

Le micosi superficiali infiammatorie: quando può essere utile l'uso di un'associazione topica tra antimicotico e steroide

Introduzione

Le infezioni micotiche superficiali della cute riguardano milioni di persone in tutto il mondo potendo colpire qualunque fascia di età. Studi sulla prevalenza delle micosi superficiali hanno mostrato che nelle ultime decadi almeno il 20-25% della popolazione mondiale ha sofferto di tale patologia. Se le infezioni micotiche si manifestano con una componente infiammatoria spiccata, possono risultare sintomatiche e la gestione di questi pazienti può divenire un problema terapeutico in quanto essi tendono a non tollerare la maggior parte dei topic antimicotici che il clinico ha a disposizione. I principali sintomi riferiti dai pazienti affetti da micosi superficiali infiammatorie sono il prurito, talvolta il bruciore e sensazione di calore soprattutto se l'infezione è localizzata in sede di grandi pieghe. L'attenuazione o la risoluzione rapida di tali sintomi sono fattori importanti che influiscono sulla qualità della vita, nelle relazioni personali del paziente e sul proseguimento stesso della terapia. In questa breve rassegna viene preso in considerazione l'utilizzo, nelle micosi superficiali infiammatorie, di una formulazione data dall'associazione di 1% isoconazolo nitrato, un antimicotico ad ampio spettro con attività antimicrobica e 0,1% diflucortolone valerato, un potente cortisonico topico con basse percentuali di assorbimento sistemico.

Eziologia e clinica

I patogeni più frequentemente coinvolti nelle infezioni micotiche superficiali, capaci di biodegradare la cheratina della cute, sono soprattutto i dermatofiti antropofili e zoofili dei generi *Trichophyton*, *Microsporum* ed *Epidermophyton*. L'incidenza delle varie specie come causa di malattia dipende dalle aree geografiche, risultando più frequentemente responsabili le specie antropofile nei paesi più evoluti socio-economicamente, al contrario le specie zoofile vengono isolate maggiormente in caso di infezioni in popolazioni rurali. Anche le tipologie di micosi differiscono a seconda delle condizioni socio-economiche, prevalendo quadri di *tinea pedis* e *tinea cruris* in caso di abitanti di centri urbani che più spesso frequentano centri sportivi e utilizzano calzature occlusive, mentre quadri di *tinea capitis* e *tinea corporis* sono più frequenti in caso di popolazioni povere che vivono maggiormente a contatto con animali e hanno minori possibilità di cure con conseguente diffusione dell'infezione^{1,2}. A tal proposito si possono ricordare le epidemie di *tinea capitis* da *T. violaceum* rinvenute negli orfanotrofi africani dovute all'abitudine di rasare tutti i bambini con un unico rasoio. In ogni caso, lo spettro delle infezioni dermatofitiche non è statico dipendendo grandemente dai flussi migratori di popoli, dal turismo, dalle abi-

tudini di vita, dall'allungamento della vita media soprattutto nelle società occidentali e dai cambiamenti del clima.

Tra le cause di micosi superficiali si aggiungono le infezioni dovute al genere *Candida*, lieviti commensali saprofiti, abitualmente residenti di mucose gastroenterostinali e genitali che possono occasionalmente virulentare se subentrano particolari condizioni locali o sistemiche (immunodeficit, uso prolungato di antibiotici o steroidi, diabete, dismicrobismi, ecc). Si dice perciò che le infezioni da *Candida* siano malattie prevalentemente dei "molto giovani, molto vecchi o molto malati"³. Le sedi maggiormente colpite sono le pieghe e le mucose, necessitando il genere *Candida* di aree umide per la crescita e la sopravvivenza.

Infine anche alcune muffe, seppur raramente, si sono dimostrate in grado di provocare infezioni sia superficiali sia profonde. Se si considerano le prevalenze in letteratura, la popolazione che maggiormente risulta colpita da micosi superficiale sono gli uomini dai 20 ai 40 anni soprattutto per quanto riguarda i quadri clinici più frequenti: *tinea cruris* e *tinea pedis*. Molte di queste infezioni rimangono misconosciute per anni funzionando da serbatoio infettivo per il paziente stesso, per l'ambiente e per i conviventi. Questo accade soprattutto quando l'infezione è paucisintomatica e

più frequentemente negli uomini di mezza età che convivono da anni con l'infezione non ritenendo importante curarsi. Tutto ciò deve spingere il clinico a convincere anche il paziente più resistente a seguire una terapia antimicotica eradicante l'infezione per limitare le possibilità di contagio.

