

CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA IN MEDICINA GENERALE

TESI

**“FIBROMIALGIA E MEDICINA SUL TERRITORIO.
STATO ATTUALE: DIAGNOSI, TERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE.”**

Candidati: Dott. Moritz Biamino

Dott. Giuliano Nicola Brucoli

Tutor: Dott. Pietro Murralli

Triennio 2020/23

INDICE

ABSTRACT	pag. 3
1) INTRODUZIONE	pag. 5
- Definizione	pag. 5
- Storia	pag. 6
- Epidemiologia	pag. 6
- Eziologia e fisiopatologia	pag. 6
- Sintomi	pag. 9
- Diagnosi	pag. 9
- Diagnosi differenziale	pag. 11
- Terapia	pag. 11
2) OBIETTIVO	pag. 15
3) METODI	pag. 15
4) RISULTATI	pag. 19
5) DISCUSSIONE	pag. 27
6) CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	pag. 29
7) FONTI	pag. 33

ABSTRACT

„Fibromialgia e medicina sul territorio. Stato attuale: diagnosi, terapia e prospettive future.“

Scenario:

La fibromialgia (FM), nota anche come sindrome fibromialgica, è una patologia infiammatoria cronica complessa caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso, disturbi del sonno, fatica cronica, alterazioni neurocognitive, ed altri sintomi accessori associati, quali cefalea o sindrome del colon irritabile.

Può manifestarsi a qualsiasi età, ma più spesso fra la terza e la quinta decade di vita, colpendo prevalentemente il sesso femminile (rapporto F/M da 2 a 10:1) e approssimativamente 1,5-2 milioni di italiani ogni anno. Si presenta con andamento cronico e i sintomi possono persistere anche tutta la vita anche se non sempre della stessa intensità o livello di gravità: possono verificarsi infatti in modo più o meno ricorrente frequenti remissioni parziali e riacutizzazioni della sintomatologia, il che rende spesso difficile l'inquadramento diagnostico. Nonostante molti sforzi compiuti negli ultimi anni nello studio di questa patologia, i processi fisiopatologici che ne sono alla base rimangono pressoché ignoti. Generalmente è necessario un tempo molto lungo prima di pervenire ad una diagnosi definitiva, ed in molti casi il Medico di Medicina Generale rappresenta il primo professionista ad interfacciarsi col paziente affetto da FM.

La terapia si basa su rimedi farmacologici (analgesici, antidepressivi, antiepilettici, miorilassanti) e non farmacologici (correzione dello stile di vita: qualità del sonno notturno, esercizio fisico), ma spesso risulta non soddisfacente nella gestione della sintomatologia.

Obiettivo:

Lo scopo di questo studio di ricerca empirica è determinare se i Medici di Medicina Generale in Alto Adige identifichino correttamente la fibromialgia e quali metodi di trattamento prediligano, attraverso la somministrazione di un questionario di 10 domande; i dati raccolti verranno poi confrontati con quelli forniti dai MMG della regione Lazio, ai quali verrà proposto il medesimo questionario.

Metodi:

Si tratta di un metodo di ricerca quantitativa in cui vengono intervistati quanti più Medici di Medicina Generale possibile delle due regioni prese in esame. La ricerca viene effettuata mediante un "questionario informativo" sul tema della "fibromialgia". L'età, gli anni di esperienza nell'esercizio della professione e il luogo (paese/città) in cui si presta servizio sul territorio sono elementi di interesse per le informazioni fornite dai Medici di Famiglia e vengono considerate nella valutazione del test. Seguono una domanda soggettiva in cui si richiede al medico un'autovalutazione sulle conoscenze sulla fibromialgia ed una di controllo sul livello di conoscenza dell'intervistato delle attuali linee guida.

Le altre domande sono indirettamente mirate ad indagare l'incidenza della malattia ed i metodi di trattamento preferiti. Il questionario viene inviato via email in data 20 giugno 2023 a 468 Medici di Medicina Generale della Regione Lazio, con valutazione il 7 luglio 2023.

I dati sono stati messi a confronto con quelli ottenuti da un'intervista telefonica effettuata personalmente su un pool di MMG di Roma in data 25 luglio 2023.

1) INTRODUZIONE

Ogni clinico dà una propria interpretazione sulla patogenesi della fibromialgia: c'è chi ne individua la causa nella psiche, chi nei geni, chi sostiene invece che sia idiopatica. Sostanzialmente hanno tutti in parte ragione. Sebbene siano tuttora in corso ricerche intensive sui processi fisiopatologici sottostanti, la loro causa rimane ad oggi sconosciuta. Le persone colpite ottengono spesso tardivamente una diagnosi corretta e non di rado vengono persino accusate di non patire un effettivo malessere e di non essere affette da una patologia realmente esistente; inoltre spesso, anche dopo la diagnosi, manca l'empatia necessaria. La ragione alla base di questo fenomeno è da individuarsi nella scarsa conoscenza di questo disturbo clinico. Da qui scaturisce l'interesse per questa patologia e la necessità di accertare a che punto siano le attuali cognizioni dei Medici di Famiglia altoatesini e del Lazio. Non si sa abbastanza su questa malattia, quindi un ulteriore approfondimento potrebbe costituire parte della soluzione per migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico, nonché dare un eventuale valore culturale a questo sottostimato disturbo.

Definizione

La Fibromialgia (FM) è una sindrome infiammatoria cronica complessa caratterizzata da dolore muscoloscheletrico esteso, spesso accompagnato da altri sintomi come affaticamento cronico, disturbi intestinali, sbalzi d'umore, alterazioni neurocognitive, disturbi del sonno e cefalea.

Tipico è un cosiddetto "dolore cronico diffuso – Chronic Wide Pain (CWP)", cioè esteso in almeno 4 parti del corpo su 5, spesso associato a notevole disagio emotivo (paura, rabbia, frustrazione o umore depresso) o compromissione funzionale (limitazione o riduzione nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, ridotta partecipazione ai ruoli e alla vita sociale). Il CWP ha origine multifattoriale: allo sviluppo della sintomatologia dolorosa contribuiscono infatti fattori biologici, psicologici e sociali. La diagnosi di FM è appropriata se il dolore non è direttamente attribuibile a un processo nocicettivo nella regione interessata. Il dolore acuto, d'altra parte, è generalmente escluso in tali casi.

Storia

La FM è una malattia comune (colpisce circa il 2-3% della popolazione) di origine non identificata, la cui incidenza è aumentata negli ultimi anni. È una sindrome da dolore cronico che può avere un impatto gravemente negativo sulla vita quotidiana delle persone affette. Sir William Gowers introdusse per la prima volta il termine "fibrosite" nel 1904, ma solo nel 1994 la FM è stata inclusa nell'elenco ufficiale delle malattie dell'OMS. Fino a poco tempo fa era considerata "altra malattia dei tessuti molli" (codice ICD-10 M79.7) nel contesto delle malattie reumatiche. Oggi la FM è inserita nella categoria "dolore cronico diffuso" (codice ICD-11 MG30.01).

Epidemiologia

L'incidenza della patologia, come rilevato, è di circa il 3% della popolazione, con una tendenza ad un progressivo aumento. Può colpire a qualsiasi età, ma più frequentemente fra la terza e la quinta decade di vita; le donne sono interessate molto più frequentemente degli uomini (da 2 a 10 : 1). I fattori di rischio includono malattie reumatologiche (fino al 50%), predisposizione genetica e aspetti psicosociali.

Eziologia e fisiopatologia

Nonostante l'impegno profuso e le ricerche effettuate, l'eziologia e i processi fisiopatologici sottostanti la FM rimangono poco chiari. La patologia viene comunemente distinta in primaria e secondaria. La forma primaria può verificarsi con o senza depressione. La forma secondaria si sviluppa in connessione con malattie reumatiche sistemiche o malattie infettive (in particolare infezioni virali come EBV, epatite B / C, HIV).

Sembra che ci sia una connessione tra il dolore cronico tipico della FM e l'elaborazione del dolore nel sistema nervoso centrale. Nella maggior parte dei casi i pazienti sviluppano ipersensibilità a stimoli tattili (ma a volte anche luminosi o sonori) generalmente percepiti come innocui o a stimoli dolorosi lievi.

Il dolore è generalmente classificato in nocicettivo e neuropatico. Nella FM tuttavia un terzo meccanismo meno noto sembra svolgere un ruolo essenziale: il dolore nociplastico. Con tale definizione s'intende il dolore derivante da una nocicezione alterata, sebbene non vi sia alcuna chiara evidenza di danno tessutale effettivo alla base dell'attivazione di nocicettori periferici, né evidenza di malattia o danno al sistema somatosensoriale alla base del dolore.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10257633/>

Tra i principali processi fisiopatologici sono individuate disfunzioni della neurotrasmissione monoaminergica, che portano ad un aumento dei livelli di neurotrasmettitori eccitatori come glutammato e sostanza P, nonché a una riduzione di quelli di serotonina e noradrenalina nel midollo spinale a livello delle vie antinocicettive discendenti. Altre anomalie osservate includono una disfunzione nella regolazione della quantità di dopamina e una alterata attività degli oppioidi cerebrali endogeni. Nel loro insieme, tali fenomeni sembrerebbero spiegare la fisiopatologia centrale della FM.

La FM è una sindrome da sensibilizzazione centrale: esiste cioè un meccanismo di amplificazione del segnale neuronale nel sistema nervoso centrale che porta ad una accentuata percezione del dolore. Per questo motivo, i pazienti con FM sperimentano un drastico abbassamento della soglia del dolore, dall'allodinia (percepire come doloroso uno stimolo normalmente innocuo) all'iperalgisia (accentuata sensibilità ad uno stimolo doloroso). La sensibilizzazione centrale è spesso associata a dolore persistente e cronico.

