



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Quali sono gli strumenti di valutazione clinica per individuare e quantificare la presenza di sensibilizzazione centrale? Una revisione sistematica della letteratura.

Candidato:

Dott. Ft. Marco Passador

Relatore:

Dott. Ft. OMPT Riccardo Gambugini

INDICE

Abstract.....	pag. 3
Introduzione.....	pag. 4
Materiali e Metodi.....	pag. 5
Strategie di ricerca.....	pag. 5
Criteri di inclusione.....	pag. 7
Valutazione della qualità metodologica.....	pag. 7
Estrazione dei dati.....	pag. 8
Risultati.....	pag. 8
Discussione.....	pag. 16
Conclusioni.....	pag. 18
Key point.....	pag.19
Bibliografia.....	pag.20

ABSTRACT

Introduzione: la sensibilizzazione centrale (SC) è un fenomeno adattivo neurofisiologico associato a diverse diagnosi mediche che si può presentare, sia in fase acuta sia in fase cronica, conseguente all'attivazione nocicettiva ripetuta, a seguito della quale il sistema nervoso si adatta per proteggere l'area lesionata. La SC è strettamente legata a fattori emotivi, comportamentali, contestuali e problematiche psicopatologiche che vanno a regolare la facilitazione discendente del dolore.

Obiettivo: definire gli strumenti di valutazione clinica che permettono l'individuazione e la quantificazione della SC.

Disegno di studio: una revisione sistematica della letteratura.

Risorse dati: la ricerca è stata condotta fino al 20 marzo 2020 consultando le banche dati elettroniche MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, PEDro, Google Scholar.

Criteri di eleggibilità: studi inclusi di disegno cross-sectional, soggetti con età >16 anni, con dolore acuto o cronico senza limiti temporali, studi di lingua inglese.

Risultati: sono stati inclusi 14 cross-sectional per un totale di 2665 partecipanti. Il CSI (Central sensitization Inventory) e i fattori di dolore psicosociale si sono dimostrati essere dei buoni predittori clinici della SC. Il pain drawings è uno strumento adatto a valutare la presenza di SC in soggetti con osteoartrosi. Mentre i QST presentano evidenze contrastanti nel loro utilizzo.

Conclusioni: in ambito clinico nella valutazione della SC deve essere eseguito un accurato ragionamento clinico che vada ad indagare i fattori psicosociali di dolore in associazione alla somministrazione del CSI. I futuri studi devono avere come obiettivo quello di definire in modo uniforme i criteri di eleggibilità da adottare.

INTRODUZIONE

La sensibilizzazione centrale (SC) è una condizione clinica ormai riconosciuta in diverse patologie, come ad esempio: neck pain, low back pain, fibromialgia, aspecific shouder pain, sindrome da affaticamento cronico, emicrania, osteoartrosi, artrite reumatoide, tendinopatia laterale di gomito, non specific arm pain e tendinopatia patellare [1]. La prima definizione di SC fu di Woolf nel 1983, quando affermò che “il dolore cronico non deriva solo dalla sensibilizzazione periferica ma in parte anche da cambiamenti dovuti all'attività del midollo spinale” [2]. Da allora la definizione della SC ha subito negli anni numerose modifiche, come nel 2009 quando Woolf & Latremolier affermarono che “la SC produce ipersensibilità al dolore modificando la risposta sensoriale suscitata da input normali, compresi quelli che di solito evocano sensazioni innocue” [3]. Fino ad arrivare alla definizione ufficiale nel 2011 della IASP (International Association for the Study of Pain) che definisce la sensibilizzazione centrale come “un’aumentata responsività dei neuroni nocicettivi a stimoli normali e/o a stimoli sottosoglia” [4].

La SC quindi può essere definita come un fenomeno adattativo neurofisiologico che si presenta in fase acuta, limitato nel tempo, conseguente all’attivazione nocicettiva ripetuta, a seguito della quale il sistema nervoso si adatta per mettere in protezione l’area lesa. Dopo un evento doloroso, si ha un aumento della responsività dei neuroni nocicettivi in seguito alla continua stimolazione proveniente dalla periferia. A causa della raffica di stimoli si possono instaurare modificazioni permanenti delle proprietà dei nocicettori ed un aumento della sensibilità e dell’eccitabilità, dovuto ad un’alterazione dell’elaborazione dei segnali afferenti nocicettivi a livello del sistema nervoso centrale (SNC). [5]

Clinicamente possiamo sospettare SC quando nel paziente è presente: iperalgesia, allodinia, dolore non meccanico, dolore diffuso e sproporzionato, non specifici fattori aggravanti/allevianti, aumento dello stress psico-sociale della persona e strumenti di valutazione oggettivi. [6] [7]

Uno strumento che è stato sviluppato per valutare la SC è il CSI (Central Sensitization Inventory) [8], un questionario self-report costituito da 25 items che indaga: sintomi fisici, distress emozionale, mal di testa/sintomi mandibolari e sintomi urologici.

In letteratura sono stati studiati anche i Quantitative Sensory Test (QST) [9], con lo scopo di valutare la soglia e la qualità di rilevamento sensoriale del dolore attraverso stimolazioni termiche, pressorie e vibratorie.

In fase di anamnesi uno strumento che ci può aiutare nel ricercare la presenza di SC è il Central Sensitization Algorithm[10], nel quale gli indicatori clinici come dolore sproporzionato e diffuso associati ad un punteggio \geq di 40 al CSI sono legati al fenomeno di SC.

Come dimostra la letteratura, risulta fondamentale valutare la presenza di SC in ambito clinico, in quanto è spesso causa di aumento di dolore e disabilità. Lo scopo di questa revisione sistematica della letteratura è quello di identificare gli strumenti di valutazione, che permettono ai professionisti sanitari di valutare nella pratica clinica quotidiana la presenza della SC.

