

Onicomicosi: dall'avulsione chirurgica alla terapia pulsata

Gli Autori presentano una revisione clinica delle onicomicosi. Sono inoltre discusse la terapia chirurgica, topica e orale delle onicomicosi. In particolare, gli Autori evidenziano come, negli ultimi anni, l'introduzione sul mercato di alcuni antimicotici orali abbia permesso di abbandonare ormai definitivamente la terapia chirurgica delle onicomicosi. Tra i nuovi antimicotici, di particolare interesse è l'itraconazolo che, utilizzato secondo una terapia pulsata, consente di ottenere alte percentuali di guarigione micologica e clinica a fronte di effetti collaterali e di alterazioni di laboratorio rari, lievi e transitori. *Trends Med* 2002; 2(2):85-90.

© 2002 Pharma Project Group srl

Stefano Veraldi,
Alberto Gorani
Istituto di Scienze Dermatologiche,
I.R.C.C.S., Università di Milano

Key words:
onychomycoses
antimycotic drugs
pulse therapy

 **Stefano Veraldi**
Istituto di Scienze Dermatologiche,
I.R.C.C.S., Università di Milano
Via Pace, 9
20122 Milano
Tel: 02/55035109
Fax: 02/5468007
e-mail: stefano.veraldi@libero.it

Negli ultimi anni, le micosi della cute e degli annessi hanno acquisito un'importanza epidemiologica, clinica e socio-economica sempre più rilevante. Tra queste, particolarmente importanti sono le onicomicosi.

Il termine *onicomicosi* sta genericamente ad indicare un'infezione micotica di una o più strutture dell'apparato ungueale.

I fattori generali che predispongono maggiormente alle onicomicosi sono le malattie caratterizzate da alterazioni più o meno gravi dell'immunità (diabete, AIDS, neoplasie)¹⁻³ e le malattie vascolari degli arti inferiori (malattia e sindrome di Raynaud, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, insufficienza venosa). Tra i fattori locali sono da ricordare gli eczemi, la psoriasi, le ittiosi e i traumatismi, sia acuti sia cronici⁴⁻⁸.

Gli agenti eziologici delle onicomicosi sono i dermatofiti, i lieviti e le muffe⁵.

Onicomicosi da dermatofiti

Le onicomicosi da dermatofiti costituiscono il 60-85% di tutte le infezioni micotiche delle unghie. Possono essere classificate in base alla patogenesi; tuttavia, alle diverse modalità di infezione corrispondono, almeno in parte, quadri clinici distinti^{1-3,5-7}. Le onicomicosi da dermatofiti possono essere distinte in:

- onicomicosi bianca superficiale
- onicomicosi endonyx
- onicomicosi subungueale prossimale
- onicomicosi subungueale distale.

Onicomicosi bianca superficiale

Questa forma è causata, nella grande maggioranza dei casi, da *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale*. *Trichophyton rubrum* e *Microsporum canis* sono responsabili dei casi rimanenti.

Questa onicomicosi colpisce solo le unghie dei piedi.

Dal punto di vista clinico, l'onicomicosi bianca superficiale interessa, come indicato dal nome, solo la parte dorsale superficiale della lamina ungueale; in questa sede si osservano chiazze di forme e dimensioni variabili, di colore biancastro o, più raramente, giallo pallido (figura 1). In corrispondenza di queste chiazze, la superficie è irregolare e rugosa; lo sfregamento determina il distacco di un materiale furfuraceo-gessoso. L'onicomicosi bianca superficiale può essere associata ad una *tinea pedis* degli spazi interdigitali.

Onicomicosi endonyx

Pur potendo essere causata da varie specie di *Trichophyton* (*Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*), gli agenti eziologici caratteristici sono *Trichophyton soudanense* e *Trichophyton violaceum*.

Anche l'onicomicosi endonyx colpisce esclusivamente le unghie dei piedi, soprattutto quella del primo dito. Inoltre, anche questa forma di onicomicosi in-

Figura 1. Onicomicosi bianca superficiale.



teressa esclusivamente la lamina, senza coinvolgere altre strutture dell'apparato ungueale. La lamina appare di colore bianco latte o avorio, è ispessita e di consistenza particolarmente dura.

