Società Italiana di Dermatologia
(SIDeMaST)

VERRUCHE
Ano-Genitali e Cutanee

Linee Guida e Raccomandazioni SIDeMaST
2016 - 2017

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Autori

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

Marco Cusini
Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico,
UOC Dermatologia e Venereologia

Paolo Amerio
Università G. D'Annunzio, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Clinica Dermatologica, Chieti

Sergio Delmonte
S.C. Dermatologia-U, AOU "Città della Salute e della Scienza" di Torino

Susanna Benardon
Università di Milano, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, UOC Dermatologia e Venereologia

Martina Gnoni
S.C. Dermatologia-U, AOU "Città della Salute e della Scienza" di Torino

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

© Copyright 2016 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca – 56121 Pisa
www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.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.

Verruche ano-genitali e cutanee

Manuela Papini, Marco Cusini, Paolo Amerio, Sergio Delmonte, Susanna Benardon, Martina Gnoni, Ada Russo

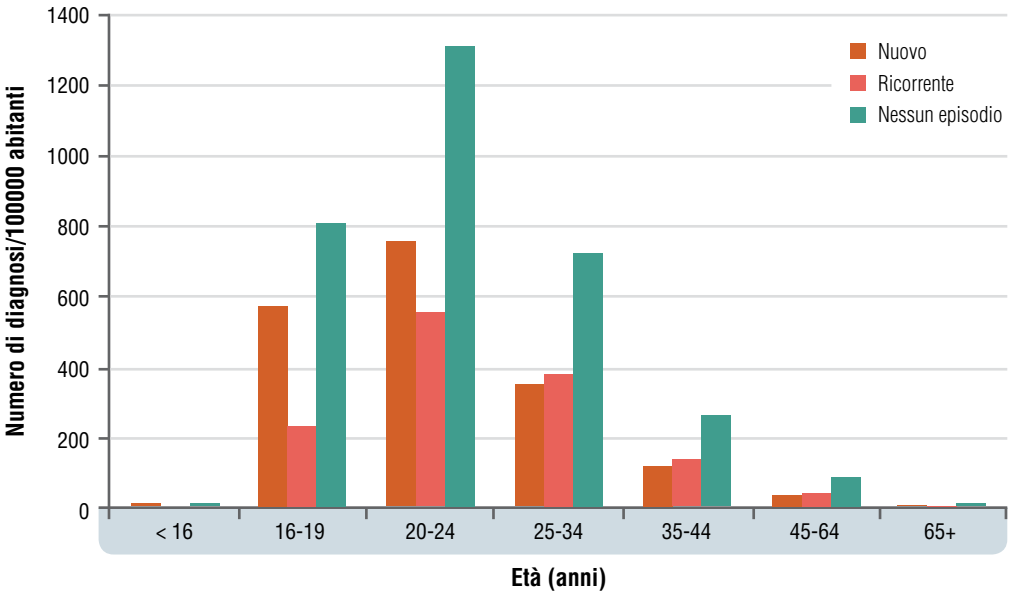
Le verruche ano-genitali (o condilomi) e quelle cutanee sono lesioni di origine virale causate dall'infezione da *Papillomavirus* umano (HPV). Per la loro ampia diffusione nella popolazione generale, queste infezioni costituiscono un importante problema di sanità pubblica e di grande impatto sociale ed economico.
Gli HPV sono virus a DNA a doppia elica, appartenenti alla famiglia delle *Papoviridae*, con tropismo esclusivo per i tessuti epiteliali polistratificati di cute e mucose. Tutti i *Papillomavirus* sono altamente specie-specifici. Le lesioni cliniche indotte da HPV e la loro storia naturale sono determinate soprattutto dal tipo di virus coinvolto. Finora sono stati caratterizzati secondo criteri biomolecolari più di 150 sottotipi di HPV, classificati in 5 generi (α, β, γ, μ, ν). Gli HPV a tropismo mucoso appartengono al genere α. In questo gruppo sono compresi gli HPV benigni o a basso rischio (quali HPV 6 e HPV 11) ei genotipi oncogeni (quali 16,18). Gli HPV a tropismo cutaneo appartengono al genere β. Le verruche volgari e plantari sono associate prevalentemente ai sottotipi HPV 1, 2, 4, 27 e 57; le verruche piane ai sottotipi 3 e 10.
In considerazione dei diversi aspetti epidemiologici, clinici e gestionali, queste raccomandazioni per il trattamento delle lesioni da HPV prederanno in esame separatamente le verruche ano-genitali (o condilomi) e quelle cutanee (o verruche comuni). Tuttavia, condilomi e verruche cutanee condividendo l'eziologia legata a HPV, hanno molti punti in comune per quanto riguarda le modalità terapeutiche, seppure con le debite differenze legate alle sedi interessate. Per questi trattamenti verranno esposte le linee generali solo nella prima parte relativa alle lesioni genitali, riportando poi solo le differenze gestionali ed eventuali problematiche diverse relative alle verruche cutanee.

Verruche ano-genitali o condilomi

Definizione e aspetti generali

L'infezione da HPV è la più comune tra le infezioni virali a trasmissione sessuale. Circa 40 dei 150 tipi di HPV sono stati associati a lesioni genitali nel maschio e/o nella femmina. È comunemente usata la suddivisione fra tipi virali a basso (LR-HPV) o alto rischio (HR-HPV) in relazione alla associazione che ciascun tipo virale ha con lesioni benigne (le verruche ano-genitali o condilomi) o con lesioni maligne o a potenziale evolutività maligna (carcinomi squamosi). L'infezione ano-genitale da HPV è ugualmente frequente nei due sessi ed è trasmessa quasi esclusivamente attraverso il contatto sessuale. La persistenza dell'infezione di HR-HPV è la causa più comune di tumori dell'area ano-genitale. Tale fenomeno tuttavia si verifica in una bassa percentuale di individui infettati. Il DNA di HR-HPV è presente nel 100% dei carcinomi della cervice uterina e delle lesioni maligne in situ. I tipi virali più frequenti nel mondo occidentale sono HPV-16 e HPV-18. Il DNA di HR-HPV è presente nell'80% dei cancri anali, nel 50% dei cancri del pene e nel 40% dei cancri vulvari.I condilomi sono la manifestazione clinica dell'infezione da HPV-LR, in particolare HPV-6 e HPV-11, e si presentano, in entrambi i sessi, prevalentemente in età giovanile. La diagnosi di condiloma è spesso solo clinica. In caso di dubbio clinico la procedura diagnostica fondamentale è l'esame istologico. In tutti i casi condilomi è importante escludere la presenza di altre infezioni sessualmente trasmesse. Lo scopo della terapia è volto alla eliminazione delle lesioni visibili e alla prevenzione delle recidive cliniche, piuttosto che alla eradicazione dell'agente etiologico. L'introduzione, negli ultimi anni, della vaccinazione quadrivalente per HPV 6-11-16-18 ha aumentato la possibilità di prevenzione primaria dei condilomi, modificandone significativamente l'epidemiologia. Il ruolo del vaccino come prevenzione secondaria è ancora in fase di studio.

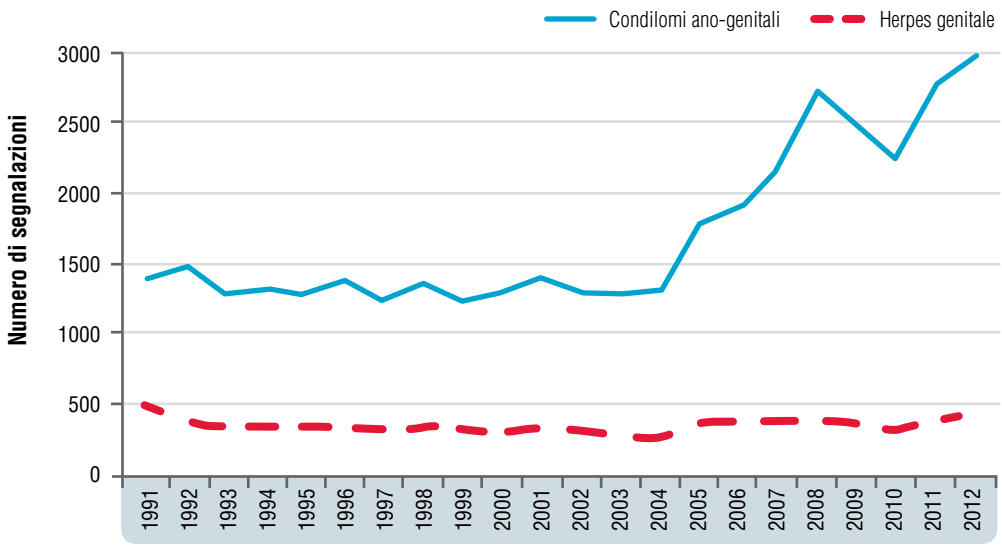
FIGURA 1. *Stima delle diagnosi di verruche genitali annuali per 100000 abitanti, differenziate per tipologia e gruppi di età (da Desai et al., mod.).*