Dal momento che essa svolge un ruolo importante nella FM, è fondamentale comprenderne la causa principale, cioè l'input nocicettivo persistente, cui consegue la sensibilizzazione periferica.

Secondo Vierck, se i generatori del dolore periferico potessero essere bloccati, i sintomi della FM dovrebbero scomparire e/o non svilupparsi del tutto. Tuttavia, i ricercatori si stanno concentrando maggiormente sulla sensibilizzazione centrale quale principale meccanismo di sviluppo di ipersensibilità al dolore, poiché vi sono meno evidenze sul ruolo di anomalie del tessuto nocicettivo periferico.

La sensibilizzazione non è un fenomeno uniforme ed occorre fare una distinzione tra sensibilizzazione centrale, periferica e psicosociale.

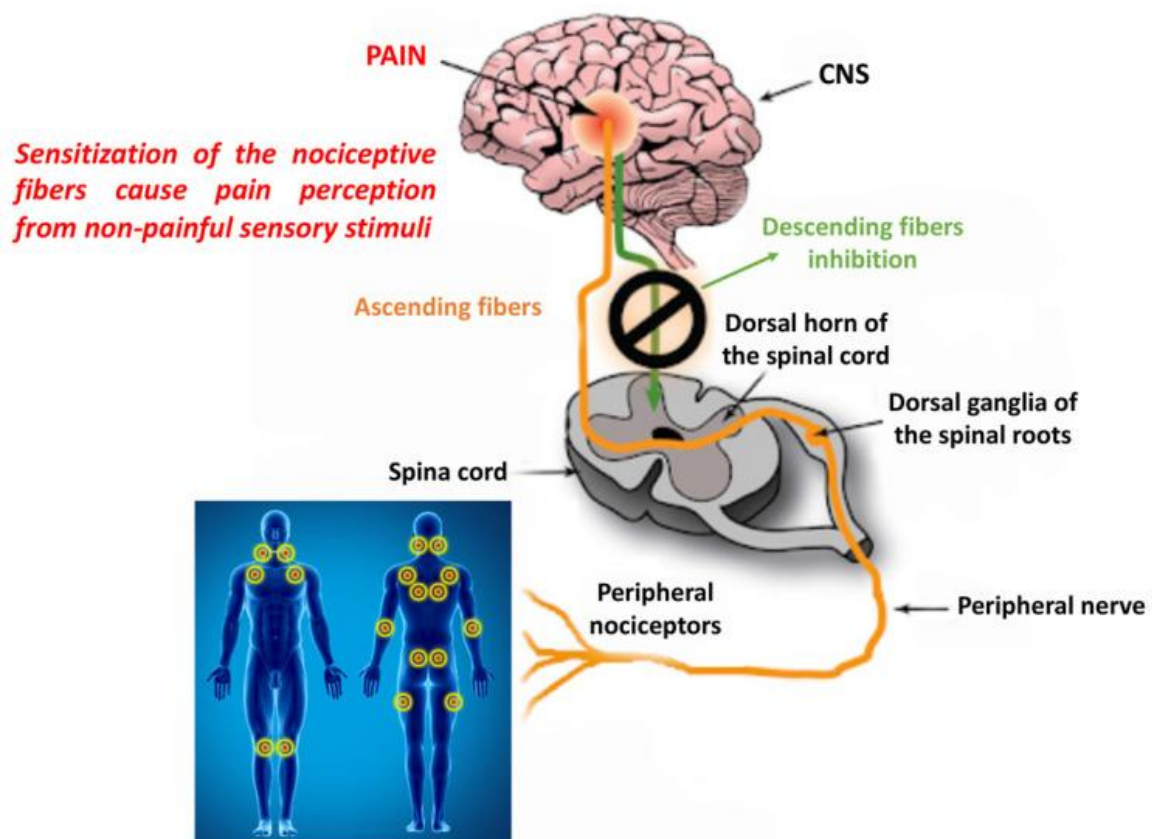
Il termine "sensibilizzazione cognitivo-emotiva" ha lo scopo di spiegare come l'attenzione selettiva a determinati stimoli dolorosi possa aumentare la percezione di questi dolori.

Nel corso degli anni, i generatori di dolore periferico sono stati identificati anch'essi come una possibile causa di FM. In questo caso, i pazienti mostrano sintomi come deterioramento cognitivo, stanchezza cronica, disturbi del sonno, irritabilità intestinale, cistite cronica e disturbi dell'umore.

Altri fattori che sembrano essere coinvolti nella fisiopatologia della FM includono trasmettitori neuroendocrini, predisposizione genetica, stress ossidativo e cambiamenti ambientali e psicosociali.

Secondo un recente studio effettuato sui topi, nei soggetti fibromialgici sarebbero presenti infiltrati di granulociti polimorfonucleati neutrofili a livello dei gangli sensitivi periferici – coerentemente col fatto che in tali pazienti vi è un aumento di queste cellule anche a livello ematico-; l’infiltrazione dei gangli sensitivi da parte dei neutrofili – con la conseguente cascata infiammatoria che essa comporta- determinerebbe l’ipersensibilità agli stimoli meccanici e dunque il dolore cronico tipico della malattia.

La FM sembra essere più comune nelle donne rispetto agli uomini per i seguenti motivi: livelli più elevati di ansia e depressione, comportamento alterato in risposta al dolore, input alterato del SNC ed effetti ormonali associati al ciclo mestruale.



Sintomi

La FM si manifesta con sintomi funzionali cronici. I sintomi e la gravità variano da persona a persona, da lievi e intermittenti a persistenti e invalidanti; possono variare in modo consistente nello stesso individuo in un tempo molto breve, anche nella stessa giornata. I sintomi principali più diffusi sono:

- 1) dolore muscoloscheletrico cronico su tutte o la maggior parte delle aree del corpo. Il carattere del dolore è variabile, spesso neuropatico, senza reperti patologici oggettivi.
- 2) Affaticamento
- 3) Sonno inquieto

Altri sintomi comunemente associati includono "*fibro-nebbia*" (una forma di *disfunzione cognitiva che include difficoltà di concentrazione e mancanza di chiarezza di pensiero*), mal di testa (ad esempio, emicrania), rigidità mattutina, parestesia, deficit di memoria, dolore addominale o convulsioni, cambiamenti autonomici, xerostomia, xeroftalmia, visione offuscata, fotofobia, fenomeno di Raynaud. L'impatto sulla qualità della vita può a volte essere drammatico.

Diagnosi

La diagnosi e l'attribuzione del livello di gravità della FM vengono effettuate mediante questionari somministrati ai pazienti; rimane una diagnosi clinica. I criteri diagnostici aggiornati dell'American College of Rheumatology (ACR) si basano esclusivamente sulla storia clinica dei pazienti. In linea di principio, i "tender points" palpabili una volta utilizzati (dolore cronico da almeno 3 mesi e positività di almeno 11 sui 18 punti considerati) sono ormai stati abbandonati da anni a causa di dubbi circa la precisione, l'attendibilità e la riproducibilità di tale procedura; tuttavia, ricorrendo ad essi, il clinico poteva catturare meglio l'esperienza del dolore del paziente. Attualmente vengono inoltre presi in maggiore considerazione anche i sintomi e le comorbidità di accompagnamento (1).

(1) *Z Rheumatol* 2011 · 70:573–587 DOI: 10.1007/s00393-011-0783-9 © Springer-Verlag 2011.

Un paziente soddisfa i criteri diagnostici di fibromialgia se sono presenti le seguenti tre condizioni:

- 1) Indice di dolore diffuso (WPI) ≥ 7 e scala di gravità dei sintomi (SSS) ≥ 5 o WPI 3-6 e valore della scala SSS ≥ 9**
- 2) Sintomi persistenti da almeno tre mesi con una gravità simile.**
- 3) Il paziente non fornisce alcuna prova di una condizione che potrebbe altrimenti spiegare il dolore.**

Il WPI viene utilizzato per determinare il numero di aree in cui il paziente ha percepito dolore nell'ultima settimana. Viene quindi attribuito un punteggio compreso tra 0 e 19. Le regioni del dolore sono le seguenti: cingolo scapolare sinistro, anca (glutei, trocantere) sinistra, mascella sinistra, zona superiore del rachide, cingolo scapolare destro, anca (glutei, trocantere) destra, mascella destra, zona inferiore del rachide, braccio sinistro, coscia sinistra, gabbia toracica, collo, braccio destro, coscia destra, addome, avambraccio sinistro, avambraccio destro, gamba sinistra, gamba destra.

La SSS (Symptom Severity Scale) è una scala di gravità dei sintomi ed è divisa in 2 parti. Nella prima parte viene determinata la gravità dei seguenti 3 sintomi: a) affaticamento, b) sonno non ristoratore, c) sintomi cognitivi. I punti "0" (nessun disturbo), "1" (disturbi insignificanti o lievi, generalmente minori o intermittenti) "2" (disturbi moderati, significativi, spesso e/o moderatamente presenti) "3" (disturbi gravi, profondi, continui, che limitano la vita) sono sommati.

Nella seconda parte, i disturbi somatici sono quantificati. Alcuni esempi di sintomi somatici includono dolore muscolare, sindrome dell'intestino irritabile, disturbi del pensiero o della memoria, debolezza muscolare, mal di testa, dolore addominale / crampi e altro ancora. La scala va da 0 a 3 punti: "0": nessun sintomo, "1": sintomi lievi, "2": sintomi moderati, "3": sintomi gravi.

Il valore totale della scala SSS è dato dalla somma del punteggio di gravità dei 3 sintomi non somatici (affaticamento, sonno non ristoratore, sintomi cognitivi) a quello dei sintomi somatici. Il punteggio finale è compreso tra 0 e 12.