Questa onicomicosi è spesso associata a *tinea pedis* ipercheratosica.

Onicomicosi subungueale prossimale

È una delle onicomicosi più rare e si osserva soprattutto in pazienti immunodepressi, in particolare con AIDS, e in pazienti con malattie vascolari degli arti inferiori.

Trichophyton rubrum è il dermatofita più frequentemente in causa.

L'infezione colpisce soprattutto il primo dito dei piedi; inizia a livello della piega ungueale prossimale, raggiunge la matrice e quindi la porzione prossimale della lamina.

Clinicamente, questa forma è caratterizzata da un'area localizzata a livello della lunula, generalmente di piccole dimensioni, di forma ovalare o ellittica o, caratteristicamente, semilunare, di colore biancastro o giallastro (figura 2). La superficie della lamina si presenta per lungo tempo apparentemente indenne.

Onicomicosi subungueale distale

Costituisce l'onicomicosi di più frequente riscontro.

Trichophyton rubrum è il micete più spesso responsabile, seguito da *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale* e da *Microsporum canis*. Sono più spesso colpite le unghie dei piedi, soprattutto quelle del I dito, dapprima unilateralmente e in seguito anche bilateralmente. Possono peraltro essere colpite anche le unghie del IV e del V dito.

Figura 2. Onicomicosi subungueale prossimale.



L'infezione inizia all'iponichio, estrinsecandosi con una desquamazione più o meno marcata, quindi raggiunge il letto, che può diventare notevolmente ipercheratosico, con aspetti clinici che possono ricordare quelli della psoriasi ungueale (ipercheratosi del letto "a midollo di sambuco"); infine, raggiunge la superficie inferiore della lamina. Quest'ultima può col tempo staccarsi, nella sua porzione più distale, dal letto sottostante (figure

Figura 3. Onicomicosi subungueale distale.



Figura 4. Onicomicosi subungueale con fenomeni di erosione.

3-5). Il coinvolgimento della lamina costituisce quindi un evento tardivo dell'infezione.

Onicomicosi da lieviti

Candida albicans è il lievito più frequentemente responsabile; tuttavia, negli ultimi anni, sono state isolate con maggiore frequenza rispetto al passato altre specie di *Candida*. Contrariamente a quanto riportato in letteratura, l'onicomicosi da *Candida* non colpisce solamente i pazienti immunodepressi, come i diabetici: le casalinghe e i pasticceri sono anzi i soggetti più colpiti.

Le manifestazioni cliniche interessano una o più dita delle mani, mono- o bilateralmente. Sebbene la lamina si presenti ispessita, irregolare e con il bordo libero sfrangiato, molto più caratteristico è l'interessamento

delle pieghe periungueali, soprattutto della prossimale, che è caratterizzato da edema ed eritema, accompagnati da dolore (perionissi). La pressione in questa sede fa fuoriuscire un liquido purulento bianco-giallastro piuttosto denso.

Onicomicosi da muffe

Sebbene non esistano dati statistici precisi, si ritiene che le onicomicosi causate da muffe costituiscano il 3-5% di tutte le onicomicosi. Anche queste infezioni sono più frequenti rispetto al passato.

L'importanza delle muffe nella patogenesi delle onicomicosi è testimoniata anche dal fatto che le muffe sono spesso associate ai dermatofiti (infezioni miste). *Scopulariopsis brevicaulis* è la muffa che si riscontra con maggiore frequenza, seguita da *Fusarium* spp.

Dal punto di vista clinico, le onicomicosi da muffe sono pressochè indistinguibili rispetto a quelle causate da dermatofiti o da *Candida albicans*: l'infezione si può estrinsecare sotto forma di onicomicosi subungueale distale oppure di tumefazione della piega prossimale oppure di pigmentazione brunastra-nera della lamina (figura 6).