Epidemiologia

L'epidemiologia dei condilomi non è ben definita. In letteratura è riportato che l'infezione da HPV ano-genitale interessa circa il 40% della popolazione nell'arco della vita sessualmente attiva. Il picco di prevalenza è tra i 15 e i 24 anni con una età leggermente inferiore per il sesso femminile. Il tasso di incidenza annua è stato recentemente calcolato essere dello 0,15% sulla popolazione adulta generale [1]. In letteratura è riportato un aumento delle verruche genitali in tutto il mondo occidentale. Questo fenomeno è attribuibile a un precoce inizio della attività sessuale, così come a un aumentato numero totale di partner. I dati statistici più robusti provengono dal Regno Unito [2]. Nel 2008 è stata riportata un'incidenza di 289/100000 abitanti (Fig. 1). Il costo per ogni singolo episodio è stato valutato essere 113 sterline con una spesa globale stimata in 16,8 milioni di sterline.
In Italia non esistono dati relativi alla popolazione generale. In uno studio del 2005 effettuato da ginecologi, l'incidenza dei condilomi è stata calcolata dello 0,43% e la prevalenza dello 0,6% [3]. Nello stesso studio sono state stimate per la popolazione maschile della stessa fascia di età un'incidenza dello 0,47% e una prevalenza dello 0,76%. Questi dati appaiono più elevati rispetto a quelli internazionali; si tratta probabilmente di un *bias* dello studio che ha sottostimato il denominatore [4].
Dati più recenti sono riportati dall'Istituto Superiore di Sanità (IST) nel 2014 [5] e sono riferiti al sistema sentinella di sorveglianza per le IST attivo dal 1991 (Fig. 2). Lo studio riporta i dati relativi a 12 centri clinici sentinella che hanno registrato le diagnosi di infezioni sessualmente trasmesse. Nell'intero periodo la diagnosi di condilomi acuminati è stata la diagnosi più frequente rappresentando il 38,7% delle diagnosi totali. Nei maschi i condilomi anogenitali hanno rappresentato il 40,7% delle segnalazioni, mentre nel sesso femminile il 34,2%. Il numero annuo di segnalazioni di condilomi ano-genitali è rimasto costante fino al 2004 per poi mostrare un progressivo incremento raggiungendo il picco massimo nel 2012 con un aumento più che doppio rispetto al 2004. L'incremento dei condilomi dal 2004 si è verificato tra i maschi eterosessuali, tra i maschi che fanno sesso con altri maschi, e tra le donne in misura simile.
Un dato importante da considerare è, inoltre, la relazione epidemiologica tra condilomi e infezione da HIV. Nel sistema sentinella la prevalenza di infezione da HIV sul totale delle infezioni sessualmente trasmesse è stata del 7,3% e per l'anno 2012 del 6,4%. Per i condilomi osservati nel periodo 1991-2012, la prevalenza di HIV positività è stata del 7,7%. È importante sottolineare come il 31,1% dei soggetti HIV positivi ha scoperto il proprio stato in occasione della diagnosi di condilomi; questo

FIGURA 2. *Andamento delle segnalazioni delle principali IST virali (sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato sui centri clinici, 1991, 2012) (da Notiziario IST 2014, mod.).*



dato sottolinea ulteriormente l'importanza di promuovere il test HIV in tutti i soggetti che si rivolgono al medico per i condilomi.

Trasmissione [6]

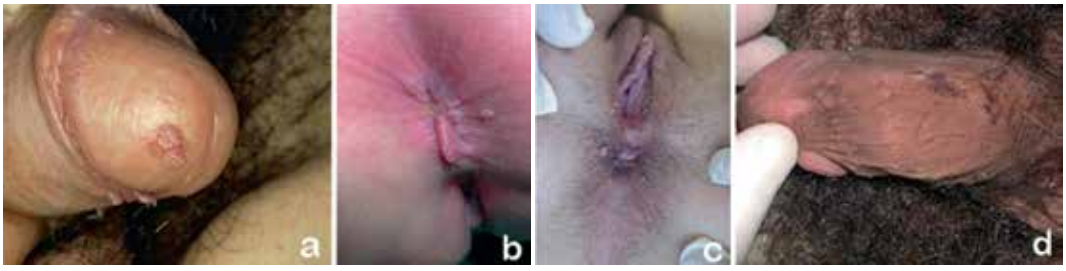
Poiché HPV non può essere coltivato, le conoscenze relative alla trasmissibilità del virus derivano da osservazioni cliniche ed esperimenti su animali. Gli HPV genitali sono trasmessi attraverso il contatto diretto tra partner sessuali ma anche tra la madre e il neonato sia durante il parto che dopo la nascita. La trasmissione indiretta non è chiaramente documentata. Il fenomeno dell'autoinoculazione è un fenomeno documentato ma raro. La trasmissione indiretta attraverso fomiti o durante procedure chirurgiche (i.e. punte laser e vapori laser) non è mai stata dimostrata, neanche in esperimenti animali [7 8].

Presentazione clinica

Clinica (Fig. 3)

- La presentazione dei condilomi più comune è quella di lesioni verrucose a cavolfiore di diverse dimensioni. Altri aspetti clinici comprendono lesioni piatte, in placca o papulari pigmentate. Una

FIGURA 3. *Condilomi acuminati balano-prepuziali (a); condilomi in sede vulvare e perianale in bambina (b) e in giovane adulta (c); lesioni papulose piatte e pigmentate dell'asta (d).*



variante di condilomi è rappresentata dal raro tumore di Buschke-Lowenstein, causato da HPV-6 e caratterizzato da una crescita più rapida con infiltrazione dei tessuti circostanti. A livello delle semimucose, in area prive di follicoli i condilomi appaiono usualmente come lesioni non cheratinizzate e friabili al contrario dei condilomi che si manifestano a livello delle zone pelose che sono di solito ipercheratosiche e consistenti al tatto. Possono presentare base larga o peduncolata e possono talvolta essere pigmentati.
- I condilomi possono essere singoli o multipli.
- Le dimensioni dei condilomi possono variare da pochi millimetri a lesioni di grandi dimensioni, anche diversi centimetri.

Localizzazione

- Il virus HPV causa un'infezione multifocale di tutta la regione ano-genitale [9]; le lesioni sono più frequenti nelle sedi di trauma durante i rapporti sessuali ma si possono manifestare in tutta l'area ano-genitale [10].
- Le lesioni perianali sono comuni in entrambi i sessi e non sono legate necessariamente alle pratiche di sesso anale [11].
- I pazienti riferiscono la crescita di numero e/o di volume di lesioni nell'area anogenitale.
- Lesioni extragenitali causate dagli stessi tipi di HPV che causano i condilomi possono essere osservati a livello della cavità orale, del laringe, delle congiuntive e della cavità nasale.

Sintomatologia

- I condilomi sono quasi sempre asintomatici.
- La sintomatologia può comprendere irritazione locale, sanguinamento e prurito/bruciore.
- Le lesioni di maggiori dimensioni possono andare incontro a macerazione e ulcerazione con sovrainfezione secondaria.

Il periodo di incubazione è variabile dalle 3 alle 8 settimane, ma può arrivare fino alle 18 settimane e nei maschi l'incubazione è di solito più lunga [12]. Non è possibile riconoscere una lesione nuova da una recidiva o da una reinfezione, anche se le reinfezioni sembrano essere rare [13].

Diagnosi

La diagnosi di condilomi è nella maggior parte di casi clinica; può essere a volte utile l'utilizzo di strumenti di ingrandimento per distinguere i condilomi da altre lesioni quali la papillomatosi vestibolare o i molluschi. L'esame istologico è raramente necessario per la conferma diagnostica nelle lesioni atipiche. L'esecuzione di una biopsia è consigliabile nei casi resistenti al trattamento.
È necessario procedere a un esame completo dei genitali e della regione ano-perineale. Un esame del canale anale è indicato in caso di sintomi anorettali quali perdite e irritazione.
Altre lesioni correlate a HPV ad alto rischio posso coesistere con i condilomi. La diagnosi delle lesioni neopastiche intraepiteliali a livello vulvare (VIN), vaginale (VAIN), perianale (PAIN) e penieno (PIN) va sempre sospettata in caso di iperpigmentazione, specie nei pazienti con condizioni di immunodeficienza.

Inquadramento del paziente con condilomi

- Esaminare la cute dell'area ano-genitale e della regione circostante in buone condizioni di luce
- Utilizzare eventuali sistemi di ingrandimento per lesioni di piccole dimensioni e diagnosi incerta
- I soggetti di sesso femminile devono essere esaminati con uno speculum alla prima visita, in caso di assenza di lesioni interne non è necessario l'utilizzo dello speculum alle visite successive.
- L'anoscopia non è indicata come esame di routine. Essa trova indicazione in pazienti con lesioni al limite dello sfintere anale o in pazienti con sintomatologia endoanale (infiammazione, sanguinamento o perdite).
- La meatoscopia può essere utilizzata in caso di condilomi intrameatali non totalmente visibili. Uretroscopia è raramente necessaria per condilomi prossimali.
- A seconda dell'anamnesi può essere indicata l'osservazione di sedi extragenitali (cavo orale).
- Descrivere con precisione la morfologia delle lesioni.
- Può essere indicato utilizzare una mappa a ogni visita per facilitare il follow-up durante il trattamento.

Le recidive

Circa la metà dei pazienti manifesta recidive [14], definite come la ricomparsa delle lesioni dopo una regressione completa ottenuta col trattamento. Le recidive generalmente compaiono entro 3 mesi dalla regressione dei condilomi ma anche più tardivamente.
La probabilità che un paziente recidivi dipende dalla competenza immunitaria, inversamente proporzionale al numero e alle dimensioni delle lesioni e alle condizioni locali.
La prevenzione delle recidive in una persona affetta da condilomi è legata alla risposta immunitaria e alle condizioni locali per cui si consiglia di ridurre lo stress, il fumo di sigaretta e gli alcolici ed evitare la depilazione pubica-genitale, l'applicazione di corticosteroidi topici e la detersione eccessiva.
Vi sono alcuni studi che documentano un minor tasso di recidive nei pazienti sottoposti alla rimozione delle verruche con un trattamento fisico seguito dall'applicazione di immunomodulatori topici su cute sana. Non è raccomandata la vaccinazione per HPV 6-11 dei pazienti già affetti da condilomi.