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

Symptom Severity (score range: 0-12 points) Points	No problem 0	Slight or mild problem 1	Moderate problem 2	Severe problem 3
A. Fatigue	☐	☐	☐	☐
B. Trouble thinking or remembering	☐	☐	☐	☐
C. Waking up tired (unrefreshed)	☐	☐	☐	☐

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

Points	0	1
A. Pain or cramps in lower abdomen	☐ No	☐ Yes
B. Depression	☐ No	☐ Yes
C. Headache	☐ No	☐ 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

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-87266-3_43

Diagnosi differenziale

La FM entra in diagnosi differenziale prevalentemente con: tendinopatie, malattie infiammatorie e degenerative della colonna vertebrale e delle articolazioni, sindrome del dolore miofasciale (MSS), polimiosite, polimialgia reumatica, psicosi, disturbi psicosomatici, infezioni virali protratte.

Terapia

Il trattamento ottimale richiede una diagnosi tempestiva. Per comprendere appieno la FM è necessaria una valutazione completa ed accurata della sintomatologia dolorosa, della natura e del contesto psicosociale in cui essa si sviluppa. Dovrebbe essere riconosciuta come una condizione complessa ed eterogenea in cui vi è un' anomala elaborazione del dolore, con associazione delle altre caratteristiche secondarie descritte sopra. In generale, la gestione della FM dovrebbe essere effettuata con un approccio graduale.

L'obiettivo del trattamento è quello di migliorare la qualità della vita; questo richiede spesso un approccio multidisciplinare, che combini modalità di trattamento non farmacologico e farmacologico. Tutti i metodi di trattamento devono essere modulati individualmente sull'intensità del dolore, sulla compromissione funzionale e sulle caratteristiche associate (ad es. depressione). Bisogna inoltre considerare gli altri fattori quali affaticamento, disturbi del sonno, peculiarità del paziente e comorbidità. Naturalmente il processo decisionale sulla strategia terapeutica da intraprendere dovrebbe essere discusso insieme al paziente. La gestione iniziale non dovrebbe idealmente essere farmacologica, poiché a volte è sufficiente un corretto intervento sullo stile di vita del paziente per ottenere una cospicua remissione dei sintomi.

Trattamenti specifici non farmacologici sono: esercizi aerobici e di rafforzamento muscolare, terapie cognitivo-comportamentali, alcune terapie fisiche come l'agopuntura o l'idroterapia, terapie di movimento meditativo (Qigong, Yoga, Tai Chi) e riduzione dello stress basata sulla consapevolezza.

L'uso della biosauna e della cabina a infrarossi può essere preso in considerazione, mentre la TENS non dovrebbe essere raccomandata (2).

La mesoterapia è una tecnica in cui i principi attivi vengono iniettati nello strato superficiale della pelle. Gli studi dimostrano che questo metodo offre potenziali benefici in termini di efficacia clinica e risparmio sui costi nel trattamento del dolore muscolo scheletrico (3).

La gestione farmacologica è limitata a pochi farmaci: dal gruppo degli antidepressivi, l'amitriptilina triciclica (a basso dosaggio) ha mostrato buoni risultati. Lo stesso vale per duloxetina o milnacipran.

Anche il tramadolo del gruppo di oppiacei ha mostrato buoni effetti analgesici.

Infine, c'è l'anticonvulsivante (dotato anche di effetto antidepressivo) pregabalin.

(2) Sindrome fibromialgica, 2 ° aggiornamento 2017

(3) Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2012, ID articolo 436959, 12 pagine DOI:10.1155/2012/436959 Revisione Articolo Ruolo della mesoterapia nel dolore muscoloscheletrico: opinioni dalla Società Italiana di Mesoterapia

Gli studi dimostrano che l'amitriptilina, a differenza di duloxetina o milnacipran, funziona meglio quando si tratta di alleviare il dolore, migliorare la qualità del sonno e ridurre l'affaticamento (4).

Gli antidepressivi hanno un marcato effetto analgesico nella FM. Hanno un effetto debole nella gestione del dolore localizzato al rachide inferiore, ma sono comunque efficaci quanto altri analgesici. Gli SNRI sono meglio tollerati dei TCA.

Gli antidepressivi hanno un basso effetto analgesico nell'Artrite Reumatoide e nella Sindrome Artrosica, ma possono alleviare l'affaticamento e i disturbi del sonno (5).

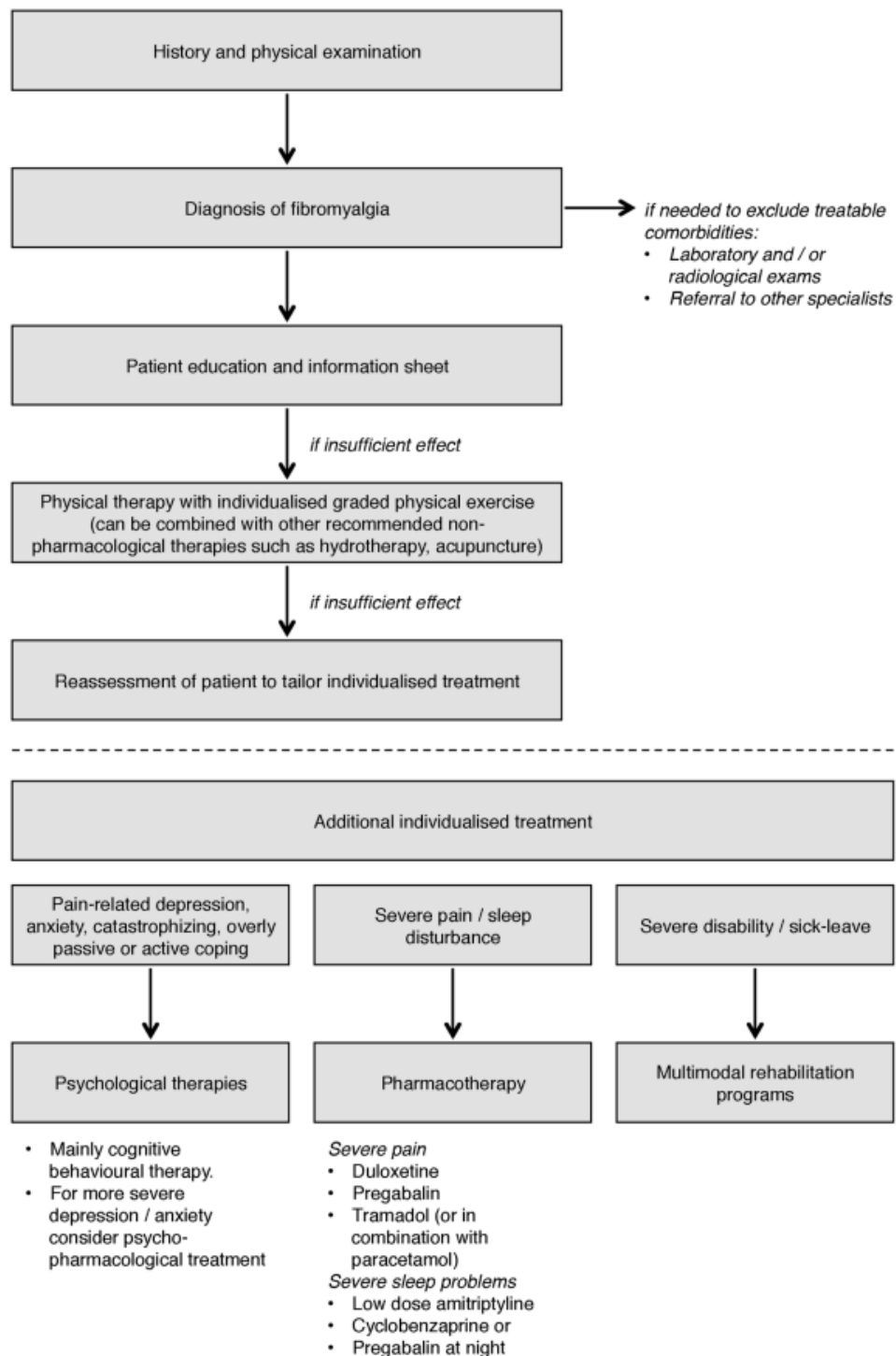
In relazione al recente studio condotto su topi (v. sopra) secondo il quale il dolore cronico diffuso della FM sarebbe determinato – o concausato- da un aumento di granulociti neutrofili nel sangue periferico e loro infiltrazione nei gangli periferici sensitivi, è stato riscontrato come anche l'ozonoterapia possa rappresentare un valido ausilio nella gestione della sintomatologia dolorosa in quanto l'ozono somministrato per via endovenosa – non periferica, poiché potrebbe diventare essa stessa fonte di dolore- consentirebbe di modulare la risposta immunitaria a stimoli infiammatori, riducendo sia l' interleuchina 1 (IL1) sia il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa), principali mediatori di tutte le risposte infiammatorie.

Gli oppiacei (ad eccezione del tramadolo) e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non sono raccomandati per il trattamento della FM . Il paracetamolo può essere utile come farmaco on-demand in alcuni pazienti.

(4) *Rheumatology* 2011;50:532–543 DOI:10.1093/rheumatology/keq354 Pubblicazione Advance Access 14 novembre 2010.

(5) *Rheumatology* 2008;47:1117–1123 DOI:10.1093/rheumatology/ken110 Advance Access publication 29 aprile 2008.

Algoritmo di terapia per la FM:



RELAZIONE ESTESA EULAR raccomandazioni riviste per la gestione della fibromialgia.

2) Obiettivo

Lo scopo di questo studio di ricerca empirica è appurare se i Medici di Medicina Generale (MMG) altoatesini e del Lazio riconoscano correttamente la FM e quali metodi di trattamento preferiscano.

