



Università Politecnica delle Marche

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

IGIENE DENTALE

Tesi di Laurea:

Le manifestazioni a livello del cavo orale nei pazienti affetti da miositi

Relatrice:

Chiar.ma Prof.ssa **Maria Giovanna Danieli**

Candidata:

Camilla Mori

Anno Accademico 2021/2022

INTRODUZIONE

Lo scopo di questo studio è stato analizzare le manifestazioni orali in pazienti affetti da miosite.

Lo studio è stato attuato presso l'Ospedale di Torrette, all'interno della clinica di Medicina Interna.

Per effettuare la valutazione è stato distribuito ai pazienti un questionario, riguardante le manifestazioni orali legate alle miositi, in base alla presenza di afte o altri tipi di manifestazioni orali. Inoltre, nel questionario sono stati registrati i disturbi del sonno e dell'alimentazione, la secchezza orale, l'infiammazione delle gengive e l'insorgenza delle carie.

A seguito della compilazione dei questionari, è stato possibile vedere come la difficoltà a masticare e l'insonnia siano correlati alla presenza di miositi, mentre un evento verificato quasi costantemente in ogni paziente è la comparsa di afte. I questionari ci mostrano che i pazienti affetti da miosite non riscontrano determinanti problemi masticatori, ma ci fanno notare che molti pazienti hanno difficoltà a dormire, a mangiare e a parlare per via della secchezza orale. In questo caso, è stato consigliato ai pazienti di sorseggiare liquidi durante tutto il corso della giornata o, in alternativa, masticare chewing-gum per far sì che il cavo orale rimanga sempre umido. Mentre, il 70% dei pazienti con miosite ha segnalato la presenza di afte, in particolar modo all'insorgere della malattia.

Infine, dopo aver analizzato ogni singolo caso e valutato le risposte, viene affermato che la qualità di vita del paziente con miosite varia sulla base della specifica situazione clinica. Ogni paziente è una storia a sé stante, frutto di diversi fattori ed eventi che non si possono standardizzare in modo certo.

Si avvalorà l'importanza di una corretta igiene orale quotidiana per tenere sotto controllo la comparsa di afte e l'infiammazione delle mucose, ma soprattutto per garantire una qualità di vita migliore al paziente.

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
1. LE MIOSITI.....	2
1.1. GENERALITÀ.....	2
1.2. CLASSIFICAZIONE.....	2
1.3. SINTOMATOLOGIA E QUADRO CLINICO.....	3
1.4. EPIDEMIOLOGIA.....	10
1.5. EZIOPATOGENESI.....	11
1.6. DIAGNOSI.....	14
1.7. TERAPIA.....	15
2. LE MANIFESTAZIONI ORALI NEL PAZIENTE AFFETTO DA MIOSITE.....	17
2.1. AFTE ORALI.....	17
2.2. EROSIONE DENTALE.....	20
2.3. CARIE DENTALE.....	22
3. STUDIO CLINICO.....	25
3.1. SCOPO DELLO STUDIO.....	25
3.2. MATERIALI.....	25
3.3. RISULTATI.....	26
3.4. CONCLUSIONI.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	33

1. LE MIOSITI

1.1. GENERALITÀ

Le miositi o miopatie infiammatorie idiopatiche sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da un'inflammatione del tessuto muscolare striato. Sono malattie autoimmuni croniche, la cui caratteristica principale è la debolezza e il dolore a livello dei muscoli interessati che vengono danneggiati. In altri termini, il sistema immunitario, per cause non ancora definite, non riconosce il tessuto muscolare striato e lo attacca. Le miopatie infiammatorie idiopatiche fanno parte delle connettiviti e comprendono anche la dermatomiosite (DM), la polimiosite (PM) e le miositi da corpi inclusi (IBM).

Queste manifestazioni sono affiancate da un'elevazione degli enzimi sarcoplasmici nel siero come: creatinichinasi, transaminasi e lattato deidrogenasi. Questa elevazione è fondamentale sia per la diagnosi che per seguire l'attività clinica e valutare la risposta al trattamento.

1.2. CLASSIFICAZIONE

Le miopatie infiammatorie idiopatiche fanno parte delle connettiviti e si classificano in quattro gruppi basandosi su manifestazione clinica:

- **Polimiosite**
- **Dermatomiosite**
- **Miopatie immuno-mediate necrotizzanti**
- **Miosite da corpi inclusi**

Polimiosite e dermatomiosite: queste due forme di miosite hanno caratteristiche cliniche simili tra di loro. La dermatomiosite può essere distinta dalla polimiosite

per la presenza di caratteristici segni cutanei e una differente istopatologia muscolare.

La dermatomiosite e la polimiosite possono manifestarsi come malattie muscolari pure o come parte della sindrome da antisintetasi che possono essere associati ad interstiziopatia polmonare, artrite, febbre, ipercheratosi e sindrome di Raynaud.

Miopatie necrotizzanti immuno-mediate: comprendono la miosite legata agli anticorpi del segnale di riconoscimento delle particelle e la miosite indotta da statine, di solito hanno un esordio aggressivo, elevati livelli di creatinichinasi e non coinvolgono gli organi extramuscolari.

La miosite da corpi inclusi: è una forma di miosite che provoca debolezza dei muscoli prossimali delle gambe, ma coinvolge anche i muscoli distali (es. muscoli della mano e del piede) con atrofia muscolare. Nel 60% dei casi è presente disfagia per compromissione della muscolatura della deglutizione. Si sviluppa in età più avanzata ed ha una progressione più lenta rispetto alle altre forme di miositi e generalmente non risponde alla terapia immunosoppressiva.

1.3. SINTOMATOLOGIA E QUADRO CLINICO

I sintomi della miosite sono simili a tutte le età, ma sembra che l'infiammazione muscolare spesso si manifesti in modo più acuto nei bambini che negli adulti.

I sintomi, che possono verificarsi durante o subito dopo un'infezione, includono debolezza muscolare (soprattutto nelle braccia, nelle anche e nelle cosce), dolore articolare, difficoltà nella deglutizione, febbre, affaticamento e perdita di peso. Possono anche comparire poliartralgie, sindrome di Raynaud, disfagia, sintomi polmonari (es. tosse, dispnea).

Questa patologia può inoltre associarsi ad altre malattie autoimmuni come la sindrome di Sjogren, il Lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, la sclerodermia e i tumori.

Le manifestazioni, quindi, vengono classificate in:

Manifestazioni muscolari: il sintomo principale è la debolezza muscolare, detta anche ipostenia muscolare, che interessa la muscolatura prossimale degli arti e dei cingoli scapolare e pelvico. L'esordio della malattia inizia solitamente quando i pazienti avvertono di provare fatica ad eseguire semplici movimenti quotidiani come salire le scale, alzarsi da una sedia, camminare o sollevare le braccia e le gambe. La debolezza muscolare progredisce con il passare del tempo.