Obiettivi del trattamento

Il trattamento dei condilomi ha i seguenti obiettivi:
1. rimozione delle lesioni visibili e/o alleviamento dei sintomi;
2. prevenzione delle recidive;
3. riduzione della contagiosità;
4. sollievo dello stress legato all'infezione.

Mentre il primo obiettivo è generalmente raggiungibile con tutti i trattamenti, il secondo è possibile solo con gli immunomodulatori topici (imiquimod, sinecatechine).
La contagiosità può essere ridotta ma non eliminata dal trattamento e la trasmissione del virus è ammessa anche in assenza di lesioni visibili per alcuni mesi dopo la regressione delle lesioni. Lo stress legato all'infezione è il disagio più grande per il paziente che attribuisce ai condilomi, legato alle preoccupazioni per le modalità e la tempistica del contagio, per il carattere recidivante delle lesioni, i tempi lunghi di guarigione, l'individuazione del partner-fonte, la paura di diffondere l'infezione, la difficoltà a riprendere l'attività sessuale, la paura di reinfettarsi dal partner, l'ansia di tradimento, la paura del cancro e il contagio del neonato al momento del parto.
Solo la spiegazione, punto per punto, da parte dello specialista e un adeguato counselling possono recare il sollievo che nessun trattamento può ottenere [15].
L'efficacia dei trattamenti, difficilmente standardizzabile per la disomogeneità degli studi riportati in letteratura, è misurata su due parametri: la regressione delle lesioni e la frequenza di recidive (Tab. I).

TABELLA I. *Tassi di regressione delle lesioni e frequenza delle recidive riportate in letteratura per le principali modalità terapeutiche.*

TRATTAMENTO	REGRESSIONE CLINICA (ITT)	DURATA DEL TRATTAMENTO	FREQUENZA DELLE RECIDIVE	FOLLOW-UP DALLA FINE DEL TRATTAMENTO
Podofillotossina 0,5%	45-83%	3-6 settimane	13-100%	8-21 settimane
Nitrizinc complex [1]	90 %	1 – 8 settimane	-	-
Imiquimod 5%	35-68%	16 settimane	6-26%	10 settimane
Sinecatechine 10% [2]	53 %	16 settimane	5,8 %	12 settimane
Acido tricloroacetico	56-81%	8-10 settimane	36%	2 mesi
Crioterapia	44-75 %	6-10 settimane	21-42%	1-3 mesi
Diatermocoagulazione	94-100 %	1-6 settimane	22%	3 mesi
Laser CO_2 [3]	23-52 %	-	60-77%	3-18 mesi
Escissione chirurgica	89-100%	6 settimane	19-29%	10-12 mesi

Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, et al. 2012 European Guideline for the Management of Anogenital Warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 27:263-70. [1] Cusini M, Micali G, Lacarrubba F, et al. Efficacy and tolerabilityof nitrizinc complex in the treatment of external genital warts and "difficult-to-treat" warts: a "proof of concept", prospective, multicentre, open study. G Ital Dermatol Venereol 2015;150:643-8. [2] Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, et al. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008;111:1371-9. [3] Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention. Clin Infect Dis 2002;35(Suppl 2):S210-24.

TABELLA II. *Modalità di gestione dei diversi trattamenti per i condilomi.*

TRATTAMENTI ESEGUITI DAL MEDICO	TRATTAMENTI GESTITI DAL PAZIENTE
Acido tricloroacetico	Podofillotossina
Nitrizinc complex	Imiquimod
Crioterapia	Sinecatechine
DTC	
Laser CO_2	
Escissione chirurgica	

Strategia terapeutica

Il trattamento va personalizzato in base alle preferenze del paziente, ai trattamenti disponibili e all'esperienza del medico ricordando che l'obiettivo finale non è solo la rimozione delle lesioni ma il miglioramento della qualità della vita del paziente. I trattamenti possono essere eseguiti dal medico o gestiti dal paziente a domicilio (Tab. II). Il trattamento eseguito dal medico è prioritario per lesioni grandi o difficilmente identificabili dal paziente e in caso di coinvolgimento poli-distrettuale (regione anale, meato uretrale, canale cervico-vaginale). È bene programmare un intervento insieme eventualmente con altri specialisti. La gestione domiciliare dei condilomi è indicata per lesioni piccole, poco numerose, recidivanti quando siano facilmente identificabili dal paziente. Considerando che il numero, le dimensioni e l'evoluzione dei condilomi sono il principale fattore predittivo di recidive, può essere utile distinguere due principali scenari:

a. basso rischio di recidive: nei pazienti con poche lesioni mai trattate l'obiettivo è la rimozione delle lesioni in base al numero e alle dimensioni (Fig. 4);
b. alto rischio di recidive: nei pazienti con molte lesioni mai trattate o pazienti recidivanti l'obiettivo è

FIGURA 4. *Flow-chart per il trattamento delle lesioni a basso rischio.*

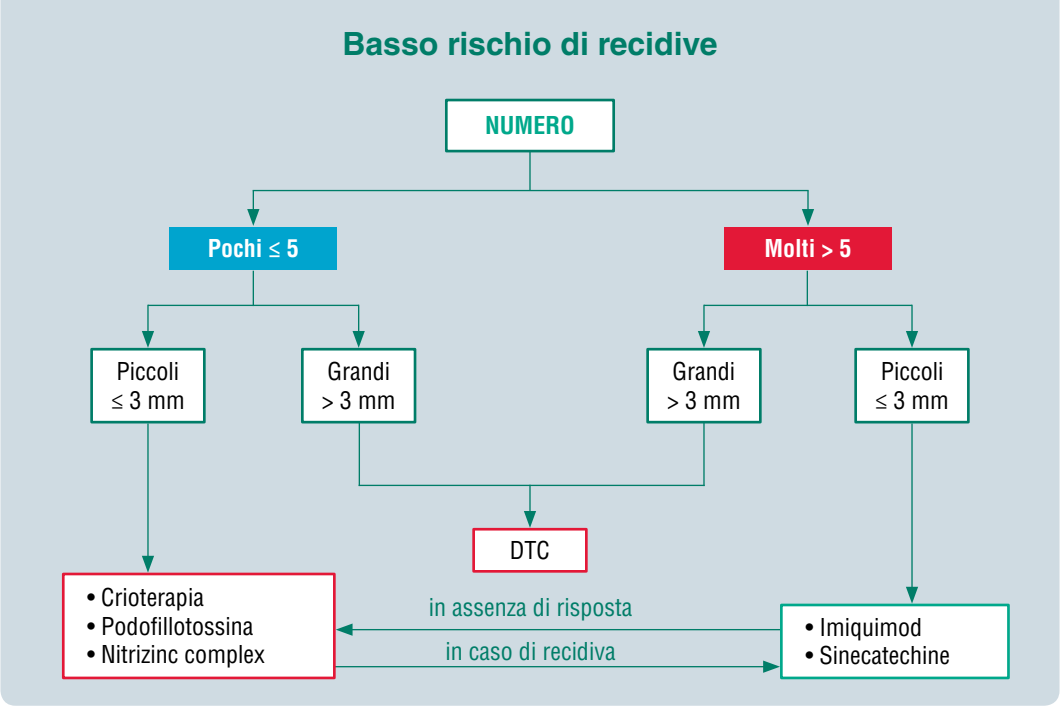
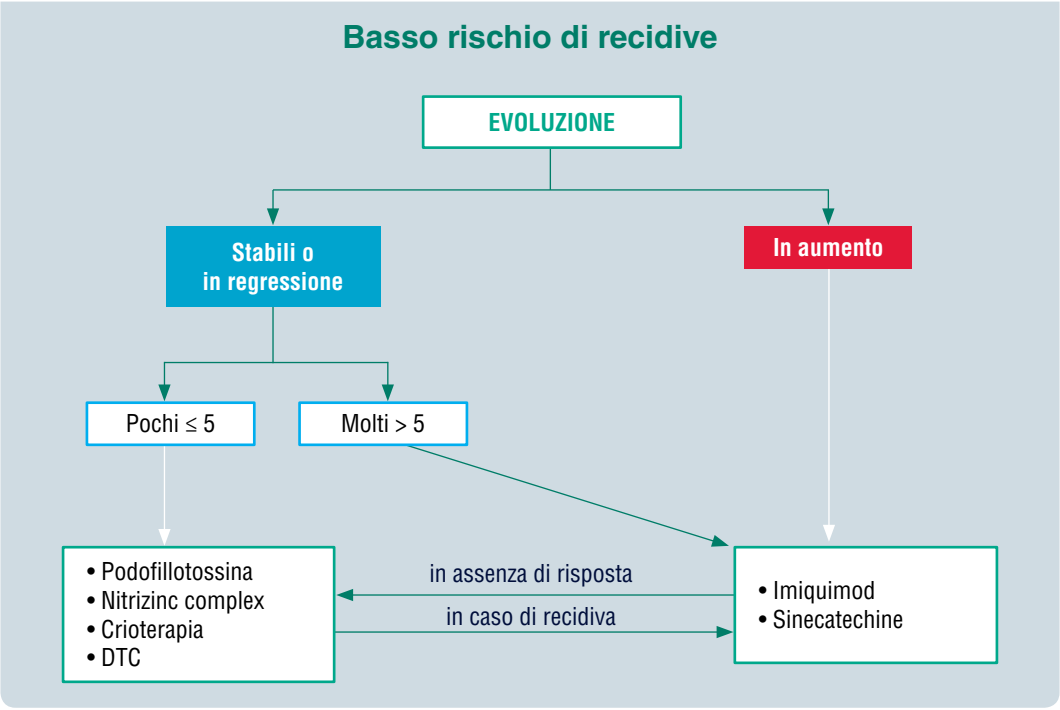


FIGURA 5. *Flow-chart per il trattamento delle lesioni ad alto rischio di evoluzione.*



la prevenzione delle recidive dopo la rimozione delle lesioni in base all'evoluzione e alle dimensioni (Fig. 5).