MATERIALI E METODI

Strategie di Ricerca

I metodi utilizzati in questa revisione sistematica seguono le linee guida pubblicate nel PRISMA Statement for systematic reviews. La ricerca è stata effettuata fino al giorno 20 marzo 2020, sulle seguenti banche dati elettroniche: MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, PEDro, Google Scholar. Sono stati individuati gli studi inerenti alle principali aree tematiche presenti nella domanda di ricerca: sensibilizzazione centrale e strumenti di misurazione. Inoltre, sono state inserite nella stringa di ricerca delle parole chiave, dei termini di ricerca specifici del database (ad esempio MeSH Terms), operatori booleani “OR” e “AND” per combinare i costrutti di ricerca all'interno e tra ciascuna delle aree tematiche. La strategia di ricerca è stata condotta da due autori.

Search Terms PubMed:

```
((((((((((((((("central sensitization") OR "central sensitizations") OR "central sensitisation") OR "central sensitisations") OR "Central Nervous System Sensitization"[Mesh]) OR "pain sensitization") OR "pain sensitizations") OR "pain sensitisation") OR "pain sensitisations") OR "neural sensitization") OR "neural sensitizations") OR "neural sensitisation") OR "neural sensitisations") OR "central pain syndrome") OR "central pain syndromes") OR "central sensitivity syndrome") OR "central sensitivity syndromes")) AND (((((((("clinical test*") OR "questionnaire*") OR "measurement instrument*") OR "clinical measure*") OR "clinical outcome*") OR "outcome measure*"))))
```

Search Terms Cochrane Library:

```
"central sensitization" OR "central sensitizations" OR "central sensitisation" OR "central sensitisations" OR "Central Nervous System Sensitization" OR "pain sensitization" OR "pain sensitizations" OR "pain sensitisation" OR "pain sensitisations" OR "neural sensitization" OR "neural sensitizations" OR "neural sensitisation" OR "neural sensitisations" OR "central pain syndrome" OR "central pain syndromes" OR "central sensitivity syndrome" OR "central sensitivity syndromes" AND "clinical test*" OR "questionnaire*" OR "measurement instrument*" OR "clinical measure*" OR "clinical outcome*" OR "outcome measure"
```

Search Terms PEDro:

```
"central sensitization*" / "central sensitisation*" / "Central Nervous System Sensitization*" / "pain sensitization*" / "pain sensitisation*" / "neural sensitization*" / "neural sensitisation*" / "central pain syndrome*" / "central sensitivity syndrome"
```

Search Terms Google Scholar:

Con tutte le parole:

central sensitization/central sensitizations/central sensitisation/central sensitisations/Central Nervous System Sensitization/pain sensitization/pain sensitizations/pain sensitisation/pain sensitisations/neural sensitization/neural sensitizations/neural sensitisation/neural sensitisations/central pain syndrome/central pain syndromes/central sensitivity syndrome/central sensitivity syndromes

Con almeno una delle parole:

clinical test or questionnaire or measurement instrument or clinical measure or clinical outcome or outcome measure

Criteri di Inclusione

I criteri di eleggibilità adottati nella revisione sistematica sono i seguenti: studi di disegno cross-sectional, per valutare l'accuratezza degli strumenti di misurazione della SC ricercati nel setting clinico, partecipanti con età >16 anni, presenza di dolore acuto o cronico senza limiti temporali. Mentre sono stati esclusi dallo studio pubblicazioni con popolazione <16 anni e studi in lingua diversa dall'inglese. I due autori hanno esaminato i risultati della ricerca e selezionato le pubblicazioni in base a titolo e abstract, in modo indipendente. Poi, entrambi hanno letto le pubblicazioni full-text e discusso delle differenze nella selezione degli studi, e in caso di disaccordo si è provveduto ad una consultazione, permettendo di raggiungere un consenso per quanto riguarda l'ammissibilità degli studi finali.

Valutazione della qualità metodologica

La qualità metodologica degli studi cross-sectional inseriti nella revisione sistematica è stata valutata attraverso il Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adattato per gli studi cross-sectional. Nell'analizzare ogni studio è stata seguita la checklist del NOS, nella quale è presente la descrizione per la valutazione degli studi per ogni dominio (selection, comparability, outcome, result), con assegnazione di un punteggio per ogni dominio se eseguito

correttamente nello studio. Al termine della redazione del NOS ogni studio è stato classificato come scarso, buono o ottimo, secondo la qualità metodologica valutata.

Estrazione dei dati

I due revisori hanno estratto indipendentemente i risultati dagli studi inclusi. È stato stabilito un modulo di estrazione dei dati tra i 2 revisori in base alla domanda di ricerca preposta. I dati ottenuti comprendevano: il design dello studio, l'obiettivo dello studio, le caratteristiche dei partecipanti (numero/età/genere/patologia/tempistiche dall'insorgenza), criteri di inclusione/esclusione e principali risultati.

RISULTATI

Caratteristiche dello studio

Un totale di 1160 articoli è stato identificato attraverso la ricerca su banche dati scientifiche. Un numero di 1075 articoli è stato sottoposto a screening per titolo/abstract, con una successiva valutazione full text di 45 articoli. Dopo la valutazione degli articoli secondo i criteri di eleggibilità sono stati inclusi nello studio 14 articoli di disegno cross-sectional che comprendevano un totale di 2665 partecipanti, senza restrizioni di inclusione per tipo di patologia e per criteri temporali di insorgenza (Tabella 1). Il numero di studi ricercato per ogni database, il numero di studi escluso in ogni fase di screening e le strategie di ricerca, sono mostrati nel Flow Chart diagram (Figura 1) e nel capitolo "Materiali e Metodi".

Valutazione della qualità metodologica

Negli studi cross-sectional inclusi la valutazione della qualità metodologica variava considerevolmente, spaziando da studi di ottima qualità a studi di moderata qualità. La valutazione della qualità metodologica è stata eseguita mediante l'utilizzo del NOS (Newcastle Ottawa Scale) (Tabella 2).

