



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Manuela Papini, Elisa Margherita Difonzo, Gabriella Calabrò,
Claudia Gianni, Roberta Calcaterra

MICOSI SUPERFICIALI

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMAST
2014



Autori

Manuela Papini

Università di Perugia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Clinica Dermatologica di Terni

Elisa Margherita Difonzo

Università di Firenze, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Translazionale, Sezione di Dermatologia

Gabriella Calabrò

Università di Napoli "Federico II", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Dermatologia

Claudia Gianni

Centro Diagnostico Italiano, Milano

Roberta Calcaterra

UOC di Odontoiatria Sociale, Istituto Nazionale per la Promozione della Salute delle Popolazioni Migranti e per il Contrasto delle Malattie della Povertà, Roma

Indice

DERMATOMICOSI.....	5
Definizione e aspetti generali	5
Diagnostica delle dermatofitosi	9
Prevenzione e consigli per il paziente	13
CANDIDIASI	14
Definizione e aspetti generali	14
Diagnosi.....	17
Linee guida generali di prevenzione	18
PITIRIASI VERSICOLORE	19
Definizione, aspetti generali e quadro clinico	19
Diagnosi e indagini di laboratorio	19
ONICOMICOSI	20
Diagnosi.....	24
Terapia antifungina topica e sistemica	25
Terapia combinata	27
Trattamenti adiuvanti e alternativi	27
Prevenzione e consigli per il paziente	28
Bibliografia	29

© Copyright 2014 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca – 56121 Pisa

www.pacineditore.it – info@pacineditore.it

Fotolito e Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Il presente manuale è destinato solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.



Finito di stampare nel mese di Agosto 2014
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300 • www.pacinimedicina.it

DERMATOMICOSI

Le micosi superficiali comprendono un gruppo di infezioni eterogenee per aspetti clinici, eziologia ed epidemiologia e rappresentano una causa maggiore di morbilità in tutto il mondo. Le più frequenti sono: **dermatofitosi**, **candidiasi** e **pitiriasi versicolore**. La loro epidemiologia varia da una forma all'altra ed è ampiamente influenzata da molteplici fattori ambientali e soggettivi¹⁻³.

Definizione e aspetti generali

Il termine dermatofitosi ricomprende le infezioni fungine dei tessuti cheratinizzati (strato corneo, peli e unghie), causate da un gruppo di miceti filamentosi, che hanno in comune una precisa caratterizzazione morfologica, fisiologica e antigenica e una specifica capacità di demolire attivamente in vitro e in vivo la cheratina.

Le dermatofitosi vengono internazionalmente classificate in base alla sede anatomica dell'infezione e contrassegnate dal termine latino **tinea** seguito dal genitivo della sede: **tinea corporis**, **tinea faciei**, **tinea capitis**, **tinea barbae**, **tinea manuum**, **tinea cruris**, **tinea pedis**, **tinea unguium**⁴⁻⁶.

In accordo con le linee guida condivise dalla *American Academy of Dermatology* (AAD), dalla *British Association of Dermatologists* (BAD) e dalla *Deutsche Dermatologische Gesellschaft – Deuschsprachige Mykologische Gesellschaft*⁷⁻¹⁰ si raccomanda l'adozione della suddetta classificazione non solo per scopi scientifici ma anche nella pratica clinica, abbandonando altri termini ormai desueti e potenzialmente confondenti.

Eziologia ed epidemiologia

Le dermatofitosi sono infezioni contagiose molto comuni con una prevalenza valutata intorno al 10% della popolazione. La malattia può insorgere per contagio interumano o essere trasmessa da animali o, più raramente, per contatto con il terreno. Tra i principali dermatofiti antropofili, quelli attualmente più diffusi sono *Trichophyton (T.) rubrum* e *T. interdigitale*, ma altre specie quali *T. violaceum*, *T. tonsurans* e *Microsporum (M.) audouinii* sono in netto aumento in relazione ai movimenti migratori, mentre *Epidermophyton floccosum* viene isolato sempre più raramente. Tra le specie zoofile prevalgono *M. canis* e *T. mentagrophytes*. *M. gypseum* è l'unico patogeno geofilo diffuso in Italia. *T. rubrum* è l'agente più frequente di *tinea pedis*, *tinea cruris* e *unguium*, mentre *M. canis* causa la maggior parte dei casi di *tinea capitis* e *corporis*. L'infezione dermatofitica è il risultato di un complesso processo di interazione tra le capacità patogene del micete da un lato e le difese dell'ospite dall'altro. Nelle infezioni causate da specie zoofile, si ha una marcata risposta infiammatoria dell'ospite, un'evoluzione acuta e una buona risposta alla terapia. Le infezioni da miceti antropofili, invece, decorrono con scarsi fenomeni flogistici e tendono a un'evoluzione cronica persistente e presentano, talora, una ridotta risposta al trattamento specifico.

Tinea corporis

Questo termine designa le dermatofitosi della cute glabra, a esclusione delle infezioni di piedi, regione palmare e regione inguino-crurale. La *tinea corporis*, più frequente in età infantile, è causata prevalentemente da *M. canis* e da altre specie zoofile. L'infezione è caratterizzata da lesioni eritemato-desquamative con aspetti anulari (*ringworm*) che, per estensione centrifuga e confluenza con lesioni vicine, possono formare chiazze figurate a contorni policiclici. Si osservano, a volte, forme più flogistiche con vescicopustole, soprattutto ai bordi delle chiazze. In rari casi, e in conseguenza dell'invasione dei peli vello, si può avere una *tinea corporis* profonda, di tipo acuto suppurativo oppure di tipo cronico granulomatoso (granuloma tricofitico di Majocchi).

La ***tinea faciei*** è la varietà localizzata al volto, spesso classificata a parte per la morfologia clinica atipica che può assumere in questa regione anatomica, simulando altre dermatiti quali rosacea, dermatite seborroica, fotodermatiti, lupus eritematoso cutaneo. Il trattamento incongruo di queste dermatofitosi può modificare sensibilmente il quadro clinico, rendendone difficile il riconoscimento e configurando quella che viene definita ***tinea incognita***.

Tinea capitis

Con questo termine s'intendono le dermatofitosi del cuoio capelluto causate dai generi *Microsporum* e *Trichophyton*. Negli anni '50, la *tinea capitis* (TC) era considerata una patologia quasi eradicata nei paesi industrializzati, grazie all'introduzione della terapia con griseofulvina e ai massivi screening scolastici effettuati in quegli anni. Nella seconda metà del secolo scorso, la TC è riemersa diventando nuovamente un importante problema di salute pubblica in tutta Europa, dove presenta tassi d'infezione del 12% nella popolazione pediatrica. I principali fattori responsabili dell'inversione di tale trend epidemiologico sono stati prima l'incremento degli animali d'affezione, in particolare dei gatti che diffondono *M. canis*, e successivamente l'aumento della "popolazione umana mobile", sia in termini di turismo che di migrazioni. Quest'ultimo fattore ha altresì contribuito a un progressivo cambiamento delle specie responsabili di TC^{11 12}.

La TC è prevalentemente una malattia dell'infanzia, con una spiccata tendenza a manifestarsi nei bambini di origine africana o caraibica. Sebbene il principale agente responsabile della TC in Europa rimanga il *M. canis*, sono in netto aumento le forme causate da *T. tonsurans*, soprattutto nelle aree urbane europee, e quelle sostenute da *T. violaceum* in pazienti provenienti dall'Africa settentrionale e orientale e dal subcontinente indiano. Le infezioni da *Trichophyton* predominano nell'America centrale, negli Stati Uniti e in alcune aree dell'Europa occidentale^{4 13 14}.

In base all'eziologia, si distinguono una TC *microsporica* e una TC *tricofitica*; in funzione poi dell'intensità dei fenomeni infiammatori si riconosce una forma superficiale e una *Tinea Capitis* profonda suppurativa.

La ***tinea capitis superficiale microsporica*** si manifesta con una o più grandi chiazze

tondeggianti, a limiti netti, con cute lievemente eritematosa, ricoperta da fine e abbondante desquamazione pitiriasica (*gray patch tinea*). I capelli, troncati a 3-4 mm dall'emergenza, mostrano un aspetto "glassato" e si lasciano estrarre facilmente. Alla dermatoscopia (Fig. 1) si osservano caratteristicamente capelli troncati "a virgola" e/o "a cavaturacciolo"¹⁵. Il principale agente eziologico nei nostri climi è *M. canis*; nei soggetti provenienti dall'Africa sub sahariana viene isolato *M. audouinii*. La

FIGURA 1. Capelli a cavaturacciolo in un caso di *tinea capitis microsporica* (videodermatoscopia x10).



tinea capitis superficiale tricofitica è caratterizzata dalla presenza di piccole e numerose chiazze eritemato-desquamative, a limiti indistinti, con capelli troncati all'emergenza o subito al di sopra, per cui residuano dei caratteristici "punti neri" (*black dot tinea*). Sono possibili anche quadri clinici meno tipici che possono simulare una dermatite seborroica, un'alopecia areata o una pseudotigna amiantacea. Tra gli agenti eziologici: *T. violaceum* e *T. tonsurans*, specie antropofile spesso di origine esotica. I rari casi da *T. verrucosum* o da *T. mentagrophytes* vengono osservati negli ambienti rurali.

Da sottolineare che l'infezione tricofitica può presentarsi con quadro clinico sfumato e decorrere asintomatica o paucisintomatica e quindi non diagnosticata, con conseguente diffusione dell'infezione ai contatti. Il *T. tonsurans* e il *T. violaceum*, infatti, sono spesso isolati non solo nei contatti stretti del bambino ma anche su spazzole e pettini che possono fungere da veicolo dell'infezione; per tale motivo si consiglia l'ispezione e l'eventuale trattamento dei familiari del paziente affetto da TC e la disinfezione di spazzole, pettini e altri fomit¹⁶. Esistono, inoltre, gli stati di portatore asintomatico (*carrier*), cioè soggetti in cui è possibile isolare il fungo dal cuoio capelluto, senza un'evidenza clinica di infezione. Tale condizione non si associa alla comparsa della patologia nei soggetti immunocompetenti ma può rappresentare una fonte di infezione per altri soggetti, specie se immunocompromessi¹⁶.

