

FIBROMIALGIJA IN HIPERMOBILNOSTNI SINDROM

FIBROMYALGIA AND JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

asist. dr. Zala Kuret¹, dr. med., dr. Milica Klopčič Spevak¹, dr. med., izr. prof. dr. Gaj Vidmar^{1,2,3}, univ. dipl. psih.

¹Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko

³Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Koper

Povzetek

Izhodišča:

Veliko bolnikov v ambulantni specialista fizikalne in rehabilitacijske medicine ima hiperobilnostni sindrom. V raziskavi smo želeli oceniti, kolikšen delež teh bolnikov ima tudi fibromialgijo.

Metode:

V raziskavo smo vključili 243 bolnikov z izpolnjenimi in popravljenimi Brightonovimi merili za hiperobilnostni sindrom. Preverili smo tudi, ali gre pri njih za sindrom fibromialgije v skladu z merili Ameriškega združenja revmatologov iz leta 2010, ki za oceno uporablja indeks razširjenosti bolečine in stopnjo resnosti simptomov. Bolečino in njen vpliv na funkcijo smo ocenili s Kratkim vprašalnikom o bolečini. Preverili smo tudi, kolikšen je delež bolnikov s fibromialgijo v kontrolni skupini 20 ambulantnih bolnikov, ki niso imeli hiperobilnostnega sindroma.

Rezultati:

V preiskovani skupini je bilo 229 žensk in 14 moških, starih od 18 do 86 let. Med njimi je 161 bolnikov (66 %) izpolnjevalo merila za fibromialgijo, 25 (10 %) je merila mejno izpolnjevalo, 57 (24 %) bolnikov pa ni izpolnjevalo meril. Ocenjen delež populacije bolnikov s fibromialgijo med tistimi s hiperobilnostnim sindromom je bil 66 % (95 % interval zaupanja 60 % do 72 %). Povprečno število izpolnjenih meril za hiperobilnostni sindrom se ni povečalo s stopnjo izražnosti fibromialgije. Trajanje bolečine in število izpolnjenih meril hiperobilnostnega sindroma nista bila povezana z dosežki na Kratkem vprašalniku o bolečini. Delež bolnikov s fibromialgijo se med preiskovano in kontrolno skupino ni statistično značilno razlikoval ($p = 0,772$).

Abstract

Background:

Many patients in our rehabilitation outpatient clinic are diagnosed with joint hypermobility syndrome (JHS). The aim of our study was to estimate how many of these patients also have fibromyalgia.

Methods:

We included 243 patients with fulfilled Revised Brighton criteria of JHS in the study group. They were assessed for fibromyalgia according to the 2010 American College of Rheumatology criteria using Widespread Pain Index and Symptom Severity Score. Pain and its interference with function were assessed with Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF). We also examined a control group of 20 outpatients without JHS for presence of fibromyalgia.

Results:

The study group comprised 229 women and 14 men, who were 18 to 86 years old. Among them, 161 patients (66 %) fulfilled the criteria for fibromyalgia, 25 (10 %) were borderline cases and 57 (24 %) did not meet the criteria. Estimated population proportion of patients with fibromyalgia among those with JHS was 66 % (95 % confidence interval 60 % to 72 %). The average number of fulfilled criteria for JHS did not increase with the degree of fibromyalgia. Duration of pain and the number of fulfilled JHS criteria were not correlated to the BPI-SF scores. The proportion of patients with fibromyalgia did not differ statistically significantly between the study and the control group ($p = 0.772$).

Zaključki:

Bolniki s hipermobilnostnim sindromom pogosto trpijo zaradi razširjene kronične bolečine in zelo pogosto izpolnjujejo diagnostična merila za fibromialgijo. Spremljanje populacije bolnikov s hipermobilnostnim sindromom je pomembno zaradi uvajanja preventivnih ukrepov.

