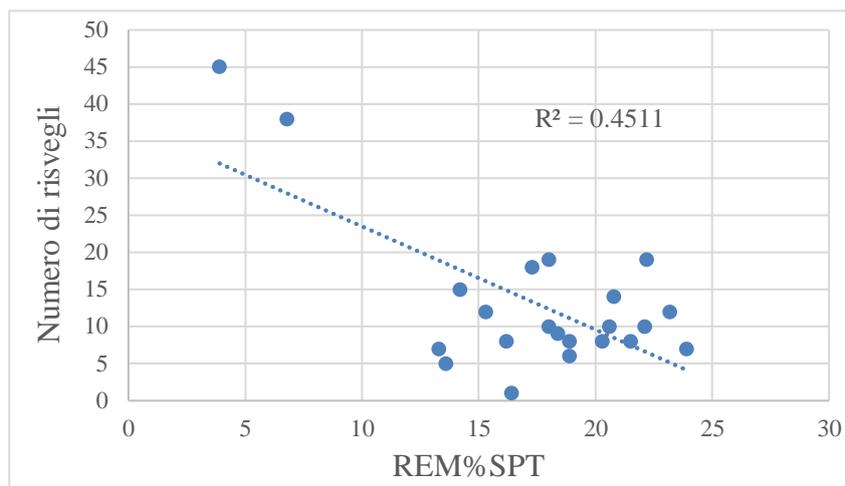


Figura 24

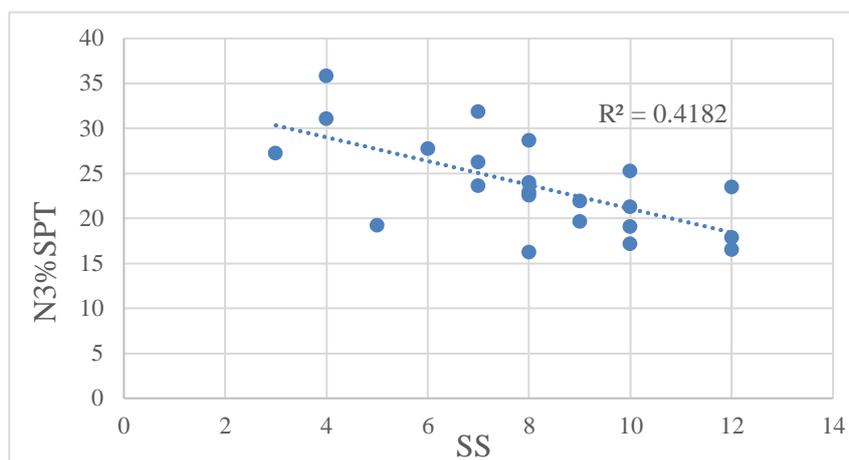
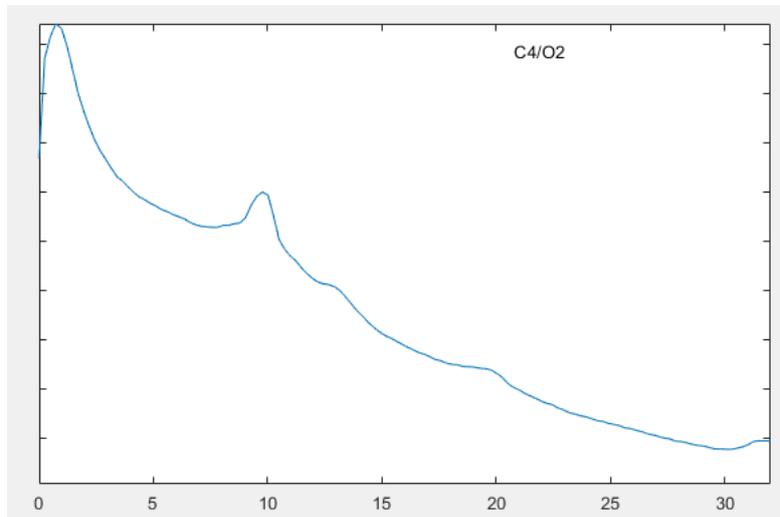


Figura 25

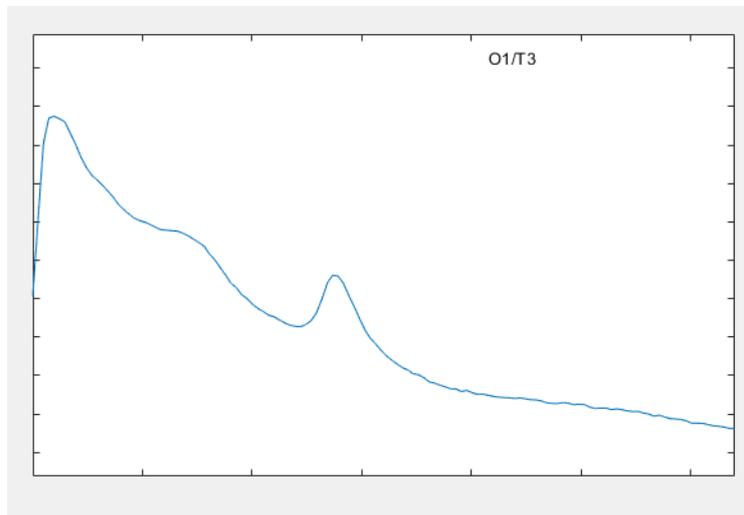
### 3.9 Analisi spettrale

È stata svolta una valutazione macroscopica del profilo di distribuzione spettrale secondo la frequenza all'interno del sonno trascorso in fase N3.

In 9 pazienti (40,9%) è osservabile un picco di potenza che si discosta francamente dall'attività di fondo e si colloca tra il ritmo Theta veloce e il ritmo Alpha. In 9 (40,9%) pazienti l'aumento di attività risulta distribuito all'interno di una banda di frequenze più ampia, producendo una flessione positiva più graduale. In 4 pazienti (18,2%) non è rilevabile un picco o una flessione positiva in corrispondenza della fascia di frequenze prima indicata, tuttavia in 2 di questi soggetti il profilo di distribuzione spettrale appare alterato: il normale decadimento della potenza a partire dal picco di attività lenta del SWS risulta attenuato dalla presenza di una diffusa attività elettroencefalografica rapida.



*Figura 26*



*Figura 27*

Sono stati quindi calcolati i valori medi della potenza relativa di banda alpha (8-12 Hz) rispetto alla banda delle onde lente (0-2 Hz) all'interno dei segmenti isolati di sonno N3, espressi in valore percentuale.

<b><math>\alpha</math> % <math>\delta</math></b>	<b>F3C3</b>	<b>C3O1</b>	<b>O1T3</b>	<b>F4C4</b>	<b>C4O2</b>	<b>O2T4</b>
1	1,800	1,766	1,679	2,582	2,316	2,047
2	3,293	3,851	5,228	4,067	4,142	5,565
3	2,371	1,999	2,515	2,486	1,701	2,151
4	2,241	3,445	5,477	5,555	3,443	4,796
5	3,042	5,545	3,215	3,011	4,293	4,065
6	1,916	2,400	4,060	1,721	2,336	4,257
7	6,709	5,259	5,390	6,985	4,696	5,023
8	3,051	3,823	9,023	4,648	3,479	8,260
9	1,788	2,610	2,636	1,828	2,922	1,926
10	3,353	3,756	2,964	3,696	3,502	2,947
11	1,979	6,253	6,639	1,322	1,821	2,025
12	1,875	2,399	3,010	2,302	2,377	3,078
13	3,965	4,805	4,955	4,264	4,015	4,758
14	1,858	3,913	4,434	1,989	3,395	2,997
15	1,205	1,091	1,322	1,061	1,060	1,128
16	1,602	1,522	1,451	1,435	1,493	1,759
17	1,764	1,910	1,731	1,982	2,011	1,600
18	5,825	3,248	2,887	3,209	3,195	3,503
19	4,157	4,177	6,548	4,386	3,987	7,423
20	1,4382	1,867	2,288	0,928	1,273	1,802
21	7,365	4,841	3,936	7,792	4,425	5,924
22	4,227	3,749	3,749	4,188	3,350	3,311

*Tabella 10*

### 3.10 Correlazioni dei dati di analisi spettrale

Per quanto riguarda i parametri relativi alla microstruttura del sonno, le maggiori evidenze sono emerse a livello delle derivazioni centro-occipitali e temporo-occipitali. Nello specifico, sono state riscontrate le seguenti correlazioni:

Rapporto potenza alpha / potenza delta C3O1

- CDI: indice di Pearson 0,47; p-value 0,02558
- MASC: indice di Pearson 0,65; p-value 0,001051
- SCI: indice di Pearson -0,49; p-value 0,02133
- ESS-CHAD: indice di Pearson 0,46; p-value 0,03099
- TST: indice di Pearson 0,46; p-value 0,03169
- N2%SPT: indice di Pearson 0,44; p-value 0,04124