La ***tinea capitis profonda suppurativa*** (*kerion Celsi*) si manifesta con una lesione rilevata, rotondeggiante, di consistenza pastosa sulla cui superficie sono presenti piccoli crateri dai quali fuoriesce materiale puruloide che si rapprende in croste inglobando i capelli. Alla lesione, dolente, può associarsi linfadenopatia regionale; a differenza delle forme superficiali può residuare una cicatrice alopecica, soprattutto se la terapia non è iniziata tempestivamente.

Si ricorda, infine, la ***tinea favosa***, forma legata a *T. schoenleinii*, molto rara in Italia, ma tuttora endemica in Cina, Medio Oriente, Kashmir, Africa e Balcani¹⁷. Il quadro clinico

esordisce con chiazze eritematose perifollicolari che evolvono nella formazione di scutuli, concrezioni giallastre a scodella che possono successivamente fondersi in ampie concrezioni aderenti. Questa forma di tinea, che evolve in alopecia cicatriziale, se non trattata persiste cronicamente e indefinitamente nell'età adulta.

Tinea barbae

Questa infezione, attualmente rara, interessa la regione della barba degli adulti ed è clinicamente evidente, analogamente a quanto detto sopra a proposito delle *tinea capitis*, con una *forma superficiale* e una *forma profonda suppurativa*; è spesso legata a tricofiti zoofili¹⁻³.

Tinea cruris

Costituisce l'infezione della regione inguino-crurale ed è spesso causata da *T. rubrum* o da *T. interdigitale*. Le chiazze eritemato-desquamative, allargandosi in senso centrifugo, discendono a semiluna sulla coscia, ma possono anche risalire verso il pube e l'addome o estendersi verso la regione perianale e i glutei. Le lesioni mostrano margini netti, eritematosi e desquamanti, talora sormontati da vescicole, mentre il centro è di colore più chiaro. Va distinta dall'intertrigine da *Candida*, dove sono presenti le tipiche lesioni satelliti, dall'eritrasma che mostra scarsa flogosi, desquamazione pitiriasica anche al centro della lesione, colore brunastro e fluorescenza rosso-corallo alla luce di Wood, e dalla psoriasi inversa, che non mostra risoluzione centrale e ha un colore più eritematoso con un aspetto lucido e vellutato.

Tinea manuum

Con questo termine si identificano le dermatofitosi delle regioni palmari e/o della superficie flessoria delle dita¹⁻³. L'aspetto clinico è schematicamente riconducibile a due forme. La prima, ad andamento acuto, è caratterizzata da vescicole e pustole e riconosce di solito un'eziologia da *T. mentagrophytes*. La seconda forma, spesso associata a *tinea pedis*, mostra un decorso cronico e lesioni di tipo desquamativo o ipercheratosico ed è causata in genere da *T. rubrum*.

Tinea pedis

L'infezione interessa gli spazi interdigitali e la regione plantare. La *forma interdigitale* è caratterizzata da desquamazione a inizio di solito nel 4° spazio. Va differenziata dall'intertrigine da *Candida* (in quest'ultima è tipica la presenza di macerazione biancastra) e dalle forme batteriche, dove sono evidenti eritema, erosioni e macerazione. La *tinea pedis* plantare può essere di tipo *vescico-pustoloso* ad andamento acuto ed eziologia solitamente da *T. interdigitale*, o di tipo *squamoso-ipercheratosico* ad andamento cronico e a eziologia da *T. rubrum*. Quest'ultima forma tende a estendersi lentamente interessando le lamine ungueali e altre regioni cutanee, in particolare le mani^{1-3,9,10}.

Tinea unguium

Con il termine di *tinea unguium* si identificano le infezioni della lamina ungueale a eziologia da dermatofiti. Si rimanda al capitolo “onicomicosi” nel quale verranno trattate tutte le forme di infezione fungina dell'unghia.

Diagnostica delle dermatofitosi

Le dermatofitosi possono simulare numerose altre malattie cutanee. Per esemplificare: *tinea pedis* e *tinea manuum* vanno differenziate dalle dermatiti da contatto e dalla psoriasi; *tinea corporis* dalla pitiriasi rosea di Gibert, dall'eritema anulare centrifugo, dall'eczema nummulare, dalla parapsoriasi e dalla micosi fungoide; *tinea capitis* dall'alopecia areata, dalla tricotillomania, dall'alopecia da trazione; *tinea unguium* da altre onicopatie, tra le quali la psoriasi ungueale, il lichen ungueale, la pachionichia congenita, traumatica e dell'anziano, e l'onicogrifosi. Considerando la contagiosità delle dermatofitosi e i costi sanitari per il loro trattamento è necessario che la diagnosi sia quanto più precoce e accurata.

Criteri diagnostici

Criteri clinici: dati anamnestici, lesioni elementari, loro distribuzione ed evoluzione, sintomatologia soggettiva, comorbidità.

1. Anamnesi patologica completa con particolare riguardo a:

- malattie epatiche e renali, condizioni di immunodepressione, presenza di endocrinopatie, in particolare diabete;
- altre malattie cutanee in particolare atopia, sensibilizzazioni da contatto e psoriasi;
- trattamenti sistemici negli ultimi 6 mesi;
- precedenti dermatofitosi;
- durata dell'infezione;
- terapia topica o sistemica per micosi o per altre affezioni cutanee, in atto o seguite negli ultimi 6 mesi;
- rischio professionale (contadino, agricoltore, veterinario, addetto a stabulari o laboratori);
- rischio ambientale o per attività ricreative (giardinaggio, attività sportiva, animali d'affezione);
- allergie a farmaci.

2. Esame clinico:

- esame obiettivo generale;
- sede ed estensione della micosi;
- semeiotica delle lesioni;
- dermatoscopia.

3. Reperti associati:

- infezione dei follicoli piliferi e delle unghie;
- sovrainfezione batterica.

TABELLA I. Indagini diagnostiche per le infezioni cutanee superficiali da miceti.

OSSERVAZIONE DELLE LESIONI ALLA LUCE DI WOOD

Procedura: osservazione delle lesioni con lampada a luce UV

Valore: rapida esecuzione e basso costo; utilità limitata alle seguenti situazioni:

- ausilio diagnostico nella *tinea capitis* da *M. canis* (fluorescenza verdastra delle chiazze); buona utilità nello screening di infezioni in comunità per individuare soggetti paucisintomatici
- diagnosi differenziale della *pitiriasi versicolore alba* (fluorescenza giallastra) vs. altre lesioni ipocromiche
- diagnosi differenziale della *tinea cruris* e altre forme *intertriginose* vs. eritrasma (fluorescenza rosa salmone/corallo)

ESAME MICROSCOPICO DIRETTO DI SQUAME, PELI, MATERIALE UNGUEALE DOPO MACERAZIONE CON KOH

Procedura: prelevare squame, peli o frammenti ungueali dal bordo attivo delle lesioni, trasferire il materiale su vetrino portaoggetti, apporre poche gocce di KOH 10-40%, lasciar macerare per 1-6 ore, quindi osservare al microscopio ottico a x25-x40. Ricercare la presenza di ife, pseudo-ife, spore

Valore: rapida esecuzione e basso costo; la dimostrazione di ife e altri elementi fungini tipici conferma con certezza la diagnosi di micosi, anche se non permette l'identificazione fungina di specie

Nota bene: l'esame microscopico e culturale rappresentano il gold standard per la diagnostica delle micosi cutanee

ESAME CULTURALE

Procedura: squame, peli, frammenti ungueali vengono inoculati in agar-destrosio di Sabouraud e incubati per 7-21 giorni

Valore: costo contenuto; richiede da un minimo di 3-4 giorni (candidosi) fino a 3 settimane (dermatofitosi), ma permette di confermare con certezza la diagnosi e di identificare la specie fungina responsabile

Nota bene: l'esame microscopico e culturale rappresentano il gold standard per la diagnostica delle micosi cutanee

ESAME ISTOLOGICO DI BIOPSIA DI CUTE O LAMINA UNGUEALE

Procedura: biopsia cutanea, oppure *nail clipping* della lamina ungueale, processazione per esame istologico e colorazione con PAS o Gomori-Grocott

Valore: costi medio-alti; richiede almeno 5-7 giorni. Utilità elevata nelle seguenti situazioni:

- diagnostica delle infezioni fungine dermiche e profonde
- diagnosi differenziale tra onicomicosi e altre onicopatie quando altri criteri siano risultati non dirimenti
- diagnosi differenziale tra *tinea unguium* e onicomicosi da muffe non dermatofitiche

Accertamenti diagnostici di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico il **sospetto diagnostico va sempre confermato dagli esami micologici** opportuni (Tab. I).

Gestione terapeutica delle dermatofitosi

Nelle Tabelle II e III sono ricordati i farmaci antimicotici topici e sistemici utilizzati per le micosi cutanee superficiali e le loro caratteristiche principali. La scelta del trattamento solo topico o anche sistemico dipende dalla varietà anatomico-clinica dell'infezione e nell'ambito della stessa varietà, dall'estensione e dall'espressione clinica dell'infezione¹⁸⁻²⁰.

Tinea corporis, tinea faciei, tinea cruris

Il trattamento topico con formulazione in crema o lozione è sufficiente nella maggior

TABELLA II. Antifungini per uso topico.

ANTIFUNGINO	FORMULAZIONI	SPETTRO D'AZIONE DELLA CLASSE	FREQUENZA APPLICAZIONI
Allilamine • <i>Naftifina</i> • <i>Terbinafina</i>	Crema e soluzione 1% Crema, soluzione, gel 1%	Dermatofiti (fungicida) Alcune muffe non dermatofitiche Lieviti (fungistatico in vitro)	1/die
Azolici • <i>Bifonazolo</i> , <i>clotrimazolo</i> , <i>econazolo</i> , <i>fenticonazolo</i> , <i>fluconazolo</i> , <i>ketoconazolo</i> , <i>isoconazolo</i> , <i>miconazolo</i> , <i>sulconazolo</i> , <i>tioconazolo</i>	Crema, soluzione, lozione, spray, gel, polvere, shampoo, 1-2% (in relazione alla molecola), soluzione ungueale 28%	Dermatofiti Lieviti Alcuni batteri Gram-positivi	1 o 2/die, secondo la molecola
Morfoline • <i>Amorolfina</i>	Crema e lacca ungueale 5%	Dermatofiti Alcune muffe non dermatofitiche Lieviti	1 /die crema 1-2 volte a settimana lacca ungueale
Ciclopirox	Crema, lozione, soluzione, spray, emulsione e polvere 1%; smalto ungueale 8%	Dermatofiti Lieviti Muffe Alcuni batteri Gram-positivi e Gram-negativi <i>Nota: azione antinfiammatoria (→ prostaglandine e leucotrieni)</i>	1-2/die, secondo la formulazione

TABELLA III. Antifungini per uso sistemico impiegati nel trattamento delle micosi cutanee superficiali.

ANTIFUNGINO	FORMULAZIONI	SPETTRO D'AZIONE	INDICAZIONI	INTERAZIONI (I), EFFETTI COLLATERALI (EC) E NOTE (N)
Nistatina	Soluzione orale 100.000 U/ml	Ampio spettro	Candidosi orale e gastroenterica	N: non assorbita, funziona come topico a livello del tubo gastroenterico
Griseofulvina	Compresse 125-500 mg	Dermatofiti	<i>Tinea capitis</i>	I: anticoagulanti cumarinici, contraccettivi orali; EC: tossicità epatica, neutropenia; N: classe C in gravidanza
Terbinafina	Compresse 250 mg	Dermatofiti e muffe non dermatofitiche	Dermatofitosi di cute e annessi Onicomicosi da muffe	I: ciclosporina, rifampicina, cimetidina, amitriptilina, carbamazepina; EC: tossicità epatica, neutropenia, s. di Stevens-Johnson, retinopatia; N: classe B in gravidanza
Fluconazolo	Compresse 50-100-150 mg e fiale e.v. 2 mg/ml (fiale 25-50-100-200 ml)	Ampio spettro (molto limitato per le muffe)	Candidiasi, pitiriasi versicolore, dermatofitosi	I: antiacidi, tutti i farmaci metabolizzati dal CY P450; EC: nausea, vomito, diarrea, tossicità epatica, reazioni allergiche, altre; N: classe C in gravidanza
Itraconazolo	Compresse 100 mg, soluzione orale 10 mg/ml	Ampio spettro (esteso anche a numerose muffe)	Candidiasi, pitiriasi versicolore, dermatofitosi	I: antiacidi, tutti i farmaci metabolizzati dal CY P450; EC: nausea, vomito, diarrea, tossicità epatica, reazioni allergiche, altre; N: classe C in gravidanza
Voriconazolo	Compresse 50-200 mg, fiale e.v. 10 mg/ml (polvere per soluzione e.v. 200 mg)	Ampio spettro	Micosi profonde, micosi superficiali resistenti a itraconazolo e/o in immunodepressi	Derivato di fluconazolo → vedi Costi molto elevati

parte dei casi. Risultano ugualmente efficaci sia i derivati azolici che gli altri farmaci per uso topico. In presenza di flogosi intensa e/o di sovrainfezione batterica potrebbe essere utile dare la preferenza alla ciclopirox, per le sue proprietà antinfiammatorie e lo spettro d'azione esteso anche a batteri Gram-positivi e ad alcuni comuni Gram-negativi. La durata del trattamento non deve essere inferiore a 3 settimane.

Il *trattamento sistemico è consigliabile* nelle forme con lesioni multiple e/o nelle forme estese, mentre è *indispensabile* nei casi in cui sia parassitato il pelo-lanugo, nelle forme profonde follicolari acute suppurative e in quelle profonde croniche infiltrative granulomatose. I derivati azolici (itraconazolo e fluconazolo) e la terbinafina mostrano un'efficacia leggermente superiore a quella della griseofulvina. Il trattamento va prolungato per 3-4 settimane¹⁸⁻²¹.

Tinea pedis e tinea manuum

Nella *tinea pedis* interdigitale è sufficiente il solo trattamento topico con i prodotti e le modalità sopra ricordate per la *tinea corporis*. In presenza di macerazione intensa, la colonizzazione batterica è spesso rilevante e in questi casi l'uso di preparazioni a base di ciclopirox potrebbe essere vantaggioso. Nella *tinea pedis* plantare e nella *tinea manuum* è indispensabile il trattamento sistemico. Particolarmente efficace risulta la terbinafina con periodo di trattamento di 3-4 settimane. Nei casi di *tinea pedis/tinea manuum* ipercheratosiche può essere necessario prolungare il periodo di trattamento¹⁸⁻²¹.

Tinea capitis e tinea barbae

L'obiettivo principale del trattamento per la TC è quello di raggiungere la completa risoluzione clinica (segni e sintomi) e laboratoristica (negativizzazione dell'esame colturale) il più rapidamente possibile con i minori effetti collaterali.

I trattamenti topici non sono efficaci nella TC, in quanto non penetrano nel pelo e nei follicoli piliferi in adeguate concentrazioni terapeutiche e per tale motivo sono utilizzati solo come terapia adiuvante.

La griseofulvina ha rappresentato e rappresenta il principio attivo più ampiamente prescritto e comunemente utilizzato nella pratica clinica per la TC²¹⁻²⁸. Il dosaggio pediatrico della griseofulvina è di 10-25 mg/kg/die per 6-8 settimane. La griseofulvina, ad oggi, non solo è l'unico farmaco ad avere l'indicazione in scheda tecnica per la TC in Italia e in molti altri paesi, ma è lo standard di riferimento utilizzato negli studi clinici randomizzati per la valutazione di agenti antifungini più recenti^{28,29}. Altri antimicotici, quali la terbinafina, l'itraconazolo o il fluconazolo, sono stati impiegati nel trattamento della TC, ma anche le più recenti revisioni delle linee guida sul trattamento della TC in età pediatrica documentano l'uso in prima linea della griseofulvina per il trattamento della TC sostenuta da *T. tonsurans*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* e *T. violaceum* in età pediatrica²⁷. Sulla base degli studi descritti, lo schema consigliato nell'infanzia è la terapia continua con compresse o la sospensione, a dosaggio rettificato in base al peso dei bambini, per 6-8 settimane (Tab. IV). Alcuni *trial* randomizzati caso-controllo indicano che la terbinafina è efficace e

TABELLA IV. Schemi posologici nel trattamento della *tinea capitis*.

BAMBINI	Griseofulvina 20-25 mg/kg/die (10-15 mg/kg/die se ultra-micronizzata) per 6-8 settimane
	Terbinafina - Peso tra 10-20 kg: 62,5 mg/die per 4-6 settimane Peso tra 20-40 kg: 125 mg/die per 4-6 settimane Peso > 40 kg: 250 mg/die per 4-6 settimane
	Itraconazolo 5 mg/kg/die per 2-6 settimane
	Fluconazolo 5-6 mg/kg/die per 3-6 settimane
ADULTI	Griseofulvina 1 g/die per 6-8 settimane
	Terbinafina 250 mg/die per 4-6 settimane
	Itraconazolo 200 mg/die per 3 settimane
	Fluconazolo 200 mg/die per 3 settimane

sicura nel trattamento delle TC di origine tricofitica. In queste forme, terbinafina porta a buoni risultati in un tempo più breve di trattamento rispetto alla griseofulvina (4-6 settimane vs. 6-12 settimane), associandosi anche a una migliore *compliance* del paziente alla terapia²⁷. Altre evidenze suggeriscono che terbinafina, itraconazolo e fluconazolo hanno profili di efficacia sovrapponibili a quelli della griseofulvina nella TC tricofitica infantile, ma rimangono farmaci di seconda linea. Non vi sono, invece, prove sufficienti sull'uso di trattamenti alternativi alla griseofulvina per la TC microsporica in età pediatrica. Nella TC dell'adulto il trattamento di prima scelta rimane la griseofulvina al dosaggio di 1 g/die per 6-12 settimane. In alternativa sono indicati terbinafina, itraconazolo e fluconazolo. Gli schemi posologici sono riportati in Tabella IV; la durata del trattamento varia da 4 a 8 settimane a seconda del farmaco utilizzato.

Prevenzione e consigli per il paziente

Dal momento che le dermatofitosi (in particolare *tinea capitis* e *corporis*) sono altamente contagiose, nel caso (o nel sospetto) di un'infezione in ambiente familiare, scolastico o comunitario occorre:

- valutare tutti i contatti familiari/comunitari del soggetto per individuare eventuali portatori asintomatici o paucisintomatici;
- evitare lo scambio di oggetti di toilette, biancheria, indumenti, calzature;
- provvedere alla disinfezione dei suddetti fomite mediante prodotti chimici specifici, lavaggio ad alta temperatura con i comuni detersivi o stiratura con ferro molto caldo.