CSI: validazione e proprietà psicometriche

Nella nostra ricerca sono stati analizzati 5 studi (Mayer et al.[11], Tanaka et al. [12], Chiarotto et al. [13], Knezevic et al. [14], Kregel et al. [15]) nei quali è stato sviluppato il questionario CSI come strumento di misura per la valutazione della SC. In questi studi gli

autori hanno adattato cross-culturalmente il questionario a popolazioni di Paesi differenti, e poi ne hanno valutato l'affidabilità e le proprietà psicometriche attraverso test statistici.

I risultati di questi studi hanno mostrato una buona consistenza interna (alfa di Cronbach 0.87-0.91), fatta eccezione per la valutazione del terzo dominio del CSI nello studio di Kregel et al. (alfa di Cronbach 0.60). Mentre tutti gli studi hanno mostrato un'eccellente reliability (test-retest 0.87-0.95).

È stata proposta nello studio di Nishigami et al. [16] una forma abbreviata di CSI, nella quale vengono analizzati solamente 9 item. Il CSI-9 ha mostrato avere una significativa correlazione con il CSI-25 per intensità e caratteristiche dei sintomi ($p < 0.001$), una buona reliability (test-retest 0.86) e una buona validità di costrutto (alfa di Cronbach 0.80).

Correlazione fra strumenti di misura e fattori di dolore psicosociali

Nello studio di Coronado et al. [17] non è stata dimostrata correlazione fra i questionari CSI e PSQ (Pain Sensitivity Questionnaire) con i QST, mentre i due strumenti di misura associano una consistente validità con i fattori psicologici (depressione, ansia, stress, $p < 0.05$). Anche van Wilgen et al. [18], analizzando la validità convergente del CSI hanno notato l'associazione con sintomi da distress psicologico ($p < 0.001$) e il widespread pain ($p < 0.001$). In ultimo, Kregel et al. [19] hanno dimostrato come alti punteggi al CSI erano moderatamente correlati con importante dolore, disabilità percepita e catastrofizzazione ($p < 0.001$) e fortemente associati a scarsa qualità di vita fisica ed emozionale ($p < 0.001$).

Sensibilizzazione Centrale e osteoartrosi

Gli studi Lluh et al. [20] e Willett et al. [21] hanno rilevato come i pain drawings siano uno strumento utile nell'identificare in ambito clinico la presenza di SC nell'osteoartrosi. Nel primo studio, che analizza l'osteoartrosi di ginocchio, sono state identificate delle significative correlazioni per l'espansione dell'area di dolore ai pain drawings con i QST (riduzione dei PPT al ginocchio e all'epicondilo del gomito ($p < 0.05$)), con alti punteggi al CSI ($p < 0.01$), con alti punteggi di dolore e rigidità ($p < 0.05$) alla scala WOMAC. Nel secondo studio, che analizza l'osteoartrosi d'anca, un'espansione della area di dolore ai pain drawings è associata con i QST (riduzione dei PPT al vasto laterale, gran trocantere, eminenza thenar

($p < 0.05$), aumento dei CPT (Cold Pain Thresholds) al gran trocantere ($p < 0.01$)), con alti punteggi al painDETECT ($p < 0.05$), al PCS (0.05), al WPS ($p < 0.05$).

Anche, nello studio di Gervais et al. [22] che analizza soggetti l'osteoartrite di ginocchio, è stata trovata correlazione fra CSI e i QST (riduzione PPT alla rotula (0.004) e all'avbraccio ($p < 0.0011$), CPM (Conditioned Pain Modulation) ($p < 0.045$)) e moderata associazione fra alti punteggi al CSI e widespread pain ($p < 0.005$), catastrofizzazione ($p < 0.005$), somatizzazione ($p < 0.005$), sintomi-ansioso-depressivi ($p < 0.005$).

Sensibilizzazione Centrale e QST

Nello studio di Gerhardt et al. [23] sono stati somministrati i QST a soggetti con CLP (chronic localized pain), con CWP (chronic widespread pain) e fibromialgia. I risultati mostrano come i pazienti con CLP hanno dei QST comparabili ai pazienti sani, con l'eccezione della sola variazione locale ai PPT. Mentre i pazienti con CWP e fibromialgia presentano alterazioni locali e diffuse ai PPT, modificazioni per WUR (sommazione temporale del dolore) e per HPT (Heat Pain Threshold).

Mentre lo studio di Voerman et al. [24] ha rilevato come l'applicazione dei PPT provocava un aumento della soglia di rilevazione del dolore in presenza di stimolo afferente. Ciò può essere in contrasto con il fenomeno della SC, anche se l'esperienza del dolore stesso può modulare in differenti modi l'elaborazione di un input afferente.