Terapia

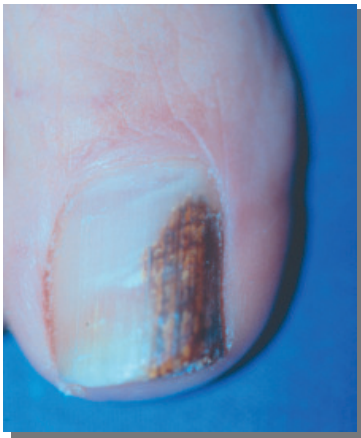
Terapia topica

Con l'eccezione dell'onicomicosi bianca superficiale, che può essere trattata con la sola terapia topica, tutte le altre forme di onicomicosi devono essere trattate con farmaci per via sistemica.

Per quanto riguarda la terapia topica, in Italia si possono utilizzare tre farmaci studiati appositamente per il trattamento delle onicomicosi⁶. Questi sono il tioconazolo (in soluzione al 28%), la ciclopirox e l'amorolfina (in smalto al 5%). Sia il tioconazolo sia la ciclopirox possono essere efficaci in tutte le onicomicosi, indipendentemente dall'agente eziologico. Entrambi i farmaci devono essere applicati una volta al giorno per un periodo di tempo indefinito. Talvolta, quando il tioconazolo è inavvertitamente applicato anche sulle pieghe periungueali, il paziente può riferire bruciore. La dermatite allergica da contatto da tioconazolo è invece piuttosto rara⁹. L'amorolfina può es-

Figura 5. Onicomicosi subungueale con discromia marcata.

Le onicomicosi da dermatofiti sono responsabili di oltre il 60% di tutte le infezioni micotiche delle unghie, con prevalente interessamento di quelle dei piedi.

Figura 6. Onicomicosi da muffe.

sere efficace, come tutte le allilamine, nelle onicomicosi causate da dermatofiti; le forme da muffe e, soprattutto, da lieviti, rispondono solo in parte¹⁰. Il farmaco si applica una volta alla settimana, per un periodo di tempo indefinito.

Questi ampicotici topici possono essere associati alla terapia sistemica.

Può anche essere preso in considerazione l'utilizzo dell'urea, a concentrazioni del 40-50%, eventualmente associata a un antimicotico topico⁵.

Terapia chirurgica

Rispetto al passato, il ricorso alla terapia chirurgica e alla conseguente asportazione della lamina è sempre meno frequente: si

La terapia pulsata con itraconazolo (200 mg bid) per 1 settimana al mese per 2/3 mesi ottiene elevati tassi di risposta e di accettazione da parte del paziente. Ciò consente una sensibile riduzione dei costi ed un elevato margine di tollerabilità e sicurezza anche nel paziente anziano e/o con patologie concomitanti.

prende in considerazione solo in alcuni casi caratterizzati da particolare cronicità e resistenza alla terapia topica e sistemica².

Terapia sistemica

Il fluconazolo, l'itraconazolo e la terbinafina sono gli antimicotici orali più utilizzati a livello internazionale.

Fluconazolo

Il fluconazolo è un derivato tiazolico attivo *in vitro* nei confronti di dermatofiti e di lieviti (soprattutto *Candida albicans*). Nelle onicomicosi, il fluconazolo ha dimostrato di essere efficace; tuttavia, non sono stati ancora stabiliti con precisione né il dosaggio quotidiano ottimale né la durata della terapia (che sembrerebbe piuttosto lunga: fino a un anno) né le modalità della stessa (terapia continuativa? terapia pulsata?)⁵.

Una possibile limitazione all'impiego del fluconazolo nelle onicomicosi da *Candida* spp. è costituita dall'aumento delle resistenze¹¹. Il fluconazolo è un farmaco ben tollerato.

Terbinafina

La terbinafina è un'allilamina che si può utilizzare al dosaggio di 250 mg/die per 2-4 mesi.

Il suo utilizzo è limitato dal fatto che questo farmaco è efficace solo nelle onicomicosi sostenute da dermatofiti: questo implica che in tutti i pazienti con sospetta onicomicosi si debba procedere, prima di iniziare la terapia, all'esame micologico, al fine di individuare la specie responsabile¹⁰.

Itraconazolo

Grazie alle proprietà lipofile e cheratofile della molecola, la buona penetrazione dell'itraconazolo nella lamina ungueale fa sì che la presenza del farmaco nello strato corneo sia dimostra-

bile già dopo 24 ore dall'inizio del trattamento; la parte distale della lamina è raggiunta entro sette giorni, quindi molto prima di quanto consentito dalla normale crescita dell'unghia. Alla lenta saturazione della matrice corrisponde un'altrettanto lenta eliminazione dell'itraconazolo dalla lamina. Dopo il completamento della terapia, l'itraconazolo permane nelle unghie delle mani fino a 6 mesi e in quelle dei piedi fino a 9 mesi^{12,13}, con concentrazioni superiori a 100 ng/g, soglia che corrisponde alla MIC90 dei dermatofiti e non dermatofiti di comune importanza eziologica¹³.

Itraconazolo-terapia pulsata.

Sul piano clinico, la terapia pulsata con l'itraconazolo alla dose di 200 mg bid per una settimana al mese per 3 mesi, si è dimostrata risolutiva nell'82% delle onicomicosi dei piedi da *Trichophyton rubrum*^{14,15}.

L'itraconazolo è efficace anche nelle forme causate da muffe quali *Scopulariopsis braevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Fusarium oxysporum*, *Alternaria* spp.^{16,17}. Come riferito precedentemente, queste muffe talvolta sono gli agenti eziologici di forme miste¹⁰.

Dopo l'ultimo ciclo, la concentrazione di principio attivo nella porzione distale della lamina ungueale si mantiene superiore a 300 ng/g per alcuni mesi, nonostante la rapida eliminazione del farmaco dal plasma¹⁵.

Nelle infezioni sostenute da una singola muffa, con la terapia pulsata la percentuale di guarigione si attesta intorno all'88%. Nelle forme miste la percentuale di guarigione è pari all'84%. Buoni risultati sono stati ottenuti con l'itraconazolo, alla dose di 400 mg/die in terapia pulsata, nelle onicomicosi causate da alcune muffe (*Scopulariopsis braevicaulis* e *Fu-*

Figura 7. Terapia pulsata delle onicomicosi con itraconazolo.

Itraconazolo	
Onicomicosi delle mani	Onicomicosi dei piedi
200 mg bid x 1 settimana al mese x 2 mesi	200 mg bid x 1 settimana al mese x 3 mesi
Risposta 89%	Risposta 82%

sarium oxysporum): ciò è sorprendente, in considerazione della modesta attività dimostrata *in vitro* dalla molecola nei confronti di queste specie¹⁷⁸. Infine, va ricordato che durante la terapia pulsata con itraconazolo è stata documentata in alcuni pazienti un'accelerazione della velocità di crescita delle unghie (fino a 7 mm al mese)¹⁹; questo dato è importante nel determinare la rapida sostituzio-

ne dell'unghia malata con quella sana.

I dosaggi e la durata del trattamento con l'itraconazolo sono riportati in figura 7.

La terapia pulsata con l'itraconazolo consente molteplici vantaggi:

1) ha la stessa efficacia della terapia continuativa; inoltre, gli effetti collaterali sono minimizzati grazie al minor quantitativo di farmaco assunto

(400 mg/die per una settimana al mese);

- 2) una durata di 1 ciclo settimanale per 2 mesi per le onicomicosi delle mani e di 1 ciclo settimanale per 3 mesi per le onicomicosi dei piedi è solitamente sufficiente; inoltre, l'itraconazolo persiste nell'apparato ungueale 6-9 mesi dopo la fine della terapia;
- 3) gli effetti collaterali sono rari, lievi e transitori;
- 4) le alterazioni di laboratorio sono rare, lievi e transitorie;
- 5) la compliance del paziente è molto alta^{15,20,21}.

Nei pazienti anziani ed in quelli con patologie concomitanti, deve essere ricordato che gli azoli interferiscono con alcuni farmaci^{13,18,22}. Prudenza deve quindi essere impiegata nei soggetti che assumono ipocolesterolemizzanti (statine), alcuni antistaminici (terfenadina/astemizolo) e benzodiazepine (triazolam/midazolam). **TiM**

Onychomycosis: from surgical excision to pulse therapy

Summary

The Authors present a clinical review on onychomycoses. Surgical, topical and oral therapies of onychomycoses are also discussed. In particular, the Authors emphasize that, in the last few years, the introduction on the market of some oral antimycotic drugs has allowed to avoid the use of surgical treatment. Among these new antifungal agents, of particular interest is itraconazole which, used according to a pulse therapy, allows to get high percentage of mycological and clinical cure. Furthermore, side effects and laboratory abnormalities are rare, slight in severity and transitory.

Veraldi S, Gorani A. Onychomycosis: from surgical excision to pulse therapy. *Trends Med* 2002; 2(2):85-90.

Bibliografia

1. Baran R, Barth J, Dawber R. Nail disorders - Common presenting signs, differential diagnosis and treatment. Martin Dunitz, Londra, 1991; 176-178.
2. Baran R, Dawber RR, Tosti A.

Guide médico-chirurgical des onychopathies. Arnette S.A., Parigi, 1990; 17-35.

3. Baran R, Dawber RPR, Tosti A, et al. A text atlas of nail disorders. Diagnosis and treatment. Martin Dunitz, Londra, 1996; 155-168.
4. Baran R, De Berker D, Dawber

R. Nails: appearance and therapy. Martin Dunitz, Londra, 1993; 25-29.

5. Baran R, Hay R, Haneke E, et al. Onychomycosis - the current approach to diagnosis and therapy. Martin Dunitz, Londra, 1999; 12-19.

6. **Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM.** Le unghie. Guida pratica alle più comuni affezioni. Poletto, Bologna, 1996; 47-51.
7. **Tosti A, Piraccini BM.** Le onicomicosi. Atlante a colori. Milano, 1996; 25-48.
8. **Bardazzi F, Tosti A.** Onicomicosi. In: Veraldi S, Rizzitelli G, Caputo R.: Dermatologia di importazione. Milano, 1997; 118-126.
9. **Veraldi S, Pigatto PD.** Allergic contact dermatitis from tioconazole. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1994; 9: 223-225.
10. **Gupta AK, Gregurek-Novak T, Konnikov N, et al.** Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2001; 5:206-210.
11. **Odds FC.** Resistance of yeasts to azole-derivative antifungals. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:463-471.
12. **Chen J, Liao W, Wen H, et al.** A comparison among four regimens of itraconazole treatment in onychomycosis. *Mycoses* 1999; 42: 93-96.
13. **Debruyne D, Coquerel A.** Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 441-472.
14. **Gupta AK, Maddin S, Arlette J, et al.** Itraconazole pulse therapy is effective in dermatophyte onychomycosis of the toenail: a double-blind placebo-controlled study. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 33-37.
15. **Gupta AK, De Doncker P, Haneke E.** Itraconazole pulse therapy for the treatment of *Candida* onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:112-115.
16. **De Doncker P, Scher RK, Baran RI, et al.** Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicentric study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:173-177.
17. **De Doncker P, Gupta AK, Marynissen G, et al.** Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycosis: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:969-974.
18. **Gupta AK, Lambert J, Revuz J, et al.** Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycosis. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 6-10.
19. **Jain S, Sehgal VN.** Itraconazole: an effective oral antifungal for onychomycosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 1-5.
20. **Stier DM, Gause D, Joseph WS, et al.** Patient satisfaction with oral versus nonoral therapeutic approaches in onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91:521-527.
21. **Meehan KJ, Miller C.** The clinical challenge of onychomycosis. *JAAPA* 2001; 14:43-46,49-50.
22. **Pierard GE, Arrese JE, Pierard-Franchimont C.** Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1:287-304.