

Caso clinico

Short therapy con fluconazolo nella *Pityriasis versicolor* diffusa e/o ricorrente

Claudia Gianni,
Centro Diagnostico Italiano
Milano

La *Pityriasis versicolor* (PV) è una dermatosi desquamativa, molto spesso ad andamento cronico-recidivante (60%) e piuttosto frequente (3% della popolazione). Asintomatica o variamente pruriginosa, si manifesta più spesso nei giovani (18-35 anni), mentre risulta piuttosto rara nell'infanzia e negli anziani, caratterizzati da una produzione di sebo ridotta o assente. Il clima caldo-umido favorisce la proliferazione dell'agente eziologico della PV, un lievito lipofilo facente parte del gruppo delle *Malassezia spp.* e normalmente saprofita, in grado di incorporare direttamente nei lipidi cellulari gli acidi grassi presenti sulla cute umana. In realtà la colonizzazione delle *Malassezia spp.* inizia subito dopo la nascita e incrementa progressivamente nei primi 3 mesi di vita (1): una massiva colonizzazione in quest'epoca della vita sarebbe responsabile della pustolosi cefalica del neonato.

Le *Malassezie* sono funghi dimorfi la cui stretta relazione con la PV fu dimostrata da Eichstedt già nel 1846.

Oltre al clima caldo-umido, altri fattori favorenti la crescita anomala di tali miceti sono l'uso di indumenti non traspiranti soprattutto in corso di esercizio fisico (per es. magliette contenenti fibra sintetica), fattori ormonali che inducono iperattività delle ghiandole sebacee (giovani, gravidanza, patologie quali morbo di Cushing), applicazione di sostanze grasse od oleose sulla superficie cutanea (oli profumati, abbronzanti, creme a formulazione ricca) e incapacità del-

l'immunità cellulo-mediata di mantenere il commensalismo del micete (per es. trapiantati, steroidizzati, AIDS).

L'aspetto clinico della PV è caratterizzato dal polimorfismo delle lesioni. Possono infatti essere osservate macule iperpigmentate e/o ipopigmentate (*versicolor*) a causa della produzione di acido azelaico, in grado di interferire con la sintesi della melanina. Più raramente le lesioni sono eritemato-desquamative (variante *rubra*), ipertrofiche o atrofiche. In ogni caso si evidenzia una tendenza alla confluenza a carta geografica, con localizzazione preferenziale al tronco, al collo e agli arti superiori (Fig. 1). Nel bambino, al contrario di quanto avviene nell'adulto, il volto rappresenta una sede caratteristica.

Le lesioni in fase attiva risultano finemente desquamanti, aspetto che può servire a porre diagnosi (colpo d'unghia o segno di Besnier). All'osservazione microscopica il micete in fase proliferativa mostra il tipico aspetto a "spaghetti con polpettine di carne", cioè gruppi di lieviti a bersaglio raggruppati in piccoli ammassi associati ad abbondante pseudomicelio.

La malattia, di per sé per lo più asintomatica, causa solitamente notevole disagio per le implicazioni estetiche. Il paziente con PV, infatti, ricorre al dermatologo sia per paura di essere infettivo, sia per i problemi relazionali che la malattia comporta, specialmente nella stagione estiva.

La terapia della PV può essere topica, sistemica o più spesso combinata. Generalmente la terapia topica è riservata alle forme iniziali e poco estese e prevede l'impiego di schiume, shampoo, creme o soluzioni a



FIGURA 1. *Pityriasis versicolor* diffusa

base di derivati imidazolici, alilamine o ciclopiroxolamina.

Se le lesioni sono numerose o il paziente riferisce ricorrenza, invece, si preferisce optare per terapie sistemiche o combinate.