Rapporto potenza alpha / potenza delta C4O2

- WPI: indice di Pearson 0,49; p-value 0.02073

Rapporto potenza alpha / potenza delta O1T3

- MASC: indice di Pearson 0.56; p-value 0,006695

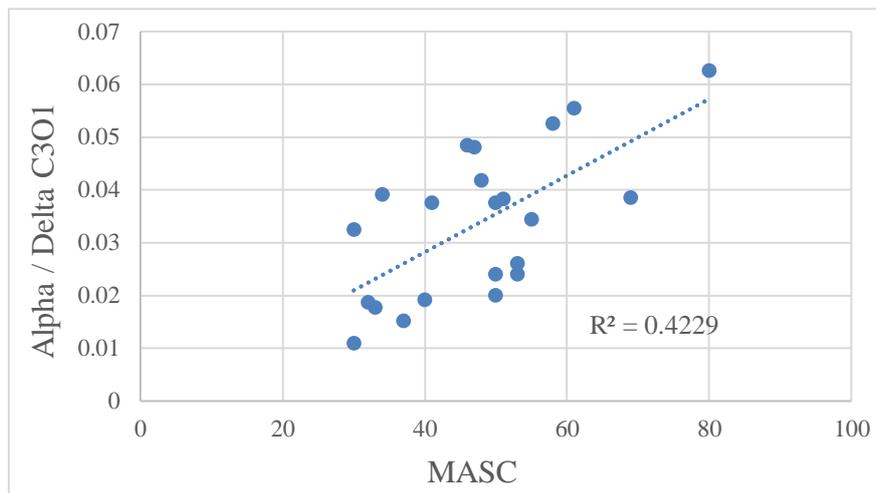


Figura 28

## Discussione

La popolazione di pazienti affetti da JFM considerata per questo studio presenta un'età media di esordio della patologia di  $12,4 \pm 2,5$  anni, conformemente a quanto osservato in letteratura.<sup>12</sup>

Analogamente, la prevalenza del sesso femminile all'interno del nostro campione, che si attesta intorno al 77,3% con un rapporto di 3,4:1 rispetto al sesso maschile, rispecchia le caratteristiche epidemiologiche della patologia. La presenza di un significativo tasso di familiarità esclusivamente per via materna (31,8%), peraltro, traduce questo dato anche a livello parentale, oltre a fornire supporto alla tesi della presenza di una componente genetico-ereditaria nella FM.<sup>10,11</sup> I tassi di familiarità rispetto ad altri cluster di patologie, ad ogni modo, suggeriscono un quadro eziopatogenetico più ampio (come indicato anche dalla letteratura<sup>81</sup>) comprendente aspetti di carattere immunitario: il 50% dei soggetti presenta infatti familiari positivi per malattie autoimmuni, tra cui figurano lupus, artrite reumatoide e tiroidite di Hashimoto.

Per quanto riguarda la valutazione dei sintomi somatici della patologia riferiti dai pazienti, i risultati dello studio mostrano come la stanchezza, con un punteggio NRS medio di  $7,2 \pm 2,1$ , si attesti come il disturbo di maggiore intensità, superando anche dolore e rigidità, classicamente considerati cardini del quadro fibromialgico. Andando inoltre ad analizzare la prevalenza di valori moderati/severi di intensità dei diversi sintomi, la stanchezza segue immediatamente il dolore, con punteggi NRS  $\geq 5$  nell'86,4% dei pazienti. Se, in aggiunta, si considerano i dati relativi ai sintomi al risveglio, con un valore NRS medio di  $7,0 \pm 1,7$  e punteggi  $\geq 5$  nell'81,8% dei casi, si può evincere come i disturbi somatici maggiormente legati al sonno rivestano un ruolo considerevole all'interno del vissuto soggettivo dei pazienti. Vanno infine evidenziati i risultati relativi all'impatto della malattia sulla qualità di vita (media NRS  $6,3 \pm 2,0$ ; 81,8% dei punteggi  $\geq 5$ ), che testimoniano un considerevole disagio a carico dei pazienti.

La valutazione degli aspetti psicologici mediante NRS ha evidenziato una maggior intensità e prevalenza del nervosismo rispetto alla depressione, con un punteggio NRS medio di  $5,7 \pm 3,0$  e valori  $\geq 5$  nel 59,2%: va però notato come in realtà proprio l'irritabilità e il nervosismo costituiscano sintomi caratteristici dello stato depressivo in età infantile-adolescenziale, sostituendosi talvolta alla deflessione dell'umore tipica invece dell'adulto.<sup>244</sup>

Un'indagine più sistematica sugli aspetti psicopatologici, effettuata mediante questionari specifici CDI e MASC, mostra un quadro depressivo franco o borderline nel 50% dei soggetti, mentre la prevalenza dei disturbi ansiosi rilevanti appare più limitata, interessando il 22,7%. Questi tassi appaiono in parziale contrasto con la letteratura disponibile, la quale descrive i sintomi psichici della JFM come maggiormente orientati verso i disturbi ansiosi rispetto alla popolazione adulta fibromialgica.<sup>12</sup> Va tenuto conto tuttavia del fatto che i soggetti di questo studio presentano un'età mediamente maggiore rispetto a quella di altri studi sulla JFM, rientrando in certi casi nella fascia anagrafica di "giovani adulti". Alla luce di questa considerazione, il suddetto dato relativo alla componente depressiva di questi

pazienti appare ragionevolmente in una posizione intermedia tra la prevalenza in soggetti di età pediatrico-adolescenziale (circa 20%) e quella in soggetti adulti (oltre il 75%).<sup>12</sup>

Osservando i diversi item che compongono il questionario MASC, si nota come tensione e agitazione, seguiti dai sintomi somatici, autonomici e fisici risultano i disturbi nel range borderline/patologico più rilevanti, con una prevalenza all'interno del campione del 50% e del 45,5% rispettivamente. Si evince come il disturbo ansioso, in questa popolazione di soggetti, sembri esplicarsi maggiormente attraverso l'ambito somatico piuttosto che assumere connotati psicopatologici specifici come quelli espressi da altri item del questionario (ad esempio il perfezionismo, l'evitamento e l'ansia sociale).

La presenza di disturbi del sonno all'interno del campione dello studio, in base a quanto riferito dai pazienti, appare preponderante, con una prevalenza del 95,5%. Le caratteristiche di questo sintomo, descritto come "sonno non ristoratore", appaiono di carattere globale, comprendendo difficoltà nell'addormentamento e numerosi risvegli notturni, che vengono lamentati contemporaneamente nel 68,2% dei casi e in modo isolato nel 9,1% e nel 18,2% dei casi rispettivamente. Analizzando ulteriormente i dati anamnestici, si nota inoltre come questi due aspetti non si traducano di pari passo in un ritardo dell'addormentamento e in un risveglio precoce, i quali vengono riferiti con una frequenza significativamente minore. Viene quindi sottesa un'alterazione qualitativa identificabile con un sonno disturbato, che solo in una parte di pazienti si esplicita in quella che viene percepita come una riduzione quantitativa del tempo di sonno. A questo si aggiungono, nel definire il quadro ipnologico dei pazienti, i disturbi accessori descritti dai pazienti quali i sintomi della Restless Leg Syndrome e le parestesie in addormentamento, riferiti nel 27,3% e nel 31,8% dei casi rispettivamente. È infine importante notare come, nella maggior parte dei soggetti, il sonno non ristoratore si accompagna a sonnolenza diurna, arrivando a richiedere nel 40,9% del campione un compenso mediante nap pomeridiano.

Quanto indagato a livello anamnestico è stato successivamente approfondito mediante i questionari SCI ed ESS-CHAD. Con il 77,3% dei punteggi  $\leq 16$ , cut-off per un possibile disturbo d'insonnia secondo il DSM-5, lo SCI conferma la presenza di questo sintomo nella maggioranza dei soggetti dello studio. Osservando i risultati dei vari item che compongono il questionario è possibile inoltre notare, analogamente a quanto visto precedentemente, come la problematica principale risulti essere l'aspetto qualitativo del sonno (nel range patologico nel 90,9% dei casi), mentre le alterazioni quantitative (SOL e WASO soggettive) vengono riferite in una percentuale considerevolmente minore di casi. I restanti item del questionario, infine, evidenziano un importante impatto dei disturbi del sonno sulla sfera psicosociale dei pazienti, oltre a rimarcare la correlazione con la sonnolenza diurna. Per quanto riguarda quest'ultima, i risultati del questionario ESS-CHAD mostrano come essa sia un disturbo effettivamente comune (soltanto due pazienti presentano un punteggio pari a 0), per quanto di intensità lieve: solo il 13,6% dei pazienti presenta infatti punteggi all'interno del range patologico.

