

## Επιδημιολογία, κλινικά χαρακτηριστικά και διαγνωστική προσέγγιση της ινομυαλγίας

Ν.Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>  
Ι.Α. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>  
Χ. ΤΣΙΓΑΛΟΥ<sup>3</sup>  
Γ.Π. ΚΑΜΠΑΚΗΣ<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ινομυαλγία εκδηλώνεται ως χρόνιας διάχυτος βασανιστικός μυοσκελετικός πόνος και συνοδεύεται από ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό συμπτωμάτων όπως έντονη κόπωση, κεφαλαλγία, διαταραχή του ύπνου, άγχος, ευερέθιστο έντερο κ.α. Ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη νόσο. Εμφανίζει αλληλοεπικάλυψη με άλλα συνδεδεμένα με το stress νοσήματα όπως το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και τη κατάθλιψη. Είναι συχνότερη στις γυναίκες μέσης ηλικίας. Η διάγνωση γίνεται από τον συνυπολογισμό του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που εκδηλώνουν συμπτώματα ομοιάζοντα με ινομυαλγία. Η νόσος οδηγεί σε σημαντικό περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με έκπτωση του ρόλου τους στην καθημερινή οικογενειακή, κοινωνική και εργασιακή ζωή.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(3):249-264

**Όροι ευρετηρίου:** Ινομυαλγία, σημεία ευαισθησίας, κόπωση, κεφαλαλγία, διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη, stress, πυροδοτούντες παράγοντες, συνοδά νοσήματα, γνωσιακές λειτουργίες, ψυχιατρικές εκδηλώσεις, ποιότητα ζωής.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR: American College of Rheumatology)

<sup>1</sup>Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο,

<sup>2</sup>Ρευματολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας και

<sup>3</sup>Τμήμα Βιοπαθολογίας Π.Γ. Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

του 1990, που διασφαλίζουν ευαισθησία 88,4% και ειδικότητα 81,1%, ο ασθενής πάσχει από ινομυαλγία (INM)<sup>1-4</sup> όταν εμφανίζει:

- Ιστορικό διάχυτου πόνου σε αμφότερα τα ημιμόρια του σώματος, άνω και κάτω της μέσης, που να διαρκεί τουλάχιστον τρεις διαδοχικούς μήνες.
- Παρουσία τουλάχιστον 11 από τα παρακάτω 18 ευαίσθητα σημεία (tender points, TPs) κατά την εφαρμογή πίεσης περίπου 4 Kg με τον αντίχειρα του εξεταστή (εκατέρωθεν) μέχρι να ασπρίσει το νύχι:
  1. στη κατάφυση των αυχενικών μυών στη περιοχή του ινίου της κεφαλής
  2. στη περιοχή που αντιστοιχεί στις ακανθώδεις αποφύσεις του 5<sup>ου</sup>- 7<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου
  3. στη μεσότητα του άνω χείλους του τραπεζοειδούς μυός
  4. στη κατάφυση του άνω-έσω χείλους της ωμοπλάτης
  5. στο 2<sup>ο</sup> μεσοπλεύριο διάστημα περίπου 3cm εξωτερικά του χείλους του στέρνου
  6. στη κατάφυση των μυών στον έξω κόνδυλο των αγκώνων
  7. στο άνω τεταρτημόριο των γλουτών
  8. στη κατάφυση των μυών στο μείζονα τροχαντήρα του μηριαίου οστού
  9. στη περιοχή του λιπώδους σώματος στην έσω επιφάνεια στη μέση γραμμή του γόνατος

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της INM διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ερευνητών ανάλογα με την εθνική πληθυσμιακή ομάδα, τη σύνθεσή της και τη μεθοδολογία της έρευνας. Σε γενικές γραμμές κυμαίνεται μεταξύ 1,4-7,3%<sup>5-11</sup>. Στους άνδρες το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 0-3,7%<sup>12</sup>, ενώ στις γυναίκες μεταξύ 0,75-10,45%<sup>7,12</sup>. Σε ομάδα 641 αθλητών σπουδαστών κολεγίων, INM αποκαλύφθηκε μόνο στο 0,16%, ενώ αναφέρθηκε στο 5,7% του δείγματος ασθενών από τα εξωτερικά ιατρεία γενικών νοσοκομείων, στο 5-8% των νοσηλευόμενων και στο 14-20% των νοσηλευ-

όμενων σε ρευματολογικές κλινικές. Οι Weir και συν<sup>13</sup>. μελετώντας αιτίσεις αποζημιώσεων στις ΗΠΑ αναφέρουν ότι οι γυναίκες εμφανίζουν 1,64 φορές συχνότερα INM από τους άνδρες.

Σειρά μελετών ασχολήθηκε με τη διαφορετικότητα της έκφρασης της INM μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>14,15</sup>. Οι Wolfe και συν<sup>16</sup>. δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές σχετικά με την έκφραση άγχους, κατάθλιψης, σωματοποίησης, ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς και επιθετικότητας. Διαφορά επίσης δεν διαπίστωσαν μεταξύ των δυο φύλων στην αξιολόγηση των ψυχολογικών παραμέτρων, όπως αυτές εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Short Form 36(SF-36) ερωτηματολογίου, οι Buskila και συν<sup>17</sup>. Σε ομάδα 536 ασθενών με INM (469 γυναίκες, 67 άνδρες) οι Yunus και συν<sup>14</sup> αναφέρουν χαμηλότερο αριθμό TPs, λιγότερα έντονο πόνο, TP score, κόπωση, ευερέθιστο έντερο στους άνδρες αλλά παρόμοια συνολική σοβαρότητα νόσου (global illness severity) και λειτουργική ανικανότητα (HAQ). Σε πιο πρόσφατη μελέτη οι τελευταίοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ των φύλων σχετικά με την εκτίμηση του άγχους, του stress και της κατάθλιψης<sup>15</sup>.

Αναφέρεται αύξηση της συχνότητας της INM με την αύξηση της ηλικίας μετά την ηλικία των 18 ετών και μέχρι τη μέση ηλικία, ενώ αργότερα η συχνότητα αυτή μάλλον υποχωρεί<sup>5,8,9</sup>. Σε μελέτη 1930 γυναικών με INM το υψηλότερο ποσοστό (10,1%) καταγράφεται στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών<sup>5</sup>. Το χαμηλό εισόδημα και το επίπεδο εκπαίδευσης φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης INM<sup>5,9,18</sup> όχι όμως από όλους τους ερευνητές<sup>19</sup>. Το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης INM<sup>5,8,20</sup>. Οι πυρηνικές δομές οικογένειες εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό INM στις γυναίκες<sup>5</sup>. Το ίδιο αναφέρεται και για τις γυναίκες που χηρεύουν.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της INM περιλαμβάνει συμπτώματα την εκδήλωση και επιδείνωση των οποίων επηρεάζουν μια σειρά από παράγοντες.

Θα αναφερθούμε στις κλινικές εκδηλώσεις, στις παραμέτρους που επηρεάζουν, πυροδοτούν ή επιδεινώνουν τη νόσο, στα νοσήματα όπου συνυπάρχει INM, στη προσβολή των γνωσιακών λειτουργιών και στη παρουσία ψυχιατρικών εκδηλώσεων.

## 1. Συνήθη συμπτώματα της INM

- Διάχυτος μυοσκελετικός πόνος που αφορά και τα τέσσερα τεταρτημόρια του σώματος και τη σπονδυλική στήλη (ράχη), διαρκεί για 3 τουλάχιστον μήνες και έχει ποικίλους χαρακτήρες (καυσώδης, νυγμώδης, κ.α.). Είναι έντονα βασανιστικός για τον ασθενή, οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της λειτουργικής ικανότητας και πιθανόν συνοδεύεται από ήπιες αρθραλγίες ή αιμωδίες των άκρων χειρών καθώς και θωρακικό πόνο που μπορεί να δημιουργήσει σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα (στηθάγχη, κ.α.).
- Κόπωση που δεν δικαιολογείται από την προηγηθείσα δραστηριότητα. Διαρκεί σημαντικά και είναι έντονη μετά από το πρωινό ξύπνημα.
- Διαταραχές ύπνου με την μορφή των συχνών αφυπνίσεων και της δυσκολίας του ασθενούς να κοιμηθεί. Ο ύπνος δεν ανανεώνει, δεν ξεκουράζει.
- Αίσθημα οιδήματος (χωρίς διόγκωση αρθρώσεων) με παραισθησίες<sup>21,22</sup> που μπορεί να παρουσιαστούν στα άκρα αλλά και σε κάθε περιοχή του σώματος<sup>4</sup>. Να σημειωθεί ότι δεν σχετίζονται με την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών<sup>23</sup>.
- Μυϊκή αδυναμία και ζάλη, συγκοπτικά επεισόδια κατά την ορθοστασία ή αγγειοκινητικές διαταραχές με αλλαγή του χρώματος των άκρων. Έχει περιγραφεί στο ΗΚΓ<sup>24</sup> στατιστικά σημαντική ελάττωση του R-R διαστήματος στη βαθιά εισπνοή.
- Συχνή είναι επίσης η συνύπαρξη INM και συνδρόμου χρόνιας κόπωσης (ΣΧΚ), χαμηλού πυρετού (51%), υποτροπιάζουσας λεμφαδενοπάθειας (33%) και φαρυγγαλγίας (54%).

- Διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών (μνήμη, λόγος, διανοητική διαύγεια) και ψυχιατρικές καταστάσεις (κατάθλιψη, άγχος κ.α).

Σε μελέτη 70 γυναικών με INM έντονη κόπωση αποκαλύφθηκε στο 92,9%, παραισθησίες χειρών ή ποδών στο 91,4%, κεφαλαλγία στο 85,7%, πρωινή δυσκαμψία στο 81,4%, ύπνος που δεν ανανεώνει στο 81,4%, διαταραχές στο χρώμα των άκρων μετά από έκθεση στο κρύο στο 80%, οίδημα προσώπου στο 68,6% και θωρακικός πόνος στο 60%<sup>5</sup>. Οι ασθενείς με INM εμφανίζουν συγκριτικά με τους υπολοίπους 2,14-7 φορές συχνότερα καταστάσεις όπως κατάθλιψη, αγχώδη συνδρομή, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (ΣΧΚ), κεφαλαλγία, συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) ή ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)<sup>13</sup>. Οι Gracely και συν<sup>25</sup> μελετώντας σε ασθενείς με INM τη συναισθηματική καταστροφική απόκριση στο πόνο (με τη χρήση CSQTS - Coping Strategies Questionnaire Catastrophizing Subscale) διαπίστωσαν ότι αυτή ανεξάρτητα της συνυπάρχουσας κατάθλιψης, ενεργοποιεί εγκεφαλικές περιοχές που έχουν να κάνουν με την αντίληψη, την προσοχή, την συναισθηματική απόκριση και τον έλεγχο των επώδυνων ερεθισμάτων. Η μελέτη του εγκεφάλου έγινε με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (f-MRI)<sup>25</sup>. Η διάγνωση της INM και η μεγαλύτερη καταστροφική αντίληψη του πόνου σχετίστηκε με την ελάττωση του ουδού του πόνου και την ανεκτικότητα σε αυτόν, δηλαδή οι καταστροφικές σκέψεις γύρω από τον πόνο μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της αντίληψης των επώδυνων ερεθισμάτων. Κατά την διάρκεια κοινωνικών συγκρουσιακών καταστάσεων και εντόνων διανοητικών απαιτήσεων παρατηρήθηκε μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, της μυϊκής σύσπασης (ηλεκτρομυογραφικά) και της αντίδρασης του δέρματος<sup>26</sup>. Συγκρίνοντας ομάδα ασθενών με INM με αντίστοιχη με οστεοαρθρίτιδα οι Zandra και συν<sup>27</sup> διαπίστωσαν παρόμοια αρνητική επίδραση (κατάθλιψη, νευρωτισμό) στη διάρκεια διαπροσωπικών καταστάσεων stress. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική

συσχέτιση μεταξύ επιθετικότητας και επιπέδων σεροτονίνης ορού αλλά αρνητική συσχέτιση με την δραστηριότητα της ΜΑΟ των αιμοπεταλίων που συνηγορεί υπέρ του ότι η επιθετικότητα αυτή πιθανόν να ευοδώνεται από την αύξηση της τεστοστερόνης και την ελάττωση της ικανότητας του σεριτονινεργικού συστήματος<sup>28</sup>. Σε ασθενείς με ΙΝΜ παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία ή πυκνότητα υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης που ίσως σημαίνει προσβολή του ντοπαμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος λόγω stress ή άγχους<sup>29</sup>.

## 2. Ετερογένεια με βάση το πόνο και την συναισθηματική κατάσταση

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΙΝΜ δεν αποτελούν ομοιογενή ομάδα σχετικά με την αντίληψη και τον έλεγχο του πόνου καθώς και την συναισθηματική απόκριση μετά την εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων. Οι Giesecke και συν<sup>30</sup>, υποβάλλοντας ομάδα ασθενών με ΙΝΜ σε επώδυνα ερεθίσματα στη βάση της εκτίμησης της ευαισθησίας, του ελέγχου του πόνου, της συναισθηματικής απόκρισης και της υπόταξης του συναισθήματος διέκριναν τους ασθενείς σε τρεις ομάδες: στην ομάδα με ιδιαίτερα έντονη ευαισθησία χωρίς συσχέτιση με επιβάρυνση ψυχολογική/γνωσιακή, σε εκείνη με μέτρια ευαισθησία και φυσιολογική συναισθηματική αντίδραση και σε αυτή που η ανταπόκριση στο πόνο επηρεάζονταν από την συναισθηματική και γνωσιακή κατάσταση.

Άλλοι ερευνητές πρότειναν κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΙΝΜ στηριζόμενοι στην ανάλυση μιας σειράς παραγόντων. Οι Yunus και συν<sup>31</sup>, μελετώντας 479 ασθενείς τους διέκριναν σε 5 υποομάδες: (α) αυτούς όπου κυριαρχεί ο πόνος και η κόπωση, (β) αυτούς όπου κυριαρχεί το άγχος, το stress και η κατάθλιψη, (γ) αυτούς όπου κυριαρχεί η παρουσία των ΤΡs, (δ) αυτούς όπου κυριαρχούν οι αιμωδίες και το αίσθημα οιδήματος και τέλος (ε) αυτούς όπου συνδυάζεται η ΙΝΜ με άλλες εκδηλώσεις όπως ΣΕΕ και κεφαλαλγία. Οι Turk και συν<sup>32</sup>, τέλος βασιζόμενοι σε παράγοντες ψυχολογικούς και

συμπεριφοράς διέκριναν τους ασθενείς με ΙΝΜ σε 3 κατηγορίες: (α) στους δυσλειτουργικούς, (β) στους διαπροσωπικά υποβαλλόμενους σε stress και (γ) σε αυτούς που έχουν ικανοποιητικό τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματός τους, με τις δυο πρώτες κατηγορίες να εμφανίζουν μεγαλύτερο πόνο, κατάθλιψη και λειτουργική ανικανότητα.

## 3. Έμμηνος κύκλος και εμμηνόπαυση

Σε δυο μελέτες φάνηκε αύξηση της έντασης των συμπτωμάτων ΙΝΜ στη περί την έμμηνο ρύση περίοδο, στη κύηση και στην αμέσως μετά την κύηση περίοδο<sup>33</sup> καθώς και αύξηση στον αριθμό των ΤΡs κατά την ωοθυλακική φάση της περιόδου<sup>34</sup>. Σε μελέτη 80 ασθενών με κανονική περίοδο και 72 μετεμμηνοπαυσιακών διαπιστώθηκε έναρξη της ΙΝΜ στο 25% των γυναικών μετά και στο 75% πριν την εμμηνόπαυση<sup>35</sup>. Στη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως αύξηση του διάχυτου μυοσκελετικού πόνου αναφέρθηκε στο 45% (ελάττωση στο 2,5% μόνο), της πρωινής δυσκαμψίας στο 27,5%, της κόπωσης στο 57,5%, του ύπνου που δεν ξεκουράζει στο 42,5% και των διαταραχών του ύπνου το 27,5% των γυναικών. Συγκρίνοντας τις γυναίκες με αύξηση του πόνου με αυτές χωρίς μεταβολή του πόνου κατά την διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, διαπιστώθηκε στις πρώτες στατιστικά σημαντική επιβάρυνση ως προς τις διαταραχές του ύπνου, τον αριθμό των ΤΡs και το σκορ σωματοποίησης. Οι μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς ανέφεραν αύξηση των συμπτωμάτων της ΙΝΜ μετά την εμμηνόπαυση σε ποσοστό 26,4% καθώς και υψηλότερη ένταση και διάρκεια διάχυτου πόνου συγκριτικά με τις προεμμηνοπαυσιακές.

## 4. Ημερήσιος ρυθμός διακύμανσης συμπτωμάτων στην ΙΝΜ

Οι Bellamy και συν<sup>36</sup>, σε ομάδα 21 γυναικών διαπίστωσαν εντονότερο πόνο, δυσκαμψία και κόπωση στην αρχή της εβδομάδας (Κυριακή και Δευτέρα) και λιγότερο έντονο πόνο την Παρασκευή. Υψηλότερα σκορ πόνου, δυσκαμ-

ψίας και κόπωσης διαπιστώθηκαν το πρωί και χαμηλότερα αργά το απόγευμα στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό σκορ μέτρησης (με ειδική συσκευή-dolorimetry score < 2,25 Kg), κάτι που δεν παρατηρείται σχετικά με τον πόνο και την δυσκαμψία στην ομάδα με υψηλό score (> 2.25 Kg), ενώ σχετικά με τη κόπωση παρατηρήθηκε παρόμοια διακύμανση, δηλαδή υψηλότερη το πρωί και χαμηλότερη αργά το απόγευμα. Ως προς την ημερήσια διακύμανση της κόπωσης ανάλογα ήταν και τα ευρήματα του Moldofsky<sup>37</sup>. Ημερήσια διακύμανση συγκρίνοντας γυναίκες με INM με γυναίκες μάρτυρες δεν διαπιστώθηκε ως προς την κόπωση<sup>38</sup>. Φαίνεται ότι το επίπεδο του πόνου και της δυσκαμψίας στη διάρκεια της ημέρας μπορεί εν μέρει να προβλεφθεί μόνο στους ασθενείς με υψηλότερη ευαισθησία στο πόνο, ενώ προκειμένου για τους ασθενείς με τη χαμηλότερη ευαισθησία η διακύμανση της κόπωσης δεν διαφέρει αυτής των ατόμων χωρίς INM<sup>36</sup>. Η διακύμανση του πόνου, της δυσκαμψίας και της κόπωσης, ίσως να σχετίζεται κυρίως με τη συναισθηματική και κοινωνική πίεση (απαιτήσεις) όπως αυτή ασκείται στην ασθενή μέσα στην εβδομάδα<sup>36</sup>.

## 5. Ο ρόλος της εργασίας στην INM

Οι Reisine και συν<sup>39</sup>, σε 287 γυναίκες με INM (οι 137 με επαγγελματική απασχόληση) διαπίστωσαν ότι οι απασχολούμενες γυναίκες εμφανίζουν λιγότερο έντονο πόνο και κόπωση και υψηλότερο επίπεδο λειτουργικής ικανότητας (εκτιμήθηκε με modified HAQ). Οι απασχολούμενες που υποβάλλονταν σε υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικών απαιτήσεων από την οικογενειακή εργασία εμφάνιζαν χειρότερη κατάσταση υγείας. Η εργασία λοιπόν όταν δεν συνοδεύεται από ψυχολογική φόρτιση προσφέρει σημαντικά στην ανακούφιση των γυναικών με INM από τα συμπτώματα της νόσου.

## 6. Συνοδές εκδηλώσεις

Μεγάλος αριθμός συνοδών εκδηλώσεων πλουτίζουν σημαντικά την κλινική εικόνα της INM δημιουργώντας σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά

προβλήματα με άλλες καταστάσεις(π.χ. αιτίες κεφαλαλγίας, σύνδρομο Sjogren, εντεροπάθειες, κ.α.).

### α. Εκδηλώσεις από το στόμα.

Στους ασθενείς με INM αναφέρθηκαν συχνότερα των μαρτύρων εκδηλώσεις όπως ξηροστομία(71%), γλωσσοδυνία(32,8%), δυσφαγία(37,3%) και δυσγευσία(34,2%)<sup>40</sup>.

### β. Κεφαλαλγία.

Αναφέρεται σε ποσοστό 35-87,7% σε ασθενείς με INM<sup>5,41</sup>, ενώ ιστορικό ημικρανίας αποκαλύφθηκε στο 55% των ασθενών αυτών<sup>42</sup>. Στο 67% η ημικρανία προηγείτο της INM, στο 11% η έναρξη συνέπεσε χρονικά, ενώ στο 22% η έναρξη της ημικρανίας καθυστέρησε ένα τουλάχιστον έτος της έναρξης της INM<sup>42</sup>. Οι Moreus και συν<sup>41</sup> μελετώντας 100 γυναίκες με INM (οι 76 με κεφαλαλγία) διαπίστωσαν σε ποσοστό 84% των ασθενών με INM και κεφαλαλγία ότι αυτή οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της λειτουργικής τους ικανότητας. Στην ομάδα των ασθενών με INM/κεφαλαλγία, ημικρανία διαπιστώθηκε στο 63% (με αύρα 27% και κεφαλαλγία τάσεως 16%), μόνο κεφαλαλγία τάσεως στο 16%, μετατραυματικής αιτιολογίας κεφαλαλγία στο 4% και μετά από κατάχρηση αναλγητικών στο 6%. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τις μετρήσεις που αφορούσαν την εκτίμηση του πόνου, την προκαλούμενη από τον πόνο λειτουργική ανικανότητα, την ποιότητα του ύπνου ή τη ψυχολογική δυσχέρεια (άγχος, κατάθλιψη). Ως προς τη συχνότητα αποκάλυψης INM, σε μελέτη 101 ασθενών με ημικρανία αυτή διαπιστώθηκε στο 35,6%. Οι ασθενείς με ημικρανία/INM έπασχαν συχνότερα από κατάθλιψη, ενώ στην ίδια υποομάδα ασθενών αναφέρθηκε 1,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα η κεφαλαλγία να οδηγεί σε λειτουργική ανικανότητα<sup>43</sup>. Σε άλλη ομάδα ασθενών με χρόνια κεφαλαλγία περισσότερα από 11 TPs (χαρακτηριστικών της INM) αποκαλύφθηκε σε ποσοστό 40% χωρίς όμως οι ασθενείς αυτοί να αναφέρουν το διάχυτο μυοσκελετικό πόνο της INM<sup>44</sup>. Θα πρέπει να αναφερθεί παρόμοια πιθανότητα αποκάλυψης INM, κατά-

θλιψης και ημικρανίας σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ)<sup>45</sup>. Ενδιαφέρον επίσης έχει η μελέτη των Ifergane και συν<sup>46</sup>. σε ομάδα 20 ανδρών και 72 γυναικών με ημικρανία στην οποία INM διαπιστώθηκε μόνο στις γυναίκες ασθενείς (22%). Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι γυναίκες αυτές με INM/ημικρανία εμφάνισαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και εμφανή διανοητική δυσχέρεια.

#### γ. INM και ΣΕΕ.

Στους ασθενείς με INM, ΣΕΕ αναφέρθηκε σε ποσοστό ως 81%, ενώ διαταραχές κενώσεων σε παρόμοιο ποσοστό<sup>47-51</sup>. Οι Kurlind και συν<sup>51</sup>. συγκρίνοντας 105 ασθενείς με INM με 62 μάρτυρες διαπίστωσαν ΣΕΕ σε ποσοστό 63% σύμφωνα με τα κριτήρια Rome I και 81% με τη χρήση των κριτηρίων Rome II στους πρώτους και 15% και 24% αντίστοιχα στους δεύτερους ( $p < 0,001$ ). Στους ασθενείς με INM διαπιστώθηκε επίσης στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό καταθλιπτικών συμπτωμάτων (40% έναντι 8% των μαρτύρων,  $p < 0,001$ ). Η συνύπαρξη INM/καταθλιπτικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε στο 31% των ασθενών που πληρούσαν τα Rome I και στο 34% τα Rome II κριτήρια για ΣΕΕ.

#### δ. Δυσλειτουργία κροταφογοναθικών αρθρώσεων.

Εκδηλώνεται με σπασμό μαστηρίων, τρίξιμο στον ύπνο, σπασμό των γύρω μυών με πονοκέφαλο ή δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος<sup>52</sup>.

#### ε. Επώδυνα σύνδρομα περιοχικού μυοπεριτοναϊκού πόνου όπως στην περιοχή του αυχένα, της ωμικής ζώνης, της οσφύος ή της περιοχής του κόκκυγα<sup>52</sup>.

#### στ. Θωρακικός πόνος, αίσθημα παλμών, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας.

Συχνά οι ασθενείς με INM αναφέρουν αίσθημα παλμού και πτερυγισμού στη προκάρδια περιοχή σε περιόδους αυξημένου άγχους και stress. Αναφέρθηκε επίσης αυξημένο ποσοστό

πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας (έως 20% έναντι 2% των υγιών μαρτύρων). Εκτός των παραπάνω εκδηλώσεων πιθανόν να παρατηρηθούν ζάλη, ναυτία, αίσθημα ότι αδειάζει το κεφάλι και σπάνια συγκοπτικά επεισόδια<sup>52</sup>.

#### ζ. Σύνδρομο ανήσυχων κνημών και περιοδικής ακούσιας κίνησης των άκρων.

Στο πρώτο περιγράφονται ανά 20-40 sec ακούσιες κινήσεις των κάτω άκρων (σπάνια και των άνω) που αναγκάζουν τον ασθενή να κινείται, να διατείνει τα άκρα του ή να τα υποβάλλει σε χειρομαλάξεις, ενώ στο δεύτερο οι ακούσιες κινήσεις παρατηρούνται μόνο στον ύπνο, ελαττώνοντας σημαντικά τη λειτουργική κατάσταση και τη ποιότητα του ύπνου των ασθενών<sup>53</sup>.

#### η. Σύνδρομο ευερέθιστης ουροδόχου κύστης.

Εκδηλώνεται με συχνή ούρηση το βράδυ μικρών ποσοτήτων ούρων κατά τρόπο συχνά επιτακτικό για τον ασθενή. Μπορεί να συνοδευτεί με χρόνιο πυελικό πόνο.

#### θ. Δυσπαρευνία, πόνος και σπασμός του κόλπου.

Σε ποσοστό 5% των γυναικών με INM χωρίς λοίμωξη της γενετήσιας οδού, ιδιαίτερα αυτές με ιστορικό κακοποίησης στη παιδική ηλικία, stress, πυελικού τραυματισμού ή πυελικής φλεγμονώδους νόσου ή αισθήματος ενοχής σχετικά με τη σεξουαλική δραστηριότητα εμφανίζεται δυσπαρευνία με ενοχλήματα επώδυνης σεξουαλικής επαφής<sup>54</sup>.

#### 7. Παράγοντες πυροδότησης

Την εκδήλωση INM μπορεί να πυροδοτήσουν μια σειρά παράγοντες όπως λοιμώξεις (συχνότερα οι ιογενείς), εγχειρήσεις, άλλα νοσήματα, το stress, η κακοποίηση κυρίως κατά την παιδική ηλικία και ο τραυματισμός<sup>1,55-60</sup>. Άλλοι παράγοντες πυροδότησης μπορεί να αποτελέσουν οι παρατεταμένες περιόδους διαταραχής του ύπνου καθώς και η μακρά απουσία φυσικής δραστηριότητας

και άσκησης<sup>55</sup>. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στο ρόλο της εργασίας, της κακοποίησης και της μετατραυματικής INM.

Το ιστορικό φυσικής, λεκτικής ή σεξουαλικής κακοποίησης, απουσίας στοργής και οικογενειακών προβλημάτων όπως διαζύγιο γονέων ή συχνού καυγάδες μεταξύ του ζεύγους έχει συσχετιστεί με αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης κατά την ενήλικη ζωή INM<sup>58-60</sup>. Οι Ciccone και συν<sup>60</sup> συγκρίνοντας 53 γυναίκες με INM με ισάριθμες χωρίς τη νόσο, δεν διαπίστωσαν διαφορά στο ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης, διαπίστωσαν όμως 3,1 φορές συχνότερα σωματική κακοποίηση ( $p < 0,05$ ). Οι ερευνητές καταγράφουν επίσης ότι η ομάδα των γυναικών με INM ανέφερε συχνότερα stress μετατραυματικής διαταραχής, κάτι που τους οδήγησε στην υπόθεση ότι το χρόνιο stress ευνοεί την ανάπτυξη INM. Συγκρίνοντας ομάδα ασθενών με INM με ομάδα ασθενών με PA και με μάρτυρες αντίστοιχα διαπίστωσαν στατιστικά υψηλότερα ποσοστά φυσικής, λεκτικής ή σεξουαλικής κακοποίησης στους ασθενείς με INM συγκριτικά με τις άλλες δυο ομάδες. Συγκεκριμένα το ποσοστό αυτό εκτιμήθηκε στο 70,7% (24,3% λεκτική, 60,9% φυσική και 14,8% σεξουαλική κακοποίηση<sup>59</sup>). Η κακοποίηση αυτή επιτελέστηκε από άτομα κύρια του οικογενειακού τους περιβάλλοντος και είχε μακροχρόνια διάρκεια (1-10 έτη).

Ενδιαφέρον έχει επίσης η μελέτη των Imbierowicz και συν<sup>61</sup>. οι οποίοι συνέκριναν ασθενείς με INM με αντίστοιχες με σωματόμορφες διαταραχές πόνου και διαπίστωσαν αντίστοιχα σκορ σχετικά με καταστάσεις ψυχικής καταπόνησης στη παιδική ηλικία όπως: φυσική ή σεξουαλική βία, πτωχή συναισθηματική σχέση με τους γονείς, απουσία στοργής, οικονομική δυσπραγία, καυγάδες, διαζύγιο ή κατάχρηση αλκοόλ και ουσιών. Η κακοποίηση κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας έχει συσχετιστεί με διαταραχές του ημερησίου ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης, όπως ελάττωση των επιπέδων της κατά την πρώτη αφύπνιση και ελάττωση των καθημερινών ρυθμών της<sup>58</sup>. Γενικά πάντως οι ασθενείς που πάσχουν από stress με-

τατραυματικής διαταραχής εμφανίζουν υψηλό ποσοστό INM. Οι Pimentel και συν<sup>57</sup> εκτίμησαν το ποσοστό αυτό στο 49% έναντι μόλις του 5% σε ομάδα ασθενών με κατάθλιψη και 0% των μαρτύρων.

Οι Neumann και συν<sup>62</sup> επανεκτιμώντας 78 από 102 ασθενείς (ποσοστό 77%) με τραυματισμό στον αυχένα (μετά τριετία από αυτόν), διαπίστωσαν ότι στο 60% των ασθενών που αρχικά διεγνώστη INM αυτή συνέχιζε να υπάρχει. Από όσους δεν είχαν αρχικά διαγνωστεί ως έχοντες INM μόνο 1 από τους 58 ανέπτυξε τη νόσο. Ο αριθμός των ΤΡs ελαττώθηκε στη πορεία του χρόνου ενώ κανείς δεν εγκατέλειψε την εργασία του. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα 153 ασθενών<sup>63</sup> με βλάβη από τραυματισμό σε σύγκρουση στον αυχένα (whiplash injury) που παρακολούθηθηκαν για περισσότερο των 14,5 μηνών. Μόνο ένας ασθενής ανέπτυξε INM. Αναφέρθηκε πάντως ότι άτομα με τραυματισμό στον αυχένα εμφανίζουν 12 φορές συχνότερα εκδήλωση INM συγκριτικά με άτομα με ιστορικό καταγμάτων κάτω άκρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ποσοστό 20-25% των ασθενών με INM και ιστορικό τραυματισμού αδυνατούν να τον ανακαλέσουν στη μνήμη τους.

## 8. Καταστάσεις που συνοδεύονται από INM

Έχει αναφερθεί συνοδός INM στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (12%), στην οστεοαρθρίτιδα (7%), στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (22-47%), στο σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet (8,9-37,1%), στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren (20-35%), στην ελκώδη κολίτιδα (19%), στη νόσο του Crohn (49%), στο σαχαρώδη διαβήτη τύπου II (9%), σε ασθενείς με λοίμωξη από ηπατίτιδα C (18,9%) και τέλος στη ψωρίαση (8,3)%<sup>64,68</sup>. Έχει επίσης παρατηρηθεί συσχέτιση με το καλοήθες σύνδρομο υπερελαστικότητας (ΚΣΥ).

Σε ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρθηκε ποσοστό έως 47% που πληρούσε τα κριτήρια της INM<sup>69</sup> χωρίς να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας ή της προσβολής οργάνων στο ΣΕΛ και της έντασης της INM. Σε 173 ασθενείς με ΣΕΛ οι Akkasilra και συν<sup>70</sup> διαπίστωσαν την παρουσία περισσότερων

των 11 ΤΡs της ΙΝΜ σε ποσοστό 17,3% καθώς και στατιστικά σημαντική συσχέτιση του αριθμού τους με την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών ( $p < 0,0001$ ).

Στο 8,9-37,1% των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet αναφέρεται συνύπαρξη με ΙΝΜ<sup>67,72</sup>, ενώ διάχυτος μυοσκελετικός πόνος περιγράφεται σε ποσοστό αρκετά υψηλό έως 58,9%<sup>67</sup>. Οι Lee και συν<sup>72</sup> σε 70 ασθενείς διαπίστωσαν τη συνύπαρξη ΙΝΜ σε ποσοστό 37,1%, ιδιαίτερα σε χαμηλότερου επιπέδου εκπαίδευσης μη απασχολούμενες γυναίκες. Σε αυτή την ομάδα υψηλότερα ήταν τα ποσοστά κατάθλιψης, άγχους, ο αριθμός των ΤΡs και μειωμένη η λειτουργική ικανότητά τους ( $p < 0,05$ ).

Σε χρόνιους φορείς της ηπατίτιδας Β (με θετικό το αντιγόνο επιφανείας HbsAg) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΙΝΜ, χωρίς να υπάρχει ωστόσο συσχέτιση με την ηλικία, το φύλο και τα επίπεδα των τρανσαμινασών<sup>73</sup>. Οι Κοζανογλου και συν.<sup>74</sup> αναφέρουν αυξημένα ποσοστά ΙΝΜ σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (18,9% έναντι 5,3% των υγιών μαρτύρων) με υψηλότερο ποσοστό διαταραχών του ύπνου, παραισθησιών, κόπωσης και δυσκαμψίας.

Διάχυτος μυοσκελετικός πόνος αναφέρεται επίσης στο 62% των ασθενών με ΣΔ τύπου ΙΙ, ενώ στο 9% των ασθενών διαπιστώθηκε η παρουσία περισσότερων των 11 ΤΡs της ΙΝΜ. Η ανάπτυξη ΙΝΜ σχετίστηκε θετικά με το αυξημένο βάρος σώματος<sup>66</sup>. Μετά τριετή παρακολούθηση 1269 ασθενών με ψωρίαση, ΙΝΜ αναπτύχθηκε σε ποσοστό 8,3% (σχεδόν όλες γυναίκες). Σε μικρό αριθμό μελετών έχει αναφερθεί αυξημένη συνύπαρξη ΙΝΜ και καλοήθους συνδρόμου υπερελαστικότητας (ΚΣΥ)<sup>64,65</sup>. Συγκριτική μελέτη<sup>64</sup> 93 γυναικών με ΙΝΜ με 58 υγιών διαπιστώνει υψηλότερο ποσοστό ΚΣΥ στις πρώτες (64,2% έναντι 22%) με υψηλότερα ποσοστά μέσου σκορ βαθμονόμησης του ΚΣΥ (κλίμακα Beighton) και συσχέτιση του σκορ αυτού με τα ΤΡs των ασθενών. Οι Senduz και συν.<sup>65</sup> συγκρίνοντας 116 γυναίκες με ΙΝΜ με 118 υγιείς μάρτυρες αναφέρουν υψηλότερο σκορ

Beighton και ΚΣΥ στις γυναίκες με ΙΝΜ (46,6% έναντι 28,8%,  $p < 0,005$ ).

## 9. Οστικός μεταβολισμός στην ΙΝΜ

Οι Jacobsen και συν<sup>7</sup> συγκρίνοντας ομάδα προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΙΝΜ με ανάλογη ομάδα υγιών γυναικών δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις τιμές της οστικής μάζας (BMD-Bone Mineral Density) σε ΟΜΣΣ και αυχένα μηριαίου ή στα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, οστεοκαλσίνης, ιονισμένου ασβεστίου και φωσφόρου. Διαπίστωσαν όμως αυξημένο πηλίκιο υδροξυπρολίνης/κρεατινίνης και ασβεστίου/κρεατινίνης στα ούρα που απέδωσαν στη χαμηλότερη φυσική δραστηριότητα των ασθενών με ΙΝΜ. Οι Maghraoui και συν. συγκρίνοντας 40 γυναίκες με ΙΝΜ με 41 υγιείς αιμοδότριες δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στα επίπεδα Ca, P, κρεατινίνης, αλβουμίνης, οστεοκαλσίνης, τεστοστερόνης ορού και Ca ούρων. Παρατήρησαν όμως σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα C-τελοπεπτιδίου, οιστρογόνων, παραθορμόνης, προλακτίνης και υψηλότερα επίπεδα ωχρινοτρόπου και θυλακιοτρόπου ορμόνης. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των παραπάνω μετρήσεων με την ένταση του πόνου ή την κόπωση. Δηλαδή οι ασθενείς με ΙΝΜ παρουσίασαν φυσιολογική παραγωγή και χαμηλή απορρόφηση οστικής μάζας που δεν σχετίζονταν με τη διαταραχή των ορμονών, τον πόνο και την κόπωση της ΙΝΜ.

## 10. Προσβολή γνωσιακών λειτουργιών – ψυχιατρικές διαταραχές στην ΙΝΜ

Σε σειρά μελετών ασθενών με ΙΝΜ φάνηκε ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα προσβολής των γνωσιακών λειτουργιών, ιδιαίτερα της μνήμης, του λόγου και της διανοητικής διαύγειας<sup>75-77</sup>. Σε μια μελέτη<sup>78</sup> φάνηκε ότι, συγκριτικά με πάσχοντες από άλλα ρευματικά νοσήματα, οι ασθενείς με ΙΝΜ εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό διασχιστικών (dissociative) συμπτωμάτων (37,1% έναντι 1,9%). Στην ομάδα αυτή αναφέρθηκαν στο 97% δυσκολίες στις γνωσιακές λειτουργίες και στο 100% προσβολή της διανοητικής διαύγειας και της

μνήμης, ανεξάρτητα από το επίπεδο εκπαίδευσης, κατάθλιψης ή διαταραχών του ύπνου. Οι Katz και συν<sup>76</sup>. συγκρίνοντας 57 ασθενείς με INM με ισάριθμους με άλλα ρευματικά νοσήματα διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό μείωσης της μνήμης (70,2% έναντι 24,6%), διανοητικής σύγχυσης (56,1% έναντι 12,3%) και δυσκολίας στη ροή του λόγου (40,4% έναντι 3,5%) στους ινομυαλγικούς ανεξάρτητα ηλικίας, επιπέδου εκπαίδευσης και συνυπάρχουσας κατάθλιψης. Σε ασθενείς με INM συσχέτιση των γνωσιακών διαταραχών με τον πόνο αλλά όχι με τα συμπτώματα άγχους ή κατάθλιψης διαπιστώθηκε από τους Park και συν.<sup>75</sup>, με ανωμαλίες στο στάδιο 1 του ύπνου από τους Cote και συν.<sup>79</sup> και με αδυναμία απόκτησης και συγκράτησης νέων πληροφοριών από τους Leavitt και Katz<sup>80-81</sup>. Μια σειρά ψυχιατρικές καταστάσεις όπως αγχώδεις εκδηλώσεις, κατάθλιψη, μανία ή εκδηλώσεις θυμού έχουν βρεθεί συχνότερα σε ασθενείς με INM.

Σε σύγκριση ασθενών με INM<sup>82,83</sup> και ασθενών με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο (μη πληρούντες τα κριτήρια για INM) διαπιστώθηκε ότι οι πρώτοι εμφάνιζαν συχνότερα ψυχολογικές δυσχέρειες, ισχυρή συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αγχώδους συνδρομής καθώς και μεταξύ κατάθλιψης/άγχους και συμπτωμάτων INM. Ο αριθμός των συμπτωμάτων και η έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας αποτελούσαν τους καλύτερους προγνωστικούς δείκτες για την ανάπτυξη κατάθλιψης ή άγχους. Το 1/3 των ασθενών ανέφερε ότι η κατάθλιψη αποτελούσε μείζον πρόβλημα τις δυο προηγούμενες εβδομάδες.

Μελέτη από τις ΗΠΑ<sup>83</sup> σε γυναίκες της κοινότητας αποκάλυψε INM στο 3,7% αυτών. Οι γυναίκες αυτές εμφάνιζαν τριπλάσιο ποσοστό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και περίπου πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχής άγχους σε κάποια περίοδο της ζωής τους, ιδιαίτερα ψυχαναγκασμό ή μετατραυματική διαταραχή stress.

Σε συγκριτική μελέτη 78 ασθενών με INM<sup>84</sup> και 146 συγγενών τους και 40 ασθενών με PA και 72 συγγενών τους αντίστοιχα διαπιστώθηκε η παρουσία INM σε 30 περιπτώσεις συγγενών

αμφοτέρων των ομάδων. Συγκρίνοντας στη συνέχεια όλους τους συγγενείς με INM με αυτούς χωρίς INM, διαπιστώθηκε στους πρώτους υψηλότερο ποσοστό διπολικής διαταραχής ( $p<0,001$ ), μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής ( $p<0,01$ ), αγχώδους διαταραχής ( $p<0,001$ ), διαταραχής της όρεξης ( $p<0,03$ ) και χρήσης ουσιών ( $p<0,04$ ). Σε ποσοστό 50,5% και 36,4% αποκαλύφθηκε η παρουσία ψυχιατρικών διαταραχών στο ιστορικό και στο χρόνο της έρευνας αντίστοιχα.

Η νόσηση αυτή οδηγεί σε απουσία από την εργασία σε ποσοστό 31,4%, πτωχή κατάσταση υγείας στο 64% και επηρεασμό σοβαρό του περιβάλλοντος των ασθενών με INM στο 70,1%. Σε στατιστικά υψηλό ποσοστό, υψηλότερο των μαρτύρων ( $p<0,001$ ), διαπιστώθηκε η παρουσία συμπτωμάτων μανίας<sup>82</sup>. Οι Malt και συν<sup>29</sup>. υποστηρίζουν ότι η INM σχετίζεται περισσότερο με το άγχος παρά με την κατάθλιψη. Το παραπάνω ενισχύει τη διαταραχή του ντοπαμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος, πιθανόν λόγω άγχους και οδήγησε τους ερευνητές να υποστηρίξουν ότι η INM σχετίζεται με το άγχος και συνδέεται με διαταραχή των συστημάτων απάντησης στο stress. Το ότι υπάρχει διαταραχή των συστημάτων αυτών ενισχύει το συμπέρασμα έρευνας των Friederich και συν<sup>85</sup>. που διαπίστωσαν ότι οι συνθήκες stress συνοδεύονται από μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

## 11. Κατάθλιψη και INM

Κατάθλιψη έχει αναφερθεί σε ποσοστό 14-71% από διάφορους ερευνητές<sup>28,81,82</sup>, ποσοστό σαφώς υψηλότερο από αυτό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό (0,5-4,6% στους άνδρες και 3,4-6,5% στις γυναίκες<sup>16</sup>). Το γεγονός ότι το ποσοστό αποκάλυψης μείζονος κατάθλιψης σε συγγενείς ασθενών με INM (χωρίς όμως κατάθλιψη) ήταν παρόμοιο με αυτό των συγγενών ασθενών με μείζονα κατάθλιψη οδήγησε τους Raphael και συν<sup>86</sup>. να διατυπώσουν την υπόθεση ότι η INM πιθανόν να αποτελεί διαταραχή του φάσματος των καταθλιπτικών διαταραχών. Οι Okifusi και συν<sup>82</sup>. όμως σε ομάδα 69 ασθενών με

INM, 39 εκ των οποίων πληρούσαν τα κριτήρια της καταθλιπτικής διαταραχής, διαπίστωσαν ότι η τελευταία είναι ανεξάρτητη των εκδηλώσεων της INM και σχετίζεται με τον τρόπο ζωής των ασθενών (μοναξιά, χαμηλή κοινωνική υποστήριξη, ελαττωμένη κοινωνική δραστηριότητα) και του τρόπου αποδοχής των περιορισμών της λειτουργικής τους ικανότητας. Υψηλό επίπεδο καταθλιπτικών εκδηλώσεων που εκτιμήθηκε στο 90% (50% ήπιες, 38% μέτριας βαρύτητας και μόνο 2% σοβαρές) αναφέρθηκε από τους Guven και συν<sup>87</sup>. σε γυναίκες με INM. Το σκορ των καταθλιπτικών εκδηλώσεων όπως εκτιμήθηκε με τη χρήση του Beck Depression Inventory συσχετιζόταν ισχυρά με το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών και των συζύγων τους καθώς και της διαταραχής του ύπνου. Τριπλάσιος επιπολασμός κατάθλιψης διαπιστώθηκε συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό (22,2% έναντι 7,2%) από τους Kassam και Patten<sup>88</sup> μελετώντας τα δεδομένα του Canadian Community Health Survey. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι η κατάθλιψη και η INM συνδέονταν ανεξάρτητα και αρνητικά με την συμμετοχή των ασθενών στο εργατικό δυναμικό. Θα πρέπει επίσης να αναφέρουμε το καταθλιπτικό συναίσθημα αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη της απάντησης στη θεραπεία.

## 12. Ποιότητα ζωής στην INM

Οι Casace και συν<sup>89</sup>. χρησιμοποιώντας το FIQ (Fimromyalgia Impact Questionnaire) διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό έκπτωσης της ποιότητας ζωής στις γυναίκες με INM συγκριτικά με γυναίκες μάρτυρες. Στις γυναίκες με κλινική δυσχέρεια διαπιστώθηκε μεγαλύτερη συχνότητα παραισθησιών (87%), διαταραχών ύπνου (72%), κεφαλαλγίας τάσεως (70%), ΣΕΕ (60%) και ωτοαιθουσαίου συνδρόμου (72%).

Η INM προσβάλλει όχι μόνο τη ζωή των πασχόντων αλλά και τον οικογενειακό τους περίγυρο. Μελέτες αναφέρουν ότι η INM των ασθενών επηρεάζει αρνητικά τη ζωή των συζύγων τους οι οποίοι συνήθως δεν είναι πληροφορημένοι σχετικά με τη νόσο. Συνέπεια τούτου είναι η διαταραχή της

σχέσης του ζεύγους και των σχέσεων με παιδιά, συγγενείς και φίλους. Σειρά μελετών καταγράφει επίσης τον επηρεασμό της σεξουαλικής ζωής των γυναικών με INM. Σε ομάδα 63 ασθενών 21-54 ετών οι Kool και συν<sup>90</sup>. διαπίστωσαν ότι ο ισχυρότερος παράγοντας προβληματικής σεξουαλικής λειτουργίας ήταν η μη ικανοποιητική σχέση μεταξύ των σεξουαλικών συντρόφων, ενώ ο ρόλος της κόπωσης έπαιξε ρόλο υποδεέστερο. Σε άλλη μελέτη<sup>91</sup> σεξουαλική δυσλειτουργία διαπιστώθηκε στο 54,2% έναντι του 15,8% των μαρτύρων προεμμηνοπαυσιακών γυναικών ενώ ελάττωση της σεξουαλικής επιθυμίας στο 62,5% και 28,9% αντίστοιχα. Αναφέρθηκε ότι οι γυναίκες με INM εμφανίζουν αυξημένα προβλήματα στη φάση της σεξουαλικής επιθυμίας και χαμηλή ικανοποίηση στη φάση της λύσης καθώς και ευαισθησία στα γεννητικά όργανα και σε άλλα μέρη του σώματος πριν, στη διάρκεια και μετά την σεξουαλική επαφή. Το αυξημένο επίπεδο διανοητικής ευεξίας σχετιζόταν με αυξημένη σεξουαλική ανταπόκριση, ενώ ο πόνος και η χαμηλή φυσική λειτουργικότητα με προβλήματα κατά τη σεξουαλική λειτουργία. Η σεξουαλική δυσλειτουργία σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με το επίπεδο κατάθλιψης και άγχους. Μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας αναφέρθηκε επίσης από τους Prins και συν<sup>92</sup>. οι οποίοι αναφέρουν ότι όταν ο κύκλος της σεξουαλικής ανταπόκρισης αρχίσει, εξελίσσεται ικανοποιητικά.

Οι Kivimaki και συν.<sup>93</sup> μετά ενός έτους παρακολούθηση διαπίστωσαν αυξημένη πιθανότητα απουσίας από την εργασία σε ασθενείς με INM (Hazard ratio = 1,85) που αυξήθηκε περισσότερο στην υποομάδα των ασθενών που συνυπήρχε και άλλη χρόνια πάθηση όπως οστεοαρθρίτιδα, ΡΑ, κατάθλιψη ή άλλη ψυχική πάθηση (HR=2,63). Στην υποομάδα αυτή η παρουσία δευτεροπαθούς INM οδηγούσε σε αύξηση κατά 1,4-1,5 φορές του κινδύνου απουσίας από την εργασία.

## ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Εκτός της αποκάλυψης των χαρακτηριστικών της INM ευαίσθητων σημείων (TPs), προκειμένου

να αξιολογήσουμε μια σειρά συνοδές ή συσχετιζόμενες με την INM καταστάσεις πέραν του ιστορικού απαιτείται προσεκτική συστηματική αντικειμενική εκτίμηση όπως:

- α) εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος για τη παρουσία πυροδοτούντων σημείων (trigger points), δηλαδή περιοχών η ψηλάφηση των οποίων προκαλεί πόνο που αντανακλά σε άλλες περιοχές που συνοδεύουν καταστάσεις όπως η νωστίδα. Τα σημεία αυτά συχνά συνυπάρχουν με τα TRs στους ασθενείς με INM. Να σημειωθεί ότι ενώ ο/η ασθενής δε γνωρίζει και δεν αντιδρά όταν πλησιάζει το χέρι του εξεταστή στα TRs, γνωρίζει και προσπαθεί να αποφύγει τη ψηλάφηση των πυροδοτούντων σημείων.
- β) εξέταση του τριχωτού της κεφαλής (υποθυρεοειδισμός, ψωρίαση, ΣΕΛ), του δέρματος, των αρθρώσεων (αρθρίτιδες-ρευματοπάθειες), των παρωτίδων και των οφθαλμών (σύνδρομο Sjogren), των παραρρινίων κόλπων (κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα), των λεμφαδένων (ΣΧΚ), ψηλάφηση της κοιλιάς (για ΣΕΕ, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου) και του θωρακικού τοιχώματος, καθώς σε υψηλό ποσοστό έως 60% αναφέρεται θωρακικό άλγος στην INM<sup>5</sup> ώστε να διαφοροποιηθεί αυτό από επώδυνες καταστάσεις του θωρακικού τοιχώματος.
- γ) μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τον ασθενή ξαπλωμένο και όρθιο. Ελάττωση της συστολικής πίεσης >20 mmHg ή της διαστολικής >10mmHg παραπέμπει σε ορθοστατική υπόταση, συνοδό της INM. Μετά την εφαρμογή στο βραχίονα σφυγμομανομέτρου και αύξηση της πίεσης με ρυθμό 10 mmHg το δευτερόλεπτο έως τη τιμή των 180 mmHg οι ασθενείς με INM εμφανίζουν αλλοδυνία σε ποσοστό 69%, ποσοστό ιδιαίτερα υψηλό ( $p<0,0001$ ) συγκρινόμενο με το ποσοστό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (10%), ΡΑ (5%) και μάρτυρες (2%). Αναφέρεται αρνητική συσχέτιση μεταξύ της τιμής που προκάλεσε την αλλοδυνία