La progressione solitamente è molto lenta: nella polimiosite e nella dermatomiosite avviene in qualche settimana/mese, mentre nella miosite da corpi inclusi avviene in qualche anno. Possono essere interessati anche i muscoli del collo e respiratori, i muscoli della masticazione, deglutizione e fonazione.

I segni clinici più rilevanti sono rappresentati da una riduzione della forza muscolare, dalla dolorabilità alla palpazione dei muscoli o dalle contratture che solitamente si verificano nelle fasi avanzate della malattia.

Manifestazioni cutanee: si verificano con maggiore frequenza nella dermatomiosite. Un segno specifico è il **rash eliotropo**, consiste in una colorazione violacea delle palpebre superiori accompagnata ad un edema.



Figura 1 - Rash eliotropo.

Un altro segno caratteristico sono anche le **papule di Gottorn**, possono essere eritematose o violacee e presenti sopra alle sporgenze ossee nei pazienti con

dermatomiosite. I siti più frequenti sono rappresentati dalla superficie delle articolazioni delle dita delle mani, delle ginocchia, dei gomiti e delle caviglie.

L'eritema compare anche al volto e al collo, a volte è desquamante ed in alcuni casi può assomigliare a quello del Lupus Eritematoso Sistemico.



Figura 2 - Papule di Gottron a livello degli arti.



Figura 3 - Papule di Gottron a livello facciale.

Una manifestazione cutanea, presente nel 35% dei casi, è il **fenomeno di Raynaud** che consiste in un'alterazione della circolazione del sangue, a livello delle estremità dell'organismo, più frequentemente mani e piedi, rendendole fredde e di colore biancastro dopo l'esposizione al freddo.

Il fenomeno di Raynaud è dovuta ad un'esagerata risposta alfa2-adrenergica che scatena il vasospasmo. Si suddivide in due forme: una forma primitiva ed una secondaria.

La **forma primitiva** è molto più frequente rispetto alla forma secondaria; per circa un 80% si presenta in assenza di sintomi o segni di altre malattie. Nel restante 20% dei pazienti con questa sindrome, è presente una malattia sottostante già al momento dell'esordio della patologia.

La **forma secondaria** si associa ad altre malattie o situazioni cliniche, in particolar modo alle malattie del tessuto connettivo. Questa forma di malattia può progredire verso una gangrena dei polpastrelli della mano e delle estremità delle dita.



Figura 5 - Fenomeno di Raynaud con pallore.



Figura 4 - Fenomeno di Raynaud con gangrena alle dita.

Manifestazioni articolari: questo tipo di manifestazione coinvolge un interessamento articolare come le artralgie e le poliartriti. Sono presenti in circa il 25% dei pazienti e sono maggiormente frequent nelle forme sovrapposte ad altre connettiviti e nella sindrome antisintetasi.

Le sedi più frequentemente coinvolte sono mani, polsi, caviglie, ginocchia e gomiti. Solitamente l'impegno articolare si sviluppa nelle fasi precoci della malattia e risponde comunque bene alla terapia per la malattia muscolare sottostante presente. Nel corso della sindrome antisintetasi l'artrite può aumentare di gravità diventando cronica.



Figura 6 – Poliartrite.

Manifestazioni polmonari: questo tipo di manifestazioni variano in base al tipo e alla gravità, in alcuni casi possono essere la manifestazione più imponente della malattia. Il quadro più frequente delle manifestazioni polmonari è quello dell'**interstiziopatia polmonare**, cioè un ispessimento del tessuto polmonare presente tra un alveolo e l'altro in modo da rendere difficile gli scambi gassosi,

associato ad un coinvolgimento dell'esofago ed alla presenza degli anticorpi anti-sintetasi.



Figura 7 – Radiografia del torace con interstiziopatia polmonare.

I sintomi principali sono la dispnea, la tosse e il dolore toracico. Le prove di funzionalità respiratoria rilevano una ridotta capacità di diffusione polmonare della CO₂ con conseguente insufficienza respiratoria. Un ulteriore sintomo è la polmonite, determinata dalla incoordinazione dei muscoli della deglutizione come il muscolo costrittore superiore e il muscolo costrittore inferiore della faringe.

Dal punto di vista radiologico si presentano lesioni variabili, a partire da un lieve ispessimento dell'interstizio polmonare fino ad arrivare a lesioni particolarmente gravi con aspetti "a nido d'ape" che rappresentano le forme croniche più compromettenti.

Manifestazioni orali: alcuni pazienti affetti da miosite, ancor prima dell'esordio della malattia, presentano afte a livello del cavo orale, avvertono una sensazione di secchezza delle mucose e hanno difficoltà a dormire per via di questa secchezza. Durante l'arco della giornata, i pazienti con questi disturbi, sono costretti a sorseggiare liquidi frequentemente durante l'arco della giornata per mantenere umida la cavità orale. Un altro metodo utilizzato è l'utilizzo di chewing-gum che provoca sollievo in quanto, masticandolo, contribuisce alla produzione di saliva.

Altri segni presenti durante la malattia sono una maggiore sensibilità all'assunzione di bevande, in particolar modo quelle fredde, un ingiallimento degli incisivi ed un'elevata predisposizione alla carie dentale.

Un ulteriore disagio che si verifica è la disfagia. Il primo passaggio che il cibo deve affrontare per entrare nel nostro organismo è la deglutizione, attuata da molti movimenti che devono svolgersi in modo ben preciso e coordinato. Quando ciò non avviene si è in presenza di disfagia.

La deglutizione è un'azione complessa che interessa diversi gruppi muscolari (della lingua, della bocca, della faringe e dell'esofago) e diverse articolazioni in modo coordinato così da portare i cibi e le bevande dalla bocca allo stomaco. Questo meccanismo avviene per metà sotto il controllo della volontà mentre per l'altra metà in modo automatico.

La disfagia è l'espressione del malfunzionamento di tale meccanismo, che si associa a molte patologie diverse tra loro. Il suo esordio è spesso ingannevole, con sintomi che vengono attribuiti ad altre cause e la diagnosi viene fatta solo quando la patologia si trova in stadio già avanzato e causa gravi complicanze quali la disidratazione o le polmoniti spesso ripetute. Questa forma di polmonite viene definita "ab ingestis" cioè causata da aspirazione di cibi e bevande oppure da secrezioni provenienti dalle vie aeree superiori (naso e bocca).

