

Fibromialgija – sindrom kronične generalizirane boli – prikaz slučaja

Fibromyalgia – syndrome of chronic widespread pain – a case report

Nino Zahirović^{1*}, Viviana Avancini-Dobrović¹, Adelmo Šegota¹, Martina Buršić²,
Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Rijeka, Hrvatska

² Istarski dom zdravlja, Turistička ordinacija Rovinj, Rovinj, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Prikaz slučaja bolesnice s fibromialgijom koja se inicijalno prezentirala kroničnom proširenom boli te je proveden dijagnostičko-terapijski postupak. **Prikaz slučaja:** Bolesnica u dobi od 61 godine liječena je pri Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom zbog jakih kroničnih bolova u zglobovima i mišićima. Bolesnica dodatno opisuje poteškoće sa spavanjem, tegobe depresije i anksioznosti. Boluje od hipotireoze, a prethodno su na magnetskoj rezonanciji utvrđene degenerativne promjene kralježnice. Opsežnom je dijagnostičkom obradom isključena upalna reumatska bolest, neurološka bolest, paraneoplastični sindrom, neregulirana hipotireoza te kronična infekcija. Dijagnostički upitnik za fibromialgiju potvrdio je sumnju da bolesnica boluje od fibromialgije temeljem rezultata upitnika (*Widespread pain index (WPI) 15; symptom severity scale (SSS) 9*). Procjena umora kronične bolesti dala je izrazito loš rezultat (*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F) 15/52*), što je ukazalo na lošu kvalitetu života. Provedeno je nefarmakološko liječenje koje se sastojalo od edukacije, individualne kinezoterapije i fizikalno-terapijskih procedura te multimodalno farmakološko liječenje. Izborom lijekova djelovalo se na nociceptivnu i neuropatsku vrstu boli, kao i na anksioznost bolesnice s povoljnim terapijskim odgovorom. Navedenim pristupom liječenja postignuto je značajno poboljšanje tegoba sindroma fibromialgije u naše bolesnice. **Zaključak:** U bolesnika s proširenom kroničnom boli, kroničnim umorom i poremećajima mentalnog stanja treba posumnjati na fibromialgiju. Dijagnostičkom je obradom potrebno isključiti drugu ozbiljnu bolest. Za postavljanje dijagnoze fibromialgije koriste se dijagnostički kriteriji iz 2016. godine – *American College of Rheumatology (ACR)*. Ovim prikazom bolesnice željeli smo podignuti svijest o ovoj bolesti koja je u svijetu prepoznata kao ozbiljan zdravstveni problem iako ponekad zanemaren i nepriznat.

Cljučne riječi: fibromialgija; kronična bol; rehabilitacija

Abstract. Aim: To present a case of a patient with fibromyalgia who initially presented with chronic widespread pain and a diagnostic-therapeutic procedure. **Case report:** A 61-year-old patient was treated at the Department of physical and rehabilitation medicine with rheumatology for severe chronic joint and muscle pain. The patient additionally describes difficulty of sleeping, depression, and anxiety. She suffers from hypothyroidism and degenerative changes of the spine have been previously determined on magnetic resonance imaging. Extensive diagnostic treatment ruled out inflammatory rheumatic disease, neurological disease, paraneoplastic syndrome, unregulated hypothyroidism, and chronic infection. The Fibromyalgia Diagnostic Questionnaire confirmed the suspicion that the patient was suffering from fibromyalgia based on the results of the questionnaire Widespread pain index (WPI) 15 and symptom severity scale (SSS) 9. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue (FACIT-F) gave an extremely poor result, 15 points. Non-pharmacologic treatment was conducted, consisted of education, individual exercise, physical therapy procedures and multimodal pharmacological therapy, with the choice of drugs affected the nociceptive and neuropathic type of pain, as well as the anxiety of the patient with a favorable therapeutic response. This approach to treatment has achieved a significant improvement in the symptoms of fibromyalgia syndrome in our patient. **Conclusion:** Fibromyalgia should be suspected in patients with widespread chronic pain, chronic fatigue, and mental disorders. It is

***Dopisni autor:**

Nino Zahirović, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Ul. Tome Stričića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

necessary to exclude another serious disease by diagnostic processing. The 2016 American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria are used to diagnose fibromyalgia. With this presentation of the patient, we wanted to raise awareness about this disease, which is recognized in the world as a serious health problem, although sometimes neglected and unrecognized.