Talvolta invece le infezioni micotiche possono risultare particolarmente fastidiose. I principali sintomi riferiti dai pazienti affetti da micosi superficiali sono il prurito, talvolta il bruciore e sensazione di calore soprattutto se l'infezione è localizzata in sede di grandi pieghe. L'attenuazione o la risoluzione rapida di tali sintomi sono fattori importanti che influiscono sulla qualità della vita, nelle relazioni personali del paziente e sul proseguimento della terapia ⁴. Per lo più queste infezioni risultano ridotte ad aree singole e di relative piccole dimensioni (*tinea pedis*, *tinea cruris*) e ciò spinge, almeno in prima battuta, a utilizzare una terapia topica sotto formulazione di crema o polvere. Solo qualora l'area interessata fosse particolarmente estesa oppure fosse presente una seconda localizzazione (ad esempio, *tinea pedis* + onicomicosi, *tinea pedis* + *tinea cruris*, la sindrome due piedi una mano, ecc.) oppure venga colpito un annesso (onicomicosi, *tinea capitis*), si ritiene necessario intervenire associando terapia sistemica con cicli di imidazolici o terbinafina ⁵.

Se però l'area da trattare risulta contemporaneamente colpita da un processo infiammatorio, si dovrà utilizzare necessariamente un topico che non peggiori la sintomatologia pruriginosa e/o dolorosa, pena la sospensione da parte del paziente della terapia prescritta. Infatti, spesso alcune preparazioni antimicotiche, pur essendo specificamente attive contro l'agente eziologico in causa, risultano irritanti se applicate su cute infiammata, peggiorando così la sintomatologia e dando la sensazione al paziente di non risolvere il problema, bensì di acuirlo con conseguente abbandono della cura. In questi casi specifici l'uso di un farmaco antimicotico imidazolico associato a uno steroide topico ha il vantaggio di alleviare rapidamente i sintomi grazie alle proprietà antinfiammatorie del cortisone contenuto. In questa breve rassegna viene preso in considerazione l'utilizzo, in particolare nelle forme infiammatorie di micosi superficiale,

di una formulazione data dall'associazione di 1% isoconazolo nitrato, un antimicotico ad ampio spettro con attività antimicrobica e 0,1% diflucortolone valerato, un potente cortisonico topico con basse capacità di assorbimento sistemico.

L'utilizzo degli steroidi andrebbe sconsigliato in caso di tutte le infezioni, a causa della capacità di questi composti di favorire la proliferazione di qualunque agente biotico. Tuttavia in alcuni casi particolari, ma non infrequenti nella pratica clinica, si ritiene necessario l'uso di un'associazione topica tra antimicotico e steroide per risolvere in breve tempo la sintomatologia. Solitamente sono sufficienti 4 giorni di applicazione 2 volte al dì per spegnere la componente infiammatoria e dare sollievo al paziente. Successivamente si può passare al classico schema terapeutico con antimicotico topico, a questo punto non più irritante, che prevede l'applicazione 1 o 2 volte al dì del preparato scelto per almeno 2 settimane. I quadri clinici che più frequentemente beneficiano dell'applicazione di associazioni tra antimicotico e steroide comprendono:

1. ***tinea pedis*** infiammatoria, spesso impetiginizzata, in cui si osservano erosioni da grattamento (Fig. 1), spacchi ragadiformi interdigitali dolorosi, lesioni macerative e sierogementi. Spesso questi quadri sono presenti in pazienti psoriasici in cui l'infezione micotica può facilmente scatenare

un effetto Koebner e psoriasi inversa (Fig. 2). La monoterapia con un semplice antimicotico in questi casi porterebbe a una più lenta risoluzione della sintomatologia;

2. ***tinea pedis del cavo mediano***: in questo caso il minor spessore cutaneo dell'area interessata porta spesso a una vescicolazione intensamente pruriginosa che può risolversi prontamente con l'associazione antimicotico-steroidi;
3. ***tinea manus***: seppur più rara delle altre forme di dermatofitosi, la *tinea manus* può presentarsi nella sua variante disidrosiforme intensamente pruriginosa. Se estesa all'avambraccio può colpire l'apparato pilifero con formazione di granulomi. Lo spessore dello strato corneo e la formazione di granulomi spingono spesso il clinico a prolungare l'uso dell'associazione antimicotico-steroidi fino a 7-10 giorni prima di somministrare il solo l'antimicotico (Fig. 3);
4. ***tinea corporis*** da zoofili che si presenti molto pruriginosa con possibile contaminazione in altri distretti corporei per grattamento. Spesso in questi casi il bordo delle lesioni possono vescicolare e dare origine a squamo-croste. L'uso di una formulazione in associazione per qualche giorno elimina il prurito e la componente infiammatoria con più rapida risoluzione del quadro clinico (Fig. 4);

FIGURA 1.
***Tinea pedis* infiammatoria.**



FIGURA 2.

Tinea interdigitale in paziente psoriasico.



FIGURA 3.

Tinea manus granulomatosa.



FIGURA 4.

Tinea corporis infiammatoria.



5. **tinea barbae:** in questo caso il dermatofita tende a parassitare la porzione profonda di grossi follicoli piliferi dando origine a lesioni papulo-nodulari, talvolta purulente, particolarmente infiammatorie, con tendenza alla formazione di granulomi (Fig. 5). L'evoluzione di tali lesioni può esitare in cicatrici permanenti. In questi casi è giustificato l'uso dell'associazione di antimicotico e steroide anche per un tempo più prolungato, ossia 10-14 giorni, in modo da spegnere il più possibile la componente infiammatoria;
6. **kerion celsi:** anche in questo caso le lesioni del capillizio, causate generalmente da dermatofita zoofilo, tendono rapidamente a dare origine a granulomi sieropurulenti che portano alla distruzione del bulbo pilifero con conseguente alopecia cicatriziale. È importante in questo caso evitare un esito permanente con l'utilizzo della formulazione precedentemente detta per 10-15 giorni, in combinata con antimicotico sistemico;
7. **tinea cruris:** è la forma di tinea in cui l'associazione antimicotico-steroidi trova il suo più largo impiego. La *tinea cruris* infatti tende a essere quasi sempre intensamente pruriginosa causando fastidio e imbarazzo nei pazienti. Se le lesioni risultano solo eritemato desquamative la risoluzione della sintomatologia si ha già dopo due giorni di uso di antimicotico-steroidi in crema che può essere così sospeso per passare all'uso di solo antimicotico topico. Possono essere invece necessari 4 o più giorni di terapia combinata quando le lesioni sono di vecchia data e quindi associate a lichenificazione da grattamento o sovrinfezione batterica. Talvolta, inoltre, quando le lesioni si estendono e interessano l'apparato pilifero delle regioni pubiche, perineale e interno coscia, si possono avere papulo-noduli purulenti dolorosi. In questo caso la formulazione combinata antimicotico-cortisone dovrebbe essere utilizzata per un tempo leggermente più lungo che di solito è compreso tra i 7 e i 10 giorni;

FIGURA 5.

Tinea barbae.



FIGURA 6.

Candidosi delle pieghe.



8. **candidosi infiammatorie di pieghe e mucose genitali:** le lesioni eritemato-macerative sono localizzate tipicamente in fondo piega con spacchi ragadiformi e papulo-pustole satelliti. Il bruciore e la spiccata componente infiammatoria possono essere rapidamente risolti dopo sole 24-48 ore con l'uso dell'associazione topica antimicotico-steroidi per poi lasciare il posto alla sola terapia antimicotica (Fig. 6).

Discussione

Il numero di agenti antimicotici topici e sistemici a disposizione del clinico per il trattamento delle micosi superficiali è molto numeroso. L'uso di una formulazione topica, quando è possibile, ha il vantaggio di evitare tutti gli effetti collaterali di un farmaco sistemico e le eventuali interazioni con altri farmaci assunti dal paziente. Nel caso si tratti di una micosi con aspetto infiammato-

rio, tale ad esempio da poter provocare esiti cicatriziali permanenti (ad esempio, *kerion celsi*) oppure che causi intenso prurito tale da dar luogo a lichenificazione, sovrinfezione batterica o semplicemente disagio del paziente (ad esempio, *tinea cruris*), può essere utile l'uso di un farmaco topico combinato con molecole antinfiammatorie (corticosteroidi) e antimicotici. I vantaggi comprendono la rapida scomparsa dei sintomi (soprattutto prurito e bruciore), senza la necessità di assunzione di antistaminici per os, con grande sollievo per il paziente e ripresa della normale vita relazionale, e il mantenimento prolungato della componente antimicotica nell'epidermide (sede dell'infezione) grazie all'azione vasocostrittiva collaterale dello steroide che ne ritarda l'eliminazione attraverso il circolo periferico. L'attività antimicotica verrebbe così potenziata e prolungata nel tempo rispetto a un topico imidazolico semplice ⁶.

Un esempio di formulazione topica combinata, studiata per il trattamento delle micosi superficiali infiammatorie, è data dall'associazione tra 1% isoconazolo nitrato, un antimicotico ad ampio spettro con attività antimicrobica e 0,1% diflucortolone valerato, un potente cortisonico topico con basse percentuali di assorbimento sistemico. L'uso di tale associazione è utile nelle fasi terapeutiche iniziali e intermedie, preferendo non superare le 2 settimane di applicazione 2 volte al dì.

La componente antimicotica del composto, l'isoconazolo nitrato, è un imidazolico ad ampio spettro che a basse concentrazioni ha attività fungistatica per la sua azione inibitoria sulla sintesi degli steroli, ma che ad alta concentrazione presenta attività fungicida per un danneggiamento diretto sulla membrana cellulare fungina ⁷. Già Kessler nel 1979 dimostrò l'attività dell'isoconazolo nitrato nei confronti di dermatofiti, lieviti del genere *Candida* come *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, muffe del genere *Aspergillus* come *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, batteri Gram positivi come *Staphylococcus aureus* e *S. faecalis* ⁸. In numerosi studi susseguiti negli anni, l'isoconazolo nitrato ha dimostrato una provata efficacia nel trattamento delle micosi superficiali non complicate portando alla guarigione una percentuale variabile di

pazienti dal 90 al 94%⁹. Per quanto riguarda le percentuali di assorbimento a seguito di una singola applicazione, l'isozonazolo nitrato ha dimostrato una rapida capacità di penetrazione dello strato corneo e dell'epidermide, con il raggiungimento della sua massima concentrazione dopo 1 ora e una permanenza ad alto dosaggio fino a 7 ore¹⁰. Inoltre è in grado di persistere per 4-6 settimane post-trattamento nello strato corneo in concentrazione efficace contro dermatofiti e lieviti utile a impedire eventuali reinfezioni¹¹. Il serbatoio attivo del farmaco è stato dimostrato anche nel follicolo pilifero e ciò può essere molto utile nel trattamento di *tinea barbae*, *capitis* e *cruris*¹².

La componente steroidea della formulazione, 0,1% diflucortolone valerato, è uno steroide potente a rapida attività antinfiammatoria. È stato calcolato che l'assorbimento sistemico su cute indenne di una singola applicazione è piuttosto basso e corrisponde allo 0,2% dopo 4 ore¹³, inferiore ai dati riguardanti altri steroidi tra i quali fluocinonone acetone e betametazone 17-valerato¹⁴. Così come i test di vasocostrizione hanno dimostrato una sua azione più potente e rapida rispetto a fluocinonone acetone 0,025%, betametazone 17-valerato 0,1% e clobetasol propionato 0,05%¹³. Poiché la cute danneggiata è maggiormente sensibile agli effetti collaterali dell'applicazione di steroidi locali è particolarmente importante che per la componente antinfiammatoria sia stato scelto uno steroide a basse potenzialità atrofogeniche, come sembra essersi dimostrato il diflucortolone valerato¹⁵.

La maggior efficacia terapeutica di un'associazione antimicotico-steroidi rispetto all'utilizzo di una monoterapia antimicotica nel trattamento delle micosi superficiali a carattere infiammatorio è stata dimostrata in studi riportati su ampie casistiche^{16,17}. Infatti l'azione contemporanea dei due farmaci permette di ottenere la rapida scomparsa di vescicolazione, eritema, edema e fissurazioni, con conseguente risoluzione

dei sintomi prurito/bruciore, in tempi dimezzati rispetto alla monoterapia antimicotica con isozonazolo nitrato^{18,19}.

Conclusioni

L'associazione terapeutica tra 1% isozonazolo nitrato e 0,1% diflucortolone valerato rappresenta un ben documentato ed efficace approccio al trattamento di tutti i quadri clinici di micosi superficiali complicate da un aspetto infiammatorio che non risultino particolarmente estese. L'uso della terapia combinata è consigliato soprattutto nelle fasi iniziali e intermedie del trattamento, comunque non per più di 2 settimane, per permettere una più rapida normalizzazione della cute e consentire un successivo passaggio terapeutico alla monoterapia antimicotica topica.

Bibliografia

- 1 Noble SL, Forbes RC, Stamm PL. *Diagnosis and management of common tinea infections*. Am Fam Physician 1998;58:163-74.
- 2 Male O. *The significance of mycology in medicine*. In: Hawksworth DL, ed. *Frontiers of mycology*. Wallingford: CAB international 1990, pp. 131-56.
- 3 Burie JP, Odds FC, Lee W, et al. *Outbreak of systemic Candida albicans in an intensive care unit caused by cross infection*. Br Med J 1985;290:746-8.
- 4 Quandt SA, Schulz MR, Vallejos QM, et al. *The association of dermatologist-diagnosed and self-reported skin diseases with skin-related quality of life in Latino migrant workers*. Int J Dermatol 2008;47:236-41.
- 5 Huang DB, Ostrosky-Zelchner L, Wu JJ, et al. *Therapy of common superficial fungal infections*. Dermatol Ther 2004;17: 517-22.
- 6 Hoppe G. *Investigations with an antimycotic/corticoid combination compared to plain antimycotic preparations*. 6th regional conference of dermatology (Asian-Australasian), Singapore 1984.
- 7 Sud IJ, Feingold DS. *Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles*. J Invest Dermatol 1981;76:438-41.
- 8 Kessler H-J. *Microbiological studies with*

isozonazole nitrate, a broad-spectrum antimycotic from the group of imidazole derivatives. Drug Res 1979;29:1344-51.

- 9 Herms E, Kallinschnigg G. *Once daily administration of isozonazole as a cream, solution and spray: comparative studies of patients with dermatomycoses*. Z Hautkr 1988;63:377-84.
- 10 Tauber U, Rzdakiewicz M. *Bioavailability of isozonazole in the skin*. Mykosen 1979;22:21-6.
- 11 Dykes PJ, Marks R, Tauber U. *The retention of isozonazole in the skin after once or twice daily application of 1% isozonazole nitrate cream over a 14 day period*. Clin Exp Dermatol 1986;11: 365-70.
- 12 Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, et al. *Non-invasive analysis of penetration and storage of isozonazole nitrate in the stratum corneum and the hair follicles*. Eur J Pharm 2012;80:615-20.
- 13 Hoppe G. *Diflucortolone valerate*. Asian experience. Drugs 1988;36(Suppl 5):24-33.
- 14 Tauber VU, Amin M, Fucchs P, et al. *Comparative studies in man on the percutaneous absorption of diflucortolone valerate, betametazone-17-valerate, beclomethasone dipropionate and fluocinonone acetone*. Arzneimittelforschung 1976;26:1492-5.
- 15 Frosch PJ, Behrenbeck E-M, Frosch K, et al. *The Duhring chamber assay for corticosteroid therapy*. Br J Dermatol 1981;104: 56-65.
- 16 Schropf F. *Multicentre Clinical Studies of 525 patients with inflammatory dermatomycoses in 12 dermatological practices in Germany*. Amsterdam: Excerpta Medica 1981.
- 17 Weitgasser H, Herms E. *Comparative clinical investigations with the new antimycotic agent isozonazole nitrate and its combination with diflucortolone-21-valerate in the case of inflammatory and eczematized dermatomycoses*. Mykosen 1979;22:177-83.
- 18 Gip L, Langen ML. *Results of a controlateral comparative study between travocort cream and travogen cream in inflammatory and allergic dermatomycoses*. Mykosen 1980;23:79-84.
- 19 Veraldi S, Persico MC, Schianchi R. *Isozonazole nitrate versus isozonazole nitrate and diflucortolone valerate in the treatment of tinea inguinalis: results of a multicentre retrospective study*. 20th EADV, Congress Lisbon 2011.