Lo studio delle correlazioni ha anzitutto mostrato il legame presente tra gli indici relativi al sonno SCI ed ESS-CHAD e gli indici psicopatologici CDI e MASC: i quattro questionari risultano infatti intercorrelati, conformemente a quanto descritto dalla letteratura riguardo al rapporto tra sonno, ansia e

depressione.<sup>119, 245, 246, 247, 248</sup> In modo analogo è possibile interpretare la correlazione tra gli indici sopra citati e i punteggi NRS relativi a nervosismo e depressione. Un altro aspetto da evidenziare riguardo SCI, ESS, CDI e MASC è la loro correlazione con il punteggio SS e con la valutazione mediante NRS dell'impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti. Confermando quanto già affermato precedentemente si nota infatti come le problematiche relative al sonno siano fortemente legate al quadro sintomatologico generale, oltre che al disagio percepito dai soggetti. Ad avvalorare questa tesi sono le ulteriori correlazioni significative in questo ambito, nello specifico WPI-SCI, WPI-ESS CHAD, WPI-Sintomi al risveglio, SS-Stanchezza, SCI-Rigidità, SCI-Sintomi al risveglio. Il legame tra alterazioni del sonno e dolore/sintomi somatici espresso da questi risultati appare quindi conforme con quanto descritto da studi precedentemente citati.<sup>114, 115, 116, 117, 118, 119</sup>

Al contempo, il legame tra le scale psicopatologiche e lo score SS può essere interpretato come un'espressione somatica dei disturbi psichici, ma anche come il risultato di un'augmentata sensibilizzazione rispetto ai sintomi fisici e alla loro influenza sulla vita dei soggetti, per un'alterazione dei loro meccanismi di coping, come affermato in altri studi.<sup>104, 105, 106, 110, 111, 112, 249</sup> Quest'ultimo aspetto, unitamente al ruolo diretto di ansia, depressione e insonnia, offre una spiegazione alla correlazione presente tra il punteggio degli indici CDI e MASC e l'impatto della patologia. In modo analogo è possibile interpretare i risultati relativi alle NRS di depressione e nervosismo.

L'analisi polisonnografica dei pazienti non ha evidenziato, dal punto di vista dei parametri macrostrutturali, alterazioni significative di carattere quantitativo. L'efficienza del sonno media è risultata all'interno del range fisiologico (>85%), distaccandosi in modo considerevole dal cut-off solo in due casi; allo stesso tempo le percentuali con cui è espressa la suddivisione nelle diverse fasi del sonno non appaiono significativamente alterate rispetto ai valori osservati comunemente.

Per quanto riguarda gli indici patologici il numero medio di movimenti degli arti inferiori (76,0) restituisce un riscontro oggettivo ai sintomi RLS descritti dai pazienti in sede anamnestica. Lo studio polisonnografico permette, attraverso il calcolo del PLM Index, di caratterizzare meglio questo dato mostrando come tali movimenti, seppur considerevolmente numerosi, non acquistino i caratteri della periodicità.

Un elemento rilevante è dato dal numero di risvegli, che presenta valori superiori o uguali a 10 nel 63,6% dei casi; la loro distribuzione, inoltre, appare concentrata all'interno delle fasi di sonno REM.

Il Misperception Index appare in media all'interno del range fisiologico e vicino al valore nullo, ad eccezione di due pazienti definibili come mispercettori: questo dato evidenzia la bontà della stima quantitativa soggettiva dei pazienti riguardo il proprio sonno.

Nel confronto con il gruppo controllo, i soggetti dello studio spendono più tempo a letto (aumentato TIB), dormendo in media più a lungo (SPT e TST maggiori) e più profondamente (N3%TST aumentato a scapito del N2%TST). Questo dato, apparentemente in contrasto con quanto descritto in letteratura,<sup>172</sup> va tuttavia analizzato alla luce di alcune considerazioni. Tenendo infatti conto della prevalenza dei disturbi del sonno riferiti, dei punteggi NRS relativi a stanchezza e sintomi al risveglio e soprattutto dei

risultati degli indici SCI ed ESS-CHAD, i pazienti dello studio possono essere equiparati a soggetti deprivati di sonno. Questa comparazione trova inoltre sostegno in quanto descritto nello studio di Moldofsky et al. citato precedentemente a proposito dell'intensità sintomatologica e del fenomeno ADS in pazienti FM e soggetti sani sonno-deprivati.<sup>123</sup> In quest'ottica, l'aumento dei parametri TST e N3%TST nei pazienti potrebbe rappresentare una forma di compenso ad alterazioni di carattere qualitativo del sonno.

Andando ad analizzare i parametri polisonnografici macrostrutturali si possono anzitutto notare le correlazioni presenti tra lo score SS e le percentuali di sonno N2 e N3: similmente a quanto osservato nello studio di Shaver et al.,<sup>172</sup> nei soggetti dello studio la sintomatologia somatica sembra essere associata ad un sonno più leggero. Rapportando questi dati a quanto affermato precedentemente, è possibile quindi presumere che l'aumento compensatorio di sonno totale e sonno profondo, quando insufficiente, si traduca in una maggiore intensità della sintomatologia. Il valore di N3%SPT, peraltro, risulta correlato con l'indice CDI, a testimoniare le alterazioni della struttura del sonno indotte dalla depressione, già ampiamente descritte in letteratura.<sup>250</sup>

A conferma delle osservazioni fatte precedentemente sull'ipnogramma dei pazienti, le correlazioni REM%SPT-WASO, REM%SPT-SE e REM%SPT-numero di risvegli permettono di affermare come effettivamente i risvegli notturni dei pazienti e di conseguenza la WASO siano concentrati all'interno dei periodi REM ed influenzino pertanto la SE. Va segnalata inoltre la correlazione tra numero di risvegli in REM e indice SCI, per quanto al limite della significatività. Simili risultati sono stati descritti in pazienti fibromialgici adulti, ma non in soggetti di età pediatrico-adolescenziale.<sup>175, 251</sup> In un lavoro di Riemann et al. lo stadio REM, in quanto già di per sé vicino allo stato di veglia, viene descritto come la fase di sonno più suscettibile alla frammentazione in soggetti con aumentati livelli di arousal; si ipotizza inoltre che risvegli e microrisvegli in questa fase siano percepiti più consciamente, determinando un ricordo più vivido il mattino seguente e contribuendo a indurre la sensazione di un sonno disturbato. Parallelamente, a livello neurobiologico, viene evidenziato come la frammentazione della fase REM possa riflettersi in un'alterazione di network neurali coinvolti nei processi cognitivi ed emozionali, fungendo da substrato a disturbi psichiatrici di carattere depressivo.<sup>252</sup> In ragione di queste osservazioni, i reperti relativi allo stadio REM osservati in questo studio sono meritevoli di futuri approfondimenti.

In accordo a quanto descritto da altri studi<sup>123, 127</sup> l'osservazione macroscopica del profilo spettrale della fase N3 isolata ha evidenziato un'alterazione della distribuzione delle frequenze nel 90,9% dei soggetti, con un aumento della banda Theta-Alpha nell'81,8% dei casi.

Elaborando i dati ottenuti mediante analisi spettrale è possibile notare come il fenomeno dell'alpha-delta sleep risulti correlato con gli indici WPI, CDI, MASC, SCI ed ESS-CHAD, costituendo un possibile substrato comune agli aspetti indagati dai citati questionari. All'interno della letteratura, infatti, l'intrusione alpha nel sonno ad onde lente è stata collegata alla sensazione di sonno non ristoratore, al dolore muscoloscheletrico, a stanchezza e sonnolenza diurna, nonché a disturbi di carattere ansioso-depressivo.<sup>123, 127, 253, 254</sup> Questo reperto, descritto come una possibile espressione di elevati livelli di arousal,<sup>123</sup> potrebbe fornire un substrato oggettivo alle alterazioni qualitative del sonno riferite dai

pazienti, in risposta alle quali avrebbe luogo l'aumento compensatorio di TST e N3%TST. Si può inoltre ipotizzare che una simile intrusione di frequenze rapide avvenga anche durante la fase REM e che questo fenomeno, agendo su uno stadio del sonno più vicino alla veglia, arrivi a causare i risvegli rilevati con la polisonnografia contribuendo al deterioramento del sonno. Ulteriori studi saranno necessari per approfondire questo aspetto in termini quantitativi mediante analisi spettrale.