3) Metodi

Si tratta di un metodo di ricerca quantitativa in cui il maggior numero possibile di MMG viene intervistato sul tema della FM attraverso un "questionario informativo". Oltre alle informazioni personali fornite dai MMG, vengono presi in considerazione l'età del clinico, gli anni di esperienza professionale e la posizione in cui viene prestato servizio sul territorio (paese / città). Seguono una domanda soggettiva in cui viene richiesta un'autovalutazione sulle conoscenze nell'ambito della FM e una domanda di controllo sul livello di cognizione degli intervistati in relazione alle attuali linee guida. Le altre domande sono indirettamente focalizzate sull'incidenza della malattia e sui metodi di trattamento preferiti. Ecco un'illustrazione del questionario:

Umfrage für Ärzte für Allgemeinmedizin zur Fibromyalgie

1 Wie alt sind Sie?

- ☐ < 30 Jahre ☐ 31 - 40 Jahre ☐ 41 - 50 Jahre ☐ 51 - 60 Jahre ☐ > 60 Jahre

Wussten Sie, ...

Die FM ist ein chronisches multilokuläres Schmerzsyndrom in Kombination mit einer vegetativen Symptomatik und funktionellen Beschwerden.

2 Wie lange üben Sie den Beruf als Hausarzt aus?

- ☐ < 1 Jahr ☐ 1 - 5 Jahre ☐ 5 - 10 Jahre ☐ 11 - 20 Jahre ☐ > 20 Jahre

Wussten Sie, dass...

Die Prävalenz der FM liegt bei 2-5% der Bevölkerung. Frauen sind häufiger betroffen.

3 Sind Sie in der Stadt oder in der Peripherie tätig?

- ☐ Stadt ☐ Peripherie ☐ Stadt und Peripherie

Wussten Sie, dass...

Die Ätiologie der FM ist unbekannt. Eine zentrale Sensitivierung kann eine mögliche Rolle spielen.

4 Wieviel wissen Sie über die Fibromyalgie?

- ☐ gar nichts ☐ wenig ☐ ausreichend ☐ viel ☐ Experte

Wussten Sie, dass...

Die FM kann „primär“ (=idiopathisch) oder „sekundär“ (z.B. bei rheumatischen Systemerkrankungen) auftreten.

5 Haben Sie schon einmal eine FM bei einem Ihrer Patienten VERMUTET?

- ☐ Nein, nie daran gedacht
 ☐ Nein, nie vorgekommen
 ☐ Selten (ca. 1-2 mal pro Jahr)
 ☐ Schon öfters (3-10 mal pro Jahr)
- ☐ Oft (mehr als 10 pro Jahr)

Wussten Sie, dass...

Die Differentialdiagnosen der FM sind Tendopathien, Myofaszielles Schmerzsyndrom (MSS), Fehlbelastung, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, Psychosen, psychosomatische Leiden.

6 Betreuen Sie auch aktiv Patienten, bei denen als Hauptdiagnose eine FM festgestellt wurde?

- ☐ Nein, ich habe keine Fibromyalgiker unter meinen Patienten
 ☐ Nein, ich verweise Fibromyalgiker prinzipiell in andere Strukturen
 ☐ Ich behandle Fibromyalgiker meistens in Zusammenarbeit mit anderem Fachpersonal
 ☐ Ich behandle die meisten Fibromyalgiker allein

Wussten Sie, dass...

Klinisch zeigen sich generalisierte Schmerzen mit Allodynie und Müdigkeit, die in keinem Verhältnis zu den körperlichen und Laborbefunden stehen.

7 Was ist typisch für die FM?

- ☐ Starke Müdigkeit und Schlafstörungen
 ☐ Stuhlgangunregelmäßigkeiten
 ☐ wechselnde Gelenkschmerzen
 ☐ Trockenheit von Mund und Augen
- ☐ alle Antworten

Wussten Sie, dass...

Diagnostisch relevant sind Anamnese, Klinik, psychosozialer Kontext, Ausschluss anderer Erkrankungen und die ACR-Diagnosekriterien.

8 Welche Aussage zur Fibromyalgie ist richtig?

- ☐ Die Fibromyalgie wird anhand druckschmerzhafter, sog. „Tender Points“ diagnostiziert.
- ☐ Als diagnostische Hilfsmittel werden das Widespread pain index (WPI) und das Symptom severity scale (SSS) verwendet.
- ☐ Antidepressiva sind nur indiziert, wenn eine Depression zusätzlich vorliegt.
- ☐ Ein positiver Rheumafaktor schließt eine Fibromyalgie praktisch aus.
- ☐ Häufig bestehen Gelenkschwellungen.

Wussten Sie, dass...

Die Therapie sollte multimodal sein und primär nicht-medikamentös (z.B. Sport, Psychotherapie, Ergotherapie). Antidepressiva soll man in Betracht ziehen und Analgetika meiden.

9 Wie würden Sie prinzipiell handeln, falls Sie eine FM vermuten?

- ☐ Sie empfehlen primär sportliche Aktivität.
- ☐ Sie empfehlen vorerst eine rheumatologische Visite.
- ☐ Sie empfehlen eine psychologische Visite.
- ☐ Sie empfehlen eine medikamentöse Therapie.

Wussten Sie, dass...

Bei frühzeitiger (in den ersten 2 Krankheitsjahren) Diagnose und Therapie, beobachtet man bis zu 50 % komplette Remissionen.

10 Ein Fibromyalgiker mit diffusen leicht- bis mittelgradigen Schmerzen bittet Sie um medikamentöse Therapie zur Schmerzlinderung.

- ☐ Sie verschreiben ein Schmerzmittel.
- ☐ Sie entscheiden sich für ein Antidepressivum.
- ☐ Sie kombinieren ein Antidepressivum mit einem Schmerzmittel.
- ☐ Sie verschreiben ein Placebo.
- ☐ Sie verschreiben eine fachärztliche Visite.

Wussten Sie, dass...

... es nur in Südtirol eine Ticketbefreiung für die FM gibt?

Der BEFREIUNGS-CODE lautet: BZ2.729.1

A latere del questionario, è stata condotta un'intervista di persona ad un pool di 6 MMG esercitanti nella città di Roma, al fine di raccogliere informazioni dirette sul numero di pazienti fibromialgici in rapporto al numero di assistiti totali di ciascun medico intervistato, sull'età media ed il sesso dei casi individuati e sulla gestione diagnostica e terapeutica e di confrontare tali dati con quelli del questionario somministrato tramite email.

I risultati ottenuti dalle risposte a intervista e questionario in merito alla gestione terapeutica sono stati poi messi a confronto con i dati di due studi pubblicati su Pubmed, uno riguardante l'efficacia delle principali categorie molecolari oggi utilizzate a livello farmacologico, l'altro mirato ad indagare il ruolo del placebo nel trattamento della FM.

4) Risultati

Dei 468 Medici di Medicina Generale contattati nella regione Lazio, solo l'11% (54) ha ad oggi completato l'indagine.

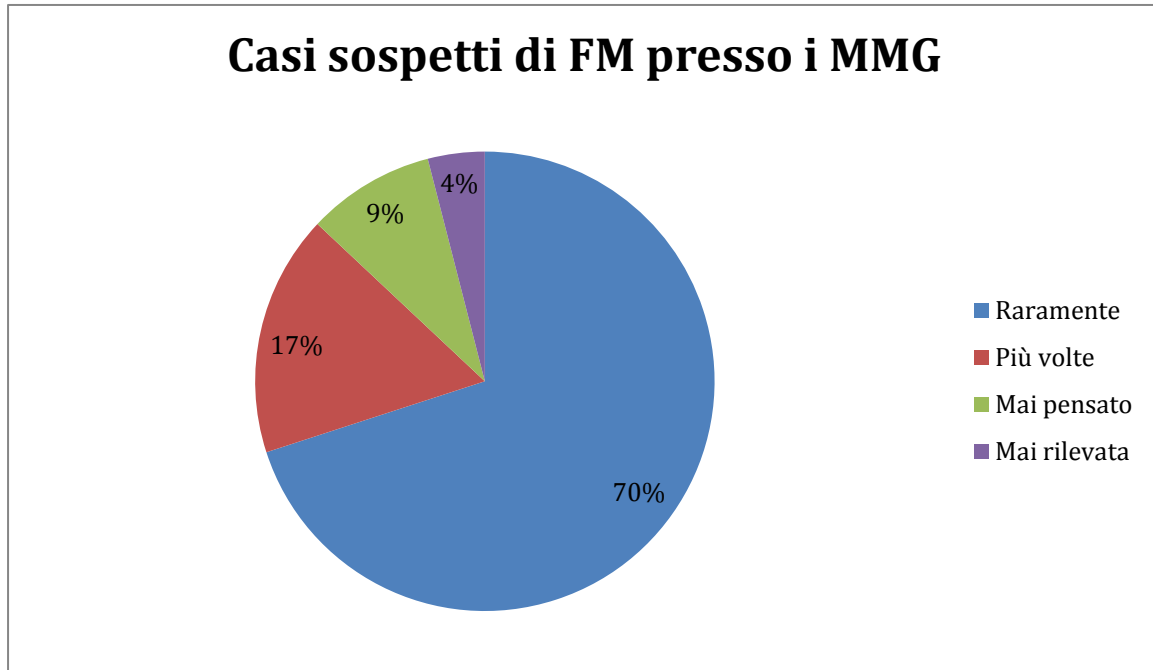
Le fasce d'età maggiormente rappresentate sono quella dei MMG oltre i 60 anni e quella compresa tra i 40 e i 50 (31% e 33% rispettivamente, 17 e 18 risposte pervenute su 54); seguono i colleghi d'età compresa tra 30 e 40 col 24% (13) e per ultimi quelli tra 50 e 60 con l' 11% (6).

Le risposte sugli anni di esperienza lavorativa mostrano una distribuzione discretamente omogenea dei campioni in esame: il 35% (19 medici) ha risposto di esercitare la professione da oltre 20 anni (dato essenzialmente sovrapponibile all'età maggiore di 60 anni), il 27% (15) di esercitarla da un periodo tra 5 e 10 anni, il 22% (12) da 10-20 e il 15% (8) da 1-5.

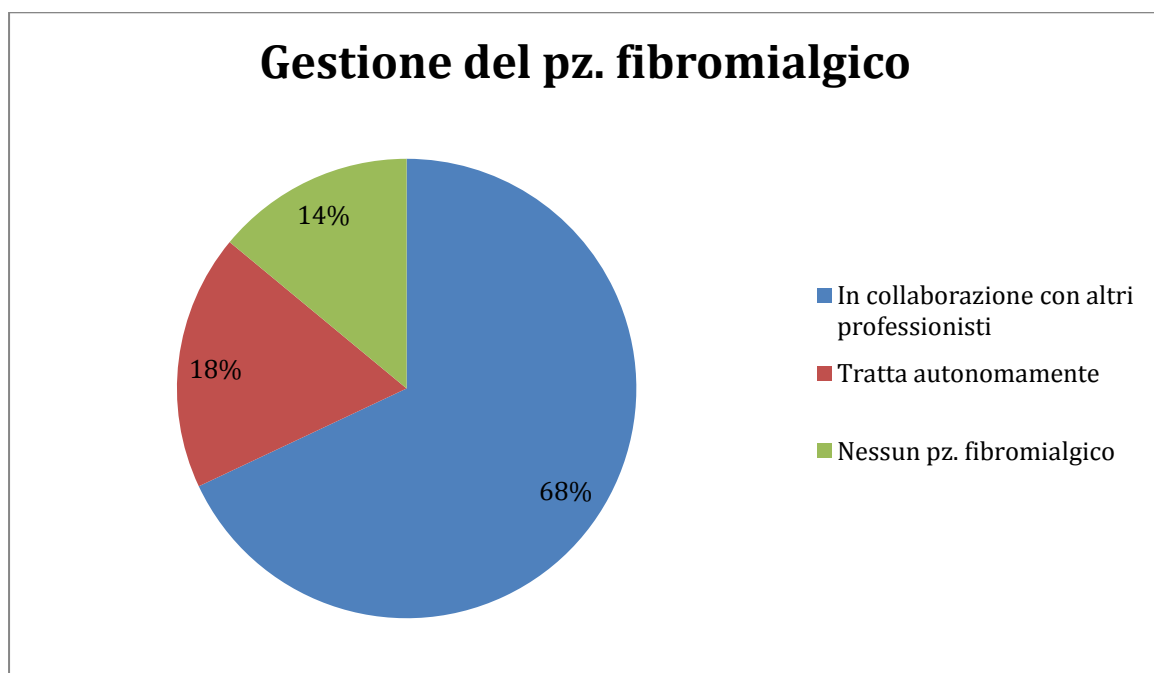
Anche i dati sul luogo in cui i MMG esercitano la professione sul territorio rivelano una distribuzione equilibrata tra centro urbano e fuori città: il 54% dei professionisti (29) afferma di lavorare in città, il 39% (21) in periferia (o al di fuori di centri urbani) e il 7% (4) lavorano in entrambi i contesti.

Il 61% dei MMG considerati (33 su 54) valuta le proprie conoscenze sulla FM a un livello alla soglia della sufficienza, mentre il 20% ritiene di saperne molto (11) , il 18% poco (10).

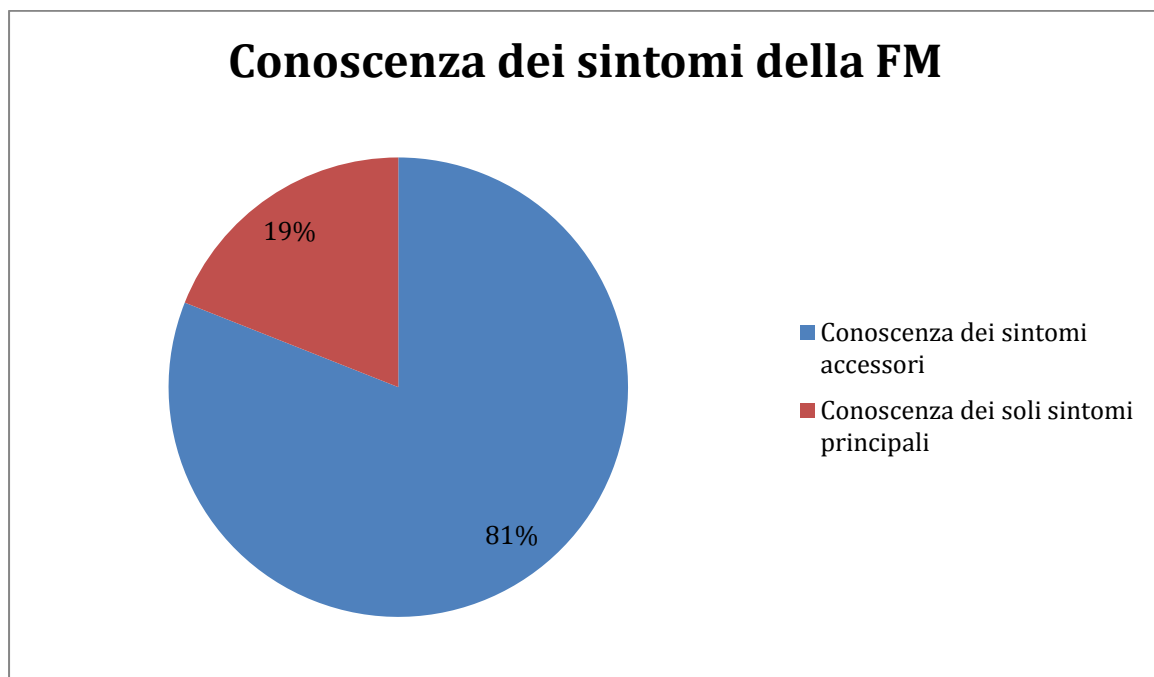
Il 70% dei professionisti (38) afferma di sospettare la FM raramente (non più di 1-2 volte all'anno), il 17% (9) di sospettarla più volte (3-10 all'anno), il 9% (5) di non averci mai pensato e il 4% (2) di non essercisi mai imbattuto.



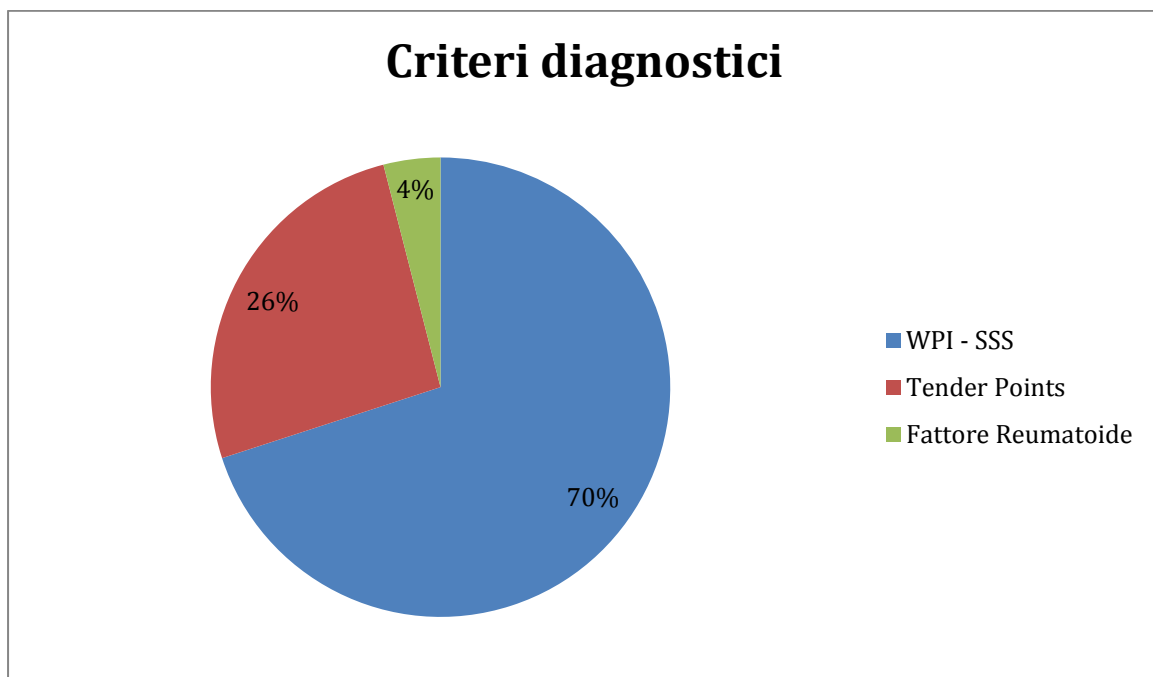
Il 68% (37) afferma di trattare la FM in collaborazione con altri professionisti mentre soltanto il 18% (10) la tratta autonomamente e il 14% (7) dichiara di non avere pazienti fibromialgici.



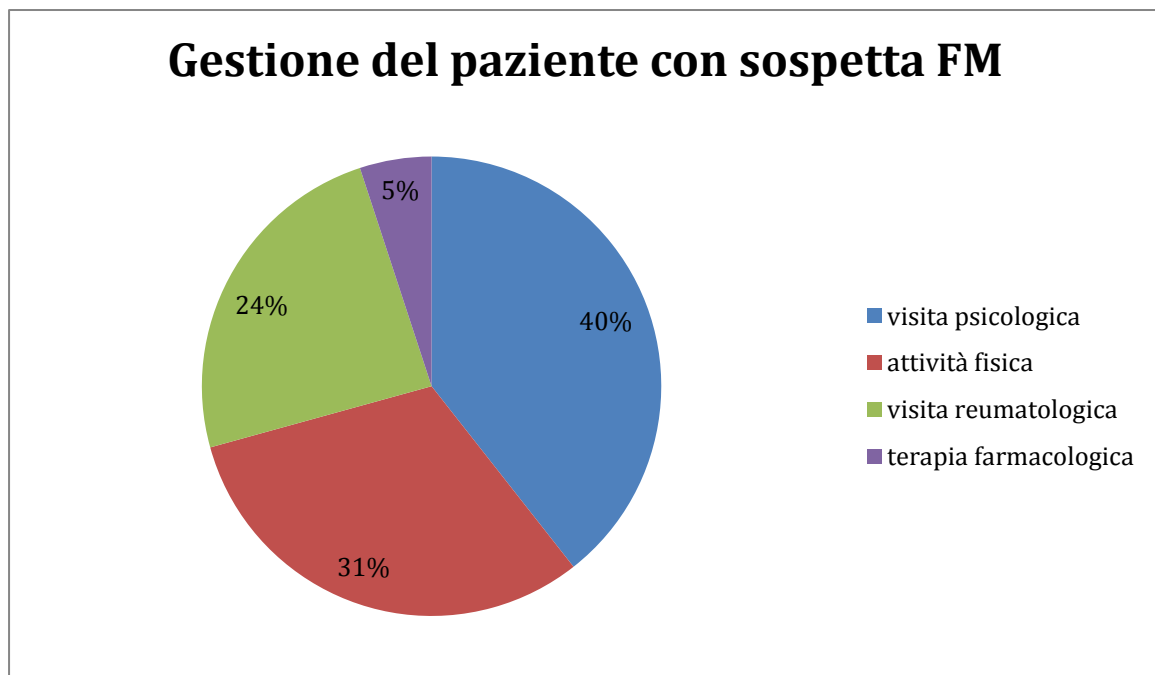
Riguardo alla sintomatologia tipica della FM, l'81% dei medici consultati (44) mostra di avere conoscenza anche dei sintomi accessori della malattia - inclusi i disturbi gastrointestinali e neurovegetativi e la secchezza mucosale-, mentre solo il 19% (10) di essi sembra considerare la FM come un mero disturbo caratterizzato da affaticamento ed alterazioni del sonno.



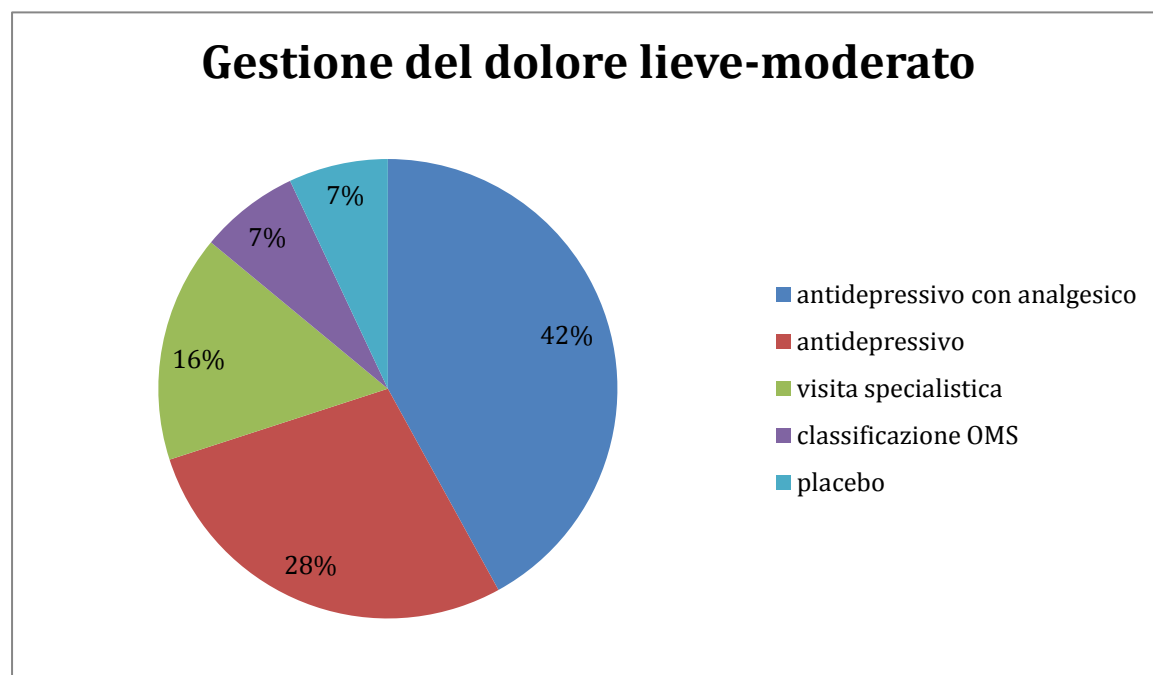
I dati raccolti dalle risposte circa gli attuali criteri diagnostici mostrano che il 70% dei MMG del Lazio che hanno completato il test (38 medici su 54) si avvale di WPI e SSS per fare diagnosi di FM, mentre il 26% (14) utilizza ancora il vecchio criterio dei Tender Points. Il 4% (2 MMG) considera invece la positività del Fattore Reumatoide come criterio di diagnosi.



Per quanto riguarda la gestione del paziente con sospetta FM, il 40% (21 risposte su 54) dei MMG romani e laziali attribuisce ad essa un'eziologia essenzialmente psicosomatica, da gestire in prima istanza con un invio a visita psicologica ed il 31% (17 su 54) con la pratica di attività fisica mirata. Solo il 24% (13 medici) invierebbe un sospetto fibromialgico a visita specialistica reumatologica e soltanto il 5% (3) ne intraprenderebbe la gestione con terapia farmacologica.



Riguardo allo specifico quesito sulla gestione farmacologica di un paziente fibromialgico con dolore diffuso lieve-moderato, si è evinto che il 42% dei MMG (22) prescriverrebbe un antidepressivo in associazione ad un antidolorifico, il 28% (15) farebbe utilizzo del solo antidepressivo, il 16% (9) invierebbe a visita specialistica, il 7% (4) si atterrebbe allo schema di classificazione OMS per la gestione del dolore e un altro 7% prescriverrebbe un placebo.



Si può globalmente osservare come in questo studio, età ed anni di esercizio della professione del Medico di Famiglia non sembrano avere un'influenza o una correlazione significative sulle conoscenze e competenze riguardanti la FM. Lo stesso sembra valere anche per il luogo in cui il professionista eserciti la professione.

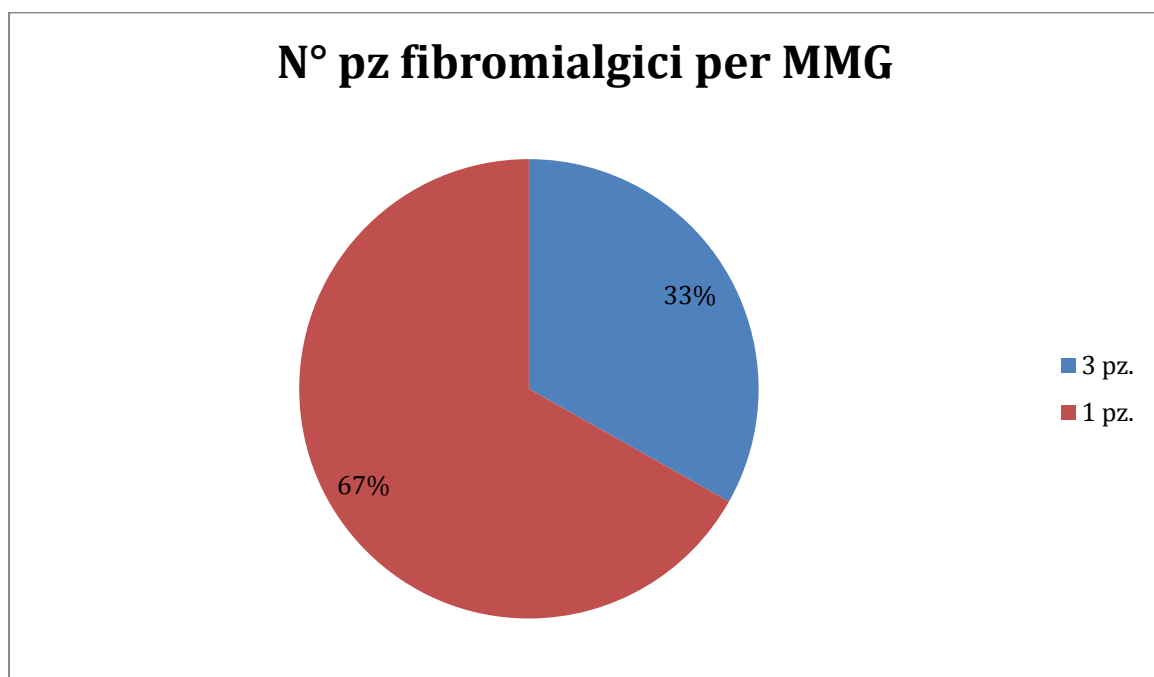
Benchè la maggior parte dei MMG affermi di sospettare -od avere comunque a che fare- raramente con pazienti fibromialgici (non più di 2 volte l'anno), pressoché lo stesso numero di medici afferma di ritenere sufficienti le proprie conoscenze sulla malattia. Tale dato sembra trovar riscontro nelle risposte fornite in merito alle conoscenze sulla sintomatologia e sugli attuali criteri diagnostici della FM.

Le risposte fornite alle domande sulla gestione terapeutica –non farmacologica (attività sportiva, supporto psicologico) e farmacologica- appaiono anch'esse in accordo e coerenti coi dati di cui sopra.

E' da notare inoltre che quasi tutti i medici che si riconoscono esperti conoscitori della malattia si dichiarano anche perlopiù interamente autonomi nel gestirla e trattarla – contrariamente alla maggior parte dei loro colleghi, che trattano il paziente fibromialgico in collaborazione con altri professionisti-, mentre la maggior parte dei medici che affermano di possedere scarsa conoscenza della malattia dichiarano anche di non essercisi mai imbattuti, il che induce a pensare ad un significativo non riconoscimento diagnostico della stessa.

I dati raccolti da questa indagine riportano sorprendentemente che la FM è riconosciuta e trattata nel Lazio meglio di quanto ci si possa attualmente aspettare e questo fa senza dubbio ben sperare per il futuro. Tuttavia non bisogna dimenticare l'esiguità del campione in esame e che il 18% dei medici (10 su 54) che affermano di non possedere conoscenze adeguate sulla FM -con il 70% di essi che dichiarano di non averla mai incontrata nel proprio percorso professionale- rappresentano una proporzione non trascurabile, molto probabilmente sottostimata.

L'intervista ai 6 Medici di Famiglia di Roma ha portato alla luce come il 33% di essi (2) avessero 3 pazienti fibromialgici tra i loro assistiti e il 67% (4) ne avesse 1 -per un totale di circa 10 fibromialgici per 6 medici, ma la diagnosi resta dubbia in almeno il 40% dei casi- per una media di 1,6 fibromialgici per Medico di Famiglia. Tale risultato sarebbe compatibile con la risposta data al questionario per cui il 70% (38 su 54) dei medici avrebbe a che fare con la fibromialgia raramente (non più di 1-2 volte l'anno)-.

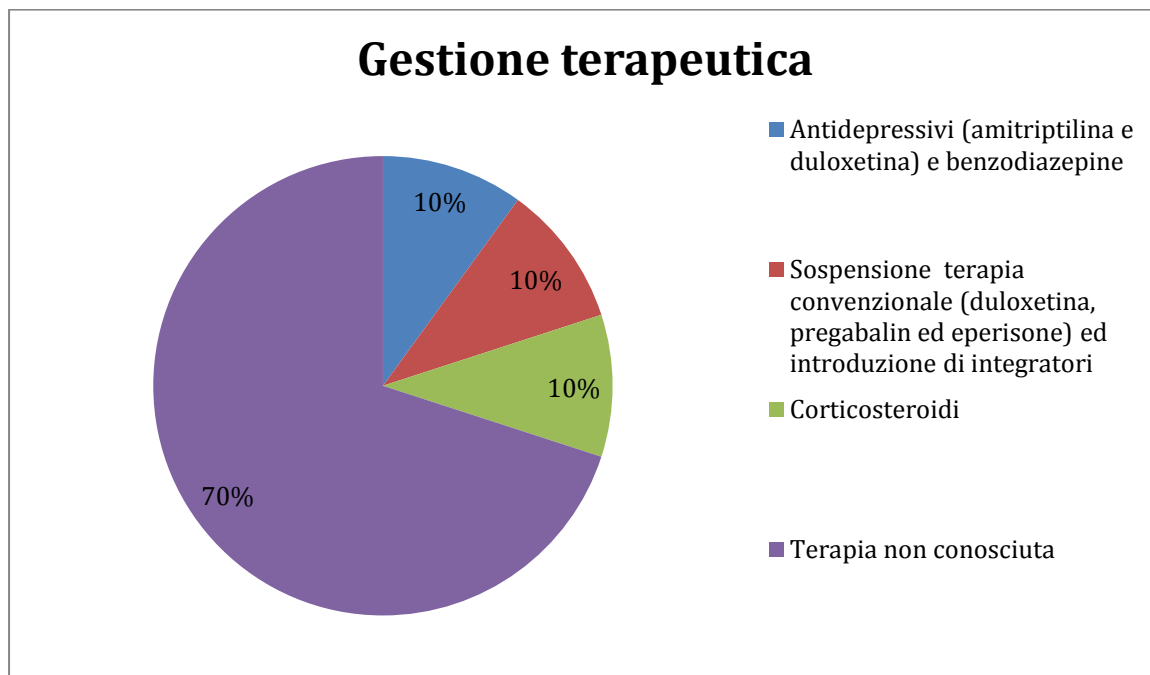


Dei 10 pazienti individuati solo il 20% (2) avrebbe un'età maggiore di 60 anni, l'80% (8) ha un'età compresa tra 30 e 60 con esordio della sintomatologia variabilmente dopo i 30. Solo il 10% dei pazienti individuati risulta essere di sesso maschile.

E'però a livello diagnostico e terapeutico che emergono gli elementi più significativi: la pressoché totalità dei MMG intervistati hanno infatti dichiarato di essere entrati in contatto con la FM a diagnosi già effettuata per esclusione da specialisti (reumatologi, neurologi o entrambi) a cui essi stessi avevano inviato i pazienti, o a cui questi ultimi si erano rivolti spontaneamente.

Per quanto riguarda la terapia, un 10% dei pazienti è stato trattato con antidepressivi (amitriptilina e duloxetina) e benzodiazepine (Xanax) senza ottenere un consistente miglioramento della sintomatologia; un 10% ha dovuto sospendere duloxetina, pregabalin e miorilassante (eperisone) data l'intollerabilità agli effetti collaterali di tali farmaci a fronte di scarsi benefici riscontrati, ottenuti invece dopo assunzione di L-acetilcarnitina (Branigen) ed integratori quali Xinepa (vit. del gruppo B) e peamag (magnesio) - il che sembra sostenere ulteriormente l'ipotesi dell'origine neuropsicogena dei sintomi della FM - ; un 10% (comorbidità con DM di tipo 1) è stato trattato senza successo con cortisone dallo specialista reumatologo.

Nel restante 70% dei casi (7 su 10), i MMG affermano di non conoscere o non ricordare nel dettaglio la terapia assunta dai pazienti in quanto affidati alla completa gestione del collega specialista; va però riportato che anche per quanto riguarda la prescrizione delle terapie sopra menzionate, la figura dello specialista resta pressoché in prima linea nella gestione terapeutica –oltre che diagnostica- di questi pazienti.



5) Discussione

Data l'esiguità dei campioni, i risultati devono sempre essere valutati con molta attenzione. Confrontando i risultati riscontrati dalle risposte all'intervista con quelli ottenuti dal questionario, sembra possibile affermare che, se da un lato i dati statistici generali (numero di pazienti fibromialgici per numero di assistiti, sesso, età) appaiono sostanzialmente sovrapponibili, quelli raccolti sulla gestione diagnostica e terapeutica fanno intuire una realtà differente: infatti la risposta data dalla maggior parte dei MMG al questionario secondo la quale essi gestirebbero i pazienti fibromialgici in collaborazione con altri professionisti, pare tradursi -dalle risposte date all'intervista- in una realtà nella quale lo specialista sarebbe la principale se non unica figura di riferimento nella gestione del paziente fibromialgico.

Al fine di aumentare la validità della ricerca condotta, i dati ottenuti dalle risposte sulla gestione terapeutica del questionario e dell'intervista sono stati posti a confronto con quelli di due studi pubblicati su Pubmed: *“Efficacia comparativa di amitriptilina, duloxetina e pregabalin per il trattamento della fibromialgia negli adulti”* e *“Risposte al Placebo e loro implicazioni cliniche nella fibromialgia: una metanalisi che utilizza prove SSRI e SNRI”*. Nel primo studio si è evinto che per il risultato R30% (riduzione del dolore del 30%), il pregabalin 450 mg era superiore alla duloxetina 30 mg e pregabalin 150 mg mentre duloxetina 20 mg e 30 mg non erano superiori al placebo, mentre per il risultato R50% (riduzione del dolore del 50%) l'amitriptilina 25 mg è risultata superiore a tutte le alternative valutate. Il pregabalin 450 mg era l'opzione con le migliori prestazioni per R30% e l'amitriptilina 25 mg per R50%. Il pregabalin 150 mg è stato il farmaco con le peggiori prestazioni nei due esiti valutati. I farmaci valutati hanno mostrato benefici per la riduzione del dolore nei pazienti con FM. Dal secondo studio emerge invece che le risposte al placebo, che consistono chiaramente anche in effetti non specifici, potrebbero svolgere un ruolo nel trattamento della FM. I risultati ottenuti dai due studi appaiono dunque in linea di massima sovrapponibili con quelli dell'intervista e del questionario, sia per quanto riguarda l'utilizzo degli antidepressivi (in particolare l'amitriptilina) e degli anticonvulsivanti (pregabalin), sia sul ruolo svolto dal placebo (funzione che possono parzialmente svolgere gli integratori prescritti da alcuni dei MMG intervistati).

I risultati ottenuti dalle ricerche effettuate in questo studio ed il loro confronto con quelli degli studi pubblicati su Pubmed, fanno intuire come i MMG del Lazio siano in possesso di una discreta conoscenza teorica delle recenti linee guida diagnostico-terapeutiche per la FM; tuttavia la realtà emersa dalle interviste secondo la quale la gestione del paziente fibromialgico appare prevalentemente demandata allo specialista di riferimento, indurrebbe a considerare più seriamente un approfondimento e ad intensificare progetti ed iniziative volte a promuovere una maggiore conoscenza di questa patologia -i cui confini diagnostici e terapeutici restano a livello concreto ancora grigi e non ben definiti- soprattutto fra i MMG che rappresentano tutt'oggi il primo presidio sanitario sul territorio.