La tosse cronica, cioè tosse che dura più di otto settimane, se si presenta subito dopo l'assunzione di cibi o bevande, è di solito il primo segnale di malfunzionamento del meccanismo della deglutizione. Si accompagna a questo sintomo la perdita di peso.

Più facilmente la disfagia viene sospettata quando il paziente (o chi si occupa di lui) riferisce senso di soffocamento all'assunzione di cibi o bevande. Anche in questo caso, però, la diagnosi può venire ritardata dal fatto che il sintomo non si presenta sempre ma, almeno nelle fasi iniziali, solo con alcuni cibi o solo in alcune circostanze. Talvolta il paziente riferisce anche la sensazione di avere un grumo fermo in gola oppure che il cibo si blocca e procede solo con l'aiuto di un sorso d'acqua. In queste condizioni la deglutizione può diventare dolorosa.

Le cause più frequenti di disfagia sono:

- **Miastenia:** è una patologia cronica autoimmune con livelli variabili di debolezza dei muscoli. Solitamente i muscoli colpiti sono quelli che controllano i movimenti delle labbra e della lingua; i sintomi possono peggiorare durante le fasi di attività della malattia per poi regredire.
- **Sclerosi multipla:** il sistema immunitario del corpo danneggia le guaine mieliniche dei nervi del sistema nervoso centrale. La disfagia si presenta inizialmente come difficoltà di coordinare i movimenti della deglutizione e con un suo ritardo nel verificarsi. Questa malattia ha un decorso imprevedibile sia per quanto riguarda il tempo che i distretti coinvolti.
- **Sindrome di Guillain-Barrè:** il sistema immunitario colpisce la mieline dei nervi periferici del corpo. I muscoli della deglutizione sono interessati solo nei casi più gravi della malattia ma il problema si risolve con la risoluzione delle lesioni create.
- **Morbo di Parkinson:** è una patologia degenerativa che interessa il sistema motorio con esordio graduale e con una lenta progressione fino a livelli di disabilità severa. Sono compromessi anche i muscoli della deglutizione con conseguente rallentamento nella progressione dei movimenti della lingua e della faringe.
- **Corea di Huntington:** è una patologia ereditaria autosomica dominante (se il gene determinante la malattia viene trasmesso ad un figlio questo svilupperà certamente la malattia). Questa patologia causa la perdita di neuroni nelle aree cerebrali responsabili delle emozioni, dell'intelletto e dei movimenti.

Dal punto di vista motorio il paziente perde la capacità di coordinare i movimenti, a livello del cavo orale, come conseguenza di questa capacità, sorge il problema della disfagia in quanto il paziente fa difficoltà a deglutire.

1.4. EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza e la prevalenza delle miositi sull'intera popolazione non sono ancora conosciute con esattezza. Gli studi più attendibili indicano un'incidenza compresa tra 1 e 12 nuovi casi per milione di abitanti per anno, che corrisponde ad un decimo dell'artrite reumatoide, metà della sclerodermia ed un terzo del lupus eritematoso sistemico.

La malattia generalmente predilige il sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi di circa 2:1; se consideriamo però anche i sottogruppi, si possono verificare notevoli differenze: il rapporto è 1:3 nella miosite da corpi inclusi, 1:1 nella polimiosite e dermatomiosite giovanile e 1:2 in quelle associate a neoplasia.

La polimiosite è più frequente nella popolazione di colore e interessa varie fasce di età. Esistono però varie differenze tra polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi; infatti la polimiosite colpisce in maggior modo individui maggiorenni, la miosite da corpi inclusi soggetti con più di 50 anni e la dermatomiosite colpisce a tutte le età.

Gli studi epidemiologici sono numerosi, i più noti sono riportati nella tabella 1 sottostante, dai quali si può evidenziare un'incidenza di neoplasie tra i pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche che varia tra il 7% ed il 30%.

<i>Studio</i>	<i>PM</i>	<i>DM</i>	<i>Neoplasie presenti nelle PM</i>	<i>Neoplasie presenti nelle DM</i>
<i>Manchul et al. 1985</i>	40	31	7 (17.5%)	9 (29%)
<i>Lakhanpal et al. 1986</i>	65	50	18 (28%)	11 (22%)
<i>Lyon et al. 1989</i>	64	40	4 (6.25%)	1 (2.5%)

<i>Sigurgeirsson et al. 1992</i>	396	392	58 (14.7%)	94 (24%)
<i>Airio et al. 1995</i>	175	71	26 (14.9%)	63 (88.7%)
<i>Chow et al. 1995</i>	336	203	26 (7.75%)	26 (13%)
<i>Stockton et al. 2001</i>	419	286	71 (17%)	77 (27%)
<i>Buchbinder et al. 2002</i>	321	85	58 (18%)	36 (42%)
<i>Chen et al. 2010</i>	643	1012	33 (4.4%)	95 (9.4%)
<i>Prohic et al. 2009</i>	-	32	-	8 (25%)
<i>Chen et al. 2001</i>	14	91	2 (14%)	16 (18%)
<i>Ponyi et al. 2005</i>	-	84	-	16 (19%)

Tabella 1 - Incidenza di neoplasia tra le PM e le DM.

1.5. EZIOPATOGENESI

Le cause della miosite non sono del tutto conosciute. L'ipotesi che si aggiudica più consensi è quella che prevede in un soggetto già predisposto geneticamente, portatore degli antigeni HLA DR3 e DRw52, l'intervento di un fattore esterno che sia in grado di originare una reazione immunitaria di tipo umorale e/o cellulomediata con conseguente danno muscolare.

Per l'eziologia, le ricerche hanno valutato alcuni gli agenti infettivi, che sono stati documentati solo in alcuni casi. L'attenzione è stata particolarmente rivolta ai virus come Cocsackie, gli echovirus, i virus dell'influenza (A e B), dell'epatite B, dell'Herpes, della rosolia ed il virus di Epstein-Barr.

In particolare, per quanto riguarda i coxsackie-virus è stato proposto un meccanismo di mimetismo molecolare: sussiste infatti un'omologia strutturale fra l'istidil-transfer RNA sintetasi, bersaglio degli autoanticorpi anti-Jo-1, e l'RNA genomico del picornavirus.

Tra gli ipotetici fattori scatenanti vanno presi in considerazione anche i retrovirus come l'HIV, dal momento che i pazienti affetti da AIDS possono presentare miopatie infiammatorie indistinguibili dalla polimiosite.

Un altro elemento preso in esame è il *Toxoplasma gondii* in quanto questo protozoo è in grado di provocare una miosite e nella poli/dermamiosite si può osservare l'aumento degli anticorpi anti-toxoplasma.