( $176\pm 11$  mmHg στους μάρτυρες έναντι  $143\pm 40$ mmHg στους ασθενείς,  $p<0,001$ ) και του αριθμού των TRs καθώς και των μετρήσεων του πόνου και της κόπωσης. Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία της δοκιμασίας αυτής εκτιμήθηκαν στο 70%, 96%, 0,86 και 0,91 αντίστοιχα, ποσοστά που θεωρούνται ιδιαίτερα ικανοποιητικά.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν βοηθά στη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με INM. Αποσκοπεί περισσότερο στην εκτίμηση της γενικής κατάστασης των ασθενών καθώς και στην διαφοροδιάγνωση στη βάση των πληροφοριών που έχουμε από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση. Η γενική εξέταση αίματος θα μας βοηθήσει να εκτιμήσουμε τυχόν συνυπάρχουσα αναιμία ή διαταραχή των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων όπως σε περιπτώσεις αυτοανόσων παθήσεων. Ο βιοχημικός έλεγχος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και στο σύνδρομο ανήσυχων κνημών η μέτρηση της φερριτίνης ορού (τα πολύ ελαττωμένα επίπεδα αντανακλούν χαμηλές αποθήκες σιδήρου στο μυελό των οστών και δείχνουν να σχετίζονται με αυτό το σύνδρομο) είναι επίσης χρήσιμα. Σε υποψία μεταβολικής νόσου των οστών και των παραθυρεοειδών αδένων ενδείκνυται η μέτρηση των επιπέδων Ca και P ορού και ούρων, η μέτρηση της παραθορμόνης ή βιοχημικών δεικτών όπως οστεοκαλσίνη, cross-laps κολλαγόνου κ.α. Σε υποψία διαταραχής της θυρεοειδικής λειτουργίας απαιτείται έλεγχος των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Σε θωρακικό πόνο απαιτείται ΗΚΓ ή/και υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς για τον αποκλεισμό καρδιακής νόσου. Πιθανόν να απαιτηθεί απεικόνιση και έλεγχος για την αποκάλυψη αρθροπάθειας, οστεοπόρωσης κ.α. Σε υποψία αυτοανόσου νοσήματος εκτιμάται ο κατάλληλος ανοσολογικός έλεγχος όπως τα αντιπυρηνικά αντισώματα (θετικά στο 10% των ασθενών σε INM σε μικρό ή μέτριο τίτλο),

ο ρευματοειδής παράγοντας, τα επίπεδα του συμπληρώματος κ.α.

Σε σοβαρές διαταραχές του ύπνου απαιτείται ειδικός έλεγχος<sup>54</sup> για αποκλεισμό άπνοιας ύπνου, ναρκοληψίας, κ.α. με τα παρακάτω:

- α) πολυδιάγραμμα ύπνου ολονύχτιας διάρκειας, με τη χρήση ειδικών αισθητήρων προκειμένου να διαγνωσθεί σύνδρομο ανήσυχων κνημών/περιοδικών κινήσεων άκρων.
- β) δοκιμασία MSLT (Multiple Sleep Latency Test) για την αποκάλυψη της ναρκοληψίας.
- γ) δοκιμασία MWT (Maintenance of Wakefulness Test) που ελέγχει την ικανότητα των ασθενών να παραμένουν ξύπνιοι προκειμένου να προφυλαχτούν από κινδύνους κατά την διάρκεια οδήγησης και εργασίας.

Σε περίπτωση καρδιαγγειακής διαταραχής οφειλόμενης σε διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος με κύρια εκδήλωση την ορθοστατική υπόταση, απαιτείται ανάλυση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και δοκιμασία ανύψωσης της κλίνης (Tilk table test). Στη πρώτη εκτιμάται το R-R διάστημα και το ποσοστό των ζευγών των ενδιαμέσων μεταξύ τους R-R διαστημάτων. Στη δεύτερη αφού ο ασθενής μείνει σε ύπτια κατάσταση για 30 λεπτά, στη συνέχεια η κλίση φέρεται σε γωνία 60-80° για 30-45 λεπτά ελέγχοντας τη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού και της συστολικής και διαστολικής πίεσης. Φυσιολογικά θα παρατηρηθεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού κατά 10-15 παλμούς, της διαστολικής πίεσης κατά 10 mmHg και ελάχιστα της συστολικής<sup>94</sup>. Η τοποθέτηση 24ωρου Holter παρακολούθησης θα δείξει αυξημένη δραστηριότητα τη νύχτα<sup>95,96</sup>.

Οι Ribeiro και συν<sup>97</sup>, σε ομάδα ασθενών με INM αναφέρουν συσχέτιση της νόσου με ανοσοσία του θυρεοειδούς αδένος (αυξημένοι τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων). Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρησή τους ότι η συσχέτιση αυτή ενισχυόταν όταν συνυπολογιζόταν η κατάθλιψη και η ηλικία (OR για την συσχέτιση με INM στο 3,8 και μετά την συνεκτίμηση κατάθλιψης/ηλικίας στο 4,5). Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι

διαπιστώθηκε συσχέτιση υψηλών τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο<sup>98</sup> καθώς και αυξημένη συχνότητα (7,9%) αποκάλυψης θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε ασθενείς με δευτεροπαθή ινοσίτιδα. Σε πιο πρόσφατη μελέτη 128 γυναικών με INM από τους Ramuk και Cakir<sup>99</sup> αναφέρεται ανίχνευση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ποσοστό 34,4% έναντι 18,8% των μαρτύρων ( $p < 0,05$ ), ιδιαίτερα σε ασθενείς με ξηροστομία καθώς και σε αυτούς που στο παρελθόν είχαν υποβληθεί σε ψυχιατρική θεραπεία. Μελέτη γυναικών με INM<sup>100</sup> αναφέρει διαταραχές των λιπιδίων με αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των LDL και VLDL. Περιγράφεται επίσης αύξηση του πηλίκου LDL-c/HDL-c ( $p < 0,05$ ).

## ABSTRACT

Fibromyalgia. Epidemiology, Clinical Features and Classification Criteria

Galanopoulos N.G.<sup>1</sup>, Papadopoulos I.A.<sup>2</sup>, Tsigalou C.K.<sup>3</sup>, Kampakis G.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Outpatients Rheumatology Clinic and <sup>3</sup>Biopathology Department, General Hospital of Alexandroupolis; Alexandroupolis.

<sup>2</sup>Rheumatology Department, General Hospital of Kavala, Kavala.

Fibromyalgia (FM) is a common nonarticular form of rheumatism characterized by chronic, widespread pain, unrefreshing sleep, disturbed mood, fatigue, anxiety, headache, irritable bowel syndrome, and exaggerated tenderness, called tender points (TPs). Patients complained more often of memory decline, mental confusion and speech difficulty. Psychological factors play an important role in FM. The disease shows clinical overlap with other stress-associated disorders, including chronic fatigue syndrome and depression, most possibly leading to sexual dysfunction. The disease is more common in women than men, and occurs mostly in middle age. Diagnosis is made by combination of patient history, physical examination, laboratory evaluations, and exclusion

of other causes for symptoms attributed to FM.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(3)249-264

**Key words:** *Fibromyalgia, tender points, fatigue, headache, sleep disturbance, depression, stress, trigger points, other diseases, psychiatric features, quality of life.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:681-98.
2. Yunus BM, Inanici F. Clinical characteristics and biopathophysiological mechanisms of fibromyalgia syndrome. In: Balbry PE, editor. *Myofascial and fibromyalgia syndromes*. p. 351-77 Churchill Livingstone 2001, Edinburgh, UK.
3. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In *Rheumatology*. 3rd edition. Edited by MC Hochberg, AJ Silman, ME Weiblat, MH Weisman. Mosby 2003.
4. Bennett RM, Kelly WN, Harris ED et al. *Textbook of Rheumatology*, WB Saunders Co 1997 Philadelphia p 511-19.
5. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheum* 2005;34;2:140-144.
6. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41, pp778-99.
7. Jacobsen S, Prescott E, Kjoller M, et al. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 22, pp. 233-237.
8. White KP, Speechley M, Harth M et al. The London fibromyalgia Epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London. Ontario. *J Rheumatol* 26, pp. 1570-77.
9. Makela M and Heliovaara M(1991) Prevalence of primary fibromyalgia in the Finish population. *Br Med J* 303, pp.216-219.
10. Lydell C and Meyers OL(1992). The prevalence of fibromyalgia in a South African community. *Scand J Rheumatol* 94, pp. 345-51.
11. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, et al. Prevalence of the rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 31, pp. 594-597.
12. White KP and Thompson J.(2003) Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol* 30, pp. 1835-40.
13. Weir PT, Harlan GA, Nikoy FL, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision Codes. *J Clin Rheumatol*. 2006 Jun;12(3):124-8.
14. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, et al. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):485-90.
15. Yunus MB, Celiker R, and Aldag AJ. Fibromyalgia in men: comparison of psychological features with women. *J Rheumatol* 2004;31:2464-7.
16. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995 Jan;22(1):151-6.
17. Buskila D, Neumann L, Alhoashle A, et al. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Aug;30(1):47-51.
18. Schochat T. and Raspe H.(2003) Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology(Oxford)* 42, pp. 829-35.
19. Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM, et al. (1986). Socioeconomic impact of fibrositis. A study of 81 patients with primary fibrositis. *Am J med* 81, pp. 78-84.
20. Wolfe F, Ross k, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):19-28.
21. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, et al. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(3):340-7.
22. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1988 Aug;15(8):1271-3.
23. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1991 Jan;34(1):15-21.
24. Ozgocmen S, Yoldas T, Yigiter R, et al. R-R interval variation and sympathetic skin response in fibromyalgia. *Arch Med Res*. 2006 Jul;37(5):630-4.
25. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain

- catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004 Apr;127(Pt 4):835-43.
26. Thieme K, Rose U, Pinkpank T, et al. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res*. 2006 Nov;61(5):671-9.
27. Zautra AJ, Fasman R, Reich JW, et al. Fibromyalgia: evidence for deficits in positive affect regulation. *Psychosom Med*. 2005 Jan-Feb;67(1):147-55.
28. Prochazka H, Anderberg UM, Orelund L, et al. Self-rated aggression related to serum testosterone and platelet MAO activity in female patients with the fibromyalgia syndrome. *World J Biol Psychiatry*. 2003 Jan;4(1):35-41.
29. Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, et al. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord*. 2003 Jun;75(1):77-82.
30. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2916-22.
31. Yunus MB, Aldag JC. The underlying constructs of fibromyalgia syndrome by factor analysis(abstract). *Arthritis Rheum* 1996;39: S275.
32. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, et al. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1996 Jul;23(7):1255-62.
33. Ostensen M, Rugelsjoen A, Wiggers SH. The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(5):355-60.
34. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain*. 1998 Aug;77(2):151-61.
35. Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):778-82.
36. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness, and fatigue in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):379-89.
37. Moldofsky H. Chronobiological influences on fibromyalgia syndrome: theoretical and therapeutic implications. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 Nov;8(4):801-10. Review.
38. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1034-9.
39. Reisine S, Fifield J, Walsh SJ. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):2045-53.
40. Rhodus NL, Friction J, Carlson P, et al. Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2003 Aug;30(8):1841-5.
41. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2005 Nov;24(6):595-601.
42. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*. 1992 Apr;92(4):363-7.
43. Peres MP, Young WB, Kaup AO, et al. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1326-8.
44. Okifuji A, Turk DC, Marcus DA. Comparison of generalized and localized hyperalgesia in patients with recurrent headache and fibromyalgia. *Psychosom Med*. 1999 Nov-Dec;61(6):771-80.
45. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, et al. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol*. 2006 Sep 28;6:26.
46. Ifergane G, Buskina D, Simishewly N. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia*. 2006 Apr;26(4):451-6.
47. M Pimentel, D Wallace, D Hallegua, et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis* 2004;63:450-452.
48. Triadafilopoulos G, Simms RW, Goldenberg DL. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36:59-64.
49. Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, et al. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Br J Rheumatol* 1991;30:220-2.
50. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications.

- Am J Gastroenterol 1999;94:3541-6.
51. Kurland JE, Coyle Wj, Winkler A, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci*. 2006 Mar;51(3):454-60.
  52. Silver DS, Wallace DJ. The management of fibromyalgia-associated syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 May;28(2):405-17. Review.
  53. Yunus MB, Aldag AJ. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ* 1996;312:1339 (25 May).
  54. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 May;28(2):353-65. Review.
  55. Yunus BM. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis N Am* 28(2002)201-217.
  56. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH, et al. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 Nov;26(4):737-63, viii. Review.
  57. Amital D, Fostick L, Polliack ML, et al. Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res*. 2006 Nov;61(5):663-9.
  58. McLean SA, Williams DA, Harris RE, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3660-9.
  59. Castro I, Barrantes F, Tuna m, et al. Prevalence of abuse in fibromyalgia and other rheumatic disorders at a specialized clinic in rheumatic diseases in Guatemala City. *J Clin Rheumatol*. 2005 Jun;11(3):140-5.
  60. Ciccone DS, Elliott DK, Chandler HK, et al. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain*. 2005 Sep-Oct;21(5):378-86.
  61. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain*. 2003;7(2):113-9.
  62. Neumann L, Zeldets V, Bolotin A, et al. Outcome of posttraumatic fibromyalgia: a 3-year follow-up of 78 cases of cervical spine injuries. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Apr;32(5):320-5.
  63. Tishler M, Levy O, Maslakov I, et al. Neck injury and fibromyalgia-- are they really associated? *J Rheumatol*. 2006 Jun;33(6):1183-5.
  64. Oflluoglu D, Gunduz OH, Kul-Panza E, et al. Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2006 May;25(3):291-3.
  65. Sendur OF, Gurer G, Bozbas GT. The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Apr;26(4):485-7.
  66. Patucchi E, Fatati G, Puxeddu A, et al. Prevalence of fibromyalgia in diabetes mellitus and obesity. *Recenti Prog Med*. 2003 Apr;94(4):163-5. Italian.
  67. Al-Izzi MK, Jabber AS. Fibromyalgia in Iraqi patients with Behcet's disease. *J Med Liban*. 2004 Apr-Jun;52(2):86-90.
  68. Thune PO. The prevalence of fibromyalgia among patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(1):33-7.
  69. Staud R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Dec;8(6):430-5. Review.
  70. Akkasilpa S, Goldman D, Magder LS, et al. Number of fibromyalgia tender points is associated with health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Jan;32(1):48-50.
  71. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia - measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(2): R209-16.
  72. S-S. Lee, H. J. Yoon, H.K. Chang, et al. Fibromyalgia in behcet disease in associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 38): S15-S19.
  73. Adak B, Tekeoglu I, Ediz L, et al. Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. *J Clin Rheumatol*. 2005 Jun;11(3):157-9.
  74. Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, et al. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int*. 2003 Sep;23(5):248-51.
  75. Park CP, Glass JM, Minear M, et al. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2125-33.
  76. Katz RS, Heard AR, Mills M, et al. 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):53-58.
  77. Grace GM, Nielsen WR, Hopkins M, et al.

- Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999 Aug;21(4):477-87.
78. Leavitt F, Katz RS, Mills M, et al. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2002 Apr;8(2):77-84.
  79. Cote KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997 Oct;24(10):2014-23.
  80. Grisart J, Linden VD, Masquelier E. Controlled processes and automaticity in memory functioning in fibromyalgia patients: relation with emotional distress and hypervigilance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002 Dec;24(8):994-1009.
  81. Leavitt F, Katz RS. Inattention as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2006 Jan;33(1):127-32.
  82. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):212-9.
  83. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, et al. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain.* 2006 Sep;124(1-2):117-25.
  84. Mdel UL, Perez RI, Perez MJ, et al. Clinical and psychological characteristics of subjects with fibromyalgia. Impact of the diagnosis of patients activities. *Rev Esp Salud publica.* 2005;79(6):683-95.
  85. Friederich HC, Schellberg D, Mueller K, et al. Stress and autonomic dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Schmerz.* 2005 Jun;19(3):185-8, 190-2, 194. German.
  86. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, et al. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain.* 2004 Jul;110(1-2):449-60.
  87. Guven AZ, Kul Panza E, Gunduz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *Eura Medicophys.* 2005 Dec;41(4):309-13.
  88. Kassam A, Patten SB. Major depression, fibromyalgia and labour force participation: a population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2006 Jan 19;7:4.
  89. Cacace E, Ruggiero V, Anedda C, et al. Quality of life and associated clinical distress in fibromyalgia. *Reumatismo.* 2006 Jul-Sep;58(3):226-9. Italian.
  90. Kool Mb, Prins MA, Woertman L, et al. Low relationship satisfaction and high partner involvement predict sexual problems of women with fibromyalgia. *J Sex Marital Ther.* 2006 Oct-Dec;32(5):409-23.
  91. Aydin G, Basar MM, Keles I, et al. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology.* 2006 Jan;67(1):156-61.
  92. Prins MA, Woertman L, Kool MB, et al. Sexual functioning of women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;24(5):555-61.
  93. Kivimaki M, Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L, et al. Increased absence due to sickness among employees with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1):65-9.
  94. Lavin MM. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 28(2002) 379-87.
  95. Cohen H, Neumann L, Shore M, et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Feb;29(4):217-27.
  96. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, et al. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum.* 1998 Nov;41(11):1966-71.
  97. Ribeiro LS, Proietti FA. Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies, and depression. *J Rheumatol.* 2004 Oct;31(10):2036-40.
  98. Aarflot T, Bruusgaard D. Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. Results from a community survey. *Scand J Prim Health Care.* 1996 Jun;14(2):111-5.
  99. Pamuk ON, Cakir N. The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. *Clin Rheumatol.* 2007 Jan;26(1):55-9.
  100. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):598-603.