Ključne besede:

hipermobilnostni sindrom; sindrom Ehlers – Danlos; fibromialgija; kronična bolečina

Conclusions:

Patients with JHS often suffer from wide-spread chronic pain and very often fulfil diagnostic criteria for fibromyalgia. Screening this population is important for preventative measures.

Key words:

joint hypermobility syndrome; Ehlers - Danlos syndrome; fibromyalgia; chronic pain

UVOD

Generalizirano hipermobilnost sklepov ima v zdravi populaciji od dva odstotka do 57 % oseb (1). Od teh bo približno 3,3 % žensk in 0,6 % moških razvilo kronične težave v sklopu hipermobilnostnega sindroma (HS) (2). Verjetno je incidenca HS še višja zaradi dokaj slabe ozaveščenosti o povezanosti med hipermobilnostjo sklepov in posledičnim razvojem kronične bolečine (3, 4).

Hipermobilnostni sindrom (HS) je dedna motnja vezivnega tkiva, za katero je značilna generalizirana hipermobilnost sklepov v kombinaciji z različnimi telesnimi simptomi in znaki. Sprva so se za postavitev diagnoze uporabljali Beightonov točkovalni sistem (5). V letu 2000 je Britansko združenje revmatologov merila posodobilo. Popravljen Brightonova merila tako poleg Beightonovega točkovalnika upoštevajo še druge zunaj-sklepne simptome (6).

Hipermobilnostni sindrom in sindrom Ehlers-Danlos – hiperobilnostni podtip (EDS-HT) imata nekaj skupnih značilnosti: generalizirano hiperobilnost sklepov ter kombinacijo različnih telesnih simptomov in znakov. Diagnozo EDS-HT postavimo na podlagi izpolnjenih Villenfranchovih meril (7). Ker je prekrivanje posameznih značilnosti teh dveh sindromov tako veliko, se pojavljajo vedno pogostejša mnenja, da gre za isto fenotipsko motnjo (8). Na žalost pa je skupna točka tudi odsotnost genetskega označevalca, kar bi dokončno lahko potrdilo diagnozo (2, 9).

Delež bolnikov s fibromialgijo (FMS) v splošni populaciji ocenjujejo na 1,8 % (10). Za fibromialgijo je značilna razširjena bolečina po telesu, utrujenost, motnje spanca, motnje spomina in koncentracije ter tesnoba. Potencialni vzroki vključujejo genetske, nevrološke, psihološke in imunološke dejavnike (11). Čeprav vse bolj razumemo patofiziološke mehanizme v ozadju bolezni, še vedno nimamo objektivnih diagnostičnih testov. Najpogostejša diagnoza se opravi z izključitvijo drugih bolezni (12). Prva klinična merila za diagnozo FMS so leta 1990 postavili člani Ameriškega združenja revmatologov (American College of Rheumatologists) (13). V letu 2010 so bila ta merila posodobljena in zdaj temeljijo

na oceni indeksa razširjenosti bolečine (WPI) in oceni stopnje simptomov (SSS), slednje upošteva kognitivne simptome, motnje spanja, utrujenost in ostale telesne simptome, ki nimajo drugih bolezenskih ozadij (14).

Bolniki s HS in/oz. EDS-HT imajo pogosto veliko različnih mišično-skeletnih simptomov, ki se pojavljajo tudi pri drugih revmatoloških boleznih (npr. tendinitis, burzitis in artritis) in bolečino, ki je lahko sprva akutna, vendar obstaja verjetnost napredovanja v kronično razširjeno bolečino. Zaradi nestabilnosti sklepov pri teh bolnikih prihaja do mehanskih težav, predvsem so pogosti zvini. Med simptomi HS opisujejo tudi utrujenost in anksioznost kot tudi palpitacije in gastrointestinalne motnje – te so lahko posledica zvišane anksioznosti (15). Podobne simptome doživljajo tudi bolniki s fibromialgijo, kjer je sicer v ospredju razširjena bolečina, vendar tudi druge telesne težave (sindrom razdražljivega črevesa, glavoboli, mravljinčenje, občutki otekanja, utrujenost in tesnoba) (16). Acasuso-Diaz in Collantes-Estevez (17) sta tudi nakazala, da lahko povečana gibljivost sklepov igra pomembno vlogo v patogenezi razvoja kronične bolečine pri fibromialgiji.

