

Clinica dermato-venerologică a I.M.F.. din Tg. Mureș (cond.: prof. E. Ujváry.,
doctor în științe medicale)

TRATAMENTUL MODERN AL MICOZELOR UMANE

Angela Dónáth, I. Orlik, I. Mezei

În anul 1899 *Kaposi* recomandă pentru tratamentul micozei capului și a bărbii următoarele: „Tundem părul scurt, fața o bărbierim, ungem apoi cu unguent *diachylon*, iar după 12—18 ore îndepărtăm alifia cu apă caldă și săpun, apoi epilăm suprafața bolnavă și deschidem pustulele. Repetăm zilnic tratamentul: spălat, bărbierit, epilare și aplicarea pomezii *diachylon*. În 3—6 luni obținem vindecarea.”

Epilația cu raze Rtg. introdusă de *Sabourand* și *Noire* în 1903 constituie un pas urmas înainte. Metoda a ușurat tratamentul și a redus durata de vindecare la 4 săptămâni. Rezultatele au fost bune, recidivele au apărut în proporție de 5% în cazuri de tricofitie superficială și microsporie și 10% în favus. Tratamentul are însă și inconveniente, nu se poate aplica la copiii mici, nefiind lipsit de riscuri, prezentînd dificultăți tehnice de aplicare. La adulții care au fost supuși epilației în copilărie s-a observat că sub influența radio-epilației dezvoltarea craniului, respectiv circumferința lui este mai mică la copiii tratați decît la martori. *Van Bogaert* a descris un caz de necroză a creierului după radio-epilație. Rtg. terapia nu a rezolvat problema micozelor picioarelor și a oncomicozelor, tratamentul pretinde aparatură și personal specializat.

Tratamentul cu radio-epilație, relativ periculos, nu este motivat de gravitatea bolii. Cercetătorii căutau mereu noi metode terapeutice, mai puțin periculoase și mai accesibile, care să se poată aplica parenteral, eventual peroral și care să fie eficiente în toate formele de micoze. O dată cu apariția antibioticelor s-a crezut că a fost descoperit medicamentul eficient. Mai mult de 100 de antibiotice au avut efecte fungistatice și fungicide, însă majoritatea lor au avut și efecte toxice. Primul antibiotic cu efect antimiticotic a fost *Nystatin*, descoperit în 1950. Treceam în revistă antibioticele după importanța lor în terapie și nu în ordinea descoperirii.

Griseofulvin (Gr.) În anul 1938 *Oxford*, *Reistrick* și *Simonart* au descoperit factorul „curling” ca un produs de fermentație al culturilor de *Penicillium griseofulvum*, iar numele i-a fost atribuit pentru că filamentele miceliene iau formă ondulată la efectul factorului. Cercetări ulterioare descoperă că acest factor este prezent și în alte specii de *Penicillium*. Introducerea Gr. în 1958 promovează tratamentul micozelor. Au trecut 20 de ani de la descoperirea factorului *curling* pînă la introducerea Gr. în tratamentul micozelor umane. După o doză perorală la 2—3 ore apare în sânge, atîngînd concentrația maximă după 4 ore; începe să scadă după 6—8 ore, iar după 24 ore practic este eliminată. A fost pusă în evidență în piele, ficat, mușchi, țesutul osos și adipos. Nu apare în bilă și lichidul cefalorahidian. După *Fischer*, administrată peroral, 15% se elimină neschimbată prin urină, 1—2% prin fecale, iar restul este descompusă probabil de ficat. Medicamentul administrat peroral se resorbte din intestinul subțire, stomacul și colonul nu au rol în resorbție.

Gr. acționează asupra speciilor de fungi, care au înveliș de chitină. Fungii imperfecti, de mare importanță în dermatologie, sînt sensibili la Gr., dar încă nu cunoaștem modul de depozitare a Gr. în epiteliu. Cert este că din stratul cornos și fanere se poate extrage cu alcool. Gr. pătrunsă în keratină îi conferă acesteia proprietate fungistatică, iar „factorul-curling” atacă metabolismul filamentelor miceliene, în special al hifelor tinere active, inhibă înmulțirea, procesele de oxidare și biosinteza.

Gr. prezintă afinitate pentru keratină, aceasta fiind o proprietate de mare importanță a antimicoticului. Gr. are efect asupra speciilor *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* și *Keratinomyces*, nu influențează speciile *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Histioplasma*, *Malassezia furfur* și *Microsporum minutissimum*. Efectul a fost pus în evidență de *Frei*, care a infectat cobai cu tricofiton, constatînd că animalele nu s-au îmbolnăvit, și timp de 4 săptămâni s-a putut pune în evidență tricofiton în părul cobailor. Aceasta ar însemna că o dată cu circulația sanguină Gr. ajungînd în epiderm și păr prin efectul fungistatic împiedică îmbolnăvirea: lipsită însă de efectul fungicid, apar recidive după întreruperea tratamentului. Rezultatele experiențelor pe animale coincid cu observațiile în patologia umană, adică după vindecarea clinică adesea apar ciuperci în culturile de pe suprafețele afectate. *Longhin* și *colab.* efectuînd biopsii din toliculii piloși, în a 19—20 și a 24-a zi de tratament cu Gr. au constat că ciupercile se pot pune în evidență pînă în a 24-a zi, de aceea ei recomandă ca tratamentul să nu fie întrerupt înainte de 20 zile. În unele cazuri au observat că în foliculii piloși rămîn fragmente de păr parazitare, acestea avînd un rol important în apariția recidivelor.

Gr. se administrează peroral, doza zilnică fiind de 0,75 g—1,5 g la adult, iar la copii de 20 mg/kg corp. Doza totală depinde de felul bolii. În pilomicoze este important tunsul săptăminal al părului, în modul acesta firele infectate se îndepărtează micșorându-se pericolul recidivelor. Se recomandă spălarea zilnică cu săpun și apă caldă. Micozele superficiale ale pielii glabre se vindecă în 7—14 zile, cele ale pielii păroase, în 3—6 săptămâni.

Rezultatul este deplin la micozele pielii glabre și ale pielii păroase a capului, rămânând mai slab în onicomicoze și micozele piciorului. Gr. dă cele mai bune rezultate în epidermomicoze, în special atunci când sînt cauzate de *Epidermophyton floccosum* sau *Trichophyton rubrum*.

Micozele mîinilor și ale picioarelor necesită un tratament ce poate dura luni de zile. Onicomicoza la picioare se vindecă mai greu decît la mîini. În onicomicoză, după 2—4 săptămîni de la debutul tratamentului, luînd în considerare efectul fungistic al Gr. procedăm la îndepărtarea unghiei bolnave și continuăm apoi tratamentul. Recidivele acestor cazuri sînt destul de frecvente. Mulți autori completează tratamentul cu Gr. prin asocierea unui tratament local adecvat, scurtînd astfel durata tratamentului.

Onicomicozele de natură candidozică mai frecvente decît se credea, nu reacționează la tratamentul cu Gr., de aceea înainte de începerea tratamentului cu Gr. trebuie precizat agentul patogen prin culturi. Adesea întîlnim infecții combinate, situații care impun un tratament mixt cu Gr. și Nystatin. Nici eczema micotică nu reacționează satisfăcător la tratamentul cu Gr.

În micoza gambelor, picioarelor și a spațiilor interdigitale, de asemenea este necesară precizarea agentului patogen înaintea instalării tratamentului. Gr. se aplică local sub formă de alifie de 2—5%. În caz de eczemalizare tratamentul local combinat cu corticosteroizi dă rezultate favorabile. Gr. în aplicații orale trebuie rezervat numai cazurilor rebele. În cazul micozei picioarelor pruritul dispăre, deseori după cîteva zile de tratament; în schimb în micozele mîinii pruritul dispăre mult mai tirziu (Kaiser).

Micozele pot apare într-o formă latentă cu descvamație discretă, fără inflamația teritoriului iar fungii se pot pune în evidență din scvame. În unele cazuri ciuperca se găsește și în spațiile interdigitale cu aspect normal, acești bolnavi sînt considerați ca purtători de micoză. Purtătorii trebuie însă descoperiți și tratați.

Bertino a controlat la 1—1½ ani după tratamentul cu Gr. 54 de bolnavi, constatînd recidive în 15 cazuri. După diferite statistici micozele mîinilor și ale picioarelor recidivează în 40% din cazuri. S-ar putea ridica și ipoteza unei reinfecții, dar fiindcă leziunea apare pe același teritoriu este mai verosimilă recidiva. Pentru *Huber*, cauza rezultatelor nesatisfăcătoare este permeabilitatea redusă a pielii.

Tratamentul cu Gr. are probabil și alte indicații. *Bertino* a observat la un bolnav care suferea de ani de zile de herpes progenital, după tratamentul micozei interdigitale cu Gr. acesta nu a mai recidivat.

Gr. în granulație fină are eficacitate mult mai mare, permițînd reducerea dozei la jumătate. 125 mgr. fin granulate produc în singe o concentrație de două ori mai mare în comparație cu 250 mgr. din medicamentul obișnuit. Din aceste preparate se administrează pentru adulți două și pentru copii o tabletă pe zi. În doze obișnuite Gr. este bine tolerată, rareori survin dureri de cap, amețeli, care dispar de obicei fără întreruperea tratamentului. Uneori apare leucopenie și agranulocitopenie, după 4 săptămîni de tratament. Unii autori au sistat tratamentul din cauza agravării simptomelor secundare. Rezultatele noastre terapeutice coincid cu ale literaturii. Bolnavii, în general, suportă bine Gr., numai la un copil de 3 ani am fost nevoiți să întrerupem tratamentul din cauza somnolenței, care a cedat la întreruperea tratamentului, reapărînd la reluare.

Nystatin (Stamiciin) izolat din *Streptomyces noursei*, are efect asupra candidozelor. Este un praf galben, practic insolubil în apă, fapt ce explică resorbția minimă în intestine. Dozele mici au efect fungostatic, iar cele mari fungicid. Utilizarea clinică a dovedit că aplicat just are efecte favorabile în boile cauzate de speciile de candida. Trebuie menționat că are efect numai în contact direct cu ciupercile, deci candidoza genitală sau a căilor respiratorii nu se poate vindeca cu Nystatin administrat peroral.

Candidomicozele cutanate, în special la sugari și la copiii mici se vindecă în mod spectaculos după 2—3 zile de administrare. În caz de candidoză interdigitală este medicamentul preferențial în aplicare locală. Are acțiune redusă în leziunile granulomatoase, în aceste cazuri este indicată asocierea cu amphotericin B. Influențează favorabil paronichiile, dar nu dă rezultate mulțumitoare în onicomicoze. În cazuri de candidoză genitală (vulvovaginită, balanită) are efect favorabil chiar și în cazul unui diabet asociat. Experiența ne arată că recidivele sînt mai frecvente atunci cînd nu tratăm concomitent și infecțiile din cavitatea bucală, tractul intestinal etc.

Candidozele genitale ridică probleme epidemiologice. S-a dovedit că candidozele nou-născuților provin din candidoza organelor genitale externe ale mamei. Acest focar de infecție trebuie tratat din timp pentru profilaxia candidozei nou-născutului. În scop profilactic se introduc în prima și a 5-a zi câte 100.000 u de nystatin în cavitatea bucală a nou-născutului.

Modul de administrare și doza au importanță pentru rezultatul terapiei. În caz de septicemie putem administra chiar 2—10 milioane u pe zi, dar în unele cazuri nici cu aceste doze mari rezultatele nu sînt satisfăcătoare. În aceste situații tratamentul cu amphotericin B este mai eficient. În candidoza vaginală administrăm zilnic, timp de 2 săptămîni, dimineața și seara, câte o tabletă intravaginal, apoi cîteva zile jumătatea dozei. Toleranța față de nystatin este bună, efecte toxice n-au apărut nici la doze mari. Deoarece se resoarbe greu din intestin concentrația sanguină este minimă.

În ultimii ani cu amphotericin B au fost influențate favorabil, pînă la vindecare, micozele de sistem.

Amphotericin B este un extras dintr-o specie de *Streptomyces*. Are acțiune fungistatică în îmbolnăvirile cauzate de *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporotrichon Schenkii* etc. iar la animalele de experiență (șoareci) poate preveni septicemia candidozică.

Numeroase lucrări prezintă rezultate favorabile în candidozele generalizate: în peritonită și meningită cauzate de candida, în candidozele datorite tratamentului antibiotic, antibacterian, în septicemia candidozică. În candidomicozele cutanate unguentul cu amphotericin B are de asemenea efect favorabil.

Amphotericin B are efect favorabil în următoarele îmbolnăviri: blastomicoză profundă, cromoblastomicoză, histoplasmoză.

Perfuzia constituie formă cea mai frecventă de administrare. Doza zilnică 1 mgr/kg corp. În perfuzie lentă, doza zilnică diluată în soluție dextroză 5%, este administrată în 6 ore. Pentru prevenirea reacțiilor toxice doza din prima zi va fi de 0,25 mgr/kg corp, după aceea 0,50 mgr/kg corp și în sfîrșit 0,75—1,0 mgr/kg corp. Nu se va depăși doza de 1,5 mgr/kg corp. Tratamentul trebuie continuat timp îndelungat, deoarece în unele cazuri rezultatele bune s-au observat numai după 4—8 săptămîni. Amphotericin B poate fi administrat și în injecții subcutanate și intramusculare. După doze mari pot surveni: febră, cefalee, greață care reacționează bine la aspirină și antihistaminice. Nu este rară tromboflebita la locul perfuziei întravenoase, pentru prevenirea căreia se recomandă aplicarea perfuziilor din două în două zile. S-au observat și scăderi mari în greutate, care au revenit repede după sistarea administrării. Despre farmacodinamia medicamentului știm puțin. În concentrații mici este fungostatic, iar în concentrații mari fungicid. Experiențe personale nu avem.

Trichomycin a fost izolat în 1951 din *Streptomyces hochyoensis*. Acționează favorabil în infecțiile cu blastomicete și trichomonas. Impiedică dezvoltarea dermatofitilor dar rezultatele terapeutice sînt moderate. Autorii japonezi au fost primii care au produs și utilizat acest preparat cu rezultate bune în vulvovaginitele și colpitele cauzate de candida. După părerea lor unguentul cu trichomycin are acțiune favorabilă în infecțiile cu dermatofiți. Aspergiloza pulmonară cauzată de *Asperg. fumigatus* a reacționat în unele cazuri foarte bine la tratamentul cu trichomycin.

Notăm că penicilina vindecă actinomicoza dacă este cauzată de actinomyces, iar dacă nocardia este factorul patogen, atunci sulfamidele au efect favorabil.

În laboratorul micologic este folosit cu rezultate bune actidionul (cyclohexamin) care inhibă creșterea mucegaiurilor. În mediu de cultură previne suprainfectarea acestora cu mucegaiuri. Rezultatele terapeutice cu actidion nu sînt mulțumitoare.

Reamintim că medicamentele clasice antimicotice sînt folosite în continuare, micoza picioarelor și onicomicoza fiind tratate concomitent cu antibiotice și medicație clasică.

Sosit la redacție: 28 martie 1964.

