



Fibromialgia: diagnosi complessa e cura incerta

La fibromialgia presenta un quadro di riduzione generalizzata della soglia del dolore nei distretti muscolo-scheletrici, con percezioni nocicettive esacerbate. Con questi pazienti «bisogna scordarsi il successo terapeutico immediato»

Il termine fibromialgia descrive un'entità clinica per così dire "sospesa", i cui connotati sintomatologici, descritti per la prima volta dalla letteratura medica a cavallo tra gli anni Settanta e gli anni Ottanta del secolo scorso, sono confluiti nel tempo in identità nosografiche vaghe quanto provvisorie, assegnate di volta in volta alla casistica delle malattie reumatiche piuttosto che a quelle delle disfunzioni neurologiche o dei disordini psichiatrici.

Ancora oggi l'appartenenza disciplinare è dibattuta (preferenziale ma non univoca quella all'ambito reumatologico), l'etiologia oscura e la variabilità individuale nell'espressione clinica e la mancanza di correlati diagnostici strumentali ne fanno una

malattia sfuggente. Del tutto reale e consistente, però, dal punto di vista epidemiologico: con una prevalenza media poco inferiore al 3% nella popolazione generale mondiale, la fibromialgia colpisce in Italia approssimativamente 1,5-2 milioni di persone. Una cospicua schiera di pazienti che, attraverso le associazioni di categoria, premono affinché alla loro condizione spesso misconosciuta in Italia – sebbene ufficialmente codificata, ormai dal 2010, nell'International Classification of Diseases (ICD-10) dell'Organizzazione mondiale della sanità – sia conferita la dignità di malattia a livello nazionale, con il riconoscimento dei diritti previsti dai Livelli essenziali di assistenza per le patologie croniche invalidanti.

Dolore "fuori controllo" ma non solo

Nonostante la complessità dell'inquadramento, negli ultimi anni la malattia è stata comunque meglio delineata: sono stati descritti i probabili meccanismi patogenetici (anche attraverso riscontri fisiopatologici e tecniche di neuroimaging funzionale), sono stati puntualizzati la classificazione clinica e i criteri diagnostici, sono state prospettate le linee di ricerca più urgenti, sono stati formulati gli approcci terapeutici al momento più fondati. Solo nella seconda metà del 2016 sono state pubblicate le nuove linee guida per la gestione della fibromialgia della European League Against Rheumatism (Eular), basate sugli studi clinici e sulle revisioni sistematiche che

nell'ultimo decennio si sono aggiunti alle scarse evidenze disponibili all'epoca della prima versione (2007), nonché, ad opera dell'American College of Rheumatology (Acr), l'ultima revisione della classificazione formulata nel 2010/2011, che rappresenta l'attuale riferimento internazionale per la diagnosi della malattia.

La fibromialgia rimane difficilmente circoscrivibile in una precisa categoria nosologica, ed è meglio descritta oggi come una condizione sindromica algodisfunzionale nella quale il sintomo principale, il dolore/dolorabilità a soglia ridotta a carico dei distretti muscolo-scheletrici, coesiste con una serie di manifestazioni cliniche apparentemente non correlate ma ricorrenti nei pazienti



affetti, ovvero astenia, disturbi del sonno, ansia e depressione, disturbi cognitivi, sintomi neurovegetativi.

A fare un quadro dello stato dell'arte sulla fibromialgia per *Tabloid di Ortopedia* è il professor **Piercarlo Sarzi Puttini**, uno dei massimi esperti della malattia nell'am-

bito reumatologico, direttore dell'unità operativa complessa di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Polo Universitario Luigi Sacco di Milano e presidente dell'Associazione italiana sindrome fibromialgia (Aisf Onlus).

Monica Oldani

FIBROMIALGIA: INDICAZIONI PER UN INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Professor Sarzi Puttini, il riconoscimento della fibromialgia quale malattia autonoma e la relativa diagnosi sono tuttora oggetto di controversia. Qual è oggi la posizione delle diverse discipline cliniche che possono essere implicate nella gestione di un paziente con sindrome fibromialgica?

Il problema dell'inquadramento della fibromialgia è che all'origine è una diagnosi reumatologica che ha trovato piena formulazione sostanzialmente nel 1990, quando l'American College of Rheumatology pubblicò i primi criteri classificativi, sviluppati dal confronto di quasi 300 pazienti con dolore muscolo-scheletrico diffuso aspecifico con altrettanti soggetti di controllo.

Successivamente si è dato rilievo all'associazione della sintomatologia dolorosa con altri disturbi, arrivando a concepire la malattia come un cluster di manifestazioni, coniugate con quella che oggi sappiamo essere un'alterazione funzionale del sistema nocicettivo.