In assenza di risposta dopo almeno 2 mesi o in caso di recidive senza riduzione del numero di lesioni si consiglia di cambiare opzione terapeutica o di considerare anche l'astensione terapeutica [16]. Vista la possibilità di regressione spontanea entro 6 mesi descritta nel 30% dei pazienti non trattati, una pausa terapeutica può essere una scelta quando i trattamenti si dimostrino un'ulteriore fonte di dolore e stress.

Trattamenti

Possono essere suddivisi in due grandi categorie: i trattamenti distruttivi, quelli cioè che distruggono le lesioni con l'utilizzo di composti chimici o con tecniche fisiche, e i trattamenti immunomodulanti.

Crioterapia

È il trattamento basato sull'applicazione di azoto liquido capace di indurre citolisi. È semplice, rapido, effettuabile al momento della diagnosi, non necessita di anestesia iniettiva, adatto soprattutto alle lesioni mucose di piccole-medie dimensioni con tempi di guarigione rapidi (giorni). La crioterapia si accompagna spesso alla comparsa di dolore urente, della durata di pochi minuti, che si riduce se viene applicato un anestetico topico almeno un'ora prima. Poco efficace sulle lesioni di grandi dimensioni se non con sedute multiple. Con l'ausilio di un'apposita sonda è possibile trattare lesioni in cavità vaginale, anale e orale. È il trattamento di prima scelta nel meato urinario perché poco invasivo e sicuro. Non provoca cicatrici ma può causare ipopigmentazioni se effettuato sulla cute in fototipi scuri.

Diatermocoagulazione (DTC)

È il trattamento più efficace nella rimozione delle lesioni di medie-grandi dimensioni in un'unica seduta, soprattutto se cutanee. Vista la localizzazione epidermica delle lesioni il trattamento va effettuato superficialmente facendo attenzione a risparmiare tessuto sano tra le ferite. Richiede l'anestesia locale, topica o più frequentemente iniettiva, con tempi di guarigione lunghi (settimane)

e ferite dolorose. Può provocare discromie o cicatrici patologiche (cheloidi) quando effettuato sulla cute in pazienti predisposti.

Laser CO_2

È il trattamento più preciso e sicuro, adatto soprattutto a lesioni numerose di piccole-medie dimensioni, sia cutanee che mucose, con tempi di guarigione rapidi (giorni) e ferite poco dolorose. Può essere utilizzato anche per le lesioni in cavità vaginale, anale e orale e nel meato uretrale. È un trattamento che necessita di particolari precauzioni (aspiratore di fumo, misure di sicurezza) e di tempi di esecuzione più lunghi dei precedenti

Escissione chirurgica

L'asportazione chirurgica può essere eseguita superficialmente con la tecnica shaving, a forbice o bisturi, e raramente è necessaria la sutura con punti. È indicata per lesioni poco numerose, di grandi dimensioni, d'aspetto papillomatoso peduncolato e in caso di biopsia escissionale per esame istologico.

Podofillotossina 0,5% soluzione

È un antimitotico capace di indurre necrosi della lesione trattata. È indicato per lesioni di piccole dimensioni, soprattutto se localizzate alle mucose, fino ai 10 cm^2. Meno efficace nelle donne e nei maschi circoncisi. È il trattamento ideale per la gestione domiciliare di recidive caratterizzate da poche lesioni di piccole dimensioni. È controindicato in gravidanza, poiché teratogeno, e nei bambini < 12 anni.

Acido tricloroacetico soluzione 60-90%

È un agente caustico capace di indurre la coagulazione delle proteine tessutali. Indicato soprattutto per le lesioni mucose di piccole-medie dimensioni anche endocavitarie (vagina, retto). Viene applicato dal medico con un tampone dopo aver asciugato bene la zona. Può provocare intensa infiammazione della zona circostante eventualmente controllabile con composti basici (bicarbonato di sodio al 5% o talco). Le applicazioni sono ripetute settimanalmente fino alla rimozione completa della lesione. Vista l'assenza di assorbimento sistemico, non vi sono controindicazioni all'uso in gravidanza.

Nitrizinc complex

È un composto citolitico, che agisce per "mummificazione" attraverso la denaturazione proteica. È adatto soprattutto per lesioni di piccole-medie dimensioni, sia mucose sia cutanee, e ha il vantaggio che si associa a una debole reazione infiammatoria locale. Va applicato da personale professionale in minime quantità con apposito capillare ogni settimana su mucosa e ogni due settimane su cute fino a 4 volte. Dal momento che non esistono dati sull'assorbimento sistemico non è consigliabile l'uso in gravidanza e in bambini sotto i 5 anni di età. La responsabilità viene lasciata allo specialista in grado di valutare rischi e benefici nel trattamento.

Trattamenti immunomodulanti: a differenza dei precedenti, i trattamenti immunomodulatori sono meno efficaci nella rimozione delle lesioni, necessitano di più tempo, sono irritanti, ma si associano a un minore frequenza di recidive. In assenza di risposta, seppur parziale, dopo 2 mesi è consigliato cambiare trattamento.

Imiquimod 5% crema

È un immunomodulatore che attiva la risposta innata e cellulo-mediata locale inducendo il rilascio di interferone alfa. È indicato per lesioni di piccole-medie dimensioni, multiple ed estese su aree ampie e per le lesioni recidivanti. È più efficace e più rapido nelle donne rispetto agli uomini. Va applicato 3 volte/settimana alla sera e sciacquato dopo 8 ore fino a regressione delle lesioni (2-4 mesi). Si associa sempre a una reazione infiammatoria locale che può limitare la compliance del paziente e più raramente a sintomi sistemici simil-influenzali, ipopigmentazione permanente o aggravamento di fimosi, psoriasi, vitiligine e lichen planus.
Può essere usato nei pazienti immunodepressi anche se con minore efficacia [8 9].

Sebbene non è dimostrato che sia teratogeno [15] [16] l'uso in gravidanza è attualmente controindicato.

Sinecatechine 10% unguento

È un derivato del tè verde capace di attivare la risposta immunitaria, in corso di registrazione e di prossima commercializzazione in Italia. È indicato per lesioni di piccole-medie dimensioni, estese su aree ampie e per le lesioni recidivanti. Va applicato 3 volte al giorno fino alla regressione delle lesioni (2-4 mesi) e va rimosso prima dei rapporti sessuali. Può associarsi a una reazione infiammatoria locale lieve, in genere inferiore a quanto osservato con imiquimod. È controindicato in gravidanza, nei pazienti immunodepressi o affetti da herpes genitale.

Altri

Podofillina, 5-fluorouracile crema e l'interferon intralesionale/sistemico, utilizzati in passato, sono attualmente in disuso per gli effetti collaterali associati e per la disponibilità di alternative più sicure.

Gestione dei condilomi in condizioni particolari

Gravidanza/allattamento

La gravida è esposta a un maggior rischio di condilomi per lo stato di transitoria immunodepressione. Generalmente i condilomi derivano da una riattivazione del virus contratto prima della gravidanza piuttosto che da un'infezione acquisita in gravidanza. Vista la maggiore probabilità che avvengano recidive, il trattamento andrebbe proposto in prossimità del parto (9° mese) a meno che non vi siano sintomi importanti (sanguinamento, prurito).
In gravidanza sono controindicate tutte le terapie mediche (imiquimod, sinecatechine, podofillotossina) per la possibilità di assorbimento sistemico a eccezione di acido tricloroacetico e nitrizinc complex. Non vi sono invece controindicazioni ai trattamenti fisici (crioterapia, DTC e laser CO_2). La presenza di condilomi al momento del parto non è un'indicazione sufficiente al parto cesareo a meno che le lesioni non ostacolino la fuoriuscita del neonato o siano causa di sanguinamento importante. La gravida va tranquillizzata sul basso rischio di infettare il neonato al momento del parto, sulla bassissima incidenza di papillomatosi respiratoria (4/100.000) e sulla possibile regressione spontanea post-partum [17].

Pazienti immunodepressi

Il trattamento dei condilomi nei pazienti immunodepressi è ostacolato dalla scarsa competenza immunitaria e pertanto andrebbe rimandato o associato al trattamento della malattia di base. Considerata la maggior frequenza di infezione da ceppi oncogeni e il maggior rischio di carcinoma HPV-correlato, soprattutto in sede anale, è indicata l'anoscopia in tutti i pazienti immunodepressi, anche in assenza di condilomi perianali, associata a esame istologico nel sospetto di carcinoma. L'approccio terapeutico nei pazienti HIV-positivi con una buona competenza immunitaria (CD4 > 500) non è diverso dai pazienti immunocompetenti mentre nei pazienti fortemente immunodepressi (CD4 < 200) i trattamenti fisici vanno preferiti poiché l'efficacia degli immunomodulatori topici è ridotta.