Per tutte le forme e, in particolare, per *tinea pedis*:

- eliminare, nei limiti del possibile, i fattori favorenti, tra i quali i principali sono l'iperidrosi e la macerazione da calzature occlusive (in primis, scarpe sportive e antinfortunistiche) e da calze in fibra sintetica;
- nella prevenzione delle recidive, in caso di *tinea pedis*, occorre bonificare accuratamente le calzature.

CANDIDIASI

Definizione e aspetti generali

Le candidiasi sono tra le infezioni fungine superficiali più comuni, soprattutto negli immunocompromessi, nei quali rappresentano in assoluto le micosi più comuni. Sono infezioni causate da lieviti del genere *Candida*, prevalentemente da *Candida (C.) albicans*, mentre *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillermindi*, *C. krusei*, *C. kefyr* e *C. glabrata* sono di riscontro meno comune. Varie specie di *Candida* colonizzano abitualmente il cavo orofaringeo, l'area genito-perigenitale e le grandi pieghe, potendosi ritrovare nella bocca del 35-55% e nell'area ano-perianale del 40-65% dei giovani adulti sani²⁹. Le percentuali di isolamento dalle mucose orali e genitali e dalla cute di aree umide clinicamente indenni aumenta sensibilmente in corso di terapia con antibiotici ad ampio spettro e con corticosteroidi e nei soggetti immunocompromessi. Le candidiasi superficiali si comportano come infezioni opportunistiche che insorgono quando si rompe il delicato equilibrio che consente il mantenimento della colonizzazione cutaneo-mucosa asintomatica. I fattori favorenti sono molteplici (Tab. V) e coinvolgono complesse dinamiche delle difese locali e sistemiche, naturali e adattative.

Le candidiasi possono colpire qualsiasi area cutaneo-mucosa dove si realizzino le condizioni favorenti, ma le sedi più spesso interessate sono le regioni caratterizzate da temperatura e umidità elevate, quali le pieghe e le mucose visibili. Le forme di interesse dermatologico possono essere classificate in: a) intertrigine, b) candidiasi cutanea generalizzata; c) follicolite da *Candida*; d) perionissi e onicomicosi, e) lesioni cutanee metastatiche; f) candidiasi orale; g) balanite candidiasica; h) vulvo-vaginite candidiasica; i) candidiasi muco-cutanea cronica.

La frequenza delle infezioni superficiali da *Candida* è simile in tutto il mondo e non mostra predilezioni di sesso o di razza; i soggetti nelle età estreme sono colpiti più spesso³⁰. Le candidiasi superficiali non presentano abitualmente una mortalità rilevante; tuttavia, nei soggetti immunocompromessi le infezioni cutaneo-mucose da *Candida*

TABELLA V. Fattori favorenti le candidiasi superficiali.

FATTORI LOCALI	FATTORI GENERALI
Rottura della barriera cutanea di protezione	Prematurità, età neonatale
• Microtraumi	Età senile
• Macerazione (iperidrosi, occlusione)	Gravidanza
• Uso di detergenti e solventi	Malnutrizione
Alterazioni della flora microbica superficiale	Malattie endocrino-metaboliche (obesità, diabete, ipo- e ipertiroidismo, ipercorticosurrenalismo, altre)
Presenza di altre dermatopatie	Terapia con antibiotici ad ampio spettro
Ferite e traumi	Terapia con corticosteroidi, immunosoppressori e antitumorali
	Interventi chirurgici e/o radioterapia recenti
	Deficit dell'immunità cellulo-mediata
	Deficit dell'immunità umorale

possono divenire il punto di partenza di forme invasive e sistemiche e possono facilmente sviluppare resistenza alla terapia antifungina.

Intertrigine

Le lesioni coinvolgono la cute umida e fisiologicamente occlusa delle grandi pieghe (ascelle, inguini, area perianale, piega interglutea, pieghe sottomammarie, pliche addominali, del collo e degli arti negli obesi) o delle piccole pieghe interdigitali delle mani e dei piedi. Le prime lesioni sono piccole vescico-pustole, su base eritematosa, pruriginose, che insorgono dal fondo della piega interessata; le vescico-pustole si rompono con orletto desquamativo residuo, si allargano centrifugamente e si fondono, realizzando un'ampia chiazza eritemato-macerativa, di colore rosso-lacca intenso, a bordi arrotondati e desquamanti. Sono costantemente presenti nuove piccole lesioni satelliti, a breve distanza dal bordo. Per le diagnosi differenziali confrontare con *tinea cruris*.

A partire da una forma intertriginosa, le lesioni vescico-pustolose possono diffondersi in modo eruttivo, accompagnate da prurito intenso, e confluire a formare ampie chiazze anche al di fuori delle pieghe, dove tuttavia l'eruzione rimane sempre più accentuata, configurando il quadro della **candidiasi cutanea generalizzata**. La diagnosi differenziale clinica con le eruzioni da farmaci e la psoriasi pustolosa sarà basata soprattutto sui dati anamnestici e sugli esami micologici³⁰.

Follicolite da Candida

L'infezione inizia a livello del follicolo pilifero, con una pustola su base eritematosa, pruriginosa e contenente una scarsa quantità di pus biancastro denso. Le lesioni sono in genere localizzate alle regioni pelose occluse da indumenti. Frequente nei climi caldo-umidi e nei soggetti sottoposti a terapia corticosteroidea.

Perionissi e onicomicosi

Si rimanda al capitolo "onicomicosi".

Candidiasi orale

Colpisce tipicamente lattanti, anziani portatori di protesi, diabetici, persone sottoposte a terapia antibiotica a largo spettro o con corticosteroidi (soprattutto per via inalatoria), oppure soggetti immunocompromessi, in particolare gli HIV-positivi. I sintomi soggettivi includono bruciore e dolore al cavo orale e/o alla lingua, disgeusia, disfagia se coesiste interessamento faringeo. L'obiettività può presentarsi come: a) candidiasi (pseudo) membranosa o mughetto, la forma più comune, caratterizzata da eritema diffuso della mucosa e formazione di pseudomembrane biancastre "a latte cagliato"; b) candidiasi eritematosa con eritema diffuso rosso-lacca e aspetto vellutato della mucosa; c) candidiasi atrofica cronica, forma molto comune nei portatori di protesi, caratterizzata da

eritema ed edema moderati, spesso localizzati alle zone di contatto con la protesi, e da aspetto atrofico della mucosa; d) cheilite angolare, spesso associata a una delle varianti cliniche suddette; e) forme erosivo-ulcerative, che si osservano quasi esclusivamente negli immunocompromessi.

Balanite candidiasica

Nel soggetto sano sessualmente attivo, l'infezione del glande può insorgere per contagio sessuale da una partner affetta da vulvo-vaginite candidiasica; negli altri casi è favorita da condizioni predisponenti (fimosi, diabete e altri fattori elencati in Tabella V). L'esame obiettivo evidenzia la presenza di eritema del glande e del foglietto interno del prepuzio e la presenza di vescico-pustole e/o di papule puntiformi, talvolta erose ed essudanti, con il tipico orletto desquamativo periferico. In alcuni casi si possono osservare forme membranose, forme eritematose diffuse e forme erosive, con aspetti del tutto simili a quelli descritti per la candidiasi orale. Può coesistere o seguire l'interessamento delle pieghe inguinali e perianale.

Vulvo-vaginite candidiasica (VVC)

L'infezione da *Candida* è la seconda causa di vaginite dopo la vaginosi batterica. Il 75% delle donne presenta almeno un episodio di VVC nell'arco della vita, il 40-50% più di un episodio e il 10% va incontro a recidive frequenti, senza apparenti fattori di rischio precipitanti³¹. Quando gli episodi di VVC sono > 4 all'anno si parla di VVC cronico-recidivante. La sintomatologia è caratterizzata da eritema, edema e piccole vescico-pustole confluenti a livello della cute vulvare, eritema ed edema della mucosa vulvare e vaginale e perdite biancastre cremose, con aspetto a latte cagliato; la cervice è in genere indenne. Si associano prurito, disuria a dispareunia. La diagnosi differenziale deve essere posta con: a) vaginosi batterica, legata a squilibrio dell'ecoambiente vaginale con scomparsa della normale flora lattobacillare e proliferazione di anaerobi e di *Gardnerella vaginalis*, caratterizzata da assenza di flogosi e perdite biancastre aderenti, a pH alcalino e con tipico odore di pesce marcio, accentuato dall'aggiunta di poche gocce di KOH 10%; b) vaginite da *Trichomonas vaginalis*, nella quale si osserva flogosi moderata della cute vulvare, le perdite sono giallastre o verdastre schiumose, l'esame con lo speculum mostra una flogosi vaginale e cervicale con aspetto "a fragola"; c) le vaginiti batteriche aspecifiche, che possono essere causate da molteplici specie batteriche, inclusi *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* e svariate enterobatteriacee.

Candidiasi muco-cutanea cronica (CMC)

Questo termine ricomprende un gruppo eterogeneo di quadri clinici caratterizzati da infezioni candidiasiche multiple, croniche o recidivanti di cute, mucose e annessi cuta-

TABELLA VI. *Classificazione della candidiasi muco-cutanea cronica.*

Forme senza patologie associate	<ul style="list-style-type: none">• Sporadica oppure autosomica recessiva o dominante. Inizio precoce. Lesioni più gravi nella forma dominante
Forme con endocrinopatie	<ul style="list-style-type: none">• In corso di sindrome APECED (poliendocrinopatia autoimmune tipo 1). Eredità autosomica recessiva. Inizio precoce. La candidiasi è spesso la prima manifestazione della sindrome• In corso di malattie della tiroide
Forme associate a timoma	<ul style="list-style-type: none">• Inizio tardivo (dopo la terza decade). Frequente associazione con miastenia e patologie del midollo osseo
Forme associate ad altre condizioni	<ul style="list-style-type: none">• In corso di sindrome iper-IgE• In corso di immunodeficienze (s. di DiGeorge, di Nezelof, agammaglobulinemia tipo Swiss, HIV-AIDS)• Associata a deficienza di zinco

nei e da deficit dell'immunità cellulo-mediata e/o endocrinopatie o disordini autoimmuni, come riportato nella Tabella VI. La CMC non è una malattia a sé stante, ma piuttosto il quadro fenotipico di uno spettro di disordini, congeniti o acquisiti, il cui elemento unificante è rappresentato da una compromissione dell'immunità cellulo-mediata specifica contro la *Candida*.