6) Conclusione e prospettive future

Salvo poche eccezioni, la maggior parte dei MMG della Regione Lazio così come dell'Alto Adige sembra avere una discreta familiarità con la FM e considerarla come una diagnosi differenziale, o ancor meglio, di esclusione. Ma quando si tratta di pervenire ad una diagnosi corretta, precisa, sembra esserci molta confusione. I sintomi vegetativi, in particolare sono per lo più ignorati poiché vengono spesso difficilmente correlati alla malattia. Anche la scelta terapeutica appare alquanto controversa, poiché non si dispone attualmente di un target eziologico definito ma ci si deve basare –con efficacia variabile- esclusivamente sul trattamento di sintomi apparentemente eterogenei.

Sono attualmente in corso diversi studi – sia a livello regionale (Lazio) sia nazionale- mirati ad ampliare gli orizzonti e migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico della FM. Tale patologia infatti, sebbene resti una malattia “rara”, colpisce attualmente il 3-3,5% della popolazione italiana, con un impatto non trascurabile a livello lavorativo e sociale, in quanto più dell'80% degli individui che ne sono colpiti sono donne –tanto da poter parlare di patologia di genere- tra i 30 e i 60 anni di età, dunque in piena età lavorativa; il 35-50% dei pazienti affetti da questa malattia non lavora e una persona su tre ritiene di non poter lavorare a causa della sintomatologia e delle limitazioni che essa determina. Da questa situazione scaturiscono gravi difficoltà economiche che impattano anche sulle possibilità di cura, così come conseguenze negative sull'autostima e sul senso di autoefficacia. Inoltre, trattandosi di una condizione cronica, la FM richiede trattamenti multidisciplinari a lungo termine, farmacologici e non farmacologici. Pertanto i malati di FM dovrebbero rientrare pienamente nella categoria delle persone che necessitano di terapia del dolore e dei livelli essenziali di assistenza (LEA) che la stessa garantisce.

Se infatti la Regione Toscana ha approvato con una delibera nel 2019 un percorso assistenziale regionale per la presa in carico del paziente fibromialgico e la regione a statuto autonomo dell'Alto Adige è l'unica a prevedere un'esenzione ticket per FM -cod. esenzione BZ2.729.1-, attualmente in Italia la FM è una malattia sostanzialmente "invisibile" al Sistema Sanitario Nazionale, tanto da non essere inserita nei LEA e non aver diritto a un codice di esenzione né per malattia rara (allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017) né per malattia cronica (allegato 8 del DPCM 12 gennaio 2017) e non essere prevista come diagnosi nei tabulati di dimissione ospedaliera.

A tale proposito, proprio nel marzo di quest'anno (2023) il CFU Italia (Comitato Fibromialgici Uniti) ha pertanto avanzato una proposta di legge intitolata “Disposizioni in favore delle persone affette da fibromialgia o sindrome fibromialgica”, la cui approvazione avrebbe come obiettivo l'esenzione dalla partecipazione alla spesa per le correlate prestazioni sanitarie nonché il suo riconoscimento come malattia cronica invalidante –con la precisazione dei gradi di invalidità derivanti dal persistere della malattia nei suoi differenti stadi di severità- e l'istituzione su scala regionale e nazionale di programmi sociosanitari mirati finalizzati alla prevenzione primaria, secondaria e terziaria della malattia.

Fra i vari studi in corso in Italia, quello che promette di rivelarsi più significativo nell'aprire orizzonti completamente nuovi nell'approccio diagnostico-terapeutico alla FM è stato un lavoro di ricerca condotto nel 2020 dal Dipartimento di Medicina dell'Università di Verona in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università di Genova. Si tratta di uno studio effettuato sul genoma di un totale di 60 pazienti fibromialgici i cui risultati sono stati pubblicati in un articolo sul *Journal of Clinical Medicine* (6) rappresentante la prima dimostrazione sperimentale che la fibromialgia sia una malattia che presenta aspetti di tipo autoimmune: attraverso l'analisi dell'espressione genica di oltre 540000 geni noti, è stato possibile individuare e studiare sequenze di RNA codificante e non codificante –il trascritto che non viene tradotto in proteine, guardando all'epigenetica che regola lo sviluppo delle malattie autoimmuni e neoplastiche- e riscontrare negli individui fibromialgici un'aumentata espressione dei geni legati alla percezione del dolore e ad altri aspetti della malattia collegati allo stato emozionale, quindi a stati d'ansia o depressione e ad alterazioni del ritmo circadiano, ottenendo così una mappa completa delle alterazioni presenti nel quadro fibromialgico.

(6) *Gene Expression profiling in Fibromyalgia Indicates an Autoimmune Origin of the Disease and Opens New Avenues for Targeted Therapy.*

Nello studio in oggetto, è stato esaminato il profilo di espressione genica delle cellule mononucleate prelevate dal sangue periferico di 10 pazienti e 10 soggetti sani. Dei 545500 trascritti analizzati, 1673 sono risultati attivati nei pazienti fibromialgici, la maggior parte dei quali coinvolta in processi biologici e vie molecolari collegate a manifestazioni cliniche della malattia. Inoltre, sono risultati attivati geni coinvolti in vie immunologiche molecolari legate all'interleuchina 17 e all'interferone di tipo 1, il che suggerisce che l'autoimmunità abbia un ruolo nella patologia. E' stato poi tentato di identificare –sia direttamente, sia tramite microRNA targeting- le sequenze di RNA non codificante variabilmente espresse e funzionalmente legate ai geni attivati.

Delle 298 sequenze di RNA trovate attivate nei pazienti, 2 di esse sono risultate corrispondere ai geni più altamente coinvolti nello sviluppo della FM, il che suggerisce un loro coinvolgimento nella regolazione genica legata alla malattia. Questi dati sull'espressione genica sono stati convalidati tramite PCR su una coorte di confronto di 50 pazienti. I risultati di questo studio hanno dimostrato come meccanismi genetici, epigenetici ed autoimmuni siano alla base della patogenesi della FM. Tale scoperta potrebbe essere un punto di partenza per la comprensione della complessità della FM tanto dal punto di vista eziologico quanto dal punto di vista clinico e spiegare la vasta varietà sintomatologica con cui si manifesta, che comprende (vedi intro) oltre al dolore cronico diffuso alterazioni del sonno, affaticamento, depressione, disturbi cognitivi, sintomi autonomico/vegetativi e disturbi gastrointestinali, endocrini ed urinari. Se infatti ad oggi l'assenza di biomarkers molecolari specifici e l'eliminazione dei "tender points" dai moderni criteri diagnostici –attualmente basati sulla sola ACR- hanno reso particolarmente difficile la diagnosi di FM, i risultati di questo lavoro sperimentale potrebbero aprire la strada all'individuazione di criteri dotati di alta specificità.

Dal punto di vista terapeutico, se finora la carenza di nozioni sulla patogenesi della malattia ha indirizzato il trattamento farmacologico principalmente all'utilizzo di antidepressivi, analgesici e miorilassanti aventi come obiettivo i sintomi ad impatto più immediato (dolore cronico diffuso e depressione), e quello non farmacologico si avvale di attività fisica, fisioterapia riabilitativa e terapia cognitiva, la scoperta di una base autoimmune della FM suggerirebbe un cambio di approccio terapeutico, portando a prendere in considerazione anche i farmaci steroidei o immunomodulatori.

Si riconosce solo ciò di cui si ha conoscenza. Al fine di identificare e comprendere il fibromialgico, come avviene con i pazienti affetti da tutte le altre malattie riconosciute, è necessario prenderlo più seriamente. La gestione è spesso non agevole, ma l'empatia non dovrebbe mai mancare.



7) Fonti

1. *Le linee guida di pratica clinica della Società Italiana di Reumatologia per la diagnosi e la gestione della fibromialgia. Migliori pratiche basate su prove scientifiche attuali | Reumatismo.* (n.d.). Reumatismo.
<https://reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/1362>
2. *ICD-11 per le statistiche di mortalità e morbilità.* (n.d.). ICD-11.
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/849253504>
3. Herold, G. (2019). *Medicina Interna 2019.* de Gruyter GmbH, Walter.
4. Inanici F, Yunus MB. Storia della fibromialgia: passato ad oggi. 2004 Ottobre;8(5):369-78. DOI: 10.1007/s11916-996-0010-6. PMID: 15361321.
5. *Test della fibromialgia | Fibromialgia Questionnaire J.Fiori Salute.* (n.d.). J. Flowers Health Institute. <https://jflowershealth.com/fibromyalgia-test/>
6. Mammucari, M., Gatti, A., Maggiori, S., & Sabato, A. F. (2012). Ruolo della mesoterapia nel dolore muscoloscheletrico: opinioni della Società Italiana di Mesoterapia. *Medicina complementare e alternativa basata sull'evidenza*, 2012, 1-12.
7. <https://www.sanitainformazione.it/politica/fibromialgia-nuova-proposta-di-legge-per-riconoscerla-come-malattia-invalidante/>
8. esenzione+ticket+fibromialgia+in+quali+regioni&oq=esenzione+ticket+fibromialgia+in+quali&aqs=chrome.1.69i57j33i160l3.14695j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8
9. <https://www.centromedicounisalus.it/news/fibromialgia-nuovi-sviluppi-sulle-cause-della-malattia/>
10. pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.
11. <https://www.osservatoriomalattie.it/fibromialgia/16357-fibromialgia-studio-genomico-evidenza-una-componente-autoimmune>
12. “Gene Expression profiling in Fibromyalgia Indicates an Autoimmune Origin of the Disease and Opens New Avenues for Targeted Therapy” *J. Clin. Med.* **2020**, 9(6), 1814; <https://doi.org/10.3390/jcm9061814>. Published: 10 June 2020.

*A Nicola Brucoli, Maria Frangipane, Roberto Dentice di Accadia,
Maria Luisa Spinelli.*

Ai miei genitori, Francesco Brucoli e Francesca Dentice di Accadia

Ringraziamenti: Francesca Dentice di Accadia e Diego Scalzeri