Keywords: chronic pain; fibromyalgia; rehabilitation

UVOD

Fibromialgija je sindrom definiran kroničnom, generaliziranom, stalnom neupalnom mišićno-koštanom boli¹. Radi se o multisistemske bolesti koja je povezana s brojnim neuropsihološkim simptomima kao što su umor, nesanica, osjećaj zakačenosti, anksioznost, depresija te kognitivna disfunkcija². Nadalje, bolesnici s fibromialgijom imaju negativistički pristup i katastrofiraju događaje te sveukupno imaju poremećenu kvalitetu života. Sindrom fibromialgije često koegzistira s drugim sindromima, kao što su sindrom kroničnog umora, sindrom iritabilnog crijeva te dismenoreja³. Također, česta je u kombinaciji s drugim bolestima kao što su reumatoidni artritis i sistemni eritematozni lupus, ali se može javiti i u drugim kroničnim bolnim stanjima poput kronične križobolje i glavobolje. Bolest većinski zahvaća žene u omjeru 3 : 1 u odnosu na muškarce³. Prevalencija raste s životnom dobi, s vrhuncem u petom desetljeću života. Etiologija fibromialgije nije u potpunosti razjašnjena. Suvremena saznanja govore u prilog centralne i periferne senzitivacije središnjeg živčanog sustava na bol uz deficite u inhibitornim mehanizmima bolnog podražaja⁴. Kronična proširena bol u fibromialgiji ima obilježja hiperalgije (pojačan odgovor na podražaj koji uobičajeno izaziva bol) i alodinije (osjet boli na podražaj koji uobičajeno ne izaziva bol)⁵. Smatra se da genetička predispozicija također ima ulogu u razvoju kronične boli te povećanoj osjetljivosti na bolni podražaj⁶. Okolišni čimbenici kao što su fizička i emocionalna trauma te infekcije (virus Epstein-Barr, lajmska boreliozna, parvovirus) mogu utjecati na genetske čimbenike i pridonijeti razvoju fibromialgije². Recentne studije ukazuju na povezanost neuropeptidnog procesa i mikroglijalnih stanica, što uvelike može objasniti povezanost s tegobama koje se javljaju u fibromialgiji⁶.

Američki koledž za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*; ACR) 1990. godine objavio je kriterije za dijagnozu fibromialgije, koji su u više navrata revidirani (2010. i 2011. godine), a zadnja revizija bila je 2016. godine. Stoga se dijagnoza fibromialgije postavlja u odraslih osoba kada su zadovoljeni sljedeći kriteriji⁷:

1. Generalizirana bol po regijama (bol je prisutna u najmanje četiri regije od pet)
2. Simptomi moraju biti prisutni barem tri mjeseca u sličnom intenzitetu

Fibromialgija je česta bolest koja se češće susreće u žena u odnosu na muškarce. Na fibromialgiju treba posumnjati u bolesnika s proširenom kroničnom boli, kroničnim umorom, poremećajima mentalnog stanja poput depresije i anksioznosti. Velik je broj bolesti s tegobama sličnim fibromialgiji, te je prije postavljanja dijagnoze potrebno isključiti drugu ozbiljnu bolest.

3. Indeks proširenosti boli (engl. *Widespread Pain Index*; WPI) mora biti ≥ 7 te skala težine simptoma (engl. *Symptom Severity Scale*; SSS) ≥ 5 , ili WPI 4-6 te SSS ≥ 9
4. Dijagnoza fibromialgije neovisna je o drugim dijagnozama i ne isključuje prisustvo drugih bolesti.

Nadalje, fizikalni pregled liječnika ne može biti zamijenjen bolesnikovom samoprijavom lokalizacije bola¹. Iz dijagnostičkih kriterija isključeno je brojanje 18 bolnih točaka mišićno-koštanog sustava, a Wolfe i suradnici u svom su radu dokazali da SSS korelira bolje s WPI nego brojanje bolnih točaka^{1,7}.