Diagnosi

Le candidiasi cutanee e mucose possono simulare altre malattie cutanee. Considerandone l'impatto sulla qualità di vita, il potenziale valore segnaletico di immunodepressione o di altre patologie sistemiche e il peso economico per il loro trattamento, è necessaria una diagnosi precoce e accurata.

Criteri diagnostici

Vedi dermatofitosi. I dati anamnestici devono includere inoltre: rischio professionale (ca-salinga, barista, addetto ai servizi di ristorazione o di pulizia, parrucchiere, uso di indumenti e calzature occlusivi, lavoro in ambiente caldo-umido).

Accertamenti diagnostici di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico il **sospetto diagnostico va sempre confermato dagli esami micologici** opportuni (Tab. I). Nel sospetto di candidiasi, il materiale prelevato dovrà essere seminato su terreni di coltura specifici per l'isolamento e la tipizzazione di tali lieviti. Il tempo di crescita delle varie specie di *Candida* è di 24-72 ore. **Poiché la *Candida* è un regolare commensale di cute e mucose, il suo isolamento in coltura non è di per sé diagnostico, ma deve essere supportato dalla presenza di numerose colonie e/o dalla positività dell'esame microscopico che evidenzia pseudo-ife e/o blastospore tipiche.**

Altre indagini

Per la diagnosi di candidiasi superficiale non sono necessarie ulteriori indagini di laboratorio. Occorre, tuttavia, ricordare che le infezioni da *Candida* possono essere segnaletiche di altre patologie sistemiche; nel sospetto di patologie sistemiche predisponenti, sarà necessario perciò eseguire le indagini mirate all'accertamento di tali condizioni, soprattutto in presenza di infezioni croniche o recidivanti.

Gestione terapeutica

La scelta del trattamento solo topico o anche sistemico dipende dalla varietà anatomico-clinica dell'infezione e, nell'ambito della stessa varietà, dalla sua estensione e gravità.

Il **trattamento topico** con antimicotici nelle formulazioni opportune di soluzione, lozione, latte, gel o crema è sufficiente nella maggior parte dei casi³⁰. I derivati azolici e la ciclopirox sono considerati di prima scelta, mentre le allilamine, per la minore efficacia sui lieviti, devono essere considerate di seconda scelta. La durata del trattamento varia in funzione della forma clinica: non deve essere inferiore a 2 settimane per le forme cutanee, mentre le lesioni mucose rispondono spesso più rapidamente. L'impiego per pochi giorni di topici che associano imidazolici e un corticosteroide può ridurre la flogosi e il prurito più rapidamente³¹. Nelle forme acute di intertrigine, l'uso dei tradizionali coloranti (eosina, fucsina basica, violetto di genziana), eventualmente associati a paste magre all'ossido di zinco, può essere molto utile per ridurre l'umidità.

Il **trattamento sistemico** è *consigliabile* nelle forme con lesioni multiple e/o nelle forme estese, nelle recidive ripetute e nella VVC, mentre è *indispensabile* nelle onico-perionissi, nelle forme follicolari suppurative, nei pazienti immunodepressi³² e nella CMC. I derivati azolici (itraconazolo e fluconazolo) mostrano efficacia superiore a quella della terbinafina³⁰⁻³². La nistatina in sospensione orale è indicata solamente nella terapia delle candidosi orale e del tratto gastroenterico, poiché agisce solo localmente e non viene assorbita. La durata del trattamento varia in funzione della forma clinica: non deve essere inferiore a 2 settimane per le forme cutanee; la VVC può rispondere anche alla somministrazione di una sola dose di 150 mg di fluconazolo³³.

Fallimenti terapeutici sono registrati, in particolare quando sussistono fattori predisponenti sistemici importanti, soprattutto immunodepressione. *C. glabrata* e *C. krusei* sono naturalmente resistenti al fluconazolo e possono mostrare una bassa sensibilità agli altri azolici; altre specie possono divenire resistenti a seguito di trattamenti ripetuti nei soggetti immunocompromessi. In caso di resistenza farmacologica o intolleranza accertata, possono essere presi in considerazione regimi alternativi (voriconazolo, posaconazolo, echinocandine) o di associazione tra più antifungini³².

Linee guida generali di prevenzione

Dal momento che le candidiasi non sono contagiose, ma derivano dalla virulentazione di flora residente, misure di isolamento e disinfezione dei fomite non sono abitualmente

necessarie. Occorre invece agire sui fattori favorenti ambientali, riducendo la frequenza dei lavaggi e l'uso di calzature e indumenti occlusivi, correggendo l'eventuale iperidrosi e la macerazione, e mettendo in atto misure di prevenzione in caso di trattamento con antibiotici a largo spettro o con corticosteroidi.

PITIRIASI VERSICOLORE

Definizione, aspetti generali e quadro clinico

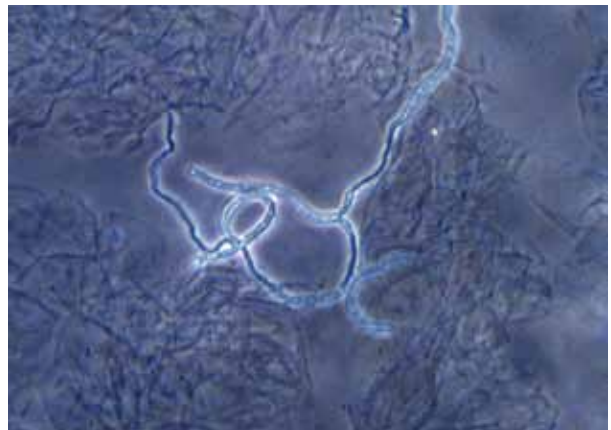
Si tratta di una comune infezione ad andamento cronico-ricidivante, non contagiosa, causata da miceti del genere *Malassezia*, lievito saprofito che si ritrova nello strato corneo e nell'acroinfundibolo del follicolo sebaceo, in particolare a livello di aree ricche di ghiandole sebacee come volto, cuoio capelluto, parte alta del tronco³⁴.

L'affezione, diffusa in tutto il mondo, risulta rara prima della pubertà e preferisce soggetti giovani-adulti, localizzandosi solitamente al torace. Il quadro clinico è molto tipico ed è caratterizzato da chiazze a limiti ben netti, rotonde o ovalari, da 1 a 5 mm di diametro, isolate o confluenti in figurazioni policiclico-geografiche, ricoperte da squame furfuracee o pitiriasiche, non aderenti, facilmente sollevabili. Il colore delle lesioni varia dal bianco, al rosa, al camoscio, al caffè-latte, al bruno in funzione di diversi fattori.

Diagnosi e indagini di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico, il sospetto diagnostico andrebbe sempre confermato dagli accertamenti di laboratorio. Il principale accertamento di laboratorio è l'esame microscopico diretto che evidenzia grandi spore con doppia parete e tozzi filamenti (aspetto a "spaghetti e polpette di carne") (Fig. 2). L'esame colturale non è generalmente necessario; per le difficoltà di crescita e di identificazione delle colonie, questa indagine viene eseguita solo presso laboratori specializzati quasi esclusivamente per studi clinici. L'osservazione con luce di Wood delle lesioni (fluorescenza giallastra) viene sempre meno utilizzata per la bassa sensibilità.

FIGURA 2. *Esame microscopico diretto di squame cutanee.*



Gestione terapeutica

Il **trattamento topico** risulta sufficiente nella maggior parte dei casi con lesioni limitate. Risultano effi-

caci tutti i prodotti ricordati nella Tabella II. Particolarmente indicate risultano le formulazioni in schiuma o shampoo per un periodo di trattamento di 10-15 giorni. In seconda linea, possono essere impiegati shampoo e soluzioni schiumogene a base di zinco piritione o di solfuro di selenio al 2,5%.

Il **trattamento sistemico** è consigliabile nelle forme estese e con numerose recidive. I migliori risultati si ottengono con itraconazolo (200 mg/die per 7 giorni) e con fluconazolo (150 mg in unica dose). Utile per prevenire la frequente ripresa della malattia è l'utilizzo di itraconazolo orale 400 mg in un solo giorno al mese per 6 mesi consecutivi, oppure l'uso periodico (ogni 15-30 giorni) di antimicotici topici nelle formulazioni sopra-ricordate³⁵.

ONICOMICOSI

Con questo termine si identificano le infezioni fungine della lamina ungueale di mani e piedi. Si tratta di una patologia ad andamento cronico senza alcuna tendenza alla risoluzione spontanea. Le onicomicosi costituiscono una patologia sempre più frequente e rappresentano oggi la causa più comune di onicopatia³⁶⁻³⁹. Le unghie più colpite sono quelle dei piedi, soprattutto quelle degli alluci. L'infezione è rara nei bambini e la sua incidenza aumenta progressivamente con l'età fino a raggiungere una prevalenza del 20% tra i 40 e i 60 anni e superare il 40% negli anziani. Importanti fattori che favoriscono l'insorgenza dell'onicomicosi sono: diabete, fumo, insufficienza vascolare periferica, psoriasi, immunodepressione (HIV, farmaci), microtraumi, particolari stili di vita (frequentazione di piscine, saune, centri fitness, utilizzo di calze e/o scarpe che non lasciano respirare il piede).

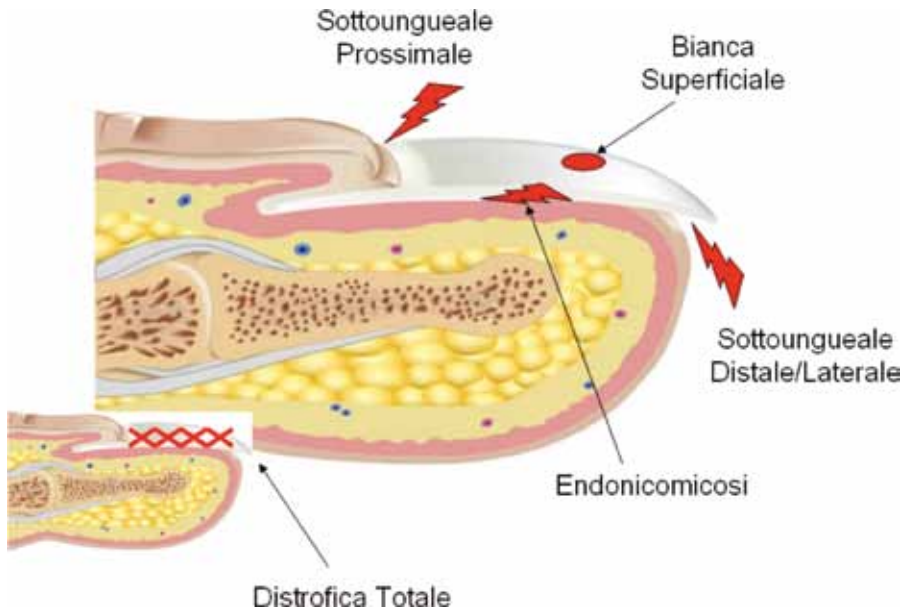
Le onicomicosi possono essere causate da 3 diversi tipi di funghi: **i dermatofiti, i lieviti e le muffe non dermatofitiche**.

Onicomicosi da dermatofiti o tinea unguium

È la forma più frequente di onicomicosi, costituendo fino al 75% dei casi. Riconosce come agenti eziologici soprattutto dermatofiti antropofili, con trasmissione interumana e contagio frequente in ambienti sportivi e comunitari. È causata nell'85% circa dei casi da *T. rubrum*, nei rimanenti casi si isola soprattutto *T. interdigitale*; meno comuni sono *T. violaceum* e *Microsporum species*. La tinea unguium può insorgere con modalità diverse. Può essere infatti un'infezione primaria dell'unghia oppure insorgere per diffusione da un pre-esistente focolaio di infezione localizzato in altra sede, di solito a livello del piede. La *tinea unguium*, a sua volta, costituisce un serbatoio di infezione dermatofitica e risulta contagiante in ambito familiare e/o comunitario.

Tradizionalmente, la *tinea unguium* può essere distinta, in base alle modalità di invasione della lamina, nelle seguenti varietà cliniche: a) subungueale distale e laterale, b) bianca superficiale, c) subungueale prossimale, d) distrofica totale. In una più recente revisione è stata aggiunta una ulteriore forma clinica, l'endo-onicomicosi (*endonyx onychomycosis*), causata tipicamente da *T. violaceum* e *T. soudanense*, nella quale le

FIGURA 3. Forme cliniche di *tinea unguium*.



ife fungine si infiltrano tra gli strati della lamina ungueale⁴⁰. La Figura 3 schematizza le diverse forme di *tinea unguium*.

Onicomicosi subungueale distale e laterale: è la forma più comune. I miceti raggiungono il letto ungueale dall'iponichio con progressione prossimale. Segni tipici: ipercheratosi sottoungueale, onicolisi e striature longitudinali lineari o cuneiformi dal bianco-giallastro al marrone (Fig. 4). Aspetti tipici alla dermatoscopia (Fig. 5) sono il margine onicolitico frastagliato, le strutture acuminate e le strie longitudinali di diversi colori (aspetto ad “aurora boreale”)⁴¹. La formazione di cumuli di elementi fungini e cheratina degradata crea zone (**dermatofitomi**) dove gli antimicotici non riescono a penetrare in concentrazioni adeguate

Onicomicosi bianca superficiale: più spesso causata da *T. interdigitale*, è in genere associata a *tinea pedis*. I miceti invadono la lamina superficiale causando la comparsa di chiazze bianche opache, che possono poi fondersi ricoprendo l'intera superficie ungueale, senza invadere solitamente gli strati più interni della

FIGURA 4. Onicomicosi subungueale disto-laterale.



lamina. In alcuni casi, tuttavia, si osserva impegno a tutto spessore della lamina (onicomicosi bianca superficiale profonda)⁴², causata più spesso da *T. rubrum* e da muffe, con possibile estensione alla piega periungueale prossimale (Fig. 6).

Onicomicosi subungueale prossimale: i miceti raggiungono la matrice a partire dalla piega ungueale prossimale e invadono la lamina ventrale con successiva progressione distale, producendo una colorazione biancastra nella regione della lunula. Questa rara forma di onicomicosi si osserva tipicamente in soggetti con immunodepressione da HIV o da altre cause (Fig. 7).

Onicomicosi distrofica totale: coinvolge l'intera lamina ungueale e nella maggior parte dei casi è la forma evolutiva dei tre tipi precedenti (Fig. 8).

Onicomicosi da lieviti

Le onicomicosi da *Candida* sono comuni nei soggetti diabetici e in coloro che immergono frequentemente le mani in acqua e/o detersivi. Possono presentarsi con 4 tipi di manifestazioni cliniche⁷:

- **Perionissi cronica con onicodistrofia secondaria:** colpisce

le mani di soggetti che praticano "attività umide" e si presenta con distacco della cuticola, eritema e rigonfiamento doloroso della plica ungueale prossimale, dalla quale può fuoriuscire alla pressione scarsa quantità di pus biancastro denso. Con il ripetersi degli episodi di flogosi periungueale, la lamina subisce alterazioni della crescita con comparsa di solchi paralleli e irregolarità della superficie. La frequente associazione con infezioni batteriche,

FIGURA 5. Onicomicosi sottoungueale distale e laterale. Aspetto ad aurora boreale (videodermatoscopia x10).



FIGURA 6. Onicomicosi bianca superficiale.



soprattutto da *Pseudomonas aeruginosa*, determina la comparsa di un colorito giallo-brunastro o francamente verdastro del letto ungueale.

- **Onicomicosi distale-laterale:** forma più rara, preferisce i piedi di soggetti con alterazioni vascolari del distretto interessato; il quadro clinico è sovrapponibile alla forma da dermatofiti o da muffe non dermatofitiche e la differenziazione può essere fatta solo sulla base delle indagini di laboratorio.

- **Candidiasi mucocutanea cronica:** l'onicomicosi della candidiasi muco-cutanea cronica varia in funzione della gravità del deficit immunitario sottostante. L'infezione può iniziare con gli aspetti della perionissi cronica, oppure con l'interessamento primario della lamina ungueale, che diviene ispessita, giallastra e friabile. Il quadro clinico conclamato è caratterizzato da importante ispessimento e frammentazione della lamina

ungueale, intensa flogosi periungueale e del letto, infiltrazione dei tessuti circostanti e possibile formazione di granulomi sottoungueali. L'evoluzione ulteriore può portare alla perdita completa dell'annessò. In genere tutte le venti unghie sono colpite e coesistono tipiche manifestazioni mucose e cutanee.

- **Candidiasi secondaria.** L'onicomicosi candidiasica secondaria si osserva allorchando viene interessata dall'infezione l'unghia già colpita da altre alterazioni distrofiche, traumatiche o dermatopatiche, in primis dalla psoriasi.

Onicomicosi da muffe non dermatofitiche

Il riconoscimento di infezioni ungueali causate da muffe non-dermatofitiche è in costante aumento in tutto il mondo. Attualmente, queste forme di onicomicosi rappresentano in Europa percentuali variabili dall'1,6 all'8% di tutte le onicomicosi^{43 44}. Tra gli agenti eziologici

FIGURA 7. Onicomicosi subungueale prossimale.



FIGURA 8. Onicomicosi distrofica totale.



maggiormente responsabili si osservano le specie appartenenti ai generi *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, ma è stato dimostrato che molti altri ceppi, generalmente considerati contaminanti di laboratorio o saprofiti, possono parassitare direttamente la lamina ungueale, in particolare alcune specie di *Alternaria*, *Curvularia*, *Penicillium*, *Scytalidium*. In conseguenza dei flussi migratori, funghi del genere *Scytalidium*, comune responsabile di onicomicosi in Africa occidentale e in Thailandia, sono diventati una delle cause più frequenti di onicomicosi in Regno Unito e Australia⁴⁵. Le unghie dei piedi risultano maggiormente colpite e la patologia viene osservata spesso nei pazienti impiegati in lavori agricoli o nel giardinaggio, poiché la contaminazione avviene più facilmente per la manipolazione di piante e suolo. I soggetti immunocompromessi sono più suscettibili. L'infezione si instaura spesso su una lamina ungueale affetta da onicolisi o alterata da altre cause. Le modalità di invasione della lamina e i conseguenti quadri clinici sono sovrapponibili a quelli sopra ricordati per i dermatofiti. L'aspetto clinico più frequente nell'infezione da *Scopulariopsis brevicaulis* è quello di un'onicomicosi disto-laterale; nel caso invece di infezione da *Aspergillus spp* o *Fusarium spp* è spesso presente perionissi dolorosa, talvolta con fuoriuscita di materiale purulento. Le infezioni da *Fusarium spp* o *Acremonium spp* si presentano spesso in forma di onicomicosi bianca superficiale in banda/e trasversale/i a rapida diffusione. In caso di infezione da miceti dematiacei, invece, le lamine colpite sono caratteristicamente nerastre e ipercheratosiche.

Diagnosi

Le onicomicosi possono simulare altre onicopatie, quali la psoriasi ungueale, il lichen ungueale, la pachionichia congenita, traumatica e dell'anziano e l'onicogrifosi.

Criteri diagnostici

Vedi dermatofitosi.

Accertamenti diagnostici di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico il **sospetto diagnostico va sempre confermato dagli esami micologici** opportuni (Tab. I). Particolare importanza nella diagnosi micologica di onicomicosi non dermatofitica ha l'esame microscopico diretto che mostra la presenza di ife irregolari e grossolane, talvolta con aspetti morfologici tipici come spore a forma di limone (*Scopulariopsis brevicaulis*), teste aspergillari in caso di onicomicosi da *Aspergillus spp* o microconidi a tappeto nel caso di infezioni da *Fusarium spp* e *Acremonium spp*. L'esame istologico della lamina ungueale (Tab. I) può essere di ulteriore ausilio in casi selezionati, mostrando una notevole accuratezza nella differenziazione tra dermatofiti e muffe^{46 47}. L'esame culturale, incubato per almeno 2 settimane a 27°C su agar di Sabouraud con e senza cicloesimide, deve essere ripetuto almeno una seconda volta in caso di onicomicosi da muffe. La conferma del vero agente patogeno di un'onicomicosi non-

dermatofitica necessita infatti di una seconda semina di frammenti ungueali (meglio se da nuovo prelievo) in 4-5 punti di crescita. Ciò permette di escludere tutti i casi di possibile contaminazione ambientale perché in genere lo stesso fungo non si mostra alla seconda semina in tutti i punti di crescita. Occorre tuttavia sottolineare che l'esame colturale può risultare falsamente negativo in oltre il 30% dei casi, anche quando eseguito da laboratori specializzati. Per la valutazione eziologica sarà pertanto necessario mettere a confronto i risultati di tutte le indagini micologiche (microscopico, istologico, colturale) per poter trarre conclusioni corrette.

Gestione terapeutica

A tutto oggi, nonostante la disponibilità di farmaci antimicotici topici e sistemici efficaci, il trattamento delle onicomicosi è complesso e spesso inefficace. Infatti la cheratina dell'unghia è dura, compatta e poco permeabile e quindi è difficile raggiungere una distribuzione efficace e uniforme del farmaco topico o sistemico in tutto lo spessore della lamina. La distribuzione del farmaco è ancora più difficile quando sono presenti aree di onicolisi, una spessa ipercheratosi subungueale, *spike* e dermatofitomi che bloccano la distribuzione dell'antimicotico. Per tali motivi è spesso consigliabile e utile associare al trattamento farmacologico una particolare cura delle unghie e un'avulsione parziale della lamina infettata. L'algoritmo per la gestione terapeutica delle onicomicosi è riportato nella Figura 9.

Terapia antifungina topica e sistemica

Per il trattamento delle onicomicosi sono attualmente disponibili farmaci topici e farmaci sistemici. Per quanto riguarda i prodotti per uso topico, poiché la lamina ungueale ha una struttura scarsamente permeabile, è necessario utilizzare formulazioni adeguate; in particolare bisogna impiegare un veicolo volatile che, una volta evaporato, lasci sulla superficie della lamina un film capace di fungere sia da "deposito" del principio attivo, sia da idratante degli strati superficiali dell'unghia al fine di facilitare la diffusione del principio attivo. Tra i prodotti attualmente in uso l'amorolfina lacca ungueale e il ciclopirox smalto ungueale sono quelli che possiedono un veicolo con queste caratteristiche. In qualunque caso, prima di valutare l'eventuale mancata risposta al trattamento, il topico deve essere applicato per almeno 6 mesi.

Per quanto riguarda i farmaci per uso sistemico, la terbinafina è di prima scelta per efficacia (valutata sulle più alte percentuali di guarigione e minor numero di recidive), tollerabilità e rapporto costo/beneficio. Il miglior schema posologico per la terbinafina è la somministrazione di 250 mg/die per 2 mesi nelle onicomicosi delle mani e per 3-6 mesi nelle onicomicosi dei piedi. L'itraconazolo rappresenta il farmaco di seconda scelta nelle forme da dermatofiti e muffe e di prima scelta in quelle da lieviti. Lo schema posologico più efficace si è dimostrato quello "pulsato" che prevede la somministrazione di 200 mg x 2/die per 1 settimana al mese. Tale ciclo va ripetuto per due mesi delle onicomicosi delle mani e per 3-4 mesi in quelle dei piedi. Come terza scelta il fluconazolo. La

FIGURA 9. Algoritmo del trattamento delle onicomicosi.

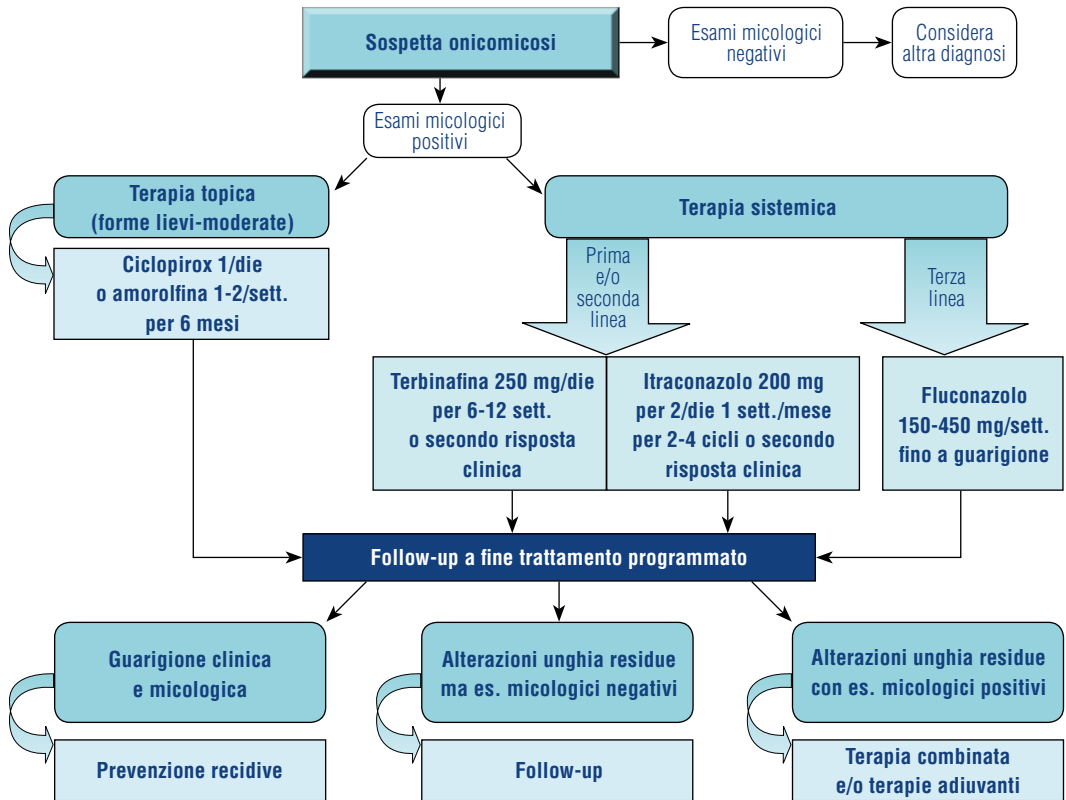


Tabella VII riassume gli schemi posologici, mentre nella Tabella VIII sono riportati i criteri di scelta per la terapia topica vs. la sistemica.

TABELLA VII. Schemi terapeutici consigliati nel trattamento delle onicomicosi.

FARMACO SISTEMICO	AGENTE EZIOLOGICO	DOSAGGIO	DURATA DEL TRATTAMENTO
Terbinafina	Dermatofiti Muffe	250 mg/die	8 settimane per le mani 12-24 settimane per i piedi
Itraconazolo	Lievit Dermatofiti Alcune muffe	200 mg x 2 per 1 settimana al mese	2 cicli per le mani 3-4 cicli per i piedi
Fluconazolo	Lievit Dermatofiti	150-450 mg 1 volta a settimana	Fino a 9 mesi o fino a guarigione avvenuta
FARMACO TOPICO			
Ciclopirox	Dermatofiti Lievit Muffe	1/die	Fino a guarigione avvenuta
Amorolfina	Dermatofiti Muffe	1-2 volte a settimana	Fino a guarigione avvenuta

TABELLA VIII. *Criteria di scelta della terapia antifungina nelle onicomicosi.*

Regime terapeutico	Solo terapia topica	Terapia sistemica e/o combinata
Numero lamine infettate	< 2	> 2
Varietà clinica	Bianca superficiale Subungueale distale/laterale in assenza di fattori prognostici negativi Onico-perionissi da <i>Candida</i>	Altre varietà cliniche Presenza di fattori prognostici negativi
Impegno della lamina	< 50% e lunula non interessata	> 50% e/o lunula interessata
Durata dell'infezione	< 5 anni	> 5 anni

Terapia combinata

Nella pratica clinica comunque è necessario ricorrere a strategie particolari per ottenere i migliori risultati in tempi più brevi e per ridurre la frequenza delle recidive⁴⁸⁻⁵⁰. Queste strategie si rendono particolarmente necessarie quando sono presenti **fattori prognostici negativi**: a) impegno della lamina > 75%, b) ampia area onicolitica, c) ipercheratosi subungueale > 2 mm, d) presenza di dermatofitomi, e) onicomicosi distrofica totale con impegno della matrice, f) deficit della circolazione periferica. Una di queste strategie prevede la terapia combinata sistemica e topica, parallela o sequenziale. I vantaggi di questa associazione sono la diminuzione dei tempi di trattamento sistemico e l'aumento delle percentuali di guarigione. Questa combinazione permette di ottenere una sinergia d'azione, una complementarità delle vie di distribuzione del farmaco alla zona target, con potenziamento delle concentrazioni antifungine, risultando particolarmente indicato in caso di onicomicosi subungueale laterale e in presenza di ampie zone onicolitiche. Infatti, nelle zone laterali della lamina e in presenza di onicolisi, la distribuzione del farmaco sistemico dal letto ungueale è ridotta. L'uso contemporaneo di due antimicotici sistemici è da evitare per il rischio elevato di tossicità cumulativa.

Trattamenti adiuvanti e alternativi

Negli ultimi tempi trova sempre più indicazione **l'avulsione parziale della lamina** infettata in associazione al trattamento topico e/o sistemico. L'avulsione parziale può essere chirurgica o chimica. In quest'ultimo caso si usano sostanze ad azione cheratolitica che rendono la lamina più morbida e ne permettono il taglio. Tra le sostanze con queste caratteristiche appare particolarmente indicata l'urea per la sua buona efficacia e l'ottima tollerabilità. L'urea viene utilizzata in crema o unguento al 40%. Il preparato viene applicato sulla lamina da asportare e lasciato per 24-48 ore con bendaggio occlusivo. Dopo 3 o 4 medicazioni è possibile asportare buona parte di lamina malata allontanando la parte di lamina infetta che il trattamento topico e sistemico non riescono a bonificare; in questo modo è anche possibile ripulire adeguatamente il letto ungueale eliminando il materiale cheratinico ricco di miceti. L'avulsione chirurgica completa della lamina,

invece, viene sempre meno utilizzata perché è una tecnica chirurgica invasiva, controindicata nei soggetti diabetici e vasculopatici, che può determinare anche alterazioni del letto ungueale con conseguente alterata crescita della nuova lamina.

La terapia fotodinamica e la laser-terapia sono trattamenti innovativi promettenti, ma da considerare ancora sotto valutazione sperimentale.

Prevenzione e consigli per il paziente

Vedere Tabella IX.

TABELLA IX. *Raccomandazioni per il paziente con onicomicosi.*

-
- Mantenere le unghie corte e pulite
 - Tagliare le unghie dritte per prevenire l'insorgenza di onicocriptosi
 - Evitare traumi e irritanti
 - Usare calze di cotone e cambiarle giornalmente
 - Scegliere scarpe non occlusive e cercare di mantenere i piedi asciutti
 - Evitare i tacchi alti e le scarpe poco confortevoli
 - Usare guanti di vinile per i lavori umidi e di cotone per quelli asciutti
 - Usare ciabatte e altre protezioni se si frequentano docce e servizi igienici comunitari
 - Sterilizzare sempre gli strumenti per la cura dei piedi o usare strumenti a perdere
 - Frequentare solo pedicure e manicure che usano strumenti a perdere o sterili
 - Utilizzare sistematicamente una polvere antimicotica per mantenere i piedi asciutti e per disinfettare le scarpe e le pantofole
 - Correggere l'eventuale iperidrosi
 - Sorvegliare attentamente l'eventuale comparsa di *tinea pedis* e trattare il prima possibile
-

Bibliografia

- 1 Hay RJ, Ashbee HR. *Superficial mycoses*. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Singapore: Wiley Blackwell 2010, pp. 36.5-36.68.
- 2 Elewski BE, Hughey LC, Sobera JO. *Fungal diseases*. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*, 3rd ed. Elsevier Limited, 2012, Vol. 2, p. 1251.
- 3 CDC. *Dermatophytes (ringworm)*. <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/dermatophytes/>.
- 4 Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. *Epidemiological trends in skin mycoses worldwide*. *Mycoses* 2008;51(Suppl. 4):2-15.
- 5 Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. *Updates on the epidemiology of dermatophyte infections*. *Mycopathologia* 2008;166:335-52.
- 6 Ameen M. *Epidemiology of superficial fungal infections*. *Clin Dermatol* 2010;28:197-201.
- 7 Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. *Guidelines for treatment of onychomycosis*. *Br J Dermatol* 2003;148:402-10.
- 8 Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, et al. *Onychomycosis: diagnosis and definition of cure*. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:939-44.
- 9 Seebacher C, Abeck D, Brasch J, et al. *Tinea capitis: ringworm of the scalp*. *Mycoses* 2007;50:218-26.
- 10 Seebacher C, Brasch J, Abeck D, et al. *Onychomycosis*. *Mycoses* 2007;50:321-7.
- 11 Moriarty B, Hay R, Morris-Jones R. *The diagnosis and management of tinea*. *BMJ* 2012;345:e4380.
- 12 Hay RJ, Clayton YM, De Silva N, et al. *Tinea capitis in south-east London – a new pattern of infection with public health implications*. *Br J Dermatol* 1996;135:955-95.
- 13 Ginter-Hanselmayer G, Weger W, Ilkit M, Smolle J. *Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns*. *Mycoses* 2007;50:6-13.
- 14 Borman AM, Campbell CK, Fraser M, et al. *Analysis of the dermatophytes species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophytes trends over the last three decades*. *Med Mycol* 2007;45:131-41.
- 15 White JM, Higgins EM, Fuller LC. *Screening for asymptomatic carriage of Trichophyton tonsurans in household contacts of patients with tinea capitis: results of 209 patients from South London*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1061-4.
- 16 Ilkit M. *Favus of the scalp: an overview and update*. *Mycopathologia* 2010;170:143-54.
- 17 Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. *Antifungal agents: an overview*. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:677-98.
- 18 Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. *Antifungal agents: an overview*. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:911-33.
- 19 Gupta AK, Cooper EA. *Update in antifungal therapy of dermatophytosis*. *Mycopathologia* 2008;166:353-67.
- 20 Seebacher C, Abeck D, Brasch J, et al. *Tinea der freien Haut. Leitlinie der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene*. AWMF online.
- 21 González U, Seaton T, Bergus G, et al. *Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004685.
- 22 Tey HL, Tan AS, Chan YC. *Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis*. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:663-70.
- 23 Gupta AK, Cooper EA. *Update in antifungal therapy of dermatophytosis*. *Mycopathologia* 2008;166:353-67.

- 24 Fleece, D, Gaughan, JP, Aronoff, SC. *Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials*. Pediatrics 2004;114:1312-5.
- 25 Roberts BJ, Friedlander SF. *Tinea capitis: a treatment update*. Pediatric Ann 2005;34:191-200.
- 26 López-Gómez S, Del Palazio A. *Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children*. Int J Dermatol 1994;33:743-7.
- 27 Kakourou T, Uksal U. *Guidelines for the management of tinea capitis in children*. Ped Dermatol 2010;27:226-8.
- 28 González U, Seaton T, Bergus G, et al. *Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children 2012*. The Cochrane Collaboration: Published by JohnWiley & Sons, Ltd 2012.
- 29 Tey HL, Tan AS, Chan YC. *Meta-analysis of randomized controlled studies comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis*. J Am Acad Dermatol 2011;64:663-70.
- 30 Vazquez JA, Sobel JD. *Candidiasis*. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. *Clinical mycology*. Oxford: Oxford Univer 2003, p. 143.
- 31 Kauffman CA. *Candidiasis*. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2007.
- 32 Kauffman CA. *Candidiasis*. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2007.
- 33 Veraldi S. *Rapid relief of intertrigo-associated pruritus due to Candida albicans with isoconazole nitrate and diflucortolone valerate combination therapy*. Mycoses 2013;56(Suppl. 1):41-3.
- 34 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.
- 35 Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010*. MMWR 2010;59:1-110.
- 36 Faggi E, Farella V, Sagone M, et al. *Pityrosporum ovale: isolamento mediante coltura per impronta diretta e indagine sierologica in soggetti sani (asintomatici)*. Micologia Dermatologica 1994;8:73-81.
- 37 Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, et al. *Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor*. Arch Dermatol 2002;138:69-73.
- 38 Romano C, Gianni C, Difonzo EM. *Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985-2000*. Mycoses 2005;48:42-4.
- 39 Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, et al.; European Onychomycosis Observatory. *Epidemiology and clinical classification of onychomycosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19(Suppl. 1):8-12.
- 40 Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. *Patients at risk of onychomycosis – Risk factor identification and active prevention*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19(Suppl. 1):13-6.
- 41 Singal A, Khanna D. *Onychomycosis: Diagnosis and management*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011;77:659-72.
- 42 Baran R, Hay R, Tosti A, et al. *A new classification of onychomycosis*. Br J Dermatol 1998;139:567-71.
- 43 Piraccini BM, Lorenzi S, Tosti A. *“Deep” white superficial onychomycosis due to molds*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:532-3.
- 44 Ellis DH, Watson AB, Marley JE, et al. *Non dermatophytes in onychomycosis of the toenails*. Br J Dermatol 1997;136:490-3.
- 45 Gianni C, Cerri A, Crosti C. *Non-dermatophytic onychomycosis an underestimated entity? A study of 51 case*. Mycoses 2000;43:29-33.
- 46 Midgley G, Moore MK. *Nail infections*. Cutaneous Mycology 1998;14:41-9.

- 47 Gianni C, Morelli V, Cerri A, et al. *Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis*. *Dermatology* 2001;202:283-8.
- 48 Mayer E, Izhak OB, Bergman R. *Histopathological periodic acid-schiff stains of nail clippings as a second-line diagnostic tool in onychomycosis*. *Am J Dermatopathol* 2012;34:270-3.
- 49 Pereiro Ferreiros M, Garcia-Martinez FJ, Alonso-Gonzalez J. *Update on the treatment of superficial mycoses*. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:778-83.
- 50 Tchernev G, Kolev Penev P, Nenoff P, et al. *Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches*. *Wien Med Wochenschr* DOI 10.1007/s10354-012-0139-3.