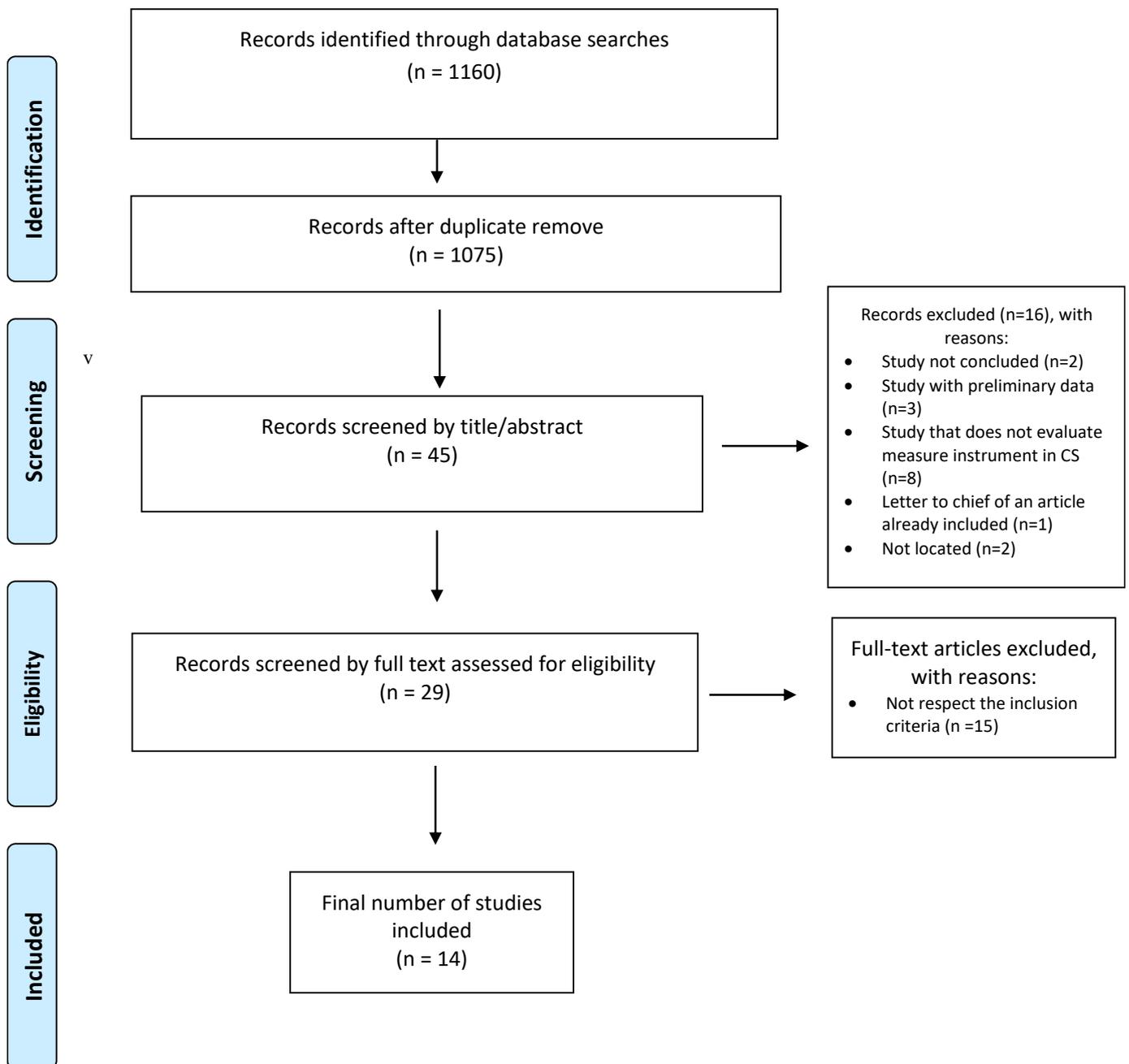


Figura 1. Flow chart diagram

Primo autore/Anno di pubblicazione	Tipo di Studio	Obiettivo	Criteri di Inclusione	Caratteristiche demografiche e caratteristiche della patologia dei partecipanti	Scale di Valutazione individuate/Strumenti di Misura	Risultati
Mayer, 2012	Cross sectional	Sviluppare il Central Sensitization Inventory (CSI), per identificare i sintomi associati alla SC.	1) Almeno 3 mesi trascorsi tra la data di inizio del dolore e trattamento; 2) assistenza primaria e/o secondaria eseguite senza successo; 3) l'intervento chirurgico o non era un'opzione, o non ha prodotto sollievo dei dolori e dai limiti funzionali; 4) soggetti devono comunicare in lingua inglese o spagnola.	149 partecipanti (30 FM, 31 CWP, 44 CLBP, 40 Gruppo Controllo)	CSI	Test-retest correlation 0.817, Alpha Cronbach 0.879, FM<CWP<CLBP<NP ordine di punteggi per gruppo
Coronado, 2018	Cross sectional	Confrontare la validità del CSI e PSQ con il QST, e l'associazione con il dolore diffuso.	1) soggetti di lingua inglese, 2) 18 ai 65 anni, 3) dolore alla spalla unilaterale, 3) dolore inferiore a 6 mesi e con intensità attuale di almeno 4/10.	78 partecipanti con shoulder pain	CSI, PSQ, QST	CSI e PSQ non mostrano correlazione con i QST, mentre mostrano validità in relazione ai fattori psicologici (p<0.05).
Lluch, 2016	Cross sectional	Valutare in soggetti con OA di ginocchio la presenza della SC, attraverso la valutazione dell'area di dolore (mediante i pain drawings) e porla in relazione al QST e ai self reported questionnaire.	1) OA del ginocchio con dolore di durata superiore a 3 mesi (in programma per intervento di artroplastica totale di ginocchio); 2) Soggetti reclutati attendendosi ai criteri diagnostici per OA di ginocchio: età>50 anni, RX, massa corporea, crepitii, rigidità mattutina.	53 partecipanti con osteartrosi di ginocchio	Pain Drawings	Pain drawings correlano con QST (PPT al ginocchio (p<0.05)), con alti punteggi al CSI (p<0.01), con rigidità e dolore alla scala WOMAC (p<0.05).
Chiarotto, 2018	Cross sectional	Adattare cross-culturalmente il CSI in italiano e valutarne la sua validità strutturale in pazienti con dolore cronico.	1) dolore cronico definito come presenza di dolore ≥ tre mesi, 2) pazienti di età > 18 anni, 3) fluenti italiano scritto e parlato.	220 partecipanti (76 LBP, 44 AR, 43 OA, 37 TMD, e 20 FM)	CSI-I	Significativa relazione fra il punteggio del CSI e il numero di sintomi riferiti (p<0.01), Alfa di Cronbach 0.87.
Tanaka, 2017	Cross sectional	Esaminare i criteri di validità e costruito del CSI-J nei pazienti con disordini MSK.	1) età >20 anni, 2) dolore muscoloscheletrico	290 partecipanti	CSI-J	Alpha Cronbach 0.89, Test-retest correlation 0.817, CSI-J è correlato con i sintomi clinici (p<0.01).