Osservazioni su animali hanno mostrato come una MII possa essere la manifestazione di un'infezione con virus HIV e HTLV-1. Rilievi istologici in pazienti con MII, positivi ad un'infezione retrovirale, sono identici a quelli di pazienti affetti da miosite senza evidenza di infezione con tali virus. Gli antigeni retrovirali sono stati, però, ritrovati solo nei macrofagi endomisiali e non all'interno delle fibre muscolari stesse; questo ci fa capire che non si verificano né un'infezione persistente né una replicazione virale all'interno del muscolo.

Sono segnalati in letteratura anche degli agenti eziologici di natura non infettiva; tra questi troviamo l'esposizione a polveri di silice, l'innesto di protesi chirurgiche di silicone e alcuni farmaci come la D-penicillamina, L-triptofano e gli ipocolesterolemizzanti.

Assumono un considerevole interesse i fattori genetici per via della presenza di casi di familiarità e di associazione con alcuni loci del sistema maggiore di istocompatibilità come l'allele DRB1-0301 per la PM e la malattia da corpi inclusi e l'allele HLA DQA1-0501 per la DM.

L'intervento del sistema immunitario è una delle tesi che ha trovato maggiori dimostrazioni. Il 20% dei pazienti con miopatia infiammatoria presenta vari autoanticorpi, diretti contro antigeni nucleari e citoplasmatici. Sarebbe presumibile, quindi, un intervento da parte dell'immunità umorale, considerato che molti di tali

anticorpi sono rivolti contro enzimi fondamentali per la vita e le funzioni cellulari. Indubbio è anche il coinvolgimento dell'immunità cellulomediata, in quanto è spesso frequente la presenza di infiltrato infiammatorio nel muscolo patologico. Nella DM il danno è mediato dall'immunità umorale. Il processo sembra essere diretto verso antigeni microvascolari ed è mediato dal complemento, con il complesso di attacco alle membrane (MAC), formato dalle frazioni C5b-9 del complemento. Il danno è principalmente vascolare, con necrosi delle cellule endoteliali, ischemia, distruzione delle fibre muscolari e infiammazione; sono presenti anche dilatazioni compensatorie dei capillari rimanenti. Possono essere coinvolti vasi più grandi e in tal caso si configurano veri e propri infarti muscolari. Il punto chiave per l'induzione delle molecole di adesione alle cellule vascolari (VCAM1), e per il rilascio delle citochine proinfiammatorie, potrebbe essere l'attivazione del complemento. Queste favoriscono la formazione di infiltrati perivascolari, caratterizzati da linfociti B, con predominanza delle cellule CD4+ rispetto ai CD8+ e macrofagi.

Nella PM e la malattia da corpi inclusi non ci sono chiari segni di microangiopatia ma è esplicita una citotossicità diretta contro antigeni, mediata da linfociti CD8+. Queste ultime aggrediscono, insieme ai macrofagi, le fibre muscolari sane che esprimono in maniera aberrante molecole MHC di classe I. Tale espressione è probabilmente indotta da citochine secrete dalle cellule T attivate e dai macrofagi (TGF beta, IL1 ed IL2). I linfociti CD8+ esprimono perforina e granzima dirette contro la membrana delle cellule muscolari causandone la morte. Diversa sembra essere la patogenesi della miosite da corpi inclusi. Essa presenta varie peculiarità: raro riscontro di autoanticorpi e di infiltrato cellulare, deposito di vacuoli di β -amiloide o di proteine amiloide correlate come la proteina precursore dell'amiloide (APP), chimotripsina e apolipoproteina E. Tutto ciò sembrerebbe suggerire una causa miodegenerativa piuttosto che autoimmune.

1.6. DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulla presenza di manifestazioni cliniche e sulle anomalie nei test muscolari, che possono comprendere test della creatinichinasi, risonanza magnetica, elettromiografia e biopsia muscolare.

I test di laboratorio utilizzati per effettuare una diagnosi ed un corretto monitoraggio delle miositi, possono essere divisi in 3 categorie:

1. Test per il controllo dello stato generale di salute del paziente e delle sue condizioni cliniche;
2. Misurazione della concentrazione degli enzimi e di sostanze derivate dal muscolo (CK, miosina). La valutazione dei livelli di CK è un metodo molto utilizzato per valutare l'attività della malattia; inoltre anticipa di qualche settimana la sintomatologia clinica: i livelli di CP si riducono da 3 a 8 settimane prima del miglioramento della forza muscolare e si elevano 5-6 settimane prima di una riattivazione della malattia.
3. Test immunologici: vi sono anticorpi specifici per la miosite: anticorpi anti-sintetasi, tra questi il più importante è l'anti Jo-1, è il più comune anticorpo associato a questa malattia, in quanto viene riscontrato in circa il 20-30 % dei pazienti con PM e nel 2-10% di quelli con DM. Anti SRP, presenti nel 4-5 % dei pazienti soprattutto in corso di PM sono correlati a malattia severa, con esordio acuto, e frequente coinvolgimento cardiaco, scarsa risposta alla terapia e frequenti recidive con la diminuzione della posologia, ciò che determina una prognosi estremamente severa. Infatti la sopravvivenza a 5 anni, riportata in alcune casistiche, è intorno al 25 %. Gli anti Mi2, sono segnalati nel 4-5 % e si associano tipicamente alla DM sia giovanile, che nell'adulto. Le manifestazioni cutanee risultano spesso il quadro dominante e l'aspetto più difficile da trattare. Tuttavia i pazienti con questi anticorpi rispondono bene alla terapia ed hanno una prognosi favorevole.

Biopsia muscolare

Ai fini diagnostici si dimostra molto utile ed è l'unica indagine che permette di porre diagnosi di miosite da corpi inclusi.

Il quadro istopatologico muscolare della DM è differente da quello della PM: nella prima l'infiltrato infiammatorio è costituito prevalentemente da linfociti B, anziché linfociti T, e si localizza soprattutto attorno ai vasi, piuttosto che all'interno dei fascicoli stessi. Queste caratteristiche portano a pensare che la degenerazione delle fibre muscolari, nella DM, sia secondaria al danno microvascolare, mentre nella PM il fulcro è originariamente muscolare.

Nella miosite da corpi inclusi il quadro è molto simile a quello della PM ma rispetto a quest'ultima, in più, presenta le inclusioni granulari eosinofile nei nuclei e nel citoplasma delle cellule muscolari.

In sostanza la diagnosi specifica del tipo di miosite si basa sul tipo di istologia rilevato nella biopsia muscolare.

Risonanza magnetica

Lo studio tramite la risonanza magnetica del muscolo è fondamentale per valutare l'estensione dell'interessamento muscolare, l'attività di malattia e il danno provocato. È possibile esaltare sia uno stato di edema del muscolo, sia l'atrofia muscolare e l'infiltrazione adiposa del muscolo come misura del danno muscolare.

