


## Romatolojik hastalıklarda fibromiyaljinin payı

### The role of fibromyalgia in rheumatic diseases

Arzu On 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

#### Öz

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı, yaygın hassas noktalar, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize, spesifik laboratuvar ve görüntüleme bulgusu olmayan klinik bir sendromdur. Kronik romatolojik hastalıklarda FMS prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Komorbid FMS hastalık aktivite skorlarının yükselmesine, dolayısıyla romatolojik hastalığın şiddetinin yanlış değerlendirilmesine ve gereksiz tedavilerin verilmesine neden olabilir. Bu nedenle eşlik eden FMS'nun tanınması, romatolojik hastalığın optimal tedavisi için önem taşır. Komorbid FMS olan olgularda hastalık aktivite göstergeleri dikkatle yorumlanmalı, objektif klinik ölçütler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derlemede, değişik romatolojik hastalıklarda komorbid FMS prevalansı, patofizyolojisi ve altta yatan inflamatuvar hastalık üzerindeki etkileri gözden geçirilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Fibromiyalji sendromu, romatoid artrit, hastalık aktivite skorları, kronik ağrı.

#### Abstract

*Fibromyalgia syndrome (FMS) is a clinical disorder characterized by chronic diffuse musculoskeletal pain, numerous discrete tender points and multiple somatic and cognitive symptoms, without any specific laboratory and imaging findings. Prevalence of FMS is higher in chronic inflammatory arthritis, compared to the general population. Comorbid FMS may lead to increased disease activity scores, leading to an inaccurate impression of disease severity. Thus, it is important to recognize comorbid FMS for the optimal management of rheumatic diseases. Disease activity indices should be cautiously interpreted, and objective clinical measurements should be considered in patients with comorbid FMS. In this review, the prevalence and pathophysiology of concomitant FMS in different rheumatic diseases and its impact on underlying inflammatory condition will be highlighted.*

**Keywords:** Fibromyalgia syndrome, rheumatoid arthritis, disease activity scores, chronic pain.

#### Giriş

##### Fibromiyalji Sendromu

###### Tanım ve tanı kriterleri

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı, yaygın hassas noktalar, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize, spesifik laboratuvar/görüntüleme bulgusu olmayan klinik bir sendromdur. Ağrı majör semptom olmakla birlikte, yorgunluk, uyku problemleri, eklem tutukluğu, kognitif disfonksiyon, disestezi, anksiyete, depresyon, dismenore gibi semptomlar da sıklıkla görülmekte, irritabl bağırsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, sikka semptomları, Raynaud fenomeni gibi durumlar da tabloya eşlik etmektedir (1,2).

FMS tanısında altın standart bulunmaması tanıda güçlükler yol açmaktadır. Herhangi bir organik neden olmaksızın ortaya çıkan kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrılarını adlandırma, altta yatan patofizyolojik mekanizmaları ortaya koyma ve ideal tanı kriterlerini geliştirme çabaları 16. yüzyıldan beri devam etmektedir.

Başlangıçta bu sendromun tanımlanmasında kas romatizması, primer fibrozit, sekonder fibrozit, psikojenik romatizma, non-artiküler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozitis terimleri kullanılmıştır (3). İlk kez Hench, fibröz doku (fibro-) ve kasta (miyo) ağrı (-algia) anlamına gelen fibromiyalji terimini kullanmıştır. 1968'de Trout fibromiyaljiyi sendrom olarak tanımlamış ve komponentlerini yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerlerindeki hassasiyet olarak belirtmiştir. 1972'de Smythe FMS'nun tanımını yapmış, Yunus FMS'li hastalar ve normal kontrol gruplarıyla yaptığı karşılaştırmalı çalışmalarla verilerini ortaya koymuştur. Daha sonra yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (1). Bu kriterlere göre FMS tanısı, üç aydır devam eden yaygın ağrı hikayesi ve spesifik 18 noktanın en az 11'inde hassasiyet ve ağrı saptanması ile konmaktadır. Bu kriterler, yayınlanmasından sonraki 20 yıl boyunca gerek tedavi sonuçlarını izlemde gerekse tarama amaçlı birçok çalışmada kullanılmış, bu sayede FMS'nda yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte bu kriterler birçok eleştiriyi de beraberinde getirmiştir. Günlük pratikte, bu kriterlerin atipik ağrıları olan hastalarda ve tedavi düzenlenmesinde yetersiz olması, hassas nokta

Yazışma Adresi: Arzu On  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı  
E-mail: arzuon@gmail.com

muayenesinin hekimlerin çoğu tarafından yapılmaması veya doğru bir şekilde uygulanmaması, FMS'de sık görülen kognitif ve somatik semptomları değerlendirmemesi bu eleştirilerin başlıcalarıdır (4). Bu nedenlerle 2010 yılında ACR tarafından, fizik ya da yumuşak nokta muayenesi gerektirmeyen, semptomları ve şiddetini temel alan, basit, birinci basamakta da rahatlıkla kullanılabilir yeni kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterlerde, 19 bölgede ağrıyı değerlendiren yaygın ağrı indeksi yanı sıra, yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel problemlerin ve 41 somatik semptomun şiddetini değerlendiren semptom şiddet ölçeği temel alınmıştır (5). 2011 yılında bu kriterler modifiye edilmiş, yaygın ağrı indeksi ve yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel semptomlar korunurken, somatik bulgulardan "karın ağrısı, depresyon ve baş ağrısı" varlığı sorgulanmıştır. Toplanan puanlarla "0-31 puanlık" fibromiyalji semptom (FS) skoru hesaplanarak, bu skorun >13 olması FMS tanı kriteri olarak belirlenmiştir (6).

#### Epidemiyoloji

FMS tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir. FMS prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde %2 (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4.9, erkeklerde%1.6) oranında saptanmıştır (7,8). Meksika, İspanya, Avustralya'da bu hastalığın genel toplumda %10.2-14.9 arasında değişen oranda görüldüğü bildirilmiştir. 20-64 yaş grubunda 1930 kadın üzerinde yapılan bir tarama çalışması sonucunda Türkiye'de (Trabzon) kadınlarda FMS prevalansı %3.6 bulunmuştur (9). Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5.-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur.

#### Etiyoloji ve patogenez

FMS'nin etiyoloji ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. FMS'nin etiyoloji ve patogenezinin multifaktöriyel olduğu ve farklı alt gruplarda farklı faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca son yıllardaki çalışmaların ışığında santral sinir sistemi sensitizasyonunun FMS'nin majör patofizyolojik mekanizması olduğu kabul edilmektedir (10,11). Santral sensitizasyonun göstergesi olarak, FMS'li hastalarda mekanik ve termal ağrı eşiklerinde azalma, ağrılı uyarılara yanıtta artış ve temporal sumasyon olduğu gösterilmiştir (12). Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi özellikle de fonksiyonel MRG, ağrılı uyarıya santral sinir sisteminin verdiği yanıtı göstermede önemli veriler sağlamıştır. Yapılan çok sayıda çalışmada, aynı şiddette uyarıya FMS'li hastaların ağrı ile ilişkili beyin bölgelerinde artmış aktivite gösterdiği, normal kişilerde yüksek şiddetli ağrılı uyarıya aktive olan alanların, FMS hastalarında düşük şiddetli uyarı ile aktive olduğu gösterilmiştir (13,14). Bu nedenle artık, FMS santral sensitizasyonla giden sendromların prototipi olarak kabul

edilmektedir. Santral sensitivite sendromları; ortak mekanizması santral sensitizasyon ile açıklanan, yapısal patoloji olmaksızın ortaya çıkan ve birbiri ile yer yer örtüşen bir grup sendromdur (15).

Santral sensitizasyon, «açıklanamayan» birçok ağrıya «kanıta dayalı» açıklama getirmiştir. Günümüzde artık, tüm kronik ağrı olgularında kronik ağrının ve ilişkili semptomların gelişiminde ve sürdürülmesinde santral mekanizmaların rol oynayabileceği kabul edilmektedir (16). Yoğun, tekrarlayan, devamlı ağrılı uyarı nosiseptör sensitizasyonuna neden olmakta, bu da dorsal boynuz nöronlarının fonksiyonel özelliklerinde değişikliğe yol açarak nosiseptif sistemde nöroplastik değişikliklerin oluşmasına, sonuçta hasar alanı dışındaki uyarılara ve düşük eşikli uyarılara ağrı yanıtı oluşmasına neden olmaktadır.

Bu gelişmeler ışığında artık, FMS'nin artık, santral sensitizasyona bağlı kronik yaygın ağrı spektrumunun en uç örneği kabul edilmesi gerektiği görüşü yaygınlaşmaktadır (17-19).

#### **Romatolojik Hastalıklarda FMS**

##### Prevalans

İnflamatuvar artritlerde eşlik eden FMS prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir. Yakın tarihli bir metaanalizde, bu konuda yayınlanmış 40 adet çalışma gözden geçirilmiştir (20). Buna göre, çeşitli inflamatuvar artritlerde saptanan FMS prevalans değerleri Tablo-1'de verilmektedir.

**Tablo-1.** Romatolojik hastalıklarda fms prevalansı (20).

Romatolojik hastalık	FMS prevalansı
Romatoid artrit	%4,9 - 52,4 (%21)
Aksiyel spondilartirit	%4,1 - 25,2 (%13)
Psoriatik artrit	%9,6 - 27,2 (%18)
Sistemik lupus eritematoz	%5-22
Sjögren sendromu	%12

*Parantez içindeki değerler, pool analiz sonuçlarına göre ortalama değerleri göstermektedir.*

#### **Romatolojik hastalıklarda komorbid FMS prevalansı neden yüksek?**

Romatoid artrit (RA)'li hastalarda simetrik tutuluş olması, hastalık aktivitesi ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkinin düşük olması, santral sensitizasyon varlığını düşündürmektedir. Nitekim, çeşitli çalışmalarda RA'lı hastalarda hem eklem hem de eklem dışı bölgelerde generalize hiperaljezi, allodini ve ağrı eşliğinde düşüş olduğu gösterilmiştir (21,22). Lokal eklem enflamasyonunda periferik nosiseptör sensitizasyonu beklenen bir durumdur. Lokal enflamasyonda salınan inflamatuvar mediatörler (bradikinin, prostoglandinler, nöropeptidler ve sitokinler) nosiseptörlerin duyarlılığında

artışa neden olur. Nosiseptör terminalinin karakteristiğindeki fonksiyonel değişimler sistemin normalde ağrısız uyarılara yanıt vermesine neden olur. Nosiseptörlerin aktivasyon eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar, normalde ağrı yaratmayacak uyarılarla bile ağrı ortaya çıkar. Periferik sensitizasyon, inflame eklem bölgesinde görülen primer hiperaleji ve allodiniyi açıklar. Ancak yaygın ağrı ve diğer semptomları açıklamada yetersizdir.

Günümüzde artık, RA'lı hastalardaki ağrıya santral sensitizasyonun katkısı ile ilgili kanıtlar olmakla birlikte, santral sensitizasyonun mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Romatoid artritte santral sensitizasyonu başlatan ve devam ettiren faktörün ağrı mı yoksa inflamasyon mu olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Diğer ağrı çalışmalarında, uzun süren ağrının kronik santral ağrıya dönüştüğü ve agresif ağrı tedavisinin kronik ağrı gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (23-25). Bu bulgular, RA'da ağrıya uzun süre maruz kalmanın santral sensitizasyon gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, hayvan modellerinde TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin santral ağrı sürecini bozduğu ve yaygın ağrıya yol açtığı gösterilmiştir (26). İnsan çalışmalarında ise, inflamasyonun ağrı eşiğinde yaygın düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (27,28). Ancak yerleşmiş RA'te CRP ile yaygın ağrı hipersensitivitesi arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (29). Bu da inflamasyon – yaygın ağrı ilişkisinin erken dönemlerde olması olasılığını akla getirmiştir. Bu sorunun yanıtını bulmaya yönelik bir kohort çalışmada, FMS olmayan 760 erken RA hastası üç yıl boyunca takip edilmiştir (30). Takip süresince hastaların %6.2'sinde FMS gelişmiştir. FMS insidansı ilk bir yıl içinde %5.9 iken 3 yıl sonunda %9.2 olmuş, ancak kümülatif insidans oranının ilk bir yılda en yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada, başlangıçta ağrı şiddetinin yüksek olması ve depresyon FMS gelişimi ile ilişkili bulunurken, inflamasyon göstergeleri ile FMS gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular, RA'da kronik santral ağrı gelişiminin asıl nedeninin ağrı olduğunu, depresyonun da katkıda bulunduğunu ve ilk bir yılın akut ağrıdan kronik ağrıya geçişi önlemede kritik dönem olduğunu ortaya koymuştur.

#### **Romatoid hastalıklarda komorbid FMS'nin hastalık aktivitesi üzerine etkisi**

Yapılan çalışmalar, eşlik eden FMS varlığında inflamatuvar artrit hastalık aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

**Romatoid artrit**te tüm çalışmaların ortak ve değişmez bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Eşlik eden FMS'nin Hastalık Aktivite Skoru (DAS)28 skorlarında ortalama 1.24 puan artışa neden olduğu, ancak bu artışın nedeninin şiş eklem sayısı, eritrosit

sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP gibi objektif parametrelerden ziyade, hassas eklem sayısı ve VAS global skorları gibi sübjektif parametrelerdeki artıştan kaynaklandığı görülmektedir (20). Çalışmalarda karıştırıcı faktörler de benzer olduğundan, hastalık aktivitesini arttıran nedenin bizzat FMS olduğu düşünülmektedir. DAS28 skorlarındaki bu artışın etki büyüklüğü klinik olarak önemli düzeydedir. Çünkü hastalık aktivite skorlarındaki 1-2 puan değişim; biyolojik ilaçların başlanmasında, kesilmesinde, tedaviye yanıtın kararında önemlidir. Değişik çalışmalarda, hastalık aktivitesini değerlendiren Simplified Disease Activity Index (SDAI) ve Clinical Disease Activity Index (CDAI) gibi indekslerde de FMS varlığında artış olduğu gösterilmiştir. FMS varlığında, hastalık aktivitesindeki artış yanı sıra, yaşam kalitesinin de daha kötü olduğu, hospitalizasyon süresinin uzadığı ve kullanılan ilaç miktarının arttığı gösterilmiştir (31).

Yakın zamanda yapılan birçok merkezli kesitsel çalışmada, yerleşmiş RA'lı 139 hastada kantitatif duysal test (QST) ile eklem ve eklem dışı ağrı eşiği (periferik ve santral sensitizasyon), temporal sumasyon (santral sensitizasyon) ve koşullu ağrı modülasyonu (inici ağrı sisteminde inhibisyon) değerlendirilmiş, bu değerlerin hastalık aktivitesi, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta ve hekim global değerlendirmesi ile ilişkileri analiz edilmiştir (32). Periferik ve santral sensitizasyon bulguları ile hastalık aktivitesi, hassas eklem sayısı, hasta ve hekim global değerlendirmesi ilişkili bulunurken, şiş eklem sayısı ile ilişkili olmadığı, inici ağrı sisteminde inhibisyon göstergeleri ile hiçbir parametrenin ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, ağrı sensitizasyonunun hasta tarafından değerlendirilen hassas nokta sayısı ve hasta global değerlendirmesi yanı sıra, hekimin de daha yüksek hastalık aktivitesi değerlendirmesine neden olduğunu göstermiştir.

**Seronegatif spondilartitler:** Ankilozan spondilitte FMS varlığında BASDAI skorlarının ortalama 2.22 arttığı, bu artışın fiziksel bulgularla ve akut faz reaktanları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu artışın bizzat FMS'ye bağlı olduğu düşünülmektedir (20). Özellikle non-radyografik AS'de ve periferik formda FMS daha sık görülmektedir (33).

Psoriatik artritte kanıtlar daha az olmakla birlikte, komorbid FMS'nin daha yüksek DAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda CPDAI, MDA ve DAPSA skorlarında da yükseklik saptanmıştır (20).

**Sistemik lupus eritematoz (SLE):** FMS genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada prevalans %13.4 olarak saptanmıştır (34). Komorbid FMS varlığında hem FMS hem de SLE tanısı daha da zorlaşmaktadır. Çok fazla ortak semptom olması (kas-iskelet ağrısı, yorgunluk, tutukluk, sikka bulguları, bilişsel disfonksiyon, depresyon) ayırıcı tanıda

güçlülere yol açar. FMS semptomları SLE hastalık aktivitesinde artış olarak yorumlanabilir.

**Primer sjögren sendromu:** FMS prevalansı %12-14.6 olarak saptanmıştır (34,35). Komorbid FMS varlığında yorgunluk, artralji, splenomegali, dislipidemi, genital organ, deri ve kulak tutulumu daha fazla olup, hastalık aktivitesi daha yüksektir.

**Behçet hastalığı:** Türkiye’de yapılan çalışmalarda prevalans %9.2 (36) ve %18 (37) olarak bulunmuştur. Behçet hastalığının kendisi kas-iskelet ağrısına neden olduğundan ve baş ağrısı, artralji ve yorgunluk gibi ortak semptomlar nedeniyle FMS ile ayrımı önemlidir. FMS ağrının artmasına ve fiziksel fonksiyonları kötüleşmesine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, BD Current Activity Form (BDCAF) skorlarının arttığı, özellikle baş ağrısı, artralji ve yorgunluk skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Bir diğer çalışmada, Fibromiyalji Etki Anketi skorlarının Behçet hastalarında daha yüksek olduğu, özellikle yorgunluk, ağrı, sabah yorgunluğu, tutukluk ve anksiyete maddelerinin skorlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Fibromiyalji Etki Anketi ESH ile korele değil iken anksiyete ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (38).

#### Sonuç

- İnflamatuvar artritlerde kronik yaygın ağrı (FMS) sıklığı genel popülasyondan yüksektir. Bu ilişki özellikle romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit ve SLE’de gösterilmiş, diğer romatolojik hastalıklarda yapılan az sayıda çalışmada da benzer bulgular görülmüştür.
- RA’da FMS gelişme riski ilk bir yılda daha yüksek olup, ağrı şiddeti ve depresyon ile ilişkilidir.

#### Kaynaklar

1. Wolfe F, Hugh A. Smythe, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for The Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):24-32.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
3. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8(5):369-78.
4. William S, Wilke MD. New developments in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: Say goodbye to tender points? *Cleve Clin J Med* 2009;76:345-52.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62 (5):600-10.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38(6):1113-22.
7. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999;26:1570-6.
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
9. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005;34 (2):140-4.
10. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Mease PJ. Chrononic widespread pain: from peripheral to central evolution. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:133-9.
11. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:518-27.

12. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, et al. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;102 (1-2): 87-95.
13. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1333-43.
14. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-78.
15. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):339-52.
16. On AY: Kronik ağrı etiopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2017;10(3):234-41.
17. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9(5):115-127.
18. On AY. Fibromyalgia or chronic widespread pain: Does it matter? *Itch & Pain* 2016;3:e1079
19. On AY, Aykanat D, Atamaz FC, Eyigor C, Kocanogullari H, Oksel F. Is it necessary to strictly diagnose fibromyalgia syndrome in patients with chronic widespread pain? *Clin Rheumatol* 2015;34(8):1473-9.
20. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(8):1453-60.
21. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(4):556-67.
22. Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, et al. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):197-204.
23. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006;7(9):626-34.
24. Goldenberg DL, Clauw DJ, Fitzcharles MA. New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):319-34.
25. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol* 2011;38 (8):1546-51.
26. Inglis JJ, Notley CA, Essex D, et al. Collagen-induced arthritis as a model of hyperalgesia: functional and cellular analysis of the analgesic actions of tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2007 Dec;56(12):4015-23.
27. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):R61.
28. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011 Jun 8;13(3):R83.
29. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):R160.
30. Lee YC, Lu B, Boire G, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):949-54.
31. Gist AC, Guymer EK, Eades LE, Leech M, Littlejohn GO. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis* 2018;21(3):639-646.
32. Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(2):197-204.
33. Gheita TA, El-Rabbat SM, Mahmoud NK. Fibromyalgia and rheumatic diseases. *Fibrom Open Access* 2017;2:116.
34. Haliloglu S, Carliloglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int* 2014;34(9):1275-80.
35. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sanchez-Piedra C, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 105-3):28-34.
36. Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Fibromyalgia in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:2219-20.
37. Melikoglu M, Melikoglu MA. The prevalence of fibromyalgia in patients with Behçet's disease and its relation with disease activity. *Rheumatol Int* 2013;33:1219-22.
38. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2005;(4 Suppl 38):S15-9.