Il paziente, per lo più giovane e impaziente di risolvere il problema, richiede terapie rapide ed efficaci. Per tale motivo sempre più spesso vengono proposte le *short therapy*, ovvero terapie di breve o brevissima durata, di sicura efficacia e che non richiedono compliance particolari. Tra queste vi è la *short therapy con fluconazolo*, somministrato alla dose di 400 mg (200 mg al mattino e 200 mg alla sera) per 1 solo giorno, eventualmente da ripetere con analogo modalità il mese seguente nei casi particolarmente resistenti o con lesioni molto diffuse. La terapia in monosomministrazione con fluconazolo 400 mg si è dimostrata più efficace di quella topica con clotrimazolo 2 volte al dì per 2 settimane nel trattamento della PV (2) e di quelle con ketoconazolo (200 mg/die per 10 giorni) (3) o itraconazolo (400 mg in singola dose) (4) per le eventuali recidive.

Al termine della terapia è opportuno eseguire un nuovo prelievo di squame cutanee per confermare il ritorno del micete alla natura lieviforme.

Bibliografia

- Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V et al. Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 2002;138:215-8
- Dehghan M, Akbari N, Alborzi N et al. Single-dose oral fluconazole versus topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor: a double-blind randomized controlled trial. *J Dermatol* 2010;37:699-702
- Bhogal CS, Singal A, Baruah MC. Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor: a one year follow-up study. *J Dermatol* 2001;28:535-9
- Partap R, Kaur I, Chakrabarti A, Kumar B. Single-dose fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor. *Dermatology* 2004;208:55-9

UniversoMicosi.it

Volume 2 - n. 2 - Luglio 2011
Reg. Trib. di Milano n° 289 del 19.05.2010

Editore

Springer-Verlag Italia Srl
Direzione e redazione:
Via P.C. Decembrio, 28 - 20137 Milano
telefono: 02 5425971
fax: 02 55193360
www.springer.com

Springer fa parte di
Springer Science+Business Media

Direttore responsabile

Antonella Cerri

Direttore scientifico

Mario Eandi (Torino)

Redazione

Elena Canevari

Progetto grafico

Ikona Srl - Milano

Produzione

Laura Mantovani

Stampa

Grafiche Porpora, Segrate, Milano

Copyright

© 2011 Springer-Verlag Italia Srl
Contiene I.P.

Fluconazolo nelle onicomicosi

Bianca Maria Piraccini
Sezione di Dermatologia
e Venereologia, Dipartimento
di Medicina Interna,
dell'Invecchiamento
e Malattie Nefrologiche,
Università degli Studi di Bologna

Anamnesi

Maschio di 47 anni, di professione negoziante. Giunge alla nostra osservazione per alterazioni alle unghie di una mano, che riferisce di avere da 1 anno circa. La storia clinica riporta un buono stato di salute, l'assunzione di fluoxetina per una lieve depressione e l'abitudine a mangiarsi le unghie, interrotta qualche anno prima. L'esame obiettivo mostra un'onicolisi del I, III e V dito della mano destra, con ipercheratosi del letto, più marcata al I dito, e un colorito bianco della lamina del V dito (Fig. 1). Al palmo della mano è inoltre visibile una desquamazione a piccole scaglie aderenti. Le unghie dei piedi sono tutte vistosamente giallastre con ipercheratosi subungueale (Fig. 2); le piante di entrambi i piedi sono diffusamente ipercheratosiche. La rima-

nente superficie cutanea, incluse le pieghe inguinali, è priva di lesioni significative.

Iter diagnostico

Viene pertanto effettuato un esame micologico delle squame prelevate dal palmo della mano destra, dalla pianta dei piedi e dallo spazio subungueale. L'osservazione microscopica diretta con idrossido di potassio mostra la presenza in tutti e 3 i preparati di ife settate e ramificate. L'esame colturale, in terreni di Sabouraud-agar cloramfenicolo con e senza acidione, rivela la crescita di *Trichophyton rubrum*. È quindi posta diagnosi di sindrome *two feet one hand* (due piedi una mano) da *Trichophyton rubrum*.