Bambini

I condilomi ano-genitali nei bambini sono un evento raro secondario a:
- contagio connatale con comparsa delle lesioni entro il 2° anno;
- abuso sessuale per comparsa delle lesioni dopo il 2° anno;
- contagio per inoculazione da parte dei genitori/parenti affetti da verruche/condilomi.

È bene spiegare le varie possibilità ai genitori ricordando che nel bambino, più vulnerabile all'infezione per l'immaturità del sistema immunitario, è ammesso il contagio non sessuale. Il trattamento può essere eseguito con la crioterapia, con imiquimod dopo i 2 anni e con nitrizinc complex dopo i 6 anni mentre è controindicato l'uso di podofillotossina fino ai 12 anni.
In assenza di sintomi il trattamento può essere rimandato con rivalutazione dopo 6 mesi.

Fimosi

I condilomi o più spesso l'infiammazione associata al trattamento (soprattutto per imiquimod) possono aggravare una fimosi preesistente o causarla de novo. Pertanto in caso di lesioni prepuziali circonferenziali si consiglia di scegliere trattamenti con scarsa reazione infiammatoria come laser CO_2, nitrizinc complex o sinecatechine e di evitare crioterapia o imiquimod per l'edema associato. In caso di trattamento con DTC è bene dividere l'intervento in due tempi per non provocare una fimosi serrata. Il paziente va avvertito della possibile necessità di procedere alla circoncisione per comparsa di fimosi serrata.

Canale anale

Le lesioni endoanali sono generalmente associate ai condilomi perianali indipendentemente dalla storia di coito anale passivo. La diagnosi si esegue tramite esplorazione rettale seguita da anoscopia se positiva. Le lesioni endoanali possono essere trattate con crioterapia, DTC, laser CO_2, applicazioni di acido tricloroacetico in corso di anoscopia, o semplicemente rivalutate dopo 6 mesi se asintomatiche. Sebbene non autorizzato per uso interno, nelle lesioni recidivanti è possibile utilizzare imiquimod 5% [4]. Nei pazienti HIV-positivi è prudente associare l'esame istologico alla rimozione delle lesioni. Possibili complicanze incluono fistole perianali, stenosi ano-rettale in caso di lesioni circonferenziali e/o di grandi dimensioni.

Canale cervico-vaginale

Le lesioni cervico-vaginali sono rare, asintomatiche e generalmente associate a lesioni vulvari. Le lesioni possono essere trattate con crioterapia, DTC, laser CO_2, applicazioni di acido tricloroacetico o semplicemente rivalutate dopo 6 mesi se asintomatiche. In presenza di condilomi cervico-vaginali è consigliabile richiedere PAP test e colposcopia, indipendentemente dall'età, per escludere eventuale lesioni pre-neoplastiche associate (CIN, VaIN).

Cavo orale

Le lesioni del cavo orale sono rare, frequentemente espressione di deficit immunitario. Possono essere trattate con crioterapia, DTC, laser CO_2, applicazioni di acido tricloroacetico. Non è indicata la ricerca di ceppi oncogeni con HPV test o tipizzazione HPV.

Meato uretrale

Le lesioni del meato uretrale sono asintomatiche o associate a stranguria terminale o ematuria (18). Si estendono nella fossa navicolare fino a 3 cm dal meato e possono essere visualizzate a occhio con l'eversione manuale del meato urinario o inserendo un otoscopio manuale. Essendo il coinvolgimento uretrale eccezionale, l'uretroscopia è indicata solo per i pazienti con sintomi ostruttivi resistenti alla terapia. I condilomi del meato possono essere trattati con crioterapia, nitrizinc complex, laser CO_2, DTC in sedute multiple a breve distanza per ridurre il rischio di stenosi uretrale. Sebbene non autorizzato per uso interno, in caso di lesioni recidivanti è possibile utilizzare gli immunomodulatori topici avvertendo il paziente dell'infiammazione del meato. Possibili complicanze includono cistite batterica e raramente stenosi uretrale.

Follow-up e complicanze a distanza

I pazienti trattati dovrebbero essere rivisti alla fine del ciclo di trattamento prescritto per verificarne la risposta e le eventuali complicanze. Le complicanze sopraviste sono rare e quasi sempre secondarie al trattamento quando associato a importante infiammazione della zona trattata. L'insorgenza di vulvodinia, descritta solo in associazione a cicatrici del vestibolo [19], è molto rara e sovrastimata.

Gestione dei partner

I partner attuali dei pazienti dovrebbero essere informati della contagiosità associata alla presenza dei condilomi, della variabilità individuale nella risposta immunitaria e della possibilità di manifestare condilomi in futuro. La ricerca di un'infezione da HPV (test HPV o tipizzazione HPV) in un partner senza condilomi visibili non è raccomandata vista l'inesistenza dell'effetto ping-pong e di efficaci

interventi preventivi e terapeutici sull'infezione asintomatica. È importante spiegare ai partner stabili che potrebbero essere già stati contagiati, che l'eventuale comparsa dei condilomi dipenderà dalla risposta immunitaria individuale piuttosto che dai futuri contatti sessuali e che l'astinenza sessuale o l'uso del preservativo non sembrano utili. Non è raccomandata l'informazione dei partner precedenti la diagnosi viste le scarse conoscenze sulla durata della contagiosità e l'assenza di misure preventive realmente efficaci. In caso di rapporti con nuovi partner è consigliabile l'uso del preservativo in presenza di condilomi e nei 3 mesi successivi la loro regressione.

Prevenzione

La prevenzione del contagio di altre persone si basa sulla limitazione dei contatti sessuali e sull'uso del preservativo. Il preservativo può ridurre il rischio di acquisizione del 30-60%, quando le lesioni sono localizzate nelle aree protette dal lattice: glande, asta distale, canale cervico-vaginale, canale anale e sembra più efficace nel prevenire la trasmissione dall'uomo alla donna [20]. Non è dimostrato che la vaccinazione del partner, già venuto in contatto con il virus prima della diagnosi, possa prevenire l'infezione.

Verruche cutanee

Epidemiologia

Le verruche cutanee si osservano più comunemente in bambini e giovani adulti. Piccoli studi osservazionali di coorte hanno dimostrato che sono presenti nel 5-30% dei bambini in età scolare. Sono inoltre frequenti in alcuni tipi di professione (macellai, veterinari), in cui si presentano spesso come grandi lesioni vegetanti a cavolfiore che interessano specialmente le mani. La trasmissione del virus è interumana tramite contatto diretto con la cute oppure indiretta, attraverso il contatto con superfici contaminate, come i pavimenti di palestre o bordi delle piscine. L'infezione è favorita da microtraumatismi ed escoriazioni che facilitano la penetrazione e la diffusione del virus all'interno della cute. Il periodo di incubazione medio stimato è di 3-4 mesi.
La suscettibilità all'infezione da HPV è strettamente collegata allo stato immunitario del soggetto. Uno stato di immunodepressione, come ad esempio nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo o affetti da HIV, si associa di frequente a forme cliniche diffuse e poco responsive alla terapia. In alcuni casi la presenza di verruche cutanee può rappresentare il primo segno clinico di uno stato di immunodepressione incipiente.
Le verruche possono persistere per anni ed è descritta la possibilità di una remissione spontanea in un periodo di tempo variabile da pochi mesi ad alcuni anni. La remissione spontanea nei bambini sembrerebbe essere più rapida (alcuni mesi) rispetto agli adulti, in cui le verruche cutanee possono persistere anche da cinque a dieci anni.

Presentazione clinica delle verruche cutanee (Fig. 6)

1. Verruche volgari o comuni.
2. Verruche filiformi o digitate.
3. Verruche plantari.
4. Verruche piane.

FIGURA 6. *Aspetti tipici delle verruche cutanee sono l'interruzione dei dermatoglifi e la presenza di punteggiature nerastre (a). Verruche filiformi della barba (b); verruche piane del volto (c); verruche plantari (d).*

Le verruche volgari si presentano come lesioni vegetanti papillomatose, a superficie cupoliforme, ipercheratosica, di dimensioni variabili da 1 a più mm, in genere singole all'esordio, possono persistere isolate o moltiplicarsi rapidamente per autoinoculazione.
Le verruche filiformi o digitate possono comparire a livello del volto, soprattutto nell'area della barba, e del collo; hanno un aspetto filiforme o peduncolato, senza ipercheratosi rilevante.
Le verruche piane assumono l'aspetto di piccole papule rotondeggianti a superficie liscia, poco rilevate, con diametro di 3-4 mm di colore rosa pallido o camoscio. Le sedi elettive sono il volto, il dorso delle mani, i polsi, le ginocchia.
Le verruche plantari possono presentarsi in due differenti varietà anatomo-cliniche. La forma più frequente è la verruca plantare semplice. Si presenta come una lesione ipercheratosica, endofitica, circondata da uno spesso anello corneo, dolorosa poiché si localizzata soprattutto nei punti di appoggio. L'altra varietà, meno frequente, è rappresentata dalle verruche a mosaico, date dalla confluenza di numerose piccole verruche superficiali, con sede in punti non soggetti a pressione e per questo spesso non dolorose.