V raziskavi smo želeli preveriti, ali so bolniki s HS, ki smo jih pregledali v naši ustanovi, bolj nagnjeni k fibromialgiji od bolnikov, ki nimajo hiperobilnih sklepov.

METODE

Vključili smo bolnike, napotene k specialistu fizikalne in rehabilitacijske medicine (fiziater) v ambulantno Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Republike Slovenije - Soča (URI – Soča) zaradi različnih bolečinskih stanj (bolečine v križu, bolečine v vratu, bolečine v različnih sklepih). Bolnike je pregledal izkušen specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine in ocenil hiperobilnost na podlagi izpolnjenih Brightonovih meril. V raziskavo smo vključili 243 zaporednih bolnikov, ki so izpolnjevali popravljen Brightonova merila za HS. V kontrolno skupino smo vključili dvajset bolnikov brez sindroma hiperobilnosti. Vsi bolniki so izpolnili vprašalnik za fibromialgijo Ameriškega

združenja revmatologov, kjer se diagnoza postavi na podlagi Indeksa razširjenosti bolečin (*angl.* Widespread pain index, WPI) in Stopnje simptomov (*angl.* SSS). Bolečine in oviranost v življenju zaradi bolečine so ovrednotili s Kratkim vprašalnikom o bolečini (*angl.* Brief Pain Inventory - Short Form, BPI-SF) (18), ki je potrjeno zanesljivo orodje za ocenjevanje bolečine pri bolnikih s kronično nerakavo bolečino (19).

Interval zaupanja za delež bolnikov s fibromialgijo med tistimi s HS smo ocenili s prilagojeno Waldovo metodo. Razlika med povprečnim številom izpolnjenih popravljenih Brightonovih meril za HS glede na stopnjo izpolnjevanja diagnostičnih meril FMS smo preskusili z enosmerno analizo variance (ANOVA). Izračunali smo korelacije (Pearsonov r in Spearmanov r_o) med dosežki na BPI-SF, trajanjem bolečine in izpolnjenimi revidiranimi Brightonovimi merili. Razliko v deležu bolnikov, ki so izpolnjevali merila za diagnozo FMS med študijsko in kontrolno skupino, smo testirali z razširjenim Fisherjevevim eksaktnim testom. Statistične analize smo opravili s programsko opremo IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, NY, 2005).

Vsi postopki so bili v skladu s Helsinško deklaracijo. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko URI – Soča. Vsi bolniki so pred vključitvijo v raziskavo podpisali obveščeno soglasje.