1.7. TERAPIA

L'approccio terapeutico iniziale è spesso complesso in quanto è determinante sia per lo sviluppo che per la prognosi della malattia.

Il trattamento di prima scelta è rappresentato dai **cortisonici**, conosciuti anche come farmaci corticosteroidi. Sono farmaci di sintesi aventi struttura chimica analoga a quella degli ormoni corticosteroidi prodotti dalle ghiandole surrenali. Sono

utilizzati nella terapia per le loro proprietà antinfiammatorie ed immunosoppressive.

La dose da somministrare varia in funzione della gravità della malattia e del rischio di tossicità per il paziente. La terapia più consolidata prevede la somministrazione giornaliera, per via orale, di dosi elevate per almeno 1-3 mesi (0.5-1 mg/kg/die di Prednisone). Nel caso di forme più lievi di malattia, si può iniziare con dosi inferiori a 0.5 mg/kg/die.

Ogni mese viene fatta una rivalutazione della posologia e si tende a ridurla del 20-25% fino ad arrivare ad una dose di mantenimento che prevede 5-10 mg/die.

In caso di peggioramento non si deve tornare alla dose iniziale, ma è consigliabile aumentare fino al dosaggio minimo che permette il controllo della malattia. Nei casi severi o con gravi manifestazioni extramuscolari, come l'impegno polmonare o cardiaco, in cui è necessario un più rapido controllo della malattia, vengono utilizzati steroidi endovena ad alte dosi.

A causa della frequente mancata risposta anche a dosi elevate, o per la comparsa di effetti collaterali della terapia steroidea, o per l'impossibilità di ridurre la dose di steroide a causa di riaccensioni della malattia, viene aggiunto un farmaco immunosoppressore, spesso già al momento della diagnosi.

Il **methotrexate** (10-15 mg/kg/settimana per os o i.m.) o l'**azatioprina** (1.5-2 mg/kg/die), da soli o tra loro in combinazione, sono le opzioni terapeutiche più utilizzate, mentre la **ciclosporina** (3-5 mg/kg/die) è efficiente non solo per il trattamento della miosite, ma anche nella cura dell'interstiziopatia polmonare.

Nei casi di DM, nelle forme giovanili e in pazienti con immunodeficienza, può risultare efficace la terapia attuata con le **immunoglobuline e.v.** ad alte dosi (IVIg), anche se l'efficacia sembra essere di durata relativamente breve e tende a ridursi nel tempo. Pertanto l'utilizzo viene raccomandato solo in situazioni acute, in attesa che altre terapie facciano effetto.

2. LE MANIFESTAZIONI ORALI NEL PAZIENTE AFFETTO DA MIOSITE

Il processo atrofico della miosite a livello del cavo orale si manifesta in vari siti. I segni clinici principali che insorgono nelle mucose sono rappresentati in particolar modo da afte e stomatiti, che compaiono solitamente nella lingua o nelle guance. In aggiunta, c'è un maggiore interessamento a livello muscolare che causa un'inibizione dei muscoli masticatori, provocando disagio durante la masticazione e la deglutizione, in quanto questi ultimi sono meno funzionali in pazienti affetti da miosite.

Un'altra caratteristica che coinvolge il cavo orale in pazienti affetti da miosite è il reflusso gastroesofageo, presente principalmente in pazienti affetti da disfagia. Quest'ultima comporta gravi erosioni dentali e insorgenza di carie.

2.1. AFTE ORALI

Che cosa sono?

Le afte orali sono piccole lesioni che si formano all'interno della bocca, sui tessuti molli della mucosa orale o nelle gengive. A livello clinico compaiono come piccole abrasioni di pochi millimetri, rotondeggianti di colore biancastro, dato dalla presenza di una specifica proteina chiamata fibrina, e circondate da un alone rosso.

Possono essere molto dolorose al punto tale da impedire al paziente di deglutire, masticare e persino parlare in modo fluente, ma normalmente guariscono nel giro di poche settimane.

In alcuni soggetti tendono a comparire con una certa frequenza creando notevole disagio, in questo caso non parliamo più di afte ma più correttamente di stomatite aftosa recidivante.

Come si classificano?

La stomatite aftosa ricorrente si può suddividere, in base alla sua manifestazione clinica, in tre forme:

- 1. Afte minori:** sono le più frequenti e insorgono principalmente nella zona inferiore del labbro (*figura 8*). Presentano un diametro inferiore ad 1 cm e sono frequenti anche nei pazienti più giovani.
- 2. Afte maggiori:** hanno un diametro superiore ad 1 mm, compaiono maggiormente sulle labbra e nel palato molle (*figura 9*). Richiedono un tempo di guarigione maggiore rispetto alle afte minori (fino ad un mese).
- 3. Afte erpetiformi:** è la forma più severa, si contraddistingue dalle precedenti forme di afte in quanto è caratterizzata da numerosi gruppi di piccole ulcerazioni. Allo stesso tempo però è la meno diffusa visto che si presenta in solo il 5% dei pazienti. Le zone coinvolte sono il palato duro, il bordo delle labbra e il dorso della lingua (*figura 10*).



Figura 10 - Afte minori.



Figura 9 - Afte maggiori.



Figura 8 - Afte erpetiformi.

Quali sono le cause?

L'esordio e il meccanismo che porta alla comparsa di afte non è del tutto noto. L'ipotesi più assegnata è che le afte si formino in simultaneità con episodi di stress psicofisico.

I fattori scatenanti più validi sono:

- Il contatto con oggetti sporchi e con animali domestici;
- Traumi all'interno della bocca, come mordersi la guancia, consumare cibi acidi o piccanti e un utilizzo troppo energico dello spazzolino;
- Mestruazioni e squilibri ormonali;
- La presenza di malattie autoimmuni (miosite) e l'assunzione di farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi).

Quali sono i sintomi?

La presenza di afte comporta:

- Dolore, che si acutizza nella fase di masticazione o deglutizione;
- Bruciore;
- Arrossamento;
- Febbre;
- Gonfiore dei linfonodi sotto la mandibola.

Come prevenirle?

La prevenzione delle afte si consegue con un'igiene orale accurata e costante, accompagnata da un dentifricio e uno spazzolino adeguati.

È opportuno evitare cibi caldi, acidi o piccanti, tra i quali ananas, noci, patatine e spezie di vario genere; è invece fondamentale mangiare molta frutta e verdura e bere molta acqua durante la giornata.

2.2. EROSIONE DENTALE

Che cosa è?

Per erosione dentale si intende la perdita progressiva ed irreversibile del tessuto duro del dente: lo smalto. Quest'ultimo rappresenta lo strato più esterno del dente, composto da sali minerali di calcio, ed ha la funzione di proteggere la dentina che sta al di sotto di esso e si presenta più morbida e sensibile.

Quando la dentina viene esposta e subisce contatti con gli agenti esterni, diventa più suscettibile alla carie e ad altre problematiche dentali come l'ipersensibilità ai cibi acidi, caldi o freddi. La conseguenza di ciò è che i denti diventano meno resistenti agli agenti esterni e quindi più soggetti all'attacco di placca, insorgenza di carie e persino alla loro caduta.

Quali sono le cause?

L'erosione dentale è un processo che consiste nella perdita di sostanza dura del dente: lo smalto, in conseguenza all'esposizione, frequente e prolungata, ad agenti acidi. Lo smalto svolge la funzione di protezione nei confronti della dentina, una sostanza situata al di sotto di esso con consistenza più morbida e sensibile. Quando la dentina viene esposta e subisce contatti con agenti esterni, infatti, diventa più incline alle carie ed altre problematiche dentali, quali l'ipersensibilità ai cambiamenti termici, ai cibi acidi e alle bevande zuccherate.

Tra i comportamenti che possono portare al fenomeno dell'erosione dentale, i più frequenti sono:

- Abuso di alcol e fumo;
- Consumo frequente di alimenti e bevande acide;
- Reflusso gastroesofageo;
- Malocclusione dentale;
- Bulimia e anoressia;

- Bruxismo;
- Flusso ridotto di saliva, presente come effetto collaterale di alcuni farmaci ad alto contenuto di acidi;
- Otturazione o applicazione di una protesi.

Quali sono i sintomi?

Non è semplice individuare in modo tempestivo i sintomi legati all'erosione dentale durante le prime manifestazioni. Attraverso alcuni segnali però si possono destare delle preoccupazioni, come:

- Sensibilità dentale;
- Dolore alle gengive;
- Rottura dei denti;
- Comparsa di carie;
- Cambiamento del colore e della forma dei denti.

Come prevenirla?

L'erosione dentale è classificata come un fenomeno irreversibile. Questo però non significa che non è possibile prevenirla e curarla con dei trattamenti adeguati.

Di fondamentale importanza sono:

- l'utilizzo di uno spazzolino con setole morbide per prevenire ulteriori danni ai denti;
- la modifica di abitudini alimentari (evitare cibi acidi, bevande gassate, fumo e alcol);
- l'educazione ad una corretta igiene orale.



Figura 13 - Erosione dentale da spazzolamento.



Figura 12 - Erosione dentale da bruxismo.



Figura 11- Erosione dentale da reflusso gastroesofageo.

2.3. CARIE DENTALE

Che cosa è?

La parola carie deriva dalla parola latina *cariosus* che significa “marcio”. La carie è un processo distruttivo lento e localizzato dei tessuti duri del dente che si estende dallo smalto alla polpa, caratterizzato dalla demineralizzazione e quindi dalla degradazione della parte organica. Questa demineralizzazione avviene grazie all’azione di acidi, in particolar modo per via dell’acido lattico, ottenuti dalla fermentazione dei carboidrati alimentari da parte dei batteri.

I pazienti affetti da malattie autoimmuni (es. mirosite) presentano una maggiore esposizione all’insorgenza di carie considerato che viene meno l’effetto tampone

della saliva. In essi le complicanze dentali dovute ad una riduzione del flusso salivare hanno un significato piuttosto rilevante a livello clinico.



Figura 14 - Carie dentale a livello occlusale.

Quali sono le cause?

La carie viene definita come una patologia multifattoriale, quindi ci sono diversi fattori che intervengono nel processo di cariogenesi:

- *Fattori iatrogeni*: la presenza di debordamenti eccessivi introdotti con il restauro possono portare ad accumulo di placca con conseguente formazione di carie;
- *pH critico dello smalto*: il livello soglia del pH è di 5.2-5.7, se si supera questo grado di acidità l'idrossiapatite si solubilizza, perché la saliva al di sotto di questo livello non è più in grado di remineralizzare lo smalto;
- *Tipo di salivazione*: una salivazione ridotta sia a livello quantitativo (minore produzione salivare), sia qualitativo (pH), può essere un aiuto per il processo carioso;
- *Alimentazione*: l'assunzione di cibi con scarso apporto di fluoro o eccessivo consumo di cibi e bevande zuccherate aumentano il rischio carie, perché sono sostanze di cui si nutrono i batteri e che ne favoriscono la proliferazione;
- *Fumo*: è un fattore da non sottovalutare, in quanto contribuisce alla formazione di placca e tartaro;

- *Scarsa igiene orale*: se non viene rimossa correttamente tutta la placca che si deposita sul dente in tempi brevi, questa porta a formare carie nei denti.

Quali sono i sintomi?

L'eventuale comparsa del dolore in presenza di carie dipende dalla zona di coinvolgimento del dente e dalla profondità della lesione. Una carie che intacca solo lo smalto non provoca dolore. Il dolore ha origine quando la carie raggiunge la dentina e la espone agli agenti esterni come bevande calde o fredde e cibi zuccherati creando ipersensibilità.

Un altro sintomo è l'alitosi, che deriva dalla decomposizione dei residui di cibo che rimangono incastrati nei forellini creati dalla carie.

3. STUDIO CLINICO

3.1. SCOPO DELLO STUDIO

La finalità dello studio è valutare le manifestazioni a livello del cavo orale in pazienti affetti da miosite e studiare le varie problematiche, allo scopo di dare spazio ad una diagnosi precoce ed una conseguente terapia per prevenire il danno.

Lo studio è stato attuato attraverso la compilazione di questionari da parte dei pazienti con susseguenti visite in ambulatorio, mediante i quali è apparsa evidente l'insorgenza di lesioni nella mucosa orale.

Ai pazienti sono stati somministrati questionari finalizzati a registrare i sintomi orali in correlazione con la miosite. Si è visto come questi sintomi siano ampiamente rilevanti nella qualità della vita del paziente, mettendo a repentaglio sia gli aspetti della salute fisica, come la compromissione della corretta masticazione e deglutizione, che gli aspetti sociali.

3.2. MATERIALI

Sono stati visitati 20 pazienti affetti da miosite nel periodo da ottobre 2022 a gennaio 2023, all'interno della clinica di Medicina Interna ubicata presso l'Ospedale di Torrette per realizzare lo studio.

Attraverso dei questionari sono stati raccolti sia dati anamnestici come l'età, il sesso e la data di insorgenza della patologia, che dati clinici che ci consentono di ricavare informazioni sull'igiene orale quotidiana del paziente e le varie complicanze che ha riscontrato prima e dopo la scoperta della patologia.