In conclusione, è possibile ipotizzare come nei soggetti di questo studio sia presente uno stato di iperarousal durante il sonno che comporta la frammentazione microstrutturale data dal fenomeno dell'alpha-delta sleep e la frammentazione macroscopica data dai cluster di risvegli durante la fase REM. Queste alterazioni, intersecandosi a fattori psicopatologici di carattere ansioso/depressivo, si tradurrebbero in una sensazione di stanchezza e riposo incompleto, nonché in una modifica disfunzionale delle strategie di coping dei pazienti. Tale processo determinerebbe di conseguenza un'amplificazione della sintomatologia somatica generale includente il dolore muscoloscheletrico, con un forte impatto sulla qualità di vita. Va specificato ad ogni modo che il legame tra le diverse componenti considerate (sonno, sintomi psichici, sintomi somatici) risulta essere probabilmente più complesso e di carattere bidirezionale, come già evidenziato in altri lavori.<sup>246, 255, 256</sup>

#### **4.1 Limiti dello studio**

Per quanto riguarda i limiti dello studio, va segnalato come non sia stata prevista una notte di adattamento al montaggio e all'apparecchiatura prima dell'analisi polisunnografica. Va quindi tenuto conto della possibile presenza dell'effetto prima notte, pur avendo effettuato la registrazione al domicilio dei pazienti.<sup>257, 258</sup>

Un secondo limite è dato dal fatto che una parte dei pazienti (22,7%) era, al momento dello studio, sotto terapia cronica con farmaci psicotropi, per i quali non è stato previsto un periodo di wash out precedentemente alla registrazione polisunnografica. È presumibile che risultati più dirimenti possano essere ottenuti mediante lo studio di soggetti all'esordio della patologia, non in terapia farmacologica e in cui la sintomatologia non sia stata ancora complicata dall'insorgenza di comorbidità.

Infine, il confronto con il gruppo controllo è stato parzialmente limitato dall'utilizzo di dispositivi di registrazione e programmi di elaborazione differenti, per cui si rende necessaria, in futuro, l'acquisizione dei dati relativi ad un nuovo gruppo controllo di soggetti sani studiati con la medesima apparecchiatura usata per i pazienti.

## 4.2 Prospettive future

In aggiunta alla già citata acquisizione di un nuovo gruppo controllo con cui poter effettuare un confronto microstrutturale includente gli aspetti dell'Alpha-Delta Sleep, è auspicabile un'estensione dello studio ad aspetti polisonnografici descritti in letteratura quali il CAP, i fusi del sonno e l'instabilità della fase REM. Ulteriori spunti di approfondimento sono altresì dati dalla valutazione degli indici infiammatori ed immunitari, insieme alle possibili correlazioni tra questi, la sintomatologia dolorosa e i disturbi del sonno. Infine, un'integrazione dei dati di follow up può fornire la base per una valutazione dinamica della patologia, oltre che dell'outcome dei diversi interventi terapeutici.

## Conclusioni

La fibromialgia è una patologia complessa il cui quadro eziologico e fisiopatogenetico appare composto da una moltitudine di fattori somatici, neurologici e psicopatologici. Il rapporto e l'interazione tra queste componenti appaiono spesso di difficile definizione, presentando in diversi casi un carattere bidirezionale. Nel tentativo di definire meglio tali processi, le alterazioni del sonno costituiscono un valido oggetto di ricerca, essendo state correlate a dolore, infiammazione, ansia e depressione e costituendo quindi un possibile substrato patogenetico comune a questi disturbi. Il loro studio mediante polisonnografia, inoltre, permette una valutazione di parametri oggettivi che possono essere confrontati tra diverse popolazioni di pazienti. Alcuni aspetti, tra cui lo shift verso uno stato di maggiore arousal e l'instabilità microstrutturale osservabile nel fenomeno dell'alpha delta sleep sono stati studiati in soggetti adulti affetti da FM. Nei soggetti di età pediatrica e adolescenziale tali studi rimangono ad oggi estremamente limitati.

Con questo studio è stato analizzato il sonno dei pazienti JFM in maniera multiparametrica, integrando parametri soggettivi e oggettivi (macro- e microstrutturali), dati clinici e indici psicopatologici. I risultati vanno a rimarcare il ruolo centrale delle alterazioni del sonno all'interno del complesso quadro della fibromialgia giovanile, evidenziandone il legame sia con la sintomatologia somatica che con le comorbidità psichiatriche. Grazie alla polisonnografia e all'analisi spettrale viene inoltre evidenziato un possibile substrato oggettivo di suddette alterazioni, sia dal punto macrostrutturale che da quello microstrutturale.

Ulteriori studi saranno sicuramente necessari per stabilire con esattezza l'interazione tra i diversi fattori eziopatologici coinvolti nella fibromialgia giovanile. Si può comunque affermare l'importanza di una valutazione dei disturbi del sonno in questi pazienti, anche al fine di attuare un intervento terapeutico precoce e mirato ad arrestare i processi patogenetici che si accompagnano a tali alterazioni.

## Bibliografia

1. William Maixner, Roger B. Fillingim et al. *Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification*. J Pain. 2016 Sep; 17(9 Suppl): T93–T107.
2. Ru-Rong Ji, Andrea Nackley et al. *Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain*. Anesthesiology. 2018 Aug; 129(2): 343–366.
3. Muhammad B Yunus *Editorial Review: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology*. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(2):70-85.
4. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
5. Ting TV, Barnett K et al. *2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia*. J Pediatr. 2016 Feb;169:181-7.e1
6. De Sanctis Vincenzo, Abbasciano Vincenzo et al. *The juvenile fibromyalgia syndrome (JFMS): a poorly defined disorder*. Acta Biomed. 2019; 90(1): 134–148.
7. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. *Prevalence of fibromyalgia: literature review update*. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017 Jul - Aug;57(4):356-363.
8. Enrico Bellato, Eleonora Marini, Filippo Castoldi et al. *Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Pain Res Treat. 2012; 2012: 426130.
9. Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles *Facts and myths pertaining to fibromyalgia*. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar; 20(1): 53–62.
10. Lesley M. Arnold, Jinbo Fan, et al. *The Fibromyalgia Family Study: A Genome-Scan Linkage Study*. Arthritis Rheum. 2013 Apr; 65(4): 1122–1128.
11. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. *Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome*. Semin Arthritis Rheum. 1996 Dec;26(3):605-11.
12. Susmita Kashikar-Zuck, Christopher King et al. *Juvenile Fibromyalgia: Different from the Adult Chronic Pain Syndrome?* Curr Rheumatol Rep. 2016 Apr;18(4):19

13. Marie Weinreich Petersen, Andreas Schröder et al. *Irritable bowel, chronic widespread pain, chronic fatigue and related syndromes are prevalent and highly overlapping in the general population: DanFunD* Sci Rep. 2020 Feb 24;10(1):3273.
14. Fink P, Schröder A. *One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders.* J. Psychosom. Res. 2010;68:415–426
15. Budtz-Lilly A et al. *Bodily distress syndrome: A new diagnosis for functional disorders in primary care?* BMC Fam. Pract. 2015;16:180.
16. Løge-Hagen JS, Sæle A et al. *Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord. 2019;245:1098–1105.
17. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. *Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder.* Arch Intern Med. 2000;160(2):221–227.
18. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, et al. *Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors.* Arthritis & Rheumatism. 2003;48(10):2916–2922.
19. Arnold LM, Hudson JI et al. *Family study of fibromyalgia.* Arthritis Rheum. 2004;50(3):944–952
20. Gregory Kaltsas, Konstantinos Tsiveriotis. *Fibromyalgia* Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-
21. Stefan J. Friedrichsdorf, James Giordano et al. *Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints* Children. (Basel). 2016 Dec; 3(4): 42.
22. Goodman JE, McGrath PJ *The epidemiology of pain in children and adolescents: a review.* Pain. 1991 Sep; 46(3):247-64.
23. King S, Chambers CT et al. *The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review.* Pain. 2011 Dec; 152(12):2729-38
24. Stanford EA, Chambers CT et al. *The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: a population-based approach.* Pain. 2008 Aug 15; 138(1):11-21

25. Kate M Dunn, Kelvin P Jordan, et al. *Trajectories of pain in adolescents: A prospective cohort study.* Pain. 2011 Jan;152(1):66-73.
26. Tobias Schmidt-Wilcke and Daniel J. Clauw *Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy.* Nat Rev Rheumatol. 2011 Jul 19;7(9):518-27.
27. Thorsten Giesecke , Richard H Gracely et al. *Evidence of Augmented Central Pain Processing in Idiopathic Chronic Low Back Pain.* Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):613-23.
28. Michael E Geisser , Kenneth L Casey et al. *Perception of Noxious and Innocuous Heat Stimulation Among Healthy Women and Women With Fibromyalgia: Association With Mood, Somatic Focus, and Catastrophizing.* Pain. 2003 Apr;102(3):243-50.
29. Michael E Geisser , Jennifer M Glass et al. *A Psychophysical Study of Auditory and Pressure Sensitivity in Patients With Fibromyalgia and Healthy Controls.* J Pain. 2008 May;9(5):417-22.
30. Kathleen A Sluka , Daniel J Clauw *Neurobiology of Fibromyalgia and Chronic Widespread Pain.* Neuroscience. 2016 Dec 3;338:114-129.
31. Richard H Gracely , Frank Petzke et al. *Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia.* Arthritis Rheum. 2002 May;46(5):1333-43.
32. Robert C. Coghill, John G. McHaffie, Yi-Fen Yen *Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8; 100(14): 8538–8542.
33. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E *An fMRI-based neurologic signature of physical pain.* N Engl J Med. 2013 Apr 11; 368(15):1388-97
34. Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I *The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain.* Nat Neurosci. 2015 Apr; 18(4):499-500.
35. Giesecke T, Gracely RH, et al. *The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort.* Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1577-84.
36. Napadow V, Kim J et al. *Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia.* Arthritis Rheum. 2012 Jul; 64(7):2398-403.
37. Napadow V, LaCount L et al. *Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity.* Arthritis Rheum. 2010 Aug; 62(8):2545-55.