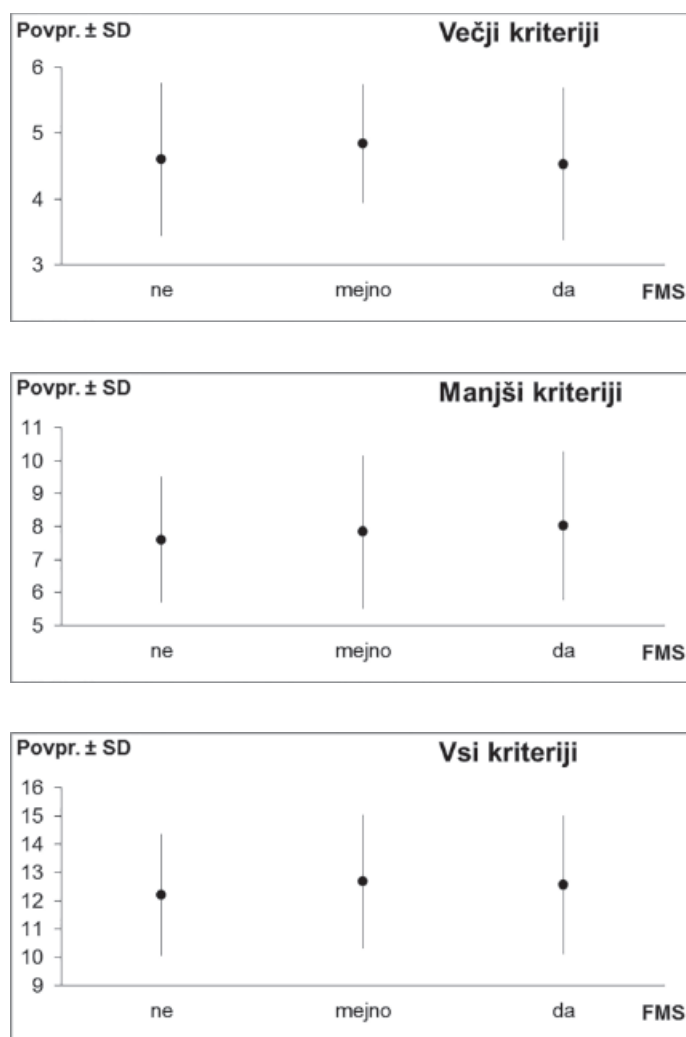
REZULTATI

V raziskavo smo vključili 243 bolnikov, 229 žensk (94 %) in 14 moških (6 %). Stari so bili od 18 do 86 let (povprečje in mediana 56 let). V kontrolno skupino smo vključili 20 bolnikov, 13 žensk (65 %) in 7 moških (35 %), starih od 37 do 65 let (povprečje 54, mediana 55 let).

Od 243 bolnikov jih je 161 (66,3 %) izpolnjevalo diagnostična merila za fibromialgijo, 25 bolnikov (10,3 %) je merila izpolnjevalo zgolj mejno, 57 bolnikov (23,5 %) pa meril za fibromialgijo ni izpolnjevalo. Ocenjen delež populacije bolnikov s fibromialgijo med tistimi s HS je bil 66,1 % (95% interval zaupanja od 60,1 % do 71,9 %). Povprečno število izpolnjenih revidiranih Brightonovih meril (večjih, manjših ali vseh) se ni razlikovalo glede na stopnjo fibromialgije (Slika 1).

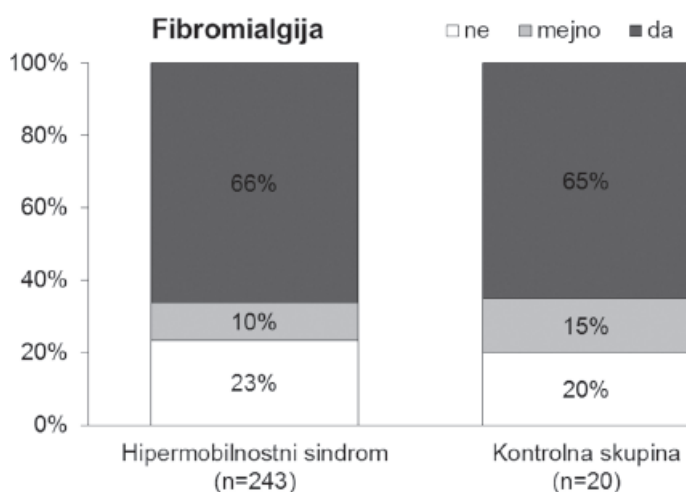
Kot smo pričakovali, smo ugotovili pozitivno korelacijo med oceno bolečine in oviranostjo zaradi bolečin. Vse te korelacije so bile statistično značilne ($p < 0,001$), čeprav nobena ni bila zelo visoka (r in r_o med 0,1 in 0,5). Pričakovana je bila tudi visoka korelacija med ocenami najnižje bolečine, povprečne bolečine v zadnjih 24 urah in bolečine v trenutku, ko so izpolnjevali BPI-SF (r in r_o med 0,4 in 0,8). Trajanje bolečine ni bilo povezano z drugimi merili, prav tako pa ni bilo povezave med številom izpolnjenih meril in ostalimi rezultati (r in r_o pod 0,1). Seveda je bilo število izpolnjenih sekundarnih revidiranih Brightonovih meril zelo povezano s skupnim številom revidiranih Brightonovih meril (r in r_o okrog 0,9).

Delež bolnikov, ki so izpolnjevali merila za diagnostiko FMS, se ni statistično značilno razlikoval med skupinama ($p = 0,772$; Slika 2).



Slika 1: Število izpolnjenih popravljenih Brightonovih meril glede na izpolnjena merila za fibromialgijo.

Figure 1: The number of fulfilled Revised Brighton criteria according to the met criteria for fibromyalgia.



Slika 2: Prevalenca fibromialgije v preiskovani in kontrolni skupini.

Figure 2: Prevalence of fibromyalgia in the JHS group and the control group.

RAZPRAVA

Glavni namen naše raziskave je bil preveriti, ali pri bolnikih, ki prihajajo v ambulanto k fiziatru na URI – Soča, obstaja povezava med hiper mobilnostnim sindromom in fibromialgijo. V literaturi so že opisali, da imajo bolniki s hiper mobilnimi sklepi večjo nagnjenost k razvoju bolečin v sklepih (20). Menijo, da ohlapnejši ligamenti in slabša propriocepcija tudi pri običajnih aktivnostih lahko pripeljejo do manjših poškodb mišic in vezi, kar povzroči mišično-skeletno bolečino; slednje pa ob neustreznih vedenjskih odzivih lahko privede tudi do FMS (21). Patofiziološki model, ki bi lahko razložil mehanizem napredovanja do FMS pri bolnikih s hiper mobilnimi sklepi, temelji torej na poškodbah, ki se zgodijo na telesu, sprva povzročijo lokalizirano bolečino, postopno pa lahko to napreduje do nevroendokrinih sprememb, sprememb centralnega živčnega sistema, kar vodi do kronične in razširjene bolečine (22).

Več raziskav je preiskovalo povezavo med FMS in HS pri odraslih in otrocih. Gedalia s sodelavci (23) je poročal o povečani pogosti hiper mobilnosti sklepov pri otrocih s fibromialgijo (81 %) in obratno – 40 % tistih s hiper mobilnostjo sklepov je imelo tudi fibromialgijo. Acasuso-Diaz in Collantes-Estevez (17) opisujeta hiper mobilnost sklepov pri 27,3 % bolnikov s fibromialgijo (11,4 % pri bolnikih z drugo revmatsko diagnozo). Predpostavljala sta, da lahko hiper mobilnost sklepov igra pomembno vlogo v razvoju bolečine pri fibromialgiji. Sendur s sodelavci (24) je poročal o bistveno večji pogostosti hiper mobilnosti sklepov pri bolnikih s FMS v primerjavi s kontrolno skupino (46,6 % v primerjavi z 28,8 %), pri čemer razlike med stopnjo simptomov med bolniki s FMS, ki so ali niso imeli sklepne hiper mobilnosti, niso bile statistično značilne. Lai s sodelavci (25) je prav tako opisal pomembno povezanost med hiper mobilnostjo in FMS. Hudson s sodelavci (26) je poročal o večji pogostosti FMS med revmatološkimi bolniki, ki so imeli tudi hiper mobilne sklepe. V njihovi poznejši raziskavi je 36 % bolnikov s FMS izpolnjevalo merila za hiper mobilnostni sindrom, kar kaže na povečano pogostost ohlapnejših vezi pri osebah s FMS v primerjavi s splošno populacijo (27).

Prej navedene študije so raziskale HS in FMS v skladu s prvo različico meril FMS, ki se je spremenila leta 2010. Nomenklatura se je spremenila tudi v povezavi s HS, saj novejša literatura pretežno uporablja oznako HS / EDS-HT; mnogi strokovnjaki in nedavne raziskave podpirajo klinično identitetno povezavo med EDS-HT in HS (8, 28-30); vendar se vsi raziskovalci ne strinjajo s to domnevo (31).

Murray s sodelavci (32) je v svojo raziskavo vključil 466 odraslih (90 % žensk) z diagnozo EDS-HT; poročali so o praktično stalni bolečini v sklepih (99 %), hiper mobilnosti (99 %) in bolečinah v okončinah (91 %) ter visoki pogostosti drugih bolezni, vključno s kronično utrujenostjo (82 %), anksioznostjo (73 %), depresijo (69 %) in fibromialgijo (42 %).

Dve tretjini bolnikov s HS v naši raziskavi je izpolnjevalo diagnostična merila za FMS. Delež bolnikov s FMS je bil praktično

enak v naši kontrolni skupini bolnikov brez HS (65 %). Podobne rezultate so dobili tudi Bridges in sodelavci (33). Preučevali so bolnike s hiper mobilnostjo na revmatološki kliniki in ugotovili, da se pojavljanje fibromialgije pri bolnikih z (30 %) in brez sklepne hiper mobilnosti (38 %) ni bistveno razlikovalo. Podobno tudi ni bilo povezanosti med hiper mobilnostjo in mišično-skeletnimi bolečinami v drugi študiji (34), čeprav so bili vključeni mlajši bolniki (povprečna starost 9,8 in 11,8 let). Karaaslan s sodelavci (35) je preučeval skupino bolnikov z razširjeno bolečino, preverjal je prisotnost fibromialgije in sklepne hiper mobilnosti. Tudi v tem primeru ni bilo nobene razlike med preiskovano in kontrolno skupino (pogostost hiper mobilnosti je bila 8 % pri bolnikih s FMS in 6 % pri osebah brez FMS), vendar je bila pojavnost sklepne hiper mobilnosti pogostejša pri bolnikih, ki niso povsem izpolnjevali meril za FMS (31 %).

Naslednji namen naše raziskave je bil oceniti bolečino in njen vpliv na vsakodnevne aktivnosti in življenje. Rezultati vprašalnika BPI-SF so pokazali pričakovano pozitivno korelacijo med ocenjeno bolečino in vplivom bolečine na oviranost v življenju. Pričakovali smo, da bo bolj izražena ohlapnost sklepov (večje število izpolnjenih meril Brightona) bolj vplivalo na vsakodnevno funkcioniranje, a se to ni izkazalo. Med močnejšimi korelacijami so bile višje ocene bolečin in vpliva na funkcijo spanja. Znano je, da imajo bolniki s FMS slabšo kakovost spanja z daljšim časom uspanjanja, krajšim trajanjem spanca in plitkejšim spanjem (36). Slabšo kakovost spanja so opisali tudi pri pacientih s HS / EDS-HT (37) in tudi visoko pogostost sindroma nemirnih nog (38). Slaba kakovost spanja vodi k še enemu skupnemu simptomu FMS in HS / EDS-HT – utrujenosti. O njej poroča kar 84 % bolnikov s HS / EDS-HT (39). Podobno pogostost utrujenosti so opisali tudi pri bolnikih s FMS – približno 82 % (40). Utrujenost je bila ocenjena kot tretji najbolj obremenjujoč simptom pri ženskah s FMS (41).

Poleg nociceptivne bolečine v sklepih, ki je običajno prvi odraz bolečine pri HS / EDS-HT, bolniki poročajo tudi o parestezijah, odrevenelosti in disestezijah (42). Nevropatska komponentna bolečina je pogosta pri HS / EDS-HT (43). Procesi, ki vodijo v razvoj nevropatske bolečine, sicer niso dobro raziskani. Nekatere novejšje študije že nakazujejo pomen senzibilizacije živčevja. Rombaut s sodelavci (44) je v svoji raziskavi izmeril nižje pragove zaznave bolečine na bolečih in nebolečih delih telesa pri 23 ženskah s HS / EDS-HT v primerjavi s kontrolno skupino. Di Stefano s sodelavci (45) je poročal o nižjih pragovih za zaznavo bolečine zaradi mraza in zaradi vročine in povišano raven t.i. navijanja bolečine (t.i. wind-up fenomen) pri 27 odraslih. Lanska raziskava je potrdila nižji prag za zaznavo bolečine pri otrocih in odraslih s HS / EDS-HT (46). Ta generalizirana hiperalgezija kaže na vlogo osrednjega živčnega sistema v razvoju kronične bolečine, zato je to lahko skupni mehanizem kronične bolečine pri FMS in HS / EDS-HT.

FMS in HS / EDS-HT imata veliko skupnih kliničnih simptomov; verjetno je centralna senzibilizacija skupen patofiziološki mehanizem razvoja kronične bolečine pri obeh sindromih. Na našem primeru nismo mogli dokazati jasne povezave med hiper-

mobilnostjo in fibromialgijo, vendar ima naša študija pomembno omejitev. Velik delež FMS v kontrolni skupini (in tudi skupini s HS) je verjetno posledica dejstva, da je naša ambulantna služba edini referenčni center za kronično razširjeno bolečino in FMS v državi, zato ima večina naših ambulantnih bolnikov kronično razširjeno bolečino (in FMS).

Bolniki s HS / EDS-HT so pogosto spregledani, čeprav različnih simptomov pogosto iščejo pomoč v okviru zdravstvenega sistema, kjer opravijo vrsto diagnostičnih postopkov, ki ne odkrijejo objektivnih diagnostičnih označevalcev, zato trdna diagnoza ni postavljena. Poleg tega je družba pogosto skeptična do diagnoze HS / EDS-HT in tudi do FMS, kar prav tako prispeva k trpljenju bolnikov (47). Pri bolnikih s hiperobilnimi sklepi obstaja dodatna terapevtska možnost, da jih vključimo v vadbene programe za zmanjšanje hiperekstenzije skupnih kapsul in mehkih tkiv, kar bi lahko zmanjšalo bolečino in njen vpliv na kakovost življenja (48).

ZAKLJUČEK

Povzamemo lahko, da je hiperobilnost sklepov dokaj razširjena v splošni populaciji in prinaša povečano tveganje za razvoj kroničnih bolečin ter celo zmanjšane zmožnosti, če se stanje poslabša in se razvije HS / EDS-HT. Čeprav nismo dokazali, da je HS / EDS-HT močan predispozicijski dejavnik pri razvoju FMS, predhodne študije kažejo na to, zato je potrebno nadaljnje spremljanje in raziskovanje. Ocena hiperobilnosti bi morala biti del kliničnega pregleda vseh bolnikov v fiziatričnih klinikah, saj bo znatno število imelo HS / EDS-HT; pri bolnikih z razširjeno bolečino moramo pomisliti na sočasno prisotnost FMS. Razlaga obeh sindromov bolniku da pomiritev in mu s tem prihranimo nepotrebne preiskave in tudi odvečne terapije.

Literatura:

- Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol*. 2007; 34(4): 798-803.
- Scheper MC, Engelbert RH, Rameckers EA, Verbunt J, Remvig L, Juul-Kristensen B. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 121054.
- Grahame R. Hypermobility: an important but often neglected area within rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4(10): 522-4.
- Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Roé-Vellvé N, Hoekzema E, Carmona S, Barba-Muller E. et al. Emotion processing in joint hypermobility: a potential link to the neural bases of anxiety and related somatic symptoms in collagen anomalies. *Eur Psychiatry*. 2015; 30(4): 454-8.
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973; 32: 413-8.
- Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol*. 2000; 27: 1777-9.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos national foundation (USA) and Ehlers-Danlos support group (UK). *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31-7.
- Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Sillence D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 2368-70.
- Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology*. 2006; 45(5): 502-7.
- Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017; 37(9): 1527-39.
- Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review 2016: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 2 Suppl. 96: S145-9.
- Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017; 5(2): 20.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(2): 160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P. et al. The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5): 600-10.
- Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(6): 989-1004.
- Freundlich B, Leventhal L. Diffuse pain syndromes In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann R. *Primer on the rheumatic disease*. Atlanta: Arthritis foundation; 1997: 123-127.
- Acasuso-Diaz M, Collantes-Estevéz E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res*. 1998; 11(1): 39-42.
- Cleeland CS. Measurement of pain by subjective report. In: Chapman CR, Loeser JD, eds. *Issues in pain measurement*. New York: Raven press; 1989: 391-403.
- Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2004; 5(2): 133-7.
- Acasuso-Diaz M, Collantes E, Shchez P. Joint hyperlaxity and musculoligamentous lesions: study of a population of homogeneous age, sex and physical exertion. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 120-2.
- Fitzcharles MA: Is hypermobility a factor in fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2000, 27(7), 1587-9.
- Yunus M B. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *Rheumatol*. 1992; 19: 846-50.
- Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(7): 494-6.
- Sendur OF, Gurer G, Bozbas GT. The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(4): 485-7.
- Lai S, Goldman JA, Child AH, Engel A, Lamm SH. Fibromyalgia, hypermobility, and breast implants. *J Rheumatol*. 2000; 27(9): 2237-41.

26. Hudson N, Starr MR, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. *Br J Rheumatol.* 1995; 34: 1157-61.
27. Hudson N, Fitzcharles MA, Cohen M, Starr MR, Esdaile JM. The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 382-6.
28. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, et al. Hypermobility Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175: 48-69.
29. Castori M, Dordoni C, Valiante M, Sperduti I, Ritelli M, et al. Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 3010-20.
30. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175: 148-57.
31. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012; 82: 1-11.
32. Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, Clauw DJ, Petty EM. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(12): 2981-8.
33. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51(6): 793-6.
34. Mikkelsen M, Salminen JJ, Kautiainen H. Joint hypermobility is not a contributing factor to musculoskeletal pain in pre-adolescents. *J Rheumatol.* 1996; 23(11): 1963-7.
35. Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Oztürk M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. *J Rheumatol.* 2000; 27(7): 1774-6.
36. Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res.* 2017; 96: 89-97.
37. Albayrak İ, Yilmaz H, Akkurt HE, Salli A, Karaca G. Is pain the only symptom in patients with benign joint hypermobility syndrome? *Clin Rheumatol.* 2015; 34(9):1613-9.
38. Verbraecken J, Declerck A, Van de Heyning P, De Backer W, Wouters EF. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin Genet.* 2001; 60: 360-5.
39. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40: 267-74.
40. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(2): 409-15.
41. Shillam CR, Dupree Jones K, Miller L. Fibromyalgia symptoms, physical function, and comorbidity in middle-aged and older adults. *Nurs Res.* 2011; 60(5), 309-17.
42. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M. et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A: 2055-70.
43. Camerota F, Celletti C, Castori M, Grammatico P, Padua L. Neuropathic pain is a common feature in Ehlers-Danlos syndrome. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 41: e2-4.
44. Rombaut L, Scheper M, De Wandele I, et al. Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clin Rheumatol.* 2015; 34: 1121-9.
45. Di Stefano G, Celletti C, Baron R, et al. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Eur J Pain.* 2016; 20(8): 1319-25.
46. Scheper MC, Pacey V, Rombaut L, Adams RD, Tofts L et al. Generalized hyperalgesia in children and adults diagnosed with hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: a discriminative analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(3): 421-9.
47. Scheper MC, de Vries JE, Verbunt J, Engelbert RH. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *J Pain Res.* 2015; 8: 591-601.
48. Klemp P. Hypermobility. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(10): 573-5.