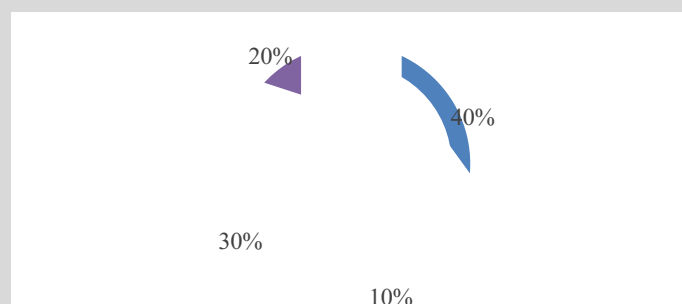
I segni clinici valutati all'interno del questionario sono: le difficoltà riscontrate a mangiare, a parlare, e a dormire a causa della secchezza orale, la presenza di afte e carie ed il disturbo causato dal reflusso gastroesofageo ed eventuali danni ai denti (es. erosioni dentali).

Per concludere, è stato chiesto ai pazienti di spiegare la loro tipologia e la metodologia di igiene orale quotidiana ed i vari presidi utilizzati in concomitanza allo spazzolino, come filo interdentale, scovolino e collutorio.

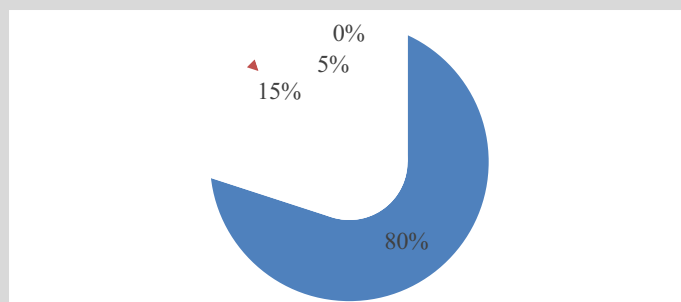
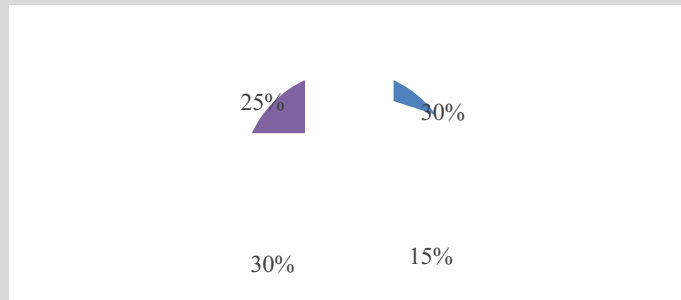
3.3. RISULTATI

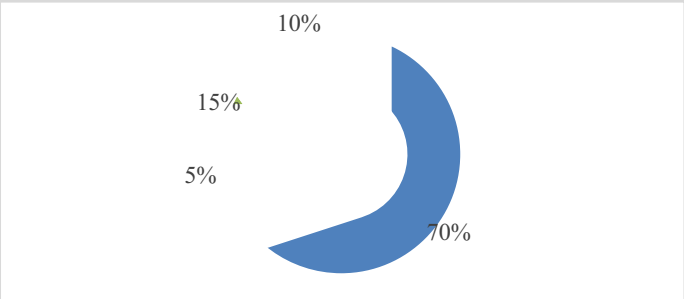
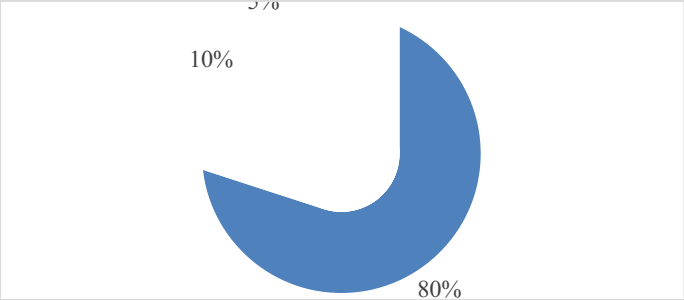
Dopo la compilazione dei questionari sono stati riportati tutti i dati che ci hanno poi permesso di realizzare un quadro generale dell'incidenza dei segni clinici orali nei pazienti con miosite.

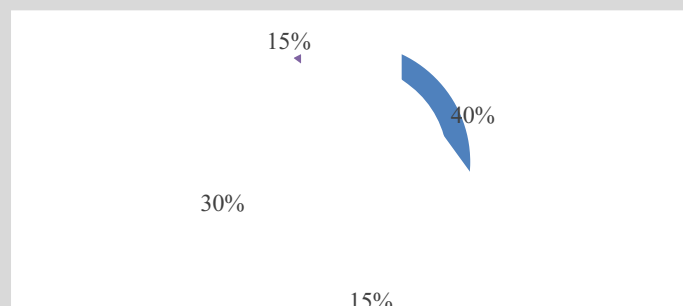
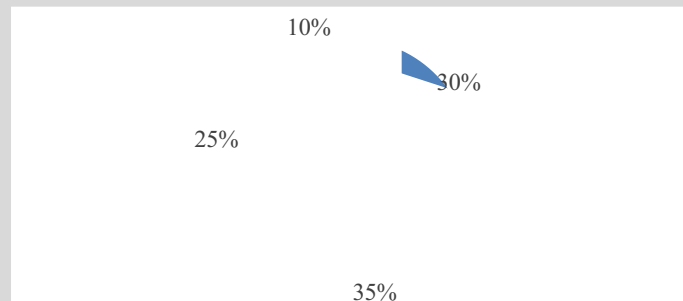
Analizzando i risultati:



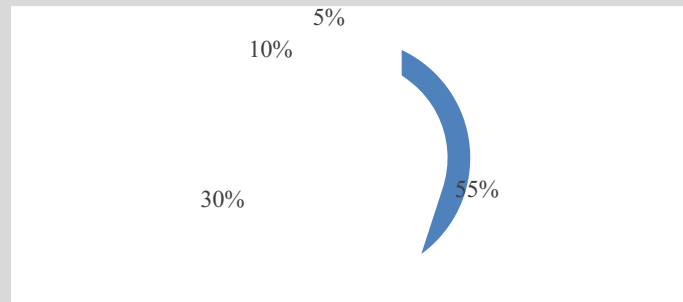
- 14 pazienti su 20 (70%) alla domanda: **“Deve dorsoeggiare liquidi e/o**



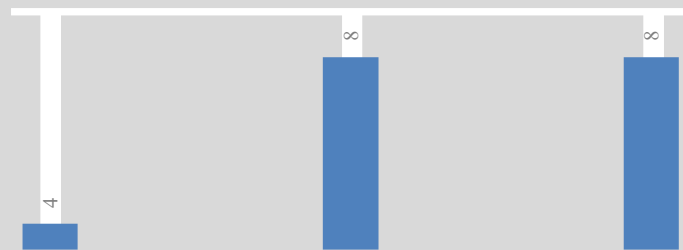




- 9 pazienti su 20 (45%) hanno problemi di **reflusso gastroesofageo**.