38. Letzen JE, Craggs JG, Perlstein WM, Price DD, Robinson ME *Functional connectivity of the default mode network and its association with pain networks in irritable bowel patients assessed via lidocaine treatment.* J Pain. 2013 Oct; 14(10):1077-87.
39. Dickenson AH, Sullivan AF *Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation.* Neuropharmacology. 1987 Aug; 26(8):1235-8.
40. Russell IJ, Vipraio G, Fletcher EM, Lopez YM, Orr MD, Michalek JE *Characteristics of spinal fluid (CSF) substance p (SP) and calcitonin gene related peptide (CGRP) in fibromyalgia syndrome (FMS)* Arthritis & Rheumatism. 1996;39:S275.
41. Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P *Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia.* Curr Pain Headache Rep. 2007 Oct; 11(5):343-51.
42. Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R et al. *Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate.* Arthritis Res Ther. 2010; 12(4):R134.
43. Harris RE, Sundgren PC et al. *Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia.* Arthritis Rheum. 2008 Mar; 58(3):903-7.
44. Harris RE, Napadow V, Huggins JP et al. *Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients.* Anesthesiology. 2013 Dec; 119(6):1453-64.
45. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S et al. *Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients.* Pain. 2000 Apr; 85(3):483-91.
46. Oliván-Blázquez B, Herrera-Mercadal P et al. *Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up.* Pain. 2014 Dec; 155(12):2517-25.
47. Holton KF, Taren DL et al. *The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms* Clin Exp Rheumatol. 2012 Nov-Dec; 30(6 Suppl 74):10-7.
48. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC *Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man.* Patol Fiziol Eksp Ter. 1992 Jul-Aug; (4):55-65.

49. Ke Peng, Sarah C. Steele et al. *Brodman Area 10: Collating, Integrating and High Level Processing of Nociception and Pain*. Prog Neurobiol. 2018 Feb; 161: 1–22.
50. Yarnitsky D *Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states*. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Oct; 23(5):611-5
51. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S *Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition*. Pain. 2005 Mar; 114(1-2):295-302.
52. Wilder-Smith CH, Robert-Yap J *Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol. 2007 Jul 21; 13(27):3699-704.
53. Baraniuk JN, Whalen G et al. *Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain*. BMC Musculoskelet Disord. 2004 Dec 9; 5():48.
54. Harris RE, Clauw DJ et al. *Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia*. J Neurosci. 2007 Sep 12; 27(37):10000-6.
55. Younger J, Mackey S *Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study*. Pain Med. 2009 May-Jun; 10(4):663-72.
56. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F *Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 1992 May; 35(5):550-6
57. Nagakura Y, Oe T, Aoki T, Matsuoka N *Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia*. Pain. 2009 Nov; 146(1-2):26-33.
58. Clauw DJ *Fibromyalgia: a clinical review*. JAMA. 2014 Apr 16; 311(15):1547-55
59. Bobinski F, Ferreira TAA et al. *Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice*. Pain. 2015 Dec; 156(12):2595-2606.
60. Mense, Siegfried, Gerwin, Robert D. *Muscle Pain: Understanding the Mechanisms*. Springer, Heidelberg (2010), pp. 49-104
61. Joseph Lesnak, Kathleen A Sluka *Chronic Non-Inflammatory Muscle Pain: Central and Peripheral Mediators* Curr Opin Physiol. 2019 Oct; 11:67-74.

62. C.J. Woolf *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain*. Science, 288 (2000), pp. 1765-1768
63. Fischer SPM, Brusco I et al. *Involvement of TRPV1 and the efficacy of  $\alpha$ -spinasterol on experimental fibromyalgia symptoms in mice*. Neurochem Int. 2020 Mar;134:104673
64. P. W. Reeh *Cellular Mechanisms of Sensory Processing*. NATO ASI series, H: Cell Biology, vol. 79, L. Urban, Ed. (Springer-Verlag, Berlin, 1994), pp. 119Ð
65. X. Shu, L. M. Mendell *Nerve Growth Factor Acutely Sensitizes the Response of Adult Rat Sensory Neurons to Capsaicin*. Neurosci Lett. 1999 Oct 29;274(3):159-62
66. P J Dyck , S Peroutka et al. *Intradermal recombinant human nerve growth factor induces pressure allodynia and lowered heat-pain threshold in humans*. Neurology 1997, 48:501–505.
67. Geoffrey Littlejohn, Emma Guymer *Neurogenic Inflammation in Fibromyalgia* Semin Immunopathol. 2018 May;40(3):291-300
68. Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD *Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome*. J Rheumatol 1987, 14(5): 1022–1025
69. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL *Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women*. J Rheumatol 1999, 26(7):1586–1592
70. De Stefano R, Selvi E, Villanova M, Frati E, et al. *Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome*. J Rheumatol 2000, 27:2906–2910
71. Simms RW, Roy SH et al. *Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism*. Arthritis Rheum 1994, 37:794–800.
72. Kadetoff D, Lampa J et al. *Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal*. J Neuroimmunol. 2012 Jan 18;242(1-2):33-8
73. Ilke Coskun Benlidayi *Role of Inflammation in the Pathogenesis and Treatment of Fibromyalgia*. Rheumatol Int. 2019 May;39(5):781-791

74. Kosek E, Altawil R et al. *Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain-interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 $\beta$  in rheumatoid arthritis.* J Neuroimmunol. 2015 Mar 15;280:49-55.
75. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL et al. *IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients* J Neuroimmunol. 2016 Jan 15;290:22-5.
76. Malhotra D, Saxena AK et al. *Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain.* J Musculoskelet Pain 2012 Sep 20;164–169.
77. Bote ME, García JJ et al. *Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia.* Neuroimmunomodulation. 2012;19(6):343-51.
78. Marta Imamura , Rosa Alves Targino et al. *Concentration of Cytokines in Patients With Osteoarthritis of the Knee and Fibromyalgia.* Clin Interv Aging. 2014 Jun 12;9:939-44.
79. Ranzolin A, Duarte AL et al. *Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—a controlled cross-sectional study.* Cytokine. 2016 Aug;84:25-8.
80. Mastrangelo F, Frydas I et al. *Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: role of IL-37.* J Biol Regul Homeost Agents. Mar-Apr 2018;32(2):195-198.
81. Smart PA, Waylonis GW, Hackshaw KV *Immunologic profile of patients with fibromyalgia.* Am J Phys Med Rehabil, May-Jun 1997; 76(3):231-4
82. Parkitny L, Younger J *Reduced pro-inflammatory cytokines after 8 weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia.* Biomedicines. 2017 Apr 18;5(2):16.
83. L J Crofford , S R Pillemer et al. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia.* Arthritis Rheum. 1994 Nov;37(11):1583-92.
84. McCain GA, Tilbe KS *Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol Suppl. 1989 Nov;19:154-7.
85. McLean SA, Williams DA, et al. *Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia.* Arthritis Rheum. 2005 Nov;52(11):3660-9.

86. Weissbecker I, Floyd A et al. *Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome*. Psychoneuroendocrinology Volume 31, Issue 3, April 2006, Pages 312-324
87. Crofford LJ, Young EA et al. *Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome*. Brain Behav Immun. 2004 Jul;18(4):314-25.
88. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM et al. *Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia*. Ann Intern Med. 2007 May 15;146(10):726-34
89. Bennett RM, Cook DM et al. *Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia*. J Rheumatol. 1997 Jul;24(7):1384-9.
90. Paul-Savoie E, Marchand S et al. *Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments?* Open Rheumatol J. 2012;6:296-302.
91. Okifuji A, Turk DC *Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome*. J Pain. 2006 Nov;7(11):851-9.
92. Tuba Koca, Burhan Koçyiğit et al. *The Importance of G-protein Coupled Estrogen Receptor in Patients With Fibromyalgia* Arch Rheumatol. 2019 Dec; 34(4): 419–425.
93. Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Fillingim, R. B. & Maixner, W. *Idiopathic pain disorders—pathways of vulnerability*. Pain 123, 226–230 (2006).
94. Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., Pedersen, N. L. *Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study*. Arch. Intern. Med. 166, 1649–1654 (2006).
95. Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., Pedersen, N. L. *Importance of genetic influences on chronic widespread pain*. Arthritis Rheum. 54, 1682–1686 (2006).
96. Amaya, F. et al. *The voltage-gated sodium channel Nav1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity*. J. Neurosci. 26, 12852–12860 (2006).
97. Tegeder, I. et al. *GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence*. Nat. Med. 12, 1269–1277 (2006).
98. Zubieta, J. K. et al. *COMT Val158Met genotype affects  $\mu$ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor*. Science 299, 1240–1243 (2003).