Sia la terminologia usata per descriverla, sia l'interpretazione eziopatogenetica dei sintomi vedono tuttora altri specialisti – neurologi, algologi o psichiatri – non completamente concordi: alcuni psichiatri, per esempio, fanno rientrare la malattia nel novero dei disturbi psico-affettivi a espressione somatoforme.

Dal lato pratico, al di là delle nomenclature e delle teorie,

c'è il fatto che questi pazienti esistono ed esiste una classe di sintomi che, pur con notevoli variazioni individuali, li descrive molto bene. Tant'è che in altri paesi del mondo la fibromialgia ha già avuto da tempo la legittimazione di patologia autonoma.

Qual è l'interpretazione eziopatogenetica della malattia al momento più accreditata e su quali evidenze si fonda?

Allo stato attuale delle conoscenze possiamo ritenere che a fronte di fattori scatenanti possibilmente molteplici, e a tutt'oggi ancora ipotetici, si instauri una risposta del sistema nervoso che porta da un lato alla riduzione generalizzata della soglia del dolore, con percezioni nocicettive esacerbate o anche indipendenti da qualsiasi sollecitazione a livello delle strutture implicate, e dall'altro all'attivazione del sistema neurovegetativo, con sintomi disfunzionali a carico di vari organi effettori.

L'origine delle percezioni nocicettive rimane ancora non chiarita, poiché le alterazioni delle fibre muscolari finora osservate in questi pazienti sono del tutto aspecifiche, così come le modificazioni a carico delle terminazioni delle fibre amieliniche C (caratteristiche della condizione nota come *small fiber peripheral neuropathy*), che si riscontrano anche in altre patologie croniche associate a fenome-



► Piercarlo Sarzi Puttini

ni disnocicettivi o, in generale, disestesici.

Alcuni autori tuttavia ritengono che un danno periferico, anche di natura microtraumatica, sia necessario, almeno come evento primario, per indurre, in soggetti predisposti, i fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale e il sovvertimento dei meccanismi di inibizione spinali e sovraspinali che sono tipici delle condizioni di dolore cronico aspecifico.

A sostegno dell'ipotesi che il correlato fisiopatologico della sintomatologia fibromialgica sia un disordine dell'intero sistema nocicettivo, oggi abbiamo alcuni riscontri strumentali rilevati in questi pazienti: concentrazioni plasmatiche più alte dei neurotrasmettitori "pro-nocicettivi", come la sostanza P, e più basse di quelli "anti-nocicettivi", come la serotonina; una ridotta attività dei neuroni da cui originano le vie inibitorie discendenti osservata alla risonanza magnetica funziona-

le; alterazioni morfologiche e funzionali a livello delle strutture corticali e sottocorticali deputate alla processazione degli stimoli dolorosi evidenziate di recente sempre con indagini di neuroimaging. Quel che resta ancora da stabilire per alcune di queste anomalie è se rappresentino la causa della cronicizzazione dei sintomi o ne siano piuttosto la conseguenza.

Sono stati identificati fattori di rischio specifici, di natura ambientale, medico-sanitaria o psico-sociale per lo sviluppo della condizione fibromialgica?

Su quale sia il motore iniziale della fibromialgia si può ragionare all'infinito, perché sembra che la sensibilizzazione nocicettiva possa avere origine da condizioni molto diverse in diversi soggetti: da patologie di natura infiammatoria a disturbi di natura psichiatrica. La sintomatologia fibromialgica si osserva in concomitanza o in conseguenza di una serie di presumibili fattori scatenanti: malattie croniche con interessamento osteo-articolare come artrosi, artrite reumatoide, lupus, sindrome di Sjögren (in questi pazienti è presente con prevalenza maggiore che nella popolazione generale); traumi muscolo-scheletrici come il colpo di frusta; malattie infettive come mononucleosi, malattia di Lyme, epatite B e C; esperienze traumatiche anche lontane nel tempo (abusi, lutti, ecc.); situazioni di tensione emotiva

prolungata; disordini di carattere psico-affettivo come la depressione; disturbo post-traumatico da stress, ecc.

Tutte condizioni che, tuttavia, per indurre questa specie di "reset" del sistema nocicettivo, devono con ogni probabilità innestarsi su una predisposizione individuale, possibilmente genetica.

Quello che comunque vediamo costantemente nella nostra esperienza clinica è lo stress come denominatore comune nella storia di questi pazienti, spesso accompagnato da depressione, bassa autostima e stili di coping disadattivi; elementi, questi, che secondo il modello interpretativo biopsicosociale della malattia possono contribuire alla cronicizzazione dei sintomi.

Quali sono le caratteristiche principali dei pazienti con fibromialgia?

Ai non esperti i pazienti sembrano molto simili tra loro; in realtà, all'interno di questa popolazione si possono distinguere alcuni sottogruppi, a seconda della rilevanza, accanto alla sintomatologia algica, degli altri disturbi somatici e di quelli psico-affettivi (stress, ansia, depressione). Resta il fatto che anche in queste categorie principali c'è molta variabilità individuale e ci sono pazienti che, in momenti diversi dell'evoluzione sintomatica, sono assegnabili a più di una tipologia.

Ciononostante, una distinzione di massima tra categorie di pazienti basata sul quadro clinico può essere d'aiuto nell'ap-

proccio terapeutico, perché nei soggetti con disturbi psico-affettivi un'adeguata terapia psichiatrica può migliorare anche i sintomi somatici, mentre in quelli con netta prevalenza o presenza esclusiva di dolore muscolo-scheletrico diffuso può essere utile un trattamento prettamente analgesico.

Quali sono le principali difficoltà che si incontrano nella gestione del paziente con sindrome fibromialgica?

La prima riguarda la diagnosi, alla quale bisogna apprestarsi con molta consapevolezza per non rischiare di ignorare altre importanti patologie caratterizzate da dolore muscolo-scheletrico che richiedono approfondimenti diagnostici e approcci terapeutici totalmente differenti.

La seconda difficoltà è invece inerente al risultato clinico dei trattamenti prescritti, innanzitutto perché rispetto alla loro efficacia non abbiamo al momento a disposizione fattori predittivi e poi perché con i pazienti fibromialgici bisogna scordarsi il successo terapeutico immediato e adattarsi a cambiare più volte strategia, talora ottenendo solo benefici parziali. Inoltre, nei pazienti con un importante substrato psico-affettivo ci si può trovare di fronte al loro rifiuto di ammettere il ruolo della componente psicologica nell'evoluzione della malattia e di accettare il relativo trattamento.

In generale, posso però dire che si tratta di pazienti collaborativi, a patto che trovino

competenza e una buona relazione, confidente, empatica ed equilibrata con il medico.

Quale specialista ha competenza prioritaria nella diagnosi e nel trattamento della fibromialgia?

Dal punto di vista pratico questa malattia non deve essere necessariamente seguita in modo esclusivo dal reumatologo.

L'unico aspetto per il quale la nostra professionalità può rivelarsi più adatta di altre è quello della diagnosi differenziale, che si impone nei confronti di una serie di altre patologie reumatologiche.

Ciò che si dovrebbe evitare, per esempio, è affrontare il quadro sintomatologico spesso molto complesso con il quale il paziente si presenta con un esubero di esami strumentali, che in questi casi non portano a nulla.

Quel che invece necessita nel gestire la fibromialgia è un bagaglio di competenza ed esperienza specifica e la disponibilità ad affrontarla con un approccio multidisciplinare, con strategie di trattamento sia farmacologico che non farmacologico, nonché la capacità di "educare" il paziente alla malattia, fornendogli i giusti elementi informativi. Quest'ultimo punto è essenziale perché talvolta quando il soggetto sa di che cosa si tratta mette in atto meccanismi di natura compensatoria propri, sufficienti o comunque utili a tenere sotto controllo i sintomi.

Monica Oldani

TERAPIA: MOLTI STRUMENTI MA SCARSI I RISULTATI

Il trattamento, per quanto solo sintomatico, rimane ancora la sfida più grande posta da questa malattia. La revisione 2016 delle linee guida della European League Against Rheumatism (Eular) si conclude, in accordo con le altre tre più recenti, edite dalla Canadian Pain Society, dalla Israeli Rheumatology Association e dalla Association of the Scientific Medical Societies of Germany, con la raccomandazione di utilizzare in prima linea l'approccio non farmacologico, nell'ambito del quale l'esercizio fisico è risultato essere l'unico intervento supportato da prove di efficacia di livello superiore, seguito con evidenze più deboli dalla psicoterapia di tipo cognitivo-comportamentale, dalle tecniche di riduzione dello stress e di rielaborazione della percezione corporea complessivamente denominate terapie mente-corpo e dall'agopuntura. Da riservare ai casi che non traggono giovamento dai trattamenti indicati, è l'approccio farmacologico, che attinge fondamentalmente a tre classi di principi attivi: gli antidepressivi cosiddetti duali, che bloccano la ricaptazione di serotonina e noradrenalina (Snri) lungo le vie discendenti inibitorie; gli antiepilettici pregabalin e gabapentin, che modulano l'azione dei neurotrasmettitori lungo le vie facilitatorie; gli analgesici del gruppo dei Fans e del gruppo degli oppioidi deboli (sconsigliati invece, per assenza di prove a favore e rischi, i corticosteroidi e gli oppioidi maggiori).