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi. CSI (Central Sensitization Inventory), PSQ (Pain Sensitivity Questionnaire), QST (Quantitative Sensory Test), PDQ (Pain Disability Questionnaire), PCS (Pain Catastrophizing Scale).

Primo autore/Anno di pubblicazione	Tipo di Studio	Obiettivo	Criteri di Inclusione	Caratteristiche demografiche e caratteristiche della patologia dei partecipanti	Scale di Valutazione Individualizzate/Strumenti di Misura	Risultati
Van Wilgen, 2017	Cross sectional	Esaminare la validità convergente del CSI confrontando i fattori psicosociali e le caratteristiche cliniche della SC.	1) pazienti ricevuti via referral con diagnosi di dolore cronico che non rispondeva ai trattamenti medici tradizionali, 2) età 16-88 anni.	114 partecipanti	CSI	Significativa associazione fra i sintomi da distress psicologico ($p<0,01$), il widespread pain ($p<0,01$) e il CSI.
Gervais, 2018	Cross sectional	Determinare in persone con KOA l'associazione con CSI e mPDQ, nell'identificare i pazienti con segni di SC, e valutarne la relazione con dolore diffuso, somatizzazione, dolore catastrofico, e sintomi ansiosi.	1) diagnosi confermata di KOA, 2) ≥ 40 anni, 3) lingua inglese o francese.	133 partecipanti	CSI, mPDQ	Una piccola ma significativa correlazione è stata trovata fra la CSI e i PPT alla rotula ($p=0,004$) e all'avambraccio ($p=0,011$) e al CPM ($p=0,045$). Mentre è stato trovata moderata correlazione fra il punteggio della CSI e il widespread pain ($p<0,005$), la catastrofizzazione ($p<0,005$), la somatizzazione ($p<0,005$) e i sintomi ansioso-depressivi ($p<0,005$).
Kregel, 2018	Cross sectional	Valutare la validità del CSI investigando l'associazione con misure di dolore psicosociali e self-reported di intensità del dolore, QoL, e catastrofizzazione in pazienti con SC.	1) madrelingua olandese, 2) età compresa tra 18 e 65 anni, 3) dolore lombare o cervicale non specifico per almeno 3 volte a settimana per almeno di 3 mesi, 3) soggetti in cerca di trattamento che nelle precedenti 6 settimane assumevano farmaci.	116 partecipanti (54 CLBP e 62 CNP)	CSI	Alti punteggi al CSI correlati con bassi livelli di PPT ($p<0,01$) e non con l'efficacia al CPM. Alti punteggi al CSI erano correlati con alta intensità del dolore, scarsa QoL fisica ed emozionale ($p<0,001$). In ultimo alti punteggi al CSI correlavano moderatamente con alti livelli di disabilità percepita e catastrofizzazione ($p<0,001$).
Nishigami, 2018	Cross sectional	Sviluppare una breve forma di CSI e valutare le sue proprietà psicometriche.	1) età compresa tra 20 e 80 anni e sottoposti a screening consecutivamente da ortopedici per ricevere le terapie fisiche da una clinica ortopedica, 2) pazienti sia con dolore acuto sia con dolore cronico.	505 partecipanti	CSI-9	Reliability della scala 0.77, l'alfa di Cronbach 0.80, e la CSI-9 è significativamente correlata con CSI-25 ($p<0,001$).
Knezevic, 2017	Cross sectional	Tradurre il CSI in serbo e di valutarne le proprietà psicometriche.	1) pazienti con vari disturbi del dolore cronico della durata di 3 o più mesi, 2) età compresa fra 18-75 anni.	363 partecipanti	CSI-5	Alfa di Cronbach=0.9099, test-retest reliability=0.947

Tabella 1. (continuazione).

Primo autore/Anno di pubblicazione	Tipo di Studio	Obiettivo	Criteri di Inclusione	Caratteristiche demografiche e caratteristiche della patologia dei partecipanti	Scale di Valutazione individuali/Strumenti di Misura	Risultati
Kregel, 2015	Cross sectional	Tradurre il CSI in olandese ed eseguire un'analisi sulle proprietà psicometriche dello strumento al fine di valutarne l'affidabilità.	1) pazienti con diversi disturbi del dolore cronico MSK per almeno 3 mesi.	368 partecipanti	CSI-D	Lo studio mostra un eccellente grado di consistenza interna per i domini 1, 2, 4 (alfa di Cronbach=0.80, 0.78, 0.80), mentre risulta più debole nel dominio 3 (alfa di Cronbach 0.60). La test-retest reliability è eccellente sia nei gruppi di soggetti con dolore cronico (ICC=0.88) sia nel gruppo di soggetti sani (ICC=0.91).
Gerhardt, 2015	Cross sectional	Confrontare i QST in pazienti con non specific low back pain (CLP e CWP), fibromialgia (FMS) e gruppo di controllo.	1) presenza di CBP (non specific chronic low back pain) come principale sintomo del dolore, 2) duraturo >45 giorni negli ultimi 3 mesi e 3) almeno 18 anni età.	207 partecipanti	QST, pain drawings	Un aumentata estensione spaziale dei sintomi è associata con un'alterazione nei QST. Pazienti con CLP presentano alterazioni locali solo al PPT, il è supportato dal fenomeno della sensibilizzazione periferica. Pazienti con CWP e FMS mostrano simili alterazioni per diverse submodalità spaziali.
Voerman, 2000	Cross sectional	Determinare se il rilevamento delle soglie per il tocco leggero PPT (meccanorecettori, fibre A) era elevato e se esiste una differenza tra il segmento che provocano dolore e quelli che non provocano dolore.	1) soggetti con collo e arto superiore con dolore intrattabile senza coinvolgimento nervoso, 2) età 38-56anni, 3) dolore presente da almeno 6 mesi.	39 partecipanti	QST	Aumento sistematico delle soglie di rilevamento (meccanorecettori a bassa soglia), un adattamento in contrasto con, ma non contraddittorio, centrale sensibilizzazione dei neuroni ad alta soglia nel dolore cronico.
Willert, 2019	Cross sectional	Esaminare l'associazione tra estensione del dolore e SC esaminando le caratteristiche cliniche e psicologiche nei pazienti con OA dell'anca.	1) età 40-70 anni, 2) diagnosi primaria di OA d'anca.	30 partecipanti	Pain drawings, QST, Widespread Index, painTECT, PCS	Le aree di dolore maggiormente frequenti ai pain drawings sono i glutei, la colonna lombare, e la coscia anteriormente. Aumentata estensione del dolore è significativamente associata con alti punteggi al painTECT (p<0.05), PCS (p<0.05), WPS (p<0.05). Grande estensione di dolore è associata con riduzione dei PPT (p<0.05).

Tabella 1. (continuazione).

NOS	Selection				Comparability	Result		Total quality score
	Representativeness of the sample	Sample Size	Non respondents	Ascertainment of the exposure (risk factor)		Assessment of the outcome	Statistical test	
Mayer, 2011	1	1	1	1	1	/	1	6/10
Coronado, 2018	1	1	1	1	2	/	1	7/10
Lluch, 2016	1	1	1	2	1	2	1	9/10
Chiarotto, 2018	1	1	1	1	2	/	1	7/10
Tanaka, 2017	1	1	1	1	1	/	1	6/10
Van Wilgen, 2017	1	1	1	2	1	/	1	7/10
Gervais, 2018	1	1	1	2	2	/	1	8/10
Kregel, 2018	1	1	1	2	1	/	1	7/10
Nishigami, 2018	1	1	1	1	1	/	1	6/10
Knezevic, 2017	1	1	1	1	1	2	1	8/10
Kregel, 2015	1	1	1	1	1	/	1	6/10
Gerhardt, 2015	1	1	1	1	2	2	1	9/10
Voerman, 2000	1	/	1	1	1	/	1	5/10
Willett, 2019	1	1	1	1	2	1	1	8/10

Tabella 2. Valutazione della qualità metodologica NOS (Newcastle Ottawa Scale). Studi di ottima qualità 9-10 punti, studi di buona qualità 7-8 punti, studi di discreta qualità 5-6 punti, studi di scarsa qualità 0-4 punti.

DISCUSSIONE

I risultati degli studi inclusi in questa revisione sistematica mostrano una forte evidenza riguardo l'utilizzo del CSI nella pratica clinica come strumento di valutazione e identificazione della SC. Oltre a quelli inclusi, in letteratura sono presenti anche ulteriori studi che indicano l'affidabilità del CSI nel valutare la SC (Caumo et al. [25] versione brasiliana, Cuesta-Vargas et al. [26] versione spagnola, Dibyendunaryan et al. versione indiana [27], Pitance et al. [28] versione francese).

Inoltre, anche la revisione sistematica di Neblett et al. [29] conferma ulteriormente la validità del CSI, dimostrando come i sintomi correlati al CSI riferiti dal paziente possano rispondere positivamente al trattamento interdisciplinare. Il CSI può avere quindi un'importante utilità clinica, sia come strumento di screening sia come misura di outcome del trattamento. Sempre lo stesso autore in uno studio precedente ha misurato l'accuratezza diagnostica del CSI per un punteggio di 40/100 (sensibilità 81 % e specificità 75 %). Da questi risultati si può concludere che il CSI è uno strumento non molto specifico, e che quindi durante la sua somministrazione sia presente un alto rischio di inclusione di falsi positivi. Il CSI quindi non deve essere proposto come misura isolata, ma costituisce un'utile aggiunta durante il processo diagnostico della SC.

Riflettendo in questo senso, Nijs et al. [30] hanno proposto un algoritmo di classificazione dei meccanismi di elaborazione del dolore prevalenti (nocicettivo, neuropatico e da SC) in soggetti con LBP che comprendeva anche l'utilizzo del CSI. Questa revisione ha voluto porre attenzione su quanto sia importante nel corso del processo anamnestico e diagnostico il ragionamento clinico da parte del terapeuta nel distinguere il meccanismo di elaborazione del dolore prevalente.

Negli studi di valutazione del CSI sono presenti però alcune limitazioni. Nelle varie ricerche i pazienti presi in esame spesso differivano per tipologie di dolore (Scerbo et al. [31]) e tempistiche di insorgenza dei sintomi. Inoltre le caratteristiche dei partecipanti devono essere sempre esplicitate in modo chiaro e dettagliato, per permettere al clinico di sapere se lo studio che sta analizzando è rappresentativo della popolazione che lui stesso vuole indagare (citare McAuliffe [32]). Sarà quindi importante nella nostra pratica clinica andare a

ricercare in letteratura l'apposito studio che prende in esame la popolazione di interesse, prima di somministrare ai pazienti il questionario CSI.

Nella nostra revisione è stato incluso lo studio di Nishigami et al. [16], nel quale è stata proposta una forma abbreviata di CSI, nella quale vengono analizzati solamente 9 item (CSI-9). L'obiettivo di questi autori è stato quello di proporre uno strumento valido, rapido e veloce nello "screening to rule out" dei pazienti con SC nel setting clinico, senza volersi sostituire alla CSI-25 che mostra dei parametri statistici più affidabili.