99. Fertleman, C. R. et al. *SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes.* *Neuron* 52, 767–774 (2006).
100. Offenbaecher, M. et al. *Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region.* *Arthritis Rheum.* 1999; 42, 2482–2488
101. Vargas-Alarcón, G. et al. *Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains.* *Arthritis Rheum.* 60, 2169–2173 (2009).
102. Potvin, S. et al. *DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls.* *J. Pain* 10, 969–975 (2009).
103. Epstein, S. A. et al. *Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation.* *Psychosomatics* 40, 57–63 (1999).
104. P Leino, G Magni *Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees* *Pain.* 1993 Apr;53(1):89-94.
105. R I Newman, J R Painter, J L Seres *A therapeutic milieu for chronic pain patient.* *J Human Stress.* 1978 Jun;4(2):8-12
106. M Von Korff, J Ormel, W Katon, E H Lin *Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinale analysis.* *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Feb;49(2):91-100
107. Patrick G O'Malley, Erin Balden et al. *Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis.* *J Gen Intern Med.* 2000 Sep; 15(9): 659–666
108. J L Jackson, P G O'Malley et al. *Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis.* *Am J Med.* 2000 Jan;108(1):65-72.
109. G E Tomkins, J L Jackson, P G O'Malley, E Balden, J E Santoro *Treatment of Chronic Headache With Antidepressants: A Meta-Analysis.* *Am J Med.* 2001 Jul;111(1):54-63
110. E M Jennings, B N Okine et al. *Stress-induced Hyperalgesia.* *Prog Neurobiol.* 2014 Oct;121:1-18.
111. Gilles P N Michaux, Walter Magerl, Fernand Anton, Rolf-Detlef Treede *Experimental Characterization of the Effects of Acute Stresslike Doses of Hydrocortisone in Human Neurogenic Hyperalgesia Models.* *Pain.* 2012 Feb;153(2):420-8.

112. Linn K Kuehl, Gilles P Michaux, Steffen Richter, Hartmut Schächinger, Fernand Anton *Increased Basal Mechanical Pain Sensitivity but Decreased Perceptual Wind-Up in a Human Model of Relative Hypocortisolism.* Pain. 2010 Jun;149(3):539-46.
113. W Häuser, P Henningsen *Fibromyalgia Syndrome: A Somatoform Disorder?* Eur J Pain. 2014 Sep;18(8):1052-9.
114. Patrick H. Finan, Burel R. Goodin, Michael T. Smith *The association of sleep and pain: An update and a path forward.* J Pain. 2013 Dec; 14(12): 1539–1552.
115. Ingunn Mundal, Rolf W Gråwe et al. *Prevalence and Long-Term Predictors of Persistent Chronic Widespread Pain in the General Population in an 11-year Prospective Study: The HUNT Study.* BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jun 20;15:213
116. Monika Haack, Elsa Sanchez, Janet M. Mullington *Elevated Inflammatory Markers in Response to Prolonged Sleep Restriction Are Associated With Increased Pain Experience in Healthy Volunteers.* Sleep. 2007 Sep 1; 30(9): 1145–1152
117. Monika Haack, Janet M Mullington *Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being.* Pain 119(1-3):56-64 · January 2006
118. Michael R Irwin, Richard Olmstead et al. *Sleep Loss Exacerbates Fatigue, Depression, and Pain in Rheumatoid Arthritis.* Sleep. 2012 Apr 1;35(4):537-43.
119. Michael T Smith, Robert R Edwards et al. *The Effects of Sleep Deprivation on Pain Inhibition and Spontaneous Pain in Women.* Sleep. 2007 Apr;30(4):494-505
120. Liborio Parrino, Andrea Grassi et al. *Cyclic Alternating Pattern in Polysomnography: What Is It and What Does It Mean?* Curr Opin Pulm Med. 2014 Nov;20(6):533-41.
121. Maurizio Rizzi, Piercarlo Sarzi-Puttini et al. *Cyclic Alternating Pattern: A New Marker of Sleep Alteration in Patients With Fibromyalgia?* J Rheumatol. 2004 Jun;31(6):1193-9.
122. Tiede W, Magerl W et al. *Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers.* Pain. 2010 Jan;148(1):36-42.

123. H Moldofsky, P Scarisbrick, R England, H Smythe *Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with "Fibrositis Syndrome" and Healthy Subjects*. *Psychosom Med*. Jul-Aug 1975;37(4):341-51.
124. Jackie L. Gottshall, Zoe M. Adams et al. *Daytime Central Thalamic Deep Brain Stimulation Modulates Sleep Dynamics in the Severely Injured Brain: Mechanistic Insights and a Novel Framework for Alpha-Delta Sleep Generation*. *Front Neurol*. 2019 Feb 4;10:20.
125. Sujith Vijayan, Elizabeth B. Klerman et al. *Thalamic mechanisms underlying alpha-delta sleep with implications for fibromyalgia*. *J Neurophysiol*. 2015 Sep;114(3):1923-30.
126. Moldofsky H, Inhaber NH et al. *Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *J Rheumatol*. 2010 Oct; 37(10):2156-66.
127. Suely Roizenblatt, Harvey Moldofsky et al. *Alpha Sleep Characteristics in Fibromyalgia*. *Arthritis & Rheumatology* 44(1):222 - 230 · January 2001
128. Steriade M. *Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation*. *Neuroscience* 101(2):243-76 · February 2000
129. Steriade M, Deschenes M. *The thalamus as a neuronal oscillator*. *Brain Res Rev* 1984;8:1-63.
130. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. *Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain*. *Science* 1993;262:679-685.
131. Jankel WR, Neidermeyer E. *Sleep spindles*. *J Clin Neurophysiol* 1985;2:1-35.
132. Steriade M, Amzica F. *Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks*. *Sleep Res Online* 1998:1-10.
133. Principe JC, Smith JR. *Sleep spindle characteristics as a function of age* *Sleep* 1982;5:73-84.
134. Carol A. Landis, Martha J. Lentz et al. *Decreased Sleep Spindles and Spindle Activity in Midlife Women with Fibromyalgia and Pain*. *Sleep* 27(4):741-50 · June 2004
135. Bassir Caravan, Lizbeth Hu et al. *Sleep spindles as a diagnostic and therapeutic target for chronic pain*. *Mol Pain*. Jan-Dec 2020;16:1744806920902350.

136. Ge HY, Wang Y, Fernandez-de-las-Penas C et al. *Reproduction of overall spontaneous pain pattern by manual stimulation of active myofascial trigger points in fibromyalgia patients.* *Arthritis Res Ther.* 2011 Mar 22;13(2):R48.
137. Andrea T Borchers, M Eric Gershwin *Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review.* *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):100-51.
138. A M Mengshoel, O Førre *Pain and Fatigue in Patients With Rheumatic Disorders.* *Clin Rheumatol.* 1993 Dec;12(4):515-21.
139. Robert M Bennett, Jessie Jones et al. *An Internet Survey of 2,596 People With Fibromyalgia.* *BMC Musculoskelet Disord.* 2007 Mar 9;8:27.
140. F Wolfe, H A Smythe, M B Yunus et al. *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee.* *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.
141. Humphrey L, Arbuckle R et al. *Fatigue in fibromyalgia: a conceptual model informed by patient interviews.* *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Sep 20; 11():216.
142. Ann Vincent, Roberto P Benzo et al. *Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue.* *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(6): 221.
143. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA, et al. *Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients.* *Sao Paulo Med J.* 2004;122:252–258.
144. Robert Bennett, I Jon Russell et al. *Evaluation of Patient-Rated Stiffness Associated With Fibromyalgia: A Post-Hoc Analysis of 4 Pooled, Randomized Clinical Trials of Duloxetine.* *Clin Ther.* 2012 Apr;34(4):824-37.
145. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR *Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia.* *J Clin Rheumatol.* 2002 Apr; 8(2):77-84.
146. Donaldson, C.C.S., Sella, G.E., Mueller, H.H *Fibromyalgia, a retrospective study of 252 consecutive referrals.* *Canadian Journal of Clinical Medicine.* Volume 5, Issue 6, 1998. Pages: 116-127
147. Robert S Katz, Amy R Heard, Megan Mills, Frank Leavitt *The Prevalence and Clinical Impact of Reported Cognitive Difficulties (Fibrofog) in Patients With Rheumatic Disease With and Without Fibromyalgia.* *J Clin Rheumatol.* 2004 Apr;10(2):53-8