- Alla domanda: **“Quante volte al giorno si lava i denti?”** si è redatto che



- Nell’ultima domanda è possibile notare i vari **presidi utilizzati** dai pazienti presi in esame:



3.4. CONCLUSIONI

Valutando e discutendo i risultati è emerso che l'igiene orale quotidiana non può essere in alcun modo trascurata, in quanto può aggravare la situazione del cavo orale, sia se c'è presenza di una malattia, che non. La letteratura medica non presenta lavori sulle manifestazioni orali nelle miopatie infiammatorie.

La figura dell'igienista, in situazioni come la precedente mostratasi, assume un'importanza tale da poter determinare un miglioramento nel corso di una patologia in atto, riducendo ogni tipo di problematica all'interno della bocca.

Sono state consigliate metodologie efficaci per rallentare, o addirittura arrestare, la propagazione di sintomi e segni alle mucose attraverso l'utilizzo di collutori e gel topici. Tuttavia, sono stati determinanti le istruzioni alle manovre di igiene orale quotidiane date al paziente per mantenere un cavo orale costantemente sano e curato. È stato consigliata la sostituzione di spazzolini manuali con spazzolini elettrici, dotati di sensori di pressione, in quanto il paziente con miosite ha poca forza per via della muscolatura debole e una poca capacità di spazzolare con la giusta pressione andando a lesionare le mucose. In pazienti che non utilizzavano

filo interdentale e scovolini sono state date indicazioni per incentivarne l'utilizzo e per ottimizzare al meglio la cura della propria igiene orale.

Di fondamentale importanza è un'alimentazione corretta, che prevede scarso utilizzo di zuccheri e bevande alcoliche e l'assunzione di sostanze irritanti come caffè, tè e nicotina.

In conclusione, la valutazione attraverso i questionari ha decisamente dimostrato una stretta correlazione tra le manifestazioni orali legate alla presenza di miositi.

Inoltre, ci conferma che se non viene attuata una corretta igiene orale, questi pazienti vanno incontro ad una qualità di vita inferiore rispetto a chi se ne prende più cura.

BIBLIOGRAFIA

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis/dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:344-347.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis/dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:403-407.
3. Yoshifuji, H.; Fujii, T.; Kobayashi, S.; Imura, Y.; Fujita, Y.; Kawabata, D.; Usui, T.; Tanaka, M.; Nagai, S.; Umehara, H.; et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* **2006**, *39*, 233–241.
4. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197502202920807>
5. Di Rollo D, Tracanna M. Malattie Associate alla Polimiosite-Dermatomiosite (PDM) 2019.
6. Nevares Alana M. MD, The University of Vermont Medical Center, Classificazione della Sindrome Autoimmune. 2022
7. [Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al.](#) Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 7(1):86, 2021. doi:10.1038/s41572-021-00321-x.
8. Nevares Alana M. MD, The University of Vermont Medical Center, Sintomatologia della Sindrome Autoimmune. 2020
9. [Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al.](#) Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 7(1):86, 2021. doi:10.1038/s41572-021-00321-x.
10. Mayo Clinic, [Raynaud's disease](#). 2019
11. Koon K.Teo, MBBCh, PhD, McMaster University. 2021
12. Ramanan A V , Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. Nov 2002;28(4):833-857

13. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. Oct 2002;4(5):415-426.
14. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Rheum Dis*. Aug 1982;8(2):369-381.
15. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med*. Oct 1985;145(10):1835-1839.
16. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc*. Aug 1986;61(8):645-653.
17. Lyon MG, Bloch DA, Hollak B, Fries JF. Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey. *J Rheumatol*. Sep 1989;16(9):1218-1224.
18. Danieli MG, Gelardi C, Pedini V, Menghini D, Benfaremo D, Gabrielli A. Subcutaneous immunoglobulin in inflammatory myopathies: efficacy in different organ systems. **Autoimmun Rev** 2020; 19(1): 102426. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102426.
19. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. Feb 6 1992;326(6):363-367.
20. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. Jul 1995;22(7):1300-1303.
21. Chow WH, Gridley G, Mellekjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control*. Jan 1995;6(1):9-13.
22. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. Jul 6 2001;85(1):41-45.

23. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, Wang CB, Shen JL, Chang YT. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R70.
24. Prohic A, Kasumagic-Halilovic E, Simic D, Selmanagic A. Clinical and biological factors predictive of malignancy in dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* May 2009;23(5):591-592.
25. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* Apr 2001;144(4):825-831.
26. Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci.* Jun 2005;1051:64-71.
27. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* Nov 21 1991;325(21):1487-1498.
28. Doria A GP. In: todesco S, ed. *Malattie reumatiche quarta edizione:* McGraw-Hill; 2007.
29. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* Nov 2000;12(6):482-491.
30. Danieli MG, Menghini D, Mezzanotte C, Gelardi C, Pedini V, Monteforte F. High-Dose Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin in a Patient with Refractory Polymyositis and Severe Interstitial Lung Disease. **Isr Med Assoc J** 2019; 21(7): 494-496.
31. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol.* Aug 1984;16(2):193-208.
32. Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment. *Trends Immunol.* Jul 2005;26(7):373-380.

33. Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 1 2000;97(16):9209-9214.
34. Bender A, Behrens L, Engel AG, Hohlfeld R. T-cell heterogeneity in muscle lesions of inclusion body myositis. *J Neuroimmunol*. Apr 1 1998;84(1):86-91.
35. Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*. Oct 2004;17(5):561- 567.
36. Danieli MG, Paladini A, Longhi E, Tonacci A, Gangemi S. A machine learning analysis to evaluate the outcome measures in inflammatory myopathies. **Autoimmun Rev**. 2023 May 2:103353. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103353.
37. Danieli MG, Verga JU, Mezzanotte C, Terrenato I, Svegliati S, Bilo MB, Moroncini G. Replacement and Immunomodulatory Activities of 20% Subcutaneous Immunoglobulin Treatment: A Single-Center Retrospective Study in Autoimmune Myositis and COVID Patients. **Front Immunol** 2022 Jan 17;12:805705. doi: 10.3389/fimmu.2021.805705.