I risultati degli studi inclusi indicano come il CSI mostri associazioni da moderate a forti con questionari self-report per misurazione di intensità del dolore, qualità della vita, distress psicologico, disabilità percepita, diffusione del dolore e atteggiamento catastrofizzante. Quindi, la diagnosi di SC deve essere guidata in una direzione multimodale, non focalizzandosi specificamente sulla disfunzione coinvolta, ma considerando i diversi fattori (stile di vita) che sostengono il processo di SC, come ad esempio le credenze sulla malattia, i fattori di stress, la scarsa qualità del sonno, il decondizionamento fisico, la dieta non salutare (Nijs et al. [33]).

La letteratura recente si sta concentrando nello studiare la relazione della SC in popolazioni affette da osteoartrosi d'anca e di ginocchio, considerando l'importante impatto sociale e il progressivo invecchiamento della popolazione previsto nei prossimi anni.

Lo strumento di valutazione più adatto nell'identificare la presenza di SC in questi soggetti è il pain drawings. Negli studi inclusi nella nostra revisione sistematica il pain drawings ha mostrato significative correlazioni con l'espansa area di dolore percepito, con i QST (in particolare riduzione del PPT in loco e anche in siti più lontani), con il CSI, con i questionari self-report per catastrofizzazione, somatizzazione e sintomi ansiosi-depressivi. Un dato interessante è la presenza di iperalgesia anche in siti più distanti rispetto all'origine del dolore, ciò può essere spiegato dall'alterazione del funzionamento dei meccanismi discendenti di regolazione del dolore nel sistema nervoso centrale. I futuri studi in questo ambito dovranno concentrarsi sull'ulteriore definizione di un quadro di valutazione pragmatico per migliorare l'individuazione precoce e accurata della SC in questa popolazione.

Lo studio della letteratura per l'utilizzo dei QST come strumento di valutazione della SC ha prodotto risultati contrastanti. I QST se utilizzati in associazione con altri strumenti di

misurazione (come CSI e pain drawings) hanno dimostrato una significativa correlazione con il fenomeno di SC. Mentre i QST se utilizzati singolarmente nel valutare la presenza di SC si sono dimostrati o uno strumento di scarsa validità (O'Leary [33]) o un utile strumento predittivo di SC (Clark [34] e Gerhardt [23]). Quindi, visti i differenti risultati presenti in letteratura riguardo questo strumento, nel setting clinico l'utilizzo dei QST è consigliato se associato ad altri strumenti di valutazione della SC e per popolazioni che sono già state oggetto di studio.

Alla luce dei risultati presenti in questa revisione sistematica e in letteratura, quando un clinico si trova ad effettuare una valutazione della SC in un suo paziente dovrebbe in primo luogo condurre un'accurata anamnesi volta ad indagare il meccanismo di elaborazione di dolore prevalente. Come riportato dallo studio di Smart et al. [6] che prende in esame una popolazione con low back pain, gli indicatori clinici che predicono maggiormente la dominanza della SC sono sintomi "disproporzionati, non meccanici, con pattern di provocazione del dolore non prevedibile in risposta a multipli/non specifici fattori aggravanti/fattori allevianti" (odds ratio (OR): 30.69). Successivamente deve essere somministrato il questionario CSI che se accumula un punteggio ≥ 40 conferma la presenza della CS (Nijs et al. [1]).

Nei soggetti con osteoartrosi può essere suggerito l'utilizzo dei pain drawings poiché in letteratura ha mostrato avere una buona efficacia di valutazione in questa popolazione.

CONCLUSIONI

Da questa revisione sistematica emerge quanto segue: 1) Lo strumento che finora ha dimostrato la migliore affidabilità è il CSI. In futuro deve essere approfondita la sua applicazione nello studiare le popolazioni più soggette al fenomeno di SC. Inoltre, visti i valori di accuratezza diagnostica del CSI e la sua associazione significativa con i questionari self-report per fattori di dolore psicosociale, è consigliato in ambito clinico eseguire un buon ragionamento clinico che vada ad indagare il meccanismo di elaborazione di dolore prevalente. 2) In soggetti che presentano osteoartrosi d'anca o ginocchio è indicato l'utilizzo dei pain drawings in associazione al CSI, ai QST ed ai questionari self-report. 3) L'utilizzo dei QST è un tema ancora discusso in letteratura, pertanto sono necessari ulteriori studi per

chiarire l'efficacia di questo strumento. 4) Gli studi futuri, che hanno come obiettivo quello di analizzare gli strumenti da utilizzare nella valutazione della SC, devono definire in modo uniforme i criteri di inclusione (timeline dei sintomi, eziologia, popolazione di interesse, comorbidità), per permettere un chiaro e accurato confronto della letteratura.

KEY POINT

- Il CSI è il miglior strumento in ambito clinico nella valutazione della SC.
- Eseguire un buon ragionamento clinico che vada ad indagare il meccanismo di elaborazione di dolore prevalente
- In soggetti con osteoartrosi in aggiunta alla somministrazione del CSI è consigliato l'utilizzo dei pain drawings.
- L'efficacia dei QST non è ancora condivisa in letteratura.
- Gli studi futuri devono uniformare i criteri di inclusione a seconda del tipo di popolazione da indagare.

BIBLIOGRAFIA

1. Nijs J, Polli A, Willaert W, Malfliet A, Huysmans E, Coppieters I. Central sensitisation: another label or useful diagnosis? *Drug Ther Bull.* 2019; 57(4):60-63. doi:10.1136/dtb.2018.000035
2. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983;306(5944):686–688. doi:10.1038/306686a0
3. Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 10(9), 895–926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012
4. IASP, Taxonomy, <http://www.iasp.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Centralsensitization> (web archive link, 14 October 2018) (accessed 14-10-018).
5. Woolf, CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology.* 2007 Apr;106(4):864-7. doi:10.1097/01.anes.0000264769.87038.55
6. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (\pm leg) pain. *Man Ther.* 2012;17(4):336-344. doi:10.1016/j.math.2012.03.013.
Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back (\pm leg) pain. *Man Ther.* 2012;17(4):345-351. doi:10.1016/j.math.2012.03.003.
Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 3 of 3: Symptoms and signs of nociceptive pain in patients

with low back (\pm leg) pain. *Man Ther.* 2012;17(4):352-357.
doi:10.1016/j.math.2012.03.002.

7. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* 2014;17(5):447-457.
8. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012 Apr;12(4):276-85. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x
9. Starkweather AR, Heineman A, Storey S, Rubia G, Lyon DE, Greenspan J, Dorsey SG. Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: A focus on individuals with low back pain. *Appl Nurs Res.* 2016 Feb;29:237-241. doi:10.1016/j.apnr.2015.03.013
10. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* 2014;17(5):447-457.
11. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012;12(4):276-285. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x
12. Tanaka K, Nishigami T, Mibu A, et al. Validation of the Japanese version of the Central Sensitization Inventory in patients with musculoskeletal disorders. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188719. Published 2017 Dec 7. doi:10.1371/journal.pone.0188719
13. Chiarotto A, Viti C, Sulli A, Cutolo M, Testa M, Piscitelli D. Cross-cultural adaptation and validity of the Italian version of the Central Sensitization Inventory. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;37:20-28. doi:10.1016/j.msksp.2018.06.005

14. Knezevic A, Neblett R, Jeremic-Knezevic M, et al. Cross-Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Serbian Version of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract.* 2018;18(4):463-472. doi:10.1111/papr.12618
15. Kregel J, Vuijk PJ, Descheemaeker F, et al. The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI): Factor Analysis, Discriminative Power, and Test-Retest Reliability. *Clin J Pain.* 2016;32(7):624-630. doi:10.1097/AJP.0000000000000306
16. Nishigami T, Tanaka K, Mibu A, Manfuku M, Yono S, Tanabe A. Development and psychometric properties of short form of central sensitization inventory in participants with musculoskeletal pain: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200152. Published 2018 Jul 5. doi:10.1371/journal.pone.0200152
17. Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;36:61-67. doi:10.1016/j.msksp.2018.04.009
18. van Wilgen CP, Vuijk PJ, Kregel J, et al. Psychological Distress and Widespread Pain Contribute to the Variance of the Central Sensitization Inventory: A Cross-Sectional Study in Patients with Chronic Pain. *Pain Pract.* 2018;18(2):239-246. doi:10.1111/papr.12600
19. Kregel J, Schumacher C, Dolphens M, et al. Convergent Validity of the Dutch Central Sensitization Inventory: Associations with Psychophysical Pain Measures, Quality of Life, Disability, and Pain Cognitions in Patients with Chronic Spinal Pain. *Pain Pract.* 2018;18(6):777-787. doi:10.1111/papr.12672
20. Lluch Girbés E, Dueñas L, Barbero M, et al. Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Phys Ther.* 2016;96(8):1196-1207. doi:10.2522/ptj.20150492

21. Willett MJ, Siebertz M, Petzke F, et al. The Extent of Pain Is Associated With Signs of Central Sensitization in Patients With Hip Osteoarthritis. *Pain Pract.* 2020;20(3):277-288. doi:10.1111/papr.12851
22. Gervais-Hupé J, Pollice J, Sadi J, Carlesso LC. Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):3125-3132. doi:10.1007/s10067-018-4279-8
23. Gerhardt A, Eich W, Janke S, Leisner S, Treede RD, Tesarz J. Chronic Widespread Back Pain is Distinct From Chronic Local Back Pain: Evidence From Quantitative Sensory Testing, Pain Drawings, and Psychometrics. *Clin J Pain.* 2016;32(7):568-579. doi:10.1097/AJP.0000000000000300
24. Voerman VF, van Egmond J, Crul BJ. Elevated detection thresholds for mechanical stimuli in chronic pain patients: support for a central mechanism. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(4):430-435. doi:10.1053/mr.2000.3777
25. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, et al. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res.* 2017;10:2109-2122. Published 2017 Sep 1. doi:10.2147/JPR.S131479
26. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus.* 2016;5(1):1837. Published 2016 Oct 21. doi:10.1186/s40064-016-3515-4
27. Bid, Dibyendunarayan & Neela, Soni & Rathod, Priyanshu & Ramalingam, Thangamani. (2016). Content Validity and Test-Retest Reliability of the Gujarati Version of the Central Sensitization Inventory. *NJIRM.* 7. 18-24.

28. Pitance, Laurent & Elise, Piraux & Lannoy, B. & Meeus, Mira & Berquin, A. & Eeckhout, Coralie & Dethier, V. & Robertson, J. & Roussel, Nathalie. (2016). Cross cultural adaptation, reliability and validity of the French version of the central sensitization inventory. *Manual Therapy*. 25. e83-e84. 10.1016/j.math.2016.05.139.
29. Neblett R, Hartzell MM, Williams M, Bevers KR, Mayer TG, Gatchel RJ. Use of the Central Sensitization Inventory (CSI) as a treatment outcome measure for patients with chronic spinal pain disorder in a functional restoration program. *Spine J*. 2017;17(12):1819-1829. doi:10.1016/j.spinee.2017.06.008
30. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333-E346.
31. Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C. Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2018;18(4):544-554. doi:10.1111/papr.12636
32. Mc Auliffe S, Whiteley R, Malliaras P, O'Sullivan K. Central sensitisation in different tendinopathies: are we comparing apples and oranges?. *Br J Sports Med*. 2019;53(3):142-143. doi:10.1136/bjsports-2017-098863
33. O'Leary H, Smart KM, Moloney NA, Doody CM. Nervous System Sensitization as a Predictor of Outcome in the Treatment of Peripheral Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2017;17(2):249-266. doi:10.1111/papr.12484
34. Clark J, Nijs J, Yeowell G, Goodwin PC. What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. *Pain Physician*. 2017;20(6):487-500.