148. Valentina Tesio, Diana M E Torta et al. *Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jan;67(1):143-50
149. G M Grace, W R Nielson et al. *Concentration and Memory Deficits in Patients With Fibromyalgia Syndrome*. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999 Aug;21(4):477-87.
150. Tyler Reed Bell, Zina Trost et al. *Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia*. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2018 Sep; 40(7): 698–714.
151. D. S. Veldhuijzen, S. F. V. Sondaal, J. M. Oosterman *Intact Cognitive Inhibition in Patients With Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed*. *J Pain*. 2012 May;13(5):507-15.
152. Tracy V Ting, Philip J Hashkes et al. *The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study*. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10: 16.
153. Michael R Simpson *Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management*. *J Am Osteopath Assoc*. 2006 Sep;106(9):531-6.
154. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, et al. *Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study*. *Am J Psychiatry* 1985;142:441–446
155. Walker EA, Keegan D et al. *Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis, I: psychiatric diagnoses and functional disability*. *Psychosom Med* 1997;59:565–571
156. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE Jr, et al. *Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1219–1225
157. Kati Thieme, Dennis C Turk, Herta Flor *Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables*. *Psychosom Med*. Nov-Dec 2004;66(6):837-44.
158. Häuser W, Kosseva M et al. *Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis*. *Arthritis Care Res* 2011;63(6):808–20
159. Lindert J, von Ehrenstein OS et al. *Sexual and physical abuse in childhood is associated with depression and anxiety over the life course: systematic review and meta-analysis*. *Int J Public Health* 2014;59(2):359–72

160. Jacek Kolacz, Stephen W Porges *Chronic Diffuse Pain and Functional Gastrointestinal Disorders After Traumatic Stress: Pathophysiology Through a Polyvagal Perspective*. Front Med (Lausanne). 2018 May 31;5:145.
161. R W Simms, D L Goldenberg *Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol. 1988 Aug;15(8):1271-3.
162. Katz RS, Kwan L, Davis K, Polyak JL. *Paresthesias in Fibromyalgia Patients* Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10).
163. Brinder Vij, Mary O Whipple et al. *Frequency of Migraine Headaches in Patients With Fibromyalgia* Headache. 2015 Jun;55(6):860-5
164. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. *Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome*. Clinical Rheumatology volume 24, pages595–601(2005)
165. Marina de Tommaso, Antonio Federici et al. *Clinical Features of Headache Patients With Fibromyalgia Comorbidity*. J Headache Pain. 2011 Dec;12(6):629-38
166. Sevdalina Nikolova Lambova, Ulf Muller-Ladner *Capillaroscopic Findings in Primary Fibromyalgia* Curr Rheumatol Rev. 2018 Apr 20;14(1):36-41.
167. R M Bennett, S R Clark et al. *Symptoms of Raynaud's Syndrome in Patients With Fibromyalgia. A Study Utilizing the Nielsen Test, Digital Photoplethysmography, and Measurements of Platelet Alpha 2-adrenergic Receptors*. Arthritis Rheum. 1991 Mar;34(3):264-9.
168. Eliana Applbaum, Alan Lichtbroun *Novel Sjögren's Autoantibodies Found in Fibromyalgia Patients With Sicca and/or Xerostomia*. Autoimmun Rev. 2019 Feb;18(2):199-202.
169. A Barton, B Pal et al. *Increased Prevalence of Sicca Complex and Fibromyalgia in Patients With Irritable Bowel Syndrome*. Am J Gastroenterol. 1999 Jul;94(7):1898-901.
- Figura 2 da Todd J Swick *The Neurology of Sleep*. Neurol Clin. 2005 Nov;23(4):967-89
170. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F., (2003) *Il sonno e le sue alterazioni* Caleidoscopio Italiano 167 , Medical Systems SpA
171. Scoring manual version 2.4, American Academy of Sleep Medicine (2017)

Figura 3 da A. S. Bahammam, D. E. Gacuan et al. *Polysomnography I: Procedure and Technology Synopsis of Sleep Medicine, Edition: 1<sup>st</sup>, Chapter 25, Publisher: Apple Academic Press Inc, Editors: S R Perumal, pp 443-456*

172. J L Shaver, M Lentz et al. *Sleep, Psychological Distress, and Stress Arousal in Women With Fibromyalgia*. Res Nurs Health. 1997 Jun;20(3):247-57

173. Fumiharu Togo, Akifumi Kishi, Benjamin Natelson *Sleep and Fibromyalgia*. Journal of Musculoskeletal Pain 2(3) · January 2012

174. P Jennum, A M Drewes, A Andreassen, K D Nielsen *Sleep and Other Symptoms in Primary Fibromyalgia and in Healthy Controls*. J Rheumatol. 1993 Oct;20(10):1756-9.

Figura 4 da M Bach, T Meigen *Do's and Don'ts in Fourier Analysis of Steady-State Potentials* Doc Ophthalmol. 1999;99(1):69-82

Figura 5 da Klar Yaggi *Sleep Dysfunction and Sleep-Disordered Breathing P3 Research Summit* Journal of the Canadian Medical Association; 2006. Outline.

175. Branco J, Atalaia A, Paiva T. *Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol 1994;21:1113-7.

176. C E Tayag-Kier, G F Keenan et al. *Sleep and Periodic Limb Movement in Sleep in Juvenile Fibromyalgia*. Pediatrics. 2000 Nov;106(5):E70

177. S Roizenblatt, S Tufik et al. *Juvenile Fibromyalgia: Clinical and Polysomnographic Aspects*. J Rheumatol. 1997 Mar;24(3):579-85.

178. B Abbi, B H Natelson *Is Chronic Fatigue Syndrome the Same Illness as Fibromyalgia: Evaluating the 'Single Syndrome' Hypothesis*. QJM. 2013 Jan;106(1):3-9.

179. D Buchwald *Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome: Similarities and Differences*. Rheum Dis Clin North Am. 1996 May;22(2):219-43.

180. Richard A Schatz, Baharak Moshiree *Gastrointestinal and Hepatic Disease in Fibromyalgia*. Rheum Dis Clin North Am. 2018 Feb;44(1):131-142.

181. Jayde E Kurland, Walter J Coyle, Anne Winkler, Elizabeth Zable *Prevalence of Irritable Bowel Syndrome and Depression in Fibromyalgia*. *Dig Dis Sci*. 2006 Mar;51(3):454-60.
182. E Lubrano, P Iovino et al. *Fibromyalgia in Patients With Irritable Bowel Syndrome. An Association With the Severity of the Intestinal Disorder*. *Int J Colorectal Dis*. 2001 Aug;16(4):211-5.
183. Ana Paula Marum, Cátia Moreira et al. *A Low Fermentable Oligo-Di-Mono-Saccharides and Polyols (FODMAP) Diet Is a Balanced Therapy for Fibromyalgia With Nutritional and Symptomatic Benefits*. *Nutr Hosp*. 2017 Jun 5;34(3):667-674.
184. Gheita TA, El-Rabbat SM and Mahmoud NK *Fibromyalgia and Rheumatic Diseases*. *Fibrom Open Access* 2:116, Vol 2(1)
185. V. Aloush *Fibromyalgia, obesity and all that lies in between*. *Harefuah*. 2019 Sep;158(9):587-588.
186. Francesco Ursini, Saverio Naty, Rosa Daniela Grembiale *Fibromyalgia and Obesity: The Hidden Link*. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1403-8.
187. Akiko Okifuji, Gary W Donaldson et al. *Relationship Between Fibromyalgia and Obesity in Pain, Function, Mood, and Sleep*. *Pain*. 2010 Dec;11(12):1329-37.
188. Miguel A Pappolla, Laxmaiah Manchikanti et al. *Is Insulin Resistance the Cause of Fibromyalgia? A Preliminary Report*. *PLoS One*. 2019 May 6;14(5):e0216079.
189. Fatma Inanici, Muhammad B Yunus *History of Fibromyalgia: Past to Present*. *Curr Pain Headache Rep*. 2004 Oct;8(5):369-78.
190. M Yunus, A T Masi et al. *Primary Fibromyalgia (Fibrositis): Clinical Study of 50 Patients With Matched Normal Controls*. *Semin Arthritis Rheum*. 1981 Aug;11(1):151-71.
191. M Harth, W R Nielson *The fibromyalgia tender points: use them or lose them? A brief review of the controversy*. *The Journal of Rheumatology* May 2007, 34 (5) 914-922
192. Frederick Wolfe, Daniel J. Clauw et al. *The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity*. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 5, May 2010, pp 600 – 610