Izuzetno je važno pri postavljanju dijagnoze isključiti upalne reumatske bolesti, bolesti vezivnog tkiva, bolesti unutrašnjih organa, neurološke bolesti i malignitet⁸. Do postavljanja dijagnoze fibromialgije dolazi se isključenjem ostalih ozbiljnih bolesti te je potrebno učiniti opširnu obradu. Ne postoje karakteristične laboratorijske pretrage za fibromialgiju, no potrebno je rutinski učiniti pretrage krvne slike, sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), hormone štitnjače², reumatoidni faktor (RF), anticitrulinizirajuća protutijela (anti-CCP) te antinuklearna (ANA) protutijela, te proširiti obradu sukladno simptomima

i znakovima koje bolesnik ima s ciljem isključivanja ostalih dijagnoza. Terapijski pristup bolesniku s fibromialgijom mora biti multidisciplinarni, a sukladno težini bolesti on uključuje liječnika fizijatra/reumatologa, fizioterapeuta, radnog terapeuta, psihologa, psihijatra, nutricionista te liječnike drugih specijalnosti ovisno o pratećim tegobama i komplikacijama⁹. Budući da se sindrom fibromialgije prezentira različitim simptomima, liječenje treba biti individualno, usmjereno na simptome koji uzrokuju najviše smetnji⁸. Pri liječenju se koriste farmakološke i nefarmakološke mjere. Lijekovi koji su pokazali učinkovitost u liječenju fibromialgije jesu nesteroidni antireumatici (NSAR), analgetici (npr. tramadol), triciklički anti-depresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), dualni inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te antiepileptici poput pregabalina i gabapentina⁹. I kod farmakoloških i nefarmakoloških metoda liječenja preferira se multimodalni pristup i korištenje više načina liječenja istodobno¹⁰. Farmakološkim liječenjem ključno je smanjiti hiperekscitabilnost spinalnih neurona, a s druge strane pojačati endogene inhibitorne antinocicepcijske mehanizme bolnog podražaja inhibirajući ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina. Širok panel nefarmakološkog liječenja dostupan je u liječenju fibromialgije, a obuhvaća: edukaciju bolesnika o samoj bolesti, tjelovježbu – vježbe istezanja, snaženja te kardiovaskularno kondicioniranje, mehanizme pozitivne povratne sprege s ciljem opuštanja i balneoterapiju. Također se mogu primijeniti specifični programi vježbanja kao što su aerobik, pilates, tai chi i joga. Osim navedenog, također se koriste pasivne procedure fizikalne terapije s ciljem elektroanalgezije, akupunktura i kognitivno-bihevioralna terapija¹¹.

Cilj ovog rada je prikazati bolesnicu koja je razvila brojne simptome zadovoljavajući dijagnostičke kriterije za fibromialgiju te dijagnostički postupak i multimodalno liječenje.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica u dobi od 61 godine žali se na bolove i slabost u mišićima nogu, kao i na migrirajuće bolove u svim zglobovima (pogotovo u desnom ramenu, šakama, desnom koljenu, gležnjevima).

Također se žali na bolove u vratu i križima, na trnjenje u rukama i nogama te na grčeve u listovima. Ima poteškoće u hodu. Prva ataka jakih bolova u mišićima i zglobovima ruku i nogu bila je pred dvije godine kada nije mogla stati na noge i ustati iz kreveta. Uzimala je NSAR (ibuprofen a 600 mg 1 x 1) za koji navodi da joj baš nije pomogao, a sada ga uzima po potrebi. Tada je učinjena magnetska rezonancija lumbosakralne kralježnice na kojoj se prikazala hernija intervertebralnog diskusa L5-S1 razine bez kompresije na živčane strukture te neurokirurg ne postavlja indikaciju za operacijski zahvat. Preporučeno je provođenje fizikalne terapije koju bolesnica nije provela. Od kronične terapije uzima lijekove za povišen krvni tlak i za hipotireozu. Radi bolova loše spava, umorna je, bez energije, kaže da je depresivna i zabrinuta jer ne može izvršavati radne zadatke, te se boji otkaza ugovora o radu. U kliničkom pregledu opći status je uredan, opstipirana uz stresinkontinenciju mokraće.