Va detto che tutti i farmaci finora considerati riportano, in letteratura come nell'esperienza clinica, risultati piuttosto modesti. E data l'eterogeneità dei pazienti con sindrome fibromialgica, la raccomandazione generale in merito all'eventuale trattamento farmacologico è che sia sempre rigorosamente personalizzato, sulla base della sintomatologia prevalente, della rilevanza della componente psico-affettiva, del contesto socio-relazionale, ecc.

La scarsa efficacia delle strategie disponibili spinge la ricerca verso altre risorse farmacologiche e non: attualmente in studio sono un nuovo Snri (TD-9855), un analogo di pregabalin e gabapentin (mirogabalin), il miorilassante ciclobenzaprina, i cannabinoidi, un composto di un nucleoside anti-herpesvirus e celecoxib (IMC-1), la camera iperbarica; nel mirino della futura sperimentazione sono invece le molecole che modulano l'attività del TNF, delle citochine, della sostanza P, dell'AMPK.

LA TORTUOSA STORIA DELLA CLASSIFICAZIONE DELLA FIBROMIALGIA

Nel primo set di criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology (ACR), quello del 1990, la priorità era data all'inquadramento del dolore muscolo-scheletrico, con due elementi indiziari considerati di alta sensibilità e specificità: la localizzazione multifocale (bilaterale e lungo l'asse centrale) e la persistenza (>3 mesi) del dolore spontaneo e la dolorabilità alla digitopressione in almeno 11 su 18 definiti tender point.

Tale classificazione ha avuto il merito di fornire una prima standardizzazione della diagnosi di fibromialgia, rappresentando così anche un importante avanzamento metodologico nel campo della ricerca clinica ed epidemiologica. Quei criteri tuttavia hanno mostrato presto dei limiti, anche rispetto a quelli che dovevano essere gli elementi più oggettivi: dei siti di dolorabilità identificati non erano infatti così inequivocabili il numero minimo discriminante, la precisa localizzazione, l'immutabilità nel tempo e la corretta metodica di rilevamento.

Nella successiva edizione, quella del 2010/2011, la classificazione ACR ha abolito la valutazione dei tender point, attribuendo maggiore significatività alla sintomatologia algica riportata dal paziente, al quale oggi è richiesto di rappresentarla su un'immagine corporea raffigurante 19 possibili localizzazioni (Widespread Pain Index, WPI), e ai sintomi di accompagnamento (astenia, disturbi del sonno, deficit cognitivi, dolori viscerali, cefalea, depressione), di cui il paziente deve riferire presenza, durata e intensità (Fibromyalgia Symptom Scale, FSS). La diagnosi di fibromialgia viene posta in base al punteggio totale raggiunto sommando i valori ottenuti nelle scale WPI e FSS (vedi figura).

A partire dalla versione del 2010 la classificazione ACR non prevede dunque più il riscontro di segni clinici oggettivi, ma nella revisione del 2016 si precisa da un lato che il set di criteri proposto nelle due scale va considerato di riferimento sia per il medico sia per il paziente e dall'altro che tale strumento deve comunque essere supportato dal colloquio e dall'esame obiettivo condotti dal medico e dalle indagini strumentali even-

tualmente necessarie per una diagnosi differenziale. A tale proposito viene inoltre specificato che la diagnosi di sindrome fibromialgica e la presenza di altre patologie, muscolo-scheletriche o di varia natura, o di disturbi psico-affettivi non si escludono a vicenda e possono coesistere nello stesso paziente. Sempre in quest'ultima versione, infine, si rettifica la definizione

ne del dolore "diffuso", stabilendo che per essere considerato tale esso deve essere presente in almeno 4 dei 5 distretti corporei designati all'interno del WPI (superiore sinistro, superiore destro, inferiore sinistro, inferiore destro, assiale).

Monica Oldani

Widespread Pain Index
(1 point per check box; score range: 0-19 points)

1 Please indicate if you have had pain or tenderness during the past 7 days in the areas shown below. Check the boxes in the diagram for each area in which you have had pain or tenderness.

Symptom Severity
(score range: 0-12 points)

2 For each symptom listed below, use the following scale to indicate the severity of the symptom during the past 7 days.

- No problem
- Slight or mild problem: generally mild or intermittent
- Moderate problem: considerable problems; often present and/or at a moderate level
- Severe problem: continuous, life-disturbing problems

	No problem	Slight or mild problem	Moderate problem	Severe problem
Points	0	1	2	3
A. Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Trouble thinking or remembering	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Waking up tired (unrefreshed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 During the past 6 months have you had any of the following symptoms?

	0	1
A. Pain or cramps in lower abdomen	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
B. Depression	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
C. Headache	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes

Additional criteria (no score)

4 Have the symptoms in questions 2 and 3 and widespread pain been present at a similar level for at least 3 months?

No Yes

5 Do you have a disorder that would otherwise explain the pain?

No Yes

► Criteri diagnostici ACR 2010/2011 per la fibromialgia