193. Frederick Wolfe, Daniel J Clauw et al. *Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia*. Rheumatol. 2011 Jun;38(6):1113-22
194. Piercarlo Sarzi-Puttini, Fabiola Atzeni et al. *Are the ACR 2010 Diagnostic Criteria for Fibromyalgia Better Than the 1990 Criteria?* Autoimmun Rev. 2018 Jan;17(1):33-35
195. Frederick Wolfe, Daniel J Clauw et al. *2016 Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia Diagnostic Criteria*. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec;46(3):319-329.
196. Frederick Wolfe, Brian T. Walitt et al. *The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity*. J Rheumatol. 2015 Aug; 42(8): 1494–1501.
197. F Wolfe, D L. Goldenberg et al. *The Polysymptomatic Distress Scale As a Measure Of Disease and Practice Severity In Fibromyalgia*. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting
198. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Fibromyalgia-Impact-Questionnaire-FIQ>
199. D. L. Kasper, S.L Hauser, J.L.Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, J. Loscalzo *Harrison principi di medicina interna*, 19a edizione, volume 2, pagg 2933-2936
200. Enrico Bellato, Eleonora Marini et al. *Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Pain Res Treat. 2012;2012:426130
201. G J Macfarlane, C Kronisch et al. *EULAR Revised Recommendations for the Management of Fibromyalgia*. Ann Rheum Dis. 2017 Feb;76(2):318-328.
202. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682388.html>
203. David S Baldwin , Khalil Ajel et al. *Pregabalin for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: An Update*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:883-92.
204. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a605045.html>
205. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a694007.html>
206. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682514.html>

207. Nevio Cimolai *Cyclobenzaprine: A New Look at an Old Pharmacological Agent*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009 May;2(3):255-63.
208. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a604030.html>
209. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a609016.html>
210. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a695011.html>
211. John P. M. Finberg and Jose M. Rabey *Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology*. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 340.
212. J Davidson, D Raft *Monoamine Oxidase Inhibitors in Patients With Chronic Pain*. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 Jun;42(6):635-6.
213. Jardel Gomes Villarinho, Kelly de Vargas Pinheiro et al. *The antinociceptive effect of reversible monoamine oxidase-A inhibitors in a mouse neuropathic pain model*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;44:136-42.
214. Sabrina Gmuca, David D Sherry *Fibromyalgia: Treating Pain in the Juvenile Patient*. *Paediatr Drugs*. 2017 Aug;19(4):325-338.
215. Akiko Okifuji, Jeff Gao, Christina Bokar, and Bradford D Hare *Mant of fibromyalgia syndrome in 2016*. *Pain Manag*. 2016 Jul; 6(4): 383–400.
216. Brian Walitt, Gerard Urrútia et al. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Fibromyalgia Syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 5;2015(6):CD011735.
- 217 <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a605032.html>
218. J T.Painter, L J.Crofford, J Talbert *Geographic Variation of Chronic Opioid Use in Fibromyalgia* *Clinical Therapeutics* Volume 35, Issue 3, March 2013, Pages 303-311
219. Clark S, Tindall E, Bennett RM. *A double-blind crossover trial of prednisolone versus placebo in the treatment of fibrositis*. *J Rheumatol* 1985; 12:980–3
220. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a685041.html>
221. <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/945.html>

222. P Anand, K Bley *Topical Capsaicin for Pain Management: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action of the New High-Concentration Capsaicin 8% Patch*. *Br J Anaesth*. 2011 Oct;107(4):490-502
223. Michele Purper Ortiz, Maria Celoni de Mello Godoy et al. *Effect of Endovenous Lidocaine on Analgesia and Serum Cytokines: Double-Blinded and Randomized Trial*. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:70-77.
224. Lesley M Arnold, Lucinda Bateman, Robert H Palmer, Yuhua Lin *Preliminary Experience Using Milnacipran in Patients With Juvenile Fibromyalgia: Lessons From a Clinical Trial Program*. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Jun 26;13:27.
225. L. M. Arnold, K. N. Schikler et al. *Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study*. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 46.
226. Himanshu P Upadhyaya, Lesley M Arnold et al. *Efficacy and Safety of Duloxetine Versus Placebo in Adolescents With Juvenile Fibromyalgia: Results From a Randomized Controlled Trial*. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 May 28;17(1):27.
227. Mariutto EN, Stanford SB et al. *An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia*. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:293–5.
228. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. *An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline*. *Brain Behav Immun*. 39, 107–112 (2014).
229. Buckhardt CS, Goldenberg D, et al. *Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children*. Glenview (IL): American Pain Society (APS); 2005. p. 109 (Clinical practice guideline; no. 4).
230. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG. *Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies*. *Pain Physician*. 2015;18:E877–87.
231. Blagojevic Z, Nikolic V et al. *Musculoskeletal pain and vitamin D deficiency in children: a pilot follow-up study of vitamin D therapy in musculoskeletal/orthopedic conditions*. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2016;83:21–6

232. Hoffart C, Fortney S, Wallace D. *Sleep disruption in children with chronic pain*. *Arthritis Rheum*. 2016;68(suppl 10).
233. J S March, J D Parker et al. *The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): Factor Structure, Reliability, and Validity*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Apr;36(4):554-65.
234. E. S. Shapiro, T. R. Kratochwill *Behavioral assessment in schools: Theory, research, and clinical foundations*, Second Edition, 2000 The Guilford Press
235. Colin A Espie, Simon D Kyle, et al. *The Sleep Condition Indicator: a clinical screening tool to evaluate insomnia disorder*. *BMJ Open* 4(3):e004183 · March 2014
236. Colin A Espie, Pedro Farias Machado et al. *The Sleep Condition Indicator: Reference Values Derived From a Sample of 200 000 Adults*. *J Sleep Res*. 2018 Jun;27(3):e12643.
237. <https://www.sleepio.com/sleep-condition-indicator/>
238. <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
239. M W Johns *Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale*. *Sleep*. 1992 Aug;15(4):376-81.
240. Kilgore WDS, Vanuk JR et al. *Daytime sleepiness is associated with altered resting thalamocortical connectivity*. *NeuroReport*, 2015; 26: 779-784.
241. M W Johns *Sensitivity and Specificity of the Multiple Sleep Latency Test (MSLT), the Maintenance of Wakefulness Test and the Epworth Sleepiness Scale: Failure of the MSLT as a Gold Standard*. *J Sleep Res*. 2000 Mar;9(1):5-11
242. 2007 AASM Manual for the Scoring and Sleep and Associated Events
243. Mauro Manconi, Raffaele Ferri et al. *Measuring the Error in Sleep Estimation in Normal Subjects and in Patients With Insomnia*. *J Sleep Res*. 2010 Sep;19(3):478-86.
244. American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5<sup>th</sup> ed.) Arlington, VA: Author
245. Wilson J. Brown, Allison K. Wilkerson et al. *A review of sleep disturbance in children and adolescents with anxiety*. *Journal of Sleep Research* Volume 27, Issue 3

246. P. K. Alvaro, R. M. Roberts, J. K. Harris *A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression*. *Sleep*. 2013 Jul 1; 36(7): 1059–1068.
247. Tord Ivarsson *Normative Data for the Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) in Swedish Adolescents*. *Nord J Psychiatry*. 2006;60(2):107-13.
248. T Ivarsson, P Svalander, O Litle *The Children's Depression Inventory (CDI) as Measure of Depression in Swedish Adolescents. A Normative Study*. *Nord J Psychiatry*. 2006;60(3):220-6.
249. Margarida Gaspar de Matos, Gina Tomè, Dina Manso et al. *Anxiety, Depression and Coping: CDI, MASC and CRI-Y for Screening Purposes in Schools*. *Span J Psychol*. 2012 Mar;15(1):348-56
250. Ruth M. Benca, William H. Obermeyer et al. *Sleep and Psychiatric Disorders: a Meta-analysis*. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:651-668
251. M H Kryger *Atlas of Clinical Sleep Medicine* Elsevier Health Sciences, 2<sup>nd</sup> Edition, 2013 pp 228-229
252. D Riemann, K Spiegelhalder et al. *REM Sleep Instability—A New Pathway for Insomnia?* *Pharmacopsychiatry*. 2012 Jul;45(5):167-76
253. Nattapong Jaimcharyatam, Carlos L. Rodriguez, Kumar Budur *Prevalence and Correlates of Alpha-Delta Sleep in Major Depressive Disorders*. *Innov Clin Neurosci*. 2011 Jul; 8(7): 35–49.
254. E Van Hoof, P De Becker et al. *Defining the Occurrence and Influence of Alpha-Delta Sleep in Chronic Fatigue Syndrome*. *The American Journal of the Medical Sciences* 333(2):78-84 · March 2007
255. Buse Keskindag, Meryem Karaaziz *The association between pain and sleep in fibromyalgia*. *Saudi Med J*. 2017 May; 38(5): 465-475
256. Meng-Han Chang, Ju-Wei Hsu et al. *Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study*. *J Pain*. 2015 Sep;16(9):895-902.
257. Tomi Miettinen, Katja Myllymaa et al. *Home Polysomnography Reveals a First-Night Effect in Patients With Low Sleep Bruxism Activity*. *Journal of Clinical Sleep Medicine* Volume 14, Issue 08
258. Jong-Ho Byun, Keun Tae Kim et al. *The First Night Effect During Polysomnography, and Patients' Estimates of Sleep Quality* *Psychiatry Res*. 2019 Apr;274:27-29.