Terapia

Dato l'interessamento grave di molte unghie, al paziente viene prescritta una terapia orale con fluconazolo, alla dose di 400 mg la settimana (2 capsule da 200 mg assunte ogni 7 giorni) per 6 mesi.

La guarigione clinica appare progressivamente evidente in tutti i distretti cutanei affetti dall'infezione fungina: dopo 2

settimane scompare la desquamazione delle mani, dopo 4 quella dei piedi, dopo 3 mesi guariscono le unghie delle mani (Fig. 3) e al controllo a 6 mesi risultano guarite anche le unghie dei piedi. Le unghie degli alluci mostrano una lieve onicosi distale, micologicamente negativa (Fig. 4). L'esame micologico si conferma negativo in tutte le sedi. Il controllo dopo 6 mesi dalla fine della terapia non ha rilevato recidive cliniche o micologiche né alla cute né alle unghie. La tollerabilità del trattamento è stata ottima.

Conclusioni

Il nostro paziente era affetto da onicomicosi subungueale distale dei piedi e delle mani, associata a *Tinea pedis* e *manum*, causata da *Trichophyton rubrum*. Nell'onicomicosi subungueale distale i miceti parassitano lo strato corneo dell'iponichio e del letto ungueale provenendo dalla pianta del piede, che presenta spesso una *Tinea pedis* ipercheratosica. L'invasione del letto ungueale da parte delle ife fungine induce un'ipercheratosi subungueale con conseguente distacco della lamina

dal letto (onicolisi), dapprima limitata a una piccola zona e poi sempre più estesa. L'area onicolitica è solitamente di colore bianco-giallo, con striature longitudinali dirette prossimalmente, segno della progressione dei miceti. Se non trattata, l'onicomicosi subungueale distale si estende progressivamente a interessare tutta l'unghia (onicomicosi totale). Il dermatofita più frequentemente responsabile di questa varietà di onicomicosi è il *Trichophyton rubrum*, mentre tra le muffe lo *Scopulariopsis brevicaulis*. Nel sospetto di un'onicomicosi è necessario esaminare attentamente sia il palmo delle mani sia la pianta dei piedi al fine di evidenziare un'eventuale *Tinea manum* o *pedis*. Per la diagnosi ci si avvale dell'esame microscopico diretto e di quello colturale.

Caso clinico

Vulvovaginite re

Alessandra Latini,
IFO, Istituto Dermatologico
San Gallicano
Roma

Introduzione

Oltre la metà delle donne di età >25 anni presenta almeno un episodio di vulvovaginite da *Candida* (VVC) nel corso della vita, mentre meno del 5% sperimenta una VVC ricorrente. La VVC si definisce ricorrente quando si verificano almeno 4 episodi nel corso di 1 anno oppure almeno 3 episodi apparentemente non correlati ad alcuna terapia antibiotica (1). La VVC si manifesta clinicamente con intenso prurito a livello vulvare, leucorrea non maleodorante e incostante disuria. La regione vulvare appare eritematosa, coperta, talvolta, da un induito biancastro con lesioni ra-



FIGURA 1. Mano destra del nostro paziente: onicolisi e ipercheratosi del letto delle unghie del I, III e V dito



FIGURA 3. Guarigione completa delle unghie delle mani dopo 3 mesi di terapia con fluconazolo 400 mg 1 volta alla settimana



FIGURA 2. Piedi del nostro paziente: onicomicosi subungueale distale di tutte le dita



FIGURA 4. Guarigione delle unghie dei piedi dopo 6 mesi di terapia con fluconazolo 400 mg 1 volta alla settimana

Nei pazienti con onicomicosi subungueale distale, i criteri decisivi per la scelta di una terapia topica o sistemica sono rappresentati dal numero di dita coinvolte e dalla severità dell'invasione ungueale: si considerano indicazioni alla terapia sistemica l'onicomicosi diffusa a oltre 1/3 della lamina e l'interessamento di più di 4 dita. Si ricorda inoltre che, quando presente, è necessario trattare anche la *Tinea pedis* in quanto costituisce la fonte dell'infezione.