Diagnosi

La diagnosi delle verruche cutanee è clinica. Le punteggiature rosse o brune, meglio visualizzabili con il dermatoscopio, sono caratteristiche e rappresentano le anse trombizzate dei capillari dermici. A livello palmo-plantare, l'alterazione delle normali linee dei dermatoglifi rappresenta un dato clinico importante per la diagnosi. Le verruche devono essere differenziate da tilomi, cheratosi attiniche, cheratosi seborroiche, carcinomi squamocellulari; le verruche piane da lichen planus, lichen nitidus, cheratosi attiniche, e cheratosi seborroiche. L'esame istologico, raramente necessario, può dirimere eventuali dubbi diagnostici.

Strategie terapeutiche

La scelta del trattamento più adeguato deve tenere conto della varietà clinica, della localizzazione e dell'estensione delle lesioni, adattandola alle caratteristiche e alle esigenze del singolo paziente. Non esiste una terapia specifica che abbia dimostrato prova di efficacia nel determinare la completa guarigione in tutti i pazienti. Gli studi effettuati sono numerosi, ma eterogenei nell'impostazione e molti trattamenti hanno mostrato tassi di remissione e ricorrenza simili tra di loro. I dati provenienti da studi randomizzati, controllati (RCT) sono limitati e l'interpretazione dei risultati è resa difficile anche dall'elevato tasso di remissione spontanea e dal riscontro di verruche resistenti a terapia. Poiché fino al 65% delle verruche cutanee risolve spontaneamente senza alcun trattamento, è possibile ipotizzare che verruche asintomatiche e in sedi esteticamente non importanti non necessitino di terapia. L'astensione dal trattamento è una strategia terapeutica prevista dalla maggior parte delle linee guida; quando le verruche regrediscono spontaneamente non lasciano cicatrici né altri reliquati, mentre la maggior parte dei trattamenti chimici, fisici, farmacologici o chirurgici comportano un rischio più o meno elevato di effetti collaterali, reazioni avverse e/o esiti dicromici o cicatriziali. Tuttavia, verruche che causano dolore, disagio per il paziente o che perdurano da lungo tempo necessitano di trattamento. Il paziente deve essere sempre informato dei lunghi periodi di trattamento che la maggior parte delle terapie disponibili richiede e soprattutto della possibilità d'inefficacia della terapia e delle frequenti recidive. Un altro importante fattore da considerare in favore del trattamento delle verruche cutanee è la possibilità di eliminare le fonti di contagio, e quindi a scopo preventivo, ad esempio nei bambini in età scolare o nei soggetti che vivono/frequentano comunità (anche se l'attuale legislazione in tema di profilassi delle malattie infettive nell'ambiente scolastico non prevede restrizioni per i portatori di verruche). Come per i condilomi, si distinguono trattamenti distruttivi e terapie immunomodulanti. La Tabella III riporta la forza delle raccomandazione dei trattamenti per le verruche cutanee in base alle evidenze scientifiche disponibili.

Trattamenti distruttivi

Acido salicilico

Agisce promuovendo l'esfoliazione della cute. L'azione irritante, evidente soprattutto per concentrazioni ≥ 40%, sarebbe inoltre in grado di stimolare la risposta immunitaria locale. L'efficacia del

TABELLA III. *Forza di raccomandazione dei trattamenti per le verruche cutanee*

TRATTAMENTO	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Acido salicilico	A
Crioterapia	B
Nitrizinc complex	B
Bleomicina	C
Immunoterapia per contatto	C
5-fluorourcaile	C
Laser	C
Cantaridina	D
Cidofovir	D
Imiquimod	D
Podofillina	D
Retinoidi	D
Caustici vari (ac.piruvico, acido tricloroacetico, fenolo, ecc.)	D
Terapia fotodinamica	D

A: disponibile almeno uno studio randomizzato controllato; B: disponibile almeno uno studio ben disegnato e controllato senza randomizzazione, oppure studi ben disegnati ma non sperimentali come studi comparativi, di correlazione o studi caso-controllo; C e D: non sono disponibili studi di buona qualità. Evidenza derivante da opinione e/o esperienza di esperti.

trattamento con acido salicilico è stata dimostrata in 14 studi RCT, con tassi di guarigione variabili tra il 68 e l'87% [21]. Per le soluzioni e i gel contenenti acido salicilico, si consigliano 2-3 applicazioni al giorno; per i cerotti una applicazione ogni 24 ore. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 12 settimane. Nella maggior parte degli studi disponibili sono state utilizzate concentrazioni di acido salicilico variabili tra l'11 e il 40%. La medicazione occlusiva sembra aumentare l'efficacia del trattamento. In alcuni prodotti l'acido salicilico può essere associato ad altre sostanze cheratolitiche, come l'acido lattico, o ad antimicrobici, come il rame acetato. Prima dell'applicazione, la zona da trattare andrebbe immersa in acqua calda per almeno cinque minuti e la porzione ipercheratosica rimossa con l'utilizzo di una limetta per le unghie o con la pietra pomice [22]. La possibilità di automedicazione e la scarsità di effetti collaterali fanno sì che l'acido salicilico sia una delle terapie di prima scelta nel trattamento delle verruche. L'aderenza al trattamento dei pazienti si è rivelata, tuttavia, bassa a causa della necessità di medicazioni quotidiane per lunghi periodi di tempo. Se ne sconsiglia l'utilizzo a livello del volto e in caso di neuropatie periferiche, per il rischio di grave irritazione e di esiti cicatriziali invalidanti.

Crioterapia

La crioterapia con azoto liquido è la metodica di più comune utilizzo nella pratica clinica per il trattamento delle verruche. Sebbene sia una tecnica molto diffusa, i dati di confronto di 21 studi RCT si sono rivelati contraddittori tra di loro, con tassi di guarigione estremamente variabili tra 0 e 69% [22]. L'efficacia dipende da molteplici fattori, tra cui:

- numero, dimensioni e durata delle lesioni;
- tecniche utilizzate: criospray *vs* crioterapia con bastoncino (47% *vs* 44%);
- tempo di applicazione: breve (5-15 secondi) *vs* lungo (> 30 secondi) (19% *vs* 58%);
- tecnica di congelamento: singolo ciclo *vs* doppio ciclo (41% *vs* 45%);
- intervallo tra le applicazioni: 1 *vs* 2 *vs* 3 *vs* 4 settimane (43% *vs* 87% *vs* 78% *vs* 64%).

Sulla base delle evidenze disponibili l'azoto liquido viene applicato fino a creare un alone di congelamento di circa 2 mm intorno alla verruca, che viene mantenuto dai 5 ai 30 secondi. Il trattamento viene ripetuto ogni 2-3 settimane fino a completa guarigione o a un massimo di sei trattamenti. Per le verruche plantari si è rivelata utile la rimozione della porzione ipercheratosica prima dell'applicazio-

ne dell'azoto liquido [23]. La crioterapia si accompagna spesso alla comparsa di dolore urente, della durata di pochi minuti. Le complicanze più comuni sono le alterazioni della pigmentazione, soprattutto in soggetti di pelle scura; meno frequenti l'ipoestesia nella sede di applicazione e la formazione di cicatrice. La crioterapia è sconsigliata in caso di verruche periungueali, per il rischio di danni alla matrice dell'unghia e in pazienti con neuropatie periferiche e/o insufficienza circolatoria. Va inoltre praticata con cautela in aree cutanee in cui nervi, tendini e vasi sanguigni sono molto superficiali (ad es. a livello del gomito e del polso).
Due recenti studi hanno confrontato l'efficacia della crioterapia rispetto all'acido salicilico. La crioterapia è risultata essere il trattamento più efficace per le verruche comuni; le due metodiche sono risultate sovrapponibili per le verruche plantari. L'associazione crioterapia-acido salicilico/acido lattico ha mostrato una maggiore efficacia rispetto a ai trattamenti singoli, con tassi di guarigione compresi tra 78 e 87% [24 25].
Un presidio contenente una miscela di dimetil etere e propano è attualmente disponibile come prodotto da banco. Sebbene preferibile per comodità di impiego e profilo di sicurezza, tale presidio non produce temperature altrettanto basse quanto quelle dell'azoto liquido e per questo è giudicato poco efficace.

Nitrizinc complex

Questo agente mummificante si è dimostrato efficace nel trattamento delle verruche volgari e plantari, al pari di quelle genitali e perigenitali. La buona tollerabilità e la generale assenza di esiti cicatriziali lo rendono utile anche in presenza di verruche periungueali o localizzate in altre sedi difficilmente gestibili con molte altre metodiche.

Nitrato d'argento, Fenolo

Agenti caustici, mostrano tassi di guarigione non diversi da altri tipi di trattamento distruttivo, con potenziali effetti collaterali e reliquati importanti [26-28].

Cantaridina

È un agente vescicante in grado di determinare l'attivazione delle proteasi con dissoluzione delle giunzioni desmosomiali e acantolisi. Sono riportati solo piccoli studi sul suo utilizzo, che nel 1997 è stato limitato dalla Food and Drug Administration al solo impiego topico sotto diretta gestione medica. La cantaridina viene applicata per 12 ore a livello della verruca; deve poi seguire una accurata detersione. La vescicolazione si verifica dopo 24-48 ore ed è spesso accompagnata da eritema, sensazione di bruciore e prurito. Il trattamento può essere ripetuto a distanza di 2-4 settimane, per un massimo di 4 trattamenti [29].