U pregledu mišićno-koštanog sustava hoda sitnim koracima, otežanog hoda prsti-pete, čučanj terminalno zaostaje, dizanje iz čučnja izvodi. Kretnje u vratu ograničene retrofleksije, laterofleksije i rotacije za pola opsega pokreta, napeti trapeziusi, uz potpunu aktivnu elevaciju u zglobovima ramnog obruča. Šake formira, simetrične grube mišićne snage. Lumbalna kralježnica terminalno ograničene antefleksije, bez lateralizacije u ekstremitete uz difuzne parestezije i hiposenzibilitet duž gornjih i donjih ekstremiteta. Vizualna skala boli je 10. Procjena umora kronične bolesti (engl. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue*; FACIT-fatigue, version 4) bila je 15 od maksimalno 52, što je izrazito loš rezultat s obzirom na to da veći broj bodova znači bolju kvalitetu života. Bolesnici je preporučena opsežna obrada.

U laboratorijskim nalazima bolesnica je imala uredne nalaze SE, CRP, krvne slike, urata, hormona štitnjače, kreatin-kinaze, urednog metabolizma kalcija, magnezija i fosfata te negativnog RF i anti-CCP-a. Učinjen je ultrazvuk abdomena koji je ukazao na steatozu jetre, a ultrazvuk mišićno-koštanog sustava nije pokazao znakove intraartikularnog izljeva, sinovitisa, erozija te patološke vaskularizacije na *power doppler* prikazu. Radio-

gram pluća bio je bez osobitosti, dok su radiogrami vratne i lumbosakralne kralježnice te radiogrami šaka i stopala pokazali početne degenerativne promjene. U pregledu neurologa bez znakova za mijasteniju gravis i multiplu sklerozu. Nalaz psihologa upućuje na dominaciju simptoma anksioznosti uz somatizaciju osjećaja. Nalaz psihijatra govori u prilog generaliziranog anksioznog poremećaja.

Kliničkim pregledom i provedenom obradom isključili smo prisustvo upalne reumatske bolesti, neurološke bolesti, paraneoplastičnog sindroma, neregulirane hipotireoze te prisustvo kronične infekcije, pa je postavljena sumnja na fibromialgiju. Učinjen je dijagnostički upitnik čiji su rezultati bili: WPI 15 bodova, SSS 9 bodova, čime su se zadovoljili dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze fibromialgije te smo započeli farmakološko i nefarmakološko liječenje.

Budući da se u bolesnice radi o miješanom patofiziološkom mehanizmu boli (kombinacija nociceptivne i neuropatske boli) u terapiju se uvodi tramadolklorid 75 mg / deksketoprofen 25 mg dva puta dnevno, a zbog generaliziranog anksioznog poremećaja duloksetin 60 mg jednom dnevno. Od nefarmakološkog liječenja, započinje se s individualnom kineziterapijom i hidroterapijom uz elektroanalgetske procedure, primjenu transkutane elektroneuralne stimulacije i interferentnih struja. Navedenom kombinacijom i multimodalnim pristupom liječenja fibromialgije VAS boli smanjen je na 5 od prvotnih 10 bodova, a u daljnjim kontrolama bolesnica je zadovoljna, uz daljnje smanjenje VAS boli na 2-3, a rezultat indeksa FACIT-F je povišen na 40, što podrazumijeva bolju kvalitetu života.

RASPRAVA

Fibromialgija je česta bolest koja se češće susreće u žena u odnosu na muškarce (7 : 1 u kliničkim studijama, odnosno 3 : 1 u općoj populaciji), najčešće u odrasloj dobi. Prevalencija fibromialgije u žena je najveća u dobi iznad 50 godina i iznosi 7 %, dok se u mlađim dobnim skupinama kreće od 3,4 % te raste s dobi². Prikazana bolesnica manifestirala se migrirajućim bolovima u mišićima i zglobovima, uz difuzno trnjenje u rukama i nogama i grčnjem mišića potkoljenica. Budući da te-

gobe traju više od dvije godine, radi bolova loše spava, umorna je, bez energije, anksiozna i depresivna.

Velik je broj bolesti s tegobama sličnim fibromialgiji, a možemo ih podijeliti u kategorije reumatskih, nereumatskih, neuroloških bolesti, poremećaje mentalnog zdravlja te nuspojava povezanih s uzimanjem medikamentozne terapije⁸. Iz navedenog vrlo je važno razlučiti radi li se o nekoj podliježućoj bolesti, koju tada treba adekvatno liječiti. Upalne reumatske bolesti, kao što je reumatoidni artritis u svome početku, prije pojave karakterističnih promjena u fizikalnom statusu i laboratorijskim pretragama, mogu se prezentirati proširenim bolovima u tijelu, umorom te slabosti u mišićima. Upalni spondiloartritis u svojoj ranoj fazi, kada su izražene entezopatije na više mjesta, također se prezentira generaliziranom boli⁸. U starijih osoba koje navode novonastalu difuznu bol u tijelu treba misliti na reumatsku polimialgiju, međutim tegobe u vidu zaočćenosti i slabosti mišića najizraženije su u ramenom i zdjelničnom obruču³. Pažnju treba obratiti i na druge organske sustave koji se mogu prezentirati kliničkom slikom kronične generalizirane boli. Radi se, primjerice, o endokrinim i metaboličkim bolestima kao što su hipotireoza, hiperparatireoidizam, akromegalija, deficit vitamina D. Gastrointestinalne bolesti poput celijakije, infektivne bolesti poput lajmske borelioze ili hepatitisa C te brojne imunodeficijencije također mogu dati sličnu kliničku sliku kao i fibromialgija⁸. Osobito je važno imati na umu da tegobe fibromialgije mogu imati i rani stadiji malignih bolesti poput multiplog mijeloma, metastatskog karcinoma te limfom i leukemija. Lijekovi poput statina, kemoterapeutika, opioda, inhibitora aromataze također mogu uzrokovati generalizirane mialgije i artralgie. Dijagnostičku obradu činimo u smjeru isključivanja stanja koja se mogu prezentirati tegobama sličnim fibromialgiji⁸. Naša bolesnica navodi tegobe kronične proširene boli u mišićima i zglobovima u trajanju od dvije godine. Do dolaska na fizijatrijsko-reumatološki pregled dijagnosticirana joj je hipotireoza, a prije sedam godina liječena je radi infekcije uzrokovane *B. burgdorferi*. Zbog slabosti u nogama učinjena je magnetska rezonancija LS kralježnice kojom je utvrđena L5/S1 diskopatija,

ali bez kompresije neuroloških struktura, te se zaključuje da mišićna slabost nije posljedica nađene L5/S1 diskopatije. Nakon dolaska na Zavod provedena je reevaluacija funkcije štitnjače određivanjem hormona koji su bili u granicama normale. Budući da je u kliničkom statusu imala bolne zglobove više razina, bolesnici je bilo potrebno učiniti reumatološku obradu koja nije potvrdila postojanje upalne reumatske bolesti. S obzirom na to da su u bolesnice zadovoljeni dijagnostički kriteriji za fibromialgiju (WPI 15, SSS 9), pristupilo se nefar-

Dijagnoza fibromialgije postavlja se po revidiranim ACR dijagnostičkim kriterijima za fibromialgiju iz 2016. godine. Terapijski pristup bolesniku s fibromialgijom mora biti multidisciplinarni. Liječenje je multimodalno te individualno prilagođeno vodećoj simptomatologiji. Pri liječenju se koriste farmakološke i nefarmakološke mjere.

makološkom i farmakološkom liječenju po principu multimodalnog pristupa, sukladno preporukama medicine bazirane na dokazima. Od nefarmakološkog liječenja ključnu ulogu ima tjelovježba koja se prema literaturi sastoji od aerobnih vježbi individualno prilagođenih svakome bolesniku, vježbi snaženja i istezanja glavnih mišićnih skupina s ciljem poboljšanja funkcije^{12,13}. Nadalje, hidroterapija također pomaže u opuštanju i snaženju mišića te istovremeno smanjuje opterećenje zglobova¹³. Elektroanalgetski modaliteti poput transkutane električne stimulacije živaca (TENS) imaju nisku razinu dokaza učinkovitosti smanjenja boli u ove skupine bolesnika, dok je umjerenu razinu dokaza pokazalo liječenje elektroakupunkturom¹³. Primjena interferentne struje (IFS) također se pokazala učinkovitom u smanjenju boli i poboljšanju kvalitete sna, ali u kombinaciji s drugim terapijskim opcijama¹³. Naša je bolesnica provela nefarmakološko liječenje po multimodalnom pristupu, a odabir procedura bio je sukladan medicini temeljenoj na dokazima, što je na kraju dovelo do funkcijskog poboljšanja. Farmakoterapijski pristup smanjenja boli u bolesnice bio je tramadolklorid 75 mg / deksketoprofen 25 mg dva puta dnevno, a zbog generaliziranog anksioznog poremećaja duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno, čime se obuhvatila nociceptivna i

neuropatska priroda boli te anksioznost, uz registriran zadovoljavajući učinak liječenja na kasnijim kontrolnim pregledima (smanjenje VAS boli s 10 prvo na 5, a potom na 3 te poboljšanje FACIT-F s 15 na 50). Kombinacija dekskeoprofen/tramadol ima aditivan, sinergistički učinak na bol. Osim toga, tramadol svoje djelovanje ostvaruje na dvojak način: slab je agonist opioidnih receptora te umjereno djeluje na inhibiciju pohrane serotonina i noradrenalina na razini leđne moždine i tako smanjuje transmisiju bolnoga podražaja¹⁴, a duloksetin iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina još dodatno pojačava analgetski učinak i smanjuje generalizirani bolni sindrom i anksiozni poremećaj¹⁵. Prema literaturi duloksetin utječe na smanjenje boli kod fibromialgije¹⁵.

ZAKLJUČAK

Na fibromialgiju treba posumnjati u bolesnika s proširenom kroničnom boli, kroničnim umorom, poremećajima mentalnog stanja poput depresije i anksioznosti. Na temelju dobro uzete anamneze i fizikalnoga pregleda usmjeravamo daljnju dijagnostičku obradu te je nužno pri tome isključiti reumatske, nereumatske, neurološke bolesti, poremećaje mentalnog zdravlja te nuspojave povezane s uzimanjem medikamentozne terapije. Liječenje je multimodalno i mora biti individualno prilagođeno te usmjereno na tegobe koje uzrokuju najviše smetnji, a pri tome koristimo farmakološke i nefarmakološke mjere. Multidisciplinarni pristup temelj je uspješnoga ishoda liječenja bolesnika sa sindromom fibromialgije. Fibromialgija je u svijetu prepoznata kao ozbiljan zdravstveni problem, ponekad zanemaren i nepriznat, stoga je bitno podignuti svijest o postojanju navedenog sindroma ne samo u zajednici zdravstvenih profesionalaca nego i kod opće populacije.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med* 2020;9:1219.
- Borg-Stein J, Brassil ME, Borgstrom HE. Fibromyalgia. In: Frontera W, Silver J, Rizzo T (eds). *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*. Amsterdam: Elsevier, 2019;555-559.

3. Coates L, Perrot S, Choy E. Generalised pain syndromes (including fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome). *In: Johannes WJ, Bijlsma J (eds). EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. London: BMJ, 2012;917-936.*
4. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016;3:114-129.
5. Russel IJ. Fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome. *In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Dennis C (eds). Turk Wall & Melzack's Textbook of Pain. Amsterdam: Elsevier, 2012;658-682.*
6. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology* 2018;129:343-366.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL et al. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319-329.
8. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:90-97.
9. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 318-328.
10. Maffei ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci* 2020;21:7877.
11. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:358-67.
12. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:012700.
13. Araújo FM, DeSantana JM. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Res* 2019;8:2030.
14. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:003726.
15. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:007115.