L'antimicotico sistemico ideale per trattare le onicomicosi deve possedere le seguenti caratteristiche:

- un ampio spettro di azione, che includa muffe non dermatofitiche e lieviti;
- la capacità di raggiungere concentrazioni efficaci all'interno della lamina, giungendo a tale livello sia per diffusione attraverso il letto sia dalla matrice;
- la capacità di indurre la guarigione clinica e micologica

delle onicomicosi e di prevenire le recidive;

- una buona tollerabilità e presentare poche interazioni farmacologiche.

Quest'ultimo punto è particolarmente importante quando si parla di onicomicosi in quanto ne sono affetti soprattutto gli adulti/anziani, spesso in multi-terapia per altre malattie concomitanti.

Fluconazolo risponde perfettamente a tutti questi requisiti e meglio di itraconazolo e terbinafina.

Fluconazolo è un derivato triazolico a elevata attività fungistatica nei confronti di dermatofiti, muffe non dermatofitiche e lieviti. Il suo meccanismo d'azione consiste nel blocco della sintesi dell'ergosterolo, componente essenziale della parete cellulare dei miceti, tramite inibizione dell'enzima lanosterolo demetilasi. Poiché fluconazolo è 10.000 volte più selettivo per il citocromo P-450 fungino che per quello umano, le sue interazioni farmacologi-

che sono inferiori a quelle dell'itraconazolo e può essere somministrato anche in pazienti in trattamento con numerosi altri farmaci. L'assorbimento del fluconazolo non è influenzato dal pH gastrico, è estremamente rapido e indipendente dall'assunzione di cibo, al contrario di quanto avviene per la terbinafina (1). L'estrema biodisponibilità (90%) del fluconazolo fa sì che raggiunga concentrazioni efficaci nell'unghia già dopo 2 settimane dall'inizio della terapia: il principio attivo, infatti, diffonde rapidamente alla lamina dal letto ungueale e viene successivamente incorporato nella lamina neoformata dalla matrice (1-3). Inoltre fluconazolo permane nell'unghia per lungo tempo dopo la sospensione della terapia e concentrazioni efficaci si riscontrano a livello della lamina anche dopo 6 mesi dalla fine del trattamento: ciò fornisce una spiegazione della sua efficacia nel prevenire le recidive.

La migliore modalità di somministrazione di fluconazolo nelle onicomicosi prevede una posologia di 400 mg (2 cps da 200 mg) 1 volta la settimana; tale posologia non solo è in linea con l'efficacia clinica riportata nei principali studi pubblicati (1-3), ma anche migliora la compliance dello specialista (2 confezioni consentono di effettuare circa 2 mesi di trattamento) e l'adesione del paziente a una cura prolungata nel tempo. La durata del trattamento è pari a 3 mesi per le onicomicosi delle mani e a 6 mesi per quelle dei piedi (2-3). Infine si ricorda che fluconazolo è molto ben tollerato e gli effetti collaterali sono rarissimi.

Bibliografia

1. Rich P, Scher RK, Breneman D et al. Pharmacokinetics of three doses of once-weekly fluconazole (150, 300, and 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S103-9
2. Ling MR, Swinyer LJ, Jarratt MT et al. Once-weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6, or 9 months of treatment for distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S95-102
3. Drake L, Babel D, Stewart DM et al. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1998;38: S87-94

Recidivante da *Candida*: descrizione di un caso clinico

gadiformi ed eritemato-pustolose perivulvari (Fig. 1). L'agente eziologico è un lievito del genere *Candida* (*C. albicans* nell'85-90% dei casi).

I fattori favorevoli la VVC sono diversi (gravidanza, diabete, terapie estro-progestiniche) (2), tuttavia la forma cronicorecidivante sembra essere correlata a numerose altre condizioni, tra cui fattori meccanici e stato di immunodepressione. Varie segnalazioni della letteratura attribuiscono la VVC alla presenza di specie di *Candida* non *albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*), che risponderebbero meno efficacemente alle terapie antimicotiche convenzionali (imidazoli) (3).

Caso clinico

Una donna di 44 anni presenta intenso prurito, eritema e leucorrea a livello vulvare da più



FIGURA 1. Regione vulvare eritematosa e lesioni perivulvari eritemato-pustolose tipiche di VVC

di 1 anno con andamento cronicorecidivante; riferisce di assumere terapia antiretrovirale per infezione da HIV-1 da circa 1 anno con buon compenso viro-immunologico.

Viene sottoposta a tampone microbiologico vaginale per germi comuni e miceti, che evidenzia positività per *C. albicans*. Si prescrive quindi terapia sistemica con fluconazolo 200 mg in unica somministrazione da ripetere mensilmente per 6 mesi.

Al follow-up a 60 giorni la paziente riferisce discreto benessere già dopo circa 10 giorni dall'inizio del trattamento ed è obiettivamente un notevole miglioramento clinico. A 4 mesi si conferma la netta risposta alla terapia senza effetti collaterali né ulteriori recidive.

Conclusioni

I deficit immunitari e in particolare l'infezione da HIV possono condizionare la storia naturale della VVC (4).

Le VVC possono recidivare per la presenza di varianti di *C. albi-*

cans in grado di "sfuggire" al sistema immunitario locale, probabilmente modificando l'espressione degli antigeni nel corso della transizione dimorfica (5). Nel nostro caso, dopo numerosi fallimenti con la terapia locale, il trattamento sistemico con fluconazolo ha portato a una remissione completa e duratura e alla *restitutio ad integrum* a un follow-up di circa 1 anno.

Bibliografia

1. Ringdahl EN. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2000;61:3306-12
2. Goswami D, Goswami R, Banerjee U et al. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect* 2006;52:111-7
3. das Neves J, Pinto E, Teixeira B et al. Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. *Drugs* 2008;68:1787-802
4. Fidel PL Jr, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:335-48
5. El-Din SS, Reynolds MT, Ashbee HR et al. An investigation into the pathogenesis of vulvo-vaginal candidosis. *Sex Transm Infect* 2001;77:179-83

Caso clinico

Fluconazolo nella candidosi cronica e recidivante

Giuseppe Turco,
Ginecologo,
Consultorio familiare Gela 2

Anamnesi

Presso il mio studio si presenta una donna di 34 anni, in sovrappeso, utilizzatrice da circa 2 anni di contraccettivi ormonali e che lamenta prurito intenso, leucorrea copiosa "tipo ricotta", eritema a livello pubico e microabrasioni della mucosa.

La signora riferisce che tale sintomatologia la "tormenta" per 2-3 volte l'anno e che si sente costretta a procedere a ripetuti lavaggi esterni (5-6 volte al giorno). Aggiunge che i rapporti sono eccessivamente fastidiosi, e quindi spesso evitati, e che anche il partner presenta prurito e disepitelizzazione balano-prepuziale, trattati con sola terapia topica da diverso tempo e recidivanti.

Alla visita si evidenziano un eczema esteso a livello pubico, genitali esterni arrossati e una leucorrea copiosa e di tipo caseoso (Fig. 1). La diagnosi di *Candida* viene posta clinicamente e comunicata alla paziente, la quale riferisce di essere stanca di tamponi e continue terapie, messe in atto ormai da tempo e ripetute anche 2-3 volte l'anno attraverso l'impiego di antimicotici, una corretta alimentazione (massima riduzione dei

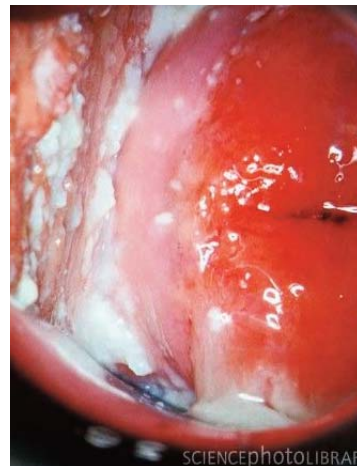


FIGURA 1. Secrezioni caseose evidenziate all'anamnesi

cibi dolci o lievitati) e un abbigliamento adeguato, evitando quindi pantaloni troppo aderenti (che favoriscono le microabrasioni e sostengono l'infiammazione), biancheria intima sintetica, salvaslip ecc.

Iter diagnostico

Nonostante l'evidente diagnosi, la paziente viene sottoposta a tampone vaginale per eventuale sovrapposizione batterica. Si prescrivono esami ematochimici con minicurva glicemica e insulinemia al fine principale di rilevare la presenza di diabete mellito: si tratta infatti di paziente in sovrappeso.

Terapia

Data la cronicizzazione dell'infezione e la severa sintomatologia si prescrive fluconazolo

da 200 mg, esteso anche al partner, in tale modalità:

- 1 capsula al 1°, 4° e 7° giorno a digiuno;
- 1 capsula a settimana per 2 mesi.

I parametri ematochimici risultano nella norma, tranne l'Homa index (pari a 2,6), per cui si invita la paziente a una consulenza diabetologica per eventuale terapia con metformina.

Al controllo dopo 3 mesi dall'inizio della terapia la risoluzione dell'infezione e della sintomatologia è completa.

Conclusioni

La vaginite da *Candida* è la più comune infezione del tratto genitale femminile: circa 3 donne su 4 ne risultano affette almeno una volta in età riproduttiva e la recidiva si verifica all'incirca nel 40-50% dei casi. Infine circa il 5% dell'intera popolazione femminile adulta presenta 4 o più episodi di vulvovaginite micotica durante l'anno. Questi dati ci impongono di ragionare in termini di comorbilità, in particolare con l'area gastroenterologica: è infatti sempre più evidente come l'intestino sia il responsabile primario di numerose vulvovaginiti da *Candida*. Molti ritengono che l'azione patogena di *Candida* si manifesti solo in presenza di un'alterata permeabilità della mucosa gastrointestinale mediata dal mastocita. Se si

considera che questa cellula è il mediatore essenziale della risposta infiammatoria anche nella vestibolite vulvare è evidente quanto la lettura in parallelo dei due distretti – intestinale e vulvovaginale – sia sempre più importante per una più adeguata comprensione fisiopatologica delle candidiasi recidivanti e delle vestiboliti vulvari associate alla risposta infiammatoria e per la pratica clinica.

La vaginite da *Candida* è caratterizzata da intenso prurito e perdite vaginali biancastre di aspetto caseoso e si manifesta soprattutto in donne con diabete, in gravidanza, che assumono antibiotici, contraccettivi, terapie ormonali-sostitutive e corticosteroidi.

Nelle particolari affezioni sopra descritte può manifestarsi un'infezione sintomatica.

La trasmissione dell'infezione non avviene generalmente per via sessuale ed è stato dimostrato che le recidive sono espressione di un difetto dell'immunità cellulo-mediata specifica per la *Candida*.

In questi casi si ritiene che la terapia topica sia inadeguata e inefficace, come riportato anche dalla nostra paziente.

Fluconazolo è considerato la terapia standard per le candidiasi vaginali, orofaringee ed esofagee (1,2). Il suo assorbimento per via orale è rapido (biodisponibilità del 90%) e non è influenzato da consumo di cibo, pH gastrico o stati patologici intercorrenti.

In conclusione per la prevenzione delle recidive l'efficacia a breve termine di fluconazolo è ottima, tuttavia nel lungo periodo una strategia composita, attenta a rimuovere e/o curare le condizioni predisponenti, precipitanti e di mantenimento, può incrementare la possibilità di ridurre gli episodi di *Candida* recidivante.

Bibliografia

1. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35

J02AC01 **ELAZOR®**
Fluconazolo

GRUPPO sigma-tau