Acido glicolico, acido citrico, acido piruvico, acido formico [30-32]

Le evidenze circa l'efficacia di questi acidi sono limitate. Il trattamento delle verruche piane con acido glicolico al 5% ha mostrato tassi di guarigione molto elevati, in particolare in combinazione con l'acido salicilico al 2%. In uno studio comparativo su 75 pazienti con verruche piane l'acido citrico al 50% ha mostrato un'efficacia sovrapponibile alla tretinoina 0,05%. Sono riportati casi aneddotici sull'utilizzo dell'acido piruvico al 70% per il trattamento delle verruche volgari.
Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'utilizzo dell'acido formico nel trattamento delle verruche. A una concentrazione dell'85% e applicazione a giorni alterni ha mostrato tassi di guarigione compresi tra l'80 e il 92%. Tuttavia il rischio di eventi avversi con tali concentrazioni è piuttosto elevato. Percentuali di guarigione sovrapponibili sono stati riportati di recente per l'utilizzo a una concentrazione inferiore (30%) e con applicazione settimanale, con minor rischio di eventi avversi.

Acido tricloroacetico e acido monoacetico

Sono riportati alcuni casi di utilizzo per verruche cutanee, con raccomandazione all'utilizzo a una concentrazione dell'80%, da applicare una volta alla settimana per un totale di 6-10 trattamenti. L'efficacia dell'acido monocloroacetico è stata valutata in uno studio RCT in confronto alla crioterapia, mostrando un tasso di guarigione sovrapponibile [33].

Ipertermia

Sono riportate segnalazioni aneddotiche sull'efficacia dell'ipertermia, con tassi di guarigione variabili tra il 41 e il 93%. Gli effetti collaterali sono rappresentati da sensazione di cociore e bruciore, riportati prettamente durante la fase d'irradiazione. Un dato importante emerso dagli studi è la scomparsa simultanea in pazienti con verruche multiple sia della lesione trattata sia di quelle non trattate, interpretata come espressione dell'attivazione immunitaria già comprovata in modelli murini [34].

Intervento chirugico

La rimozione chirurgica delle verruche con metodiche come il curettage, la cauterizzazione e il laser CO_2 è spesso utilizzata nel caso di fallimento di altre terapie. I tassi di guarigione sono compresi tra 65 e 85%, gravati da un elevato tasso di recidiva. Il successo della terapia chirurgica è strettamente operatore-dipendente e legata alla completa rimozione del tessuto infetto [22].

Laser

Le tecniche laser utilizzate sono molteplici, ma a oggi considerate di seconda scelta per la mancanza di studi che ne attestino l'utilità e l'efficacia comparativa. La metodica più studiata è rappresentata dal pulsed-dye laser (PDL). Attraverso un processo di fototermolisi selettiva dell'ossiemoglobina (lunghezza d'onda 585-595 nm), tale tecnica determina l'agglutinazione degli eritrociti nei vasi papillari ipertrofici e dilatati della verruca, con conseguente trombosi e necrosi delle cellule endoteliali e dei cheratinociti infetti. Piccoli studi di coorte hanno riportato tassi di guarigione estremamente variabili, tra il 32% e il 75%; tuttavia un'analisi comparativa di tali studi non è possibile a causa dei diversi protocolli utilizzati (lunghezza d'onda, fluenza, tempo di esposizione, durata del trattamento, intervallo tra i trattamenti). L'applicazione di una sostanza cheratolitica a livello della verruca per alcuni giorni prima del trattamento può facilitare l'assorbimento dell'energia del laser [35 36]. Sulla base delle evidenze disponibili, l'uso del laser è riservato a verruche resistenti a terapia tradizionale, a localizzazione plantare e periungueale e per le verruche piane del volto, soprattutto nei bambini.

Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica (PDT) rappresenta un trattamento non invasivo in cui la distruzione della verruca avviene mediante l'utilizzo di un fotosensibilizzante e la successiva irradiazione con una luce con specifica lunghezza d'onda. Come per la terapia laser, anche per gli studi sulla PDT non è possibile effettuare un'analisi comparativa a causa della diversa modalità di costruzione di questi studi (tipo di fotosensibilizzante utilizzato, tempo di applicazione, tipo di sorgente luminosa utilizzata, fluorescenza, numero di trattamenti effettuati). L'acido 5-aminolevulinico al 20% viene applicato 4-5 ore prima dell'irradiazione e tenuto in sede con medicazione occlusiva. I tassi di guarigione riportati variano dal 56 al 75% rispetto al placebo [37 38]. Prima dell'inizio e nell'intervallo tra i trattamenti, può essere utilizzato un agente cheratolitico)per consentire una migliore penetrazione dell'agente fotosensibilizzante e della luce [39]. Per le verruche piane del volto è consigliabile l'utilizzo di 5-ALA al 10%. In accordo con i recenti dati di letteratura, la PDT può rappresentare un'alternativa valida come terapia di seconda scelta per il trattamento di verruche volgari e piane resistenti alle terapie convenzionali.

Trattamenti immunomodulanti

Imiquimod

Numerosi casi clinici e alcuni studi in aperto dimostrano l'efficacia del trattamento con imiquimod 5% in monoterapia o combinato con altre tecniche (ad es. crioterapia) sulle verruche volgari dei pazienti immunocompetenti e immunocompromessi. Tuttavia i trial comprendono un numero limitato di pazienti e ulteriori studi sono necessari per determinare la reale efficacia di tale terapia. L'imiquimod crema 5% si utilizza 2 volte al dì per un tempo medio di 16 settimane o fino alla scomparsa della verruca, anche se un risultato è evidente in più del 50 % dei soggetti dopo circa 10 settimane (40,41).

Immunoterapia intralesionale

Numerosi antigeni quali quello della tubercolina, del bacillo di Calmette-Guérin, di morbillo, rosolia, parotite,varicella e candida sono stati proposti come trattamenti intralesionali nelle verruche comuni sfruttando la capacità di stimolare il sistema immunitario cellulo-mediato e i linfociti TH1 a produrre

IL-2 e INFγ. I risultati in letteratura sembrano essere piuttosto contrastanti riguardo all'efficacia di tale trattamento. Una revisione condotta su 277 casi dimostra come i risultati di questo trattamento non siano significativamente diversi rispetto alle terapie tradizionali (crioterapia e acido salicilico), ma senza gli effetti avversi di quest'ultime quali dolore, bruciore e cicatrici ipertrofiche. La stimolazione del sistema immunitario inoltre sembra favorire, nei bambini con verruche multiple, la guarigione totale o parziale anche delle verruche non trattate e situate a distanza.

Immunoterapia passiva con difenilciclopropenone(DPC)/difenilciprone o acido squarico-dibutil-estere (SADBE)

Il razionale di questo trattamento consiste nell' indurre una reazione di ipersensibilità cellulo mediata nella zona dove è presente la verruca. Molteplici revisioni riportano una completa guarigione in circa 87-88% dei pazienti trattati con DPC (durata media trattamento di circa 5 mesi), con ridotto tasso di guarigione in pazienti immunocompromessi. I pazienti sono sensibilizzati con una soluzione al 2 % sulla faccia volare del braccio. Quindi, dopo 2-3 settimane, le verruche sono trattate con concentrazioni progressive di SADBE (0,01-6%) o con una soluzione fissa di DPC (0,2%). I trattamenti sono ripetuti ogni 1-4 settimane. Il trattamento deve essere protratto per almeno 10 settimane. Nella zona trattataa si verificano: eritema, edema, fino ad avere reazione vescicolose o bollose. Nel caso di effetti avversi più importanti quali eczema diffuso (per disseminazione dalla zona trattata) il trattamento deve essere sospeso [42 43].

Ossido di zinco e solfato di zinco [44 45]

L'attività dello zinco sul sistema immunitario è ben nota dato l'importante ruolo che possiede nella regolazione del sistema immunitario e nell'attività dei linfociti e delle cellule NK. Il deficit di zinco infatti riduce la risposta immunitaria alle infezioni. Lo zinco inoltre possiede attività antivirale inattivando glicoproteine del capside virale e interferendo con la replicazione virale. Tuttavia, l'utilizzo topico o sistemico (10 mg/kg/die) di questo farmaco nel trattamento delle verruche non è attualmente supportato da dati scientifici validi.

Antagonisti dei recettori H2

Gli antagonisti del recettore H2 per l'istamina stimolano la produzione da parte dei linfociti T delle citochine IL-2 e INF-α e aumentano la risposta cellulo-mediata. Alcuni studi in aperto hanno evidenziato risposte complete che variavano dal 48,8 % all'81 %, non confermate da successivi RCTs, che non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra cimetidina e placebo.

Altri trattamenti (22,46-57)

Terapia occlusiva

Il meccanismo d'azione non è ben noto, ma come gli altri trattamenti potrebbe stimolare una risposta del sistema immunitario nel sito di irritazione. La tecnica consiste nel coprire la lesione verrucosa per circa 6 giorni con nastro adesivo e se necessario ripetere il trattamento per più settimane. Non esistono comunque RCT che ne confermino la reale efficacia.

5-fluorouracile

È un analogo della pirimidina, farmaco chemioterapico, che blocca la sintesi del DNA e del RNA. Può essere utilizzato nel trattamento delle verruche volgari e plantari come topico (crema 0,5-5 %) o mediante infiltrazione intralesionale (al 4%). L'utilizzo prolungato può provocare discromie cutanee, nel sito di applicazione provoca frequentemente dolore, irritazione e onicolisi nelle lesioni periungueali. L'applicazione mediante medicazione occlusiva della crema al 5%, una volta al giorno per 4 settimane, ha dimostrato avere un maggior tasso di guarigione rispetto al solo utilizzo del placebo. La combinazione con acido salicilico sembra essere più efficace del solo acido salicilico; mentre non sembrano esserci vantaggi nell'associazione con la crioterapia vs il solo trattamento con la crioterapia.

Bleomicina

È un noto agente citotossico utilizzato come chemioterapico è impiegato anche nel trattamento delle verruche mediante infiltrazione intralesionale a concentrazioni che variano dal 0,1 mg/mL a 1 mg/

mL. Per l'intenso dolore durante e dopo l'infiltrazione si usa la simultanea iniezione di anestetico locale. Può residuare iperpigmentazione transitoria nel sito di infiltrazione. Numerosi studi presenti in letteratura mostrano un più alto tasso di guarigione mediante trattamento con bleomicina rispetto al placebo (soluzione salina intralesionale) e *vs* crioterapia. Il trattamento con bleomicina non è stato sufficientemente studiato sulla popolazione pediatrica.

Cidofovir

È un potente analogo nucleosidico che previene la replicazione virale legandosi alla DNA polimerasi mediante inibizione competitiva. Può essere utilizzato come crema o come soluzione intralesionale. La concentrazione della crema varia dall'1 al 3% e va applicata 1-2 volta/al dì con medicazione occlusiva per 5 giorni la settimana con possibilità di ripetere il trattamento a distanza di 7 giorni. L'utilizzo intralesionale con infiltrazioni (15 mg/ml) a cadenza mensile sembra estremamente efficace (percentuale di risposta 98%). Gli effetti collaterali locali sono eritema e prurito; in alcuni casi sono stati riportati effetti sistemici quali nefrotossicità, neutropenia e acidosi metabolica.

Retinoidi

Agiscono regolando la proliferazione e favorendo la differenziazione dei cheratinociti.
Pochissimi studi hanno valutato la risposta delle verruche volgari ai *retinoidi topici*. Due piccoli studi indicano che l'utilizzo di tretinoina allo 0,05% su bambini e pazienti trapiantati affetti da verruche induce una clearance che variava dal 29 al 85%. Anche l'adapalene in occlusiva ha mostrato una certa efficacia nel trattamento delle verruche in un piccolo RCT. Al momento non esistono sufficienti evidenze che dimostrino l'efficacia di questo trattamento rispetto ai trattamenti tradizionali Non ci sono evidenze sufficienti per prediligere questo tipo di trattamento rispetto alle tradizionali cure. Tra i *retinoidi sistemici***,** l'isotretinoina 0,5 mg/kg/die si è dimostrata efficace (76%) nei pazienti con verruche piane del volto, ma non esistono RCT che confermino l'efficacia di questi trattamenti

Sinecatechine

Utilizzate prevalentemente per i condilomi. Studi recenti dimostrano l'efficacia delle sinecatechine anche su verruche extragenitali. In particolare, uno studio condotto nel 2016 in pazienti immunocompetenti maggiorenni, mostra un tasso di guarigione del 93,2% dopo 12 settimane di trattamento. L'applicazione della crema al 10% per tre volte al giorno ha dimostrato una buona efficacia in numerosi casi riportati in letteratura in un periodo di circa 20 giorni. L'associazione con altre metodiche di trattamento ha mostrato notevoli percentuali di efficacia in piccoli trial.

Omeopatia, fitoterapia, medicine alternative

Numerose pratiche tradizionali a impatto psicologico (ad es. "segnatura" delle verruche), l'ipnosi, l'agopuntura e l'omeopatia sono state riportate come efficaci nel determinare la regressione delle verruche. Tenendo conto della frequente regressione spontanea delle lesioni e dell'assenza di RCT, vanno considerate come un equivalente del placebo o dell'astensione terapeutica.
L'uso di preparati a base di numerosi vegetali è pratica comune e non raramente efficace. Molte delle piante utilizzate (aglio, celidonia, podofillo americano) contengono in realtà sostanze ad azione caustica (ad es. podofillina), di efficacia nota, ma difficili da gestire a livello di effetti collaterali. Altri principi hanno azione immunomodulante (echinacea, propoli), ma l'efficacia è comunque paragonabile alle altre metodiche descritte.

Gestione delle verruche in particolari situazioni cliniche

Verruche plantari

I tassi di guarigione sono inferiori in questa varietà, probabilmente perché l'ipercheratosi limita la penetrazione di qualsiasi sostanza sia applicata. Va però evitata la rimozione eccessiva del corneo sulla cute circostante, perché questo potrebbe favorire l'allargamento della lesione. Il trattamento di prima scelta consigliato è l'acido salicilico in unguento al 15-40%, da applicare ogni sera in occlusione per lunghi periodi, fino a 3-4 mesi. La crioterapia è la seconda scelta, eventualmente in associazione/rotazione con l'acido salicilico. Altri trattamenti per i quali sono riportati risultati positivi:

nitrizinc complex, 5-fluorouracile, laser, e terapia fotodinamica.

Verruche del volto

Evitare qualsiasi trattamento con potenziali esiti inestetici/cicatriziali. Nelle verruche filiformi della barba si ottengono buoni risultati con la crioterapia con bastoncino, il courettage, la diatermocoagulazione, laser, terapia fotodinamica e imiquimod. Spiegare al paziente che la rasatura deve essere effettuata facendo attenzione a non diffondere le verruche per auto inoculazione.

FIGURA 7. *Numerose verruche volgari recidivanti delle mani in soggetto con leucemia linfatica cronica.*

Verruche piane

Quasi sempre regrediscono spontaneamente in tempi medio-brevi, così che l'astensione terapeutica è spesso la scelta migliore. Evitare gli agenti caustici/distruttivi che possono lasciare esiti dicromici o cicatriziali. L'acido salicilico al 2-10% per toccature o in crema, senza occlusione, è consigliato come prima scelta; in alternativa i retinoidi topici o la crioterapia superficiale applicata con bastoncino. Altri trattamenti: acido glicolico 15%, imiquimod, immunoterapia topica.

Verruche nei bambini

L'autorisoluzione entro 1-2 anni è molto comune e la vigile attesa può essere l'opzione di prima scelta. Evitare i trattamenti dolorosi, perché generalmente mal tollerati, soprattutto dai bambini più piccoli; per lo stesso motivo, evitare le medicazioni troppo complesse e prolungate nel tempo. Come prima scelta è consigliabile l'acido salicilico. In seconda battuta la crioterapia leggera. Altri trattamenti da impiegare secondo i casi includono nitrizinc complex, imiquimod, retinoidi topici, laser e immunoterapia topica.

Prognosi, follow-up e prevenzione

Circa il 65% delle verruche regredisce spontaneamente entro 2 anni. I fallimenti terapeutici e le recidive sono molto comuni, soprattutto nei soggetti immunocompromessi. Al paziente e ai suoi genitori in caso di bambini, deve essere spiegato il concetto che la eliminazione della/delle lesioni non elimina gli HPV che sono ampiamente presenti nella cute sana perilesionale, e spesso anche a distanza, fatto questo che dà ragione delle possibili e, a volte frequenti, recidive. Il paziente va inoltre allertato sulla possibilità che siano necessari trattamenti ripetuti, a volte combinati o a rotazione, e che a volte le verruche si rivelano resistenti alla maggior parte delle strategie terapeutiche messe in atto. Questa evenienza, insieme alla numerosità delle lesioni, dovrebbe allertare a sua volta il medico sulla possibilità che il paziente sia immunodepresso (Fig. 7). La prevenzione è basata soprattutto sulla eliminazione/gestione dei fattori di rischio:

- riduzione dei traumi per evitare l'autoinoculazione;
- in caso di verruche periungueali, evitare l'onicofagia, i trattamenti di manicure, la rimozione delle eventuali desquamazioni del perinichio;
- riduzione dei fattori di macerazione della cute (trattamento dell'iperidrosi, uso dei guanti nei lavori umidi);
- riduzione dei lavaggi con detergenti aggressivi;
- uso di mezzi di protezione dal contagio (ad es. ciabatte nei frequentatori di piscine o docce comuni).

BIBLIOGRAFIA

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. *Global burden of human papillomavirus and related diseases*. Vaccine 2012;30(Suppl 5):F12-23.
2. Desai S, Wetten S, Woodhall SC, et al. *Genital warts and cost of care in England*. Sex Transm Infect 2011;87:464-8.
3. Vittori G, Mattelli A, Boselli F, et al. *A new approach to estimate genital warts incidence and prevalence in the Italian general female population*. It J GynæcolObstet 2008;20:33-4.
4. *Prevalenza e incidenza dell'infezione da HPV nel mondo*. JPH 2009;6(Suppl. 2):S2-10.
5. Notiziario IST 2014;27(4).
6. Donders G, Parent D. *HPV questions and answers. Benign genital HPV infection* - 2010.
7. Syrjanen S, Puranen M. *Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission*. Crit Rev Oral Biol Med 2000;11:259-74.
8. Wisniewski PM, Warhol MJ, Rando RF, et al. *Studies on the transmission of viral disease via the CO_2 laser plume and ejecta*. J Reprod Med 1990;35:1117-23.
9. Rymark P, Forslund O, Hansson B-G, et al. *Genital human papillomavirus infection is not a local but regional infection: experience from a female group*. Genitourin Med 1993;69:18-22.
10. Oriel JD. *Natural history of genital warts*. Br J Vener Dis 1971;47:1-13
11. Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, et al. *Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behavior*. BMJ 1991;303:1243.
12. Arima Y, Winer RL, Feng Q, et al. *Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men*. J Infect Dis 2010;202:1181-4.
13. Goon P, Sonnex C. *Frequently asked questions about genital warts in the genitourinary medicine clinic: an update and review of recent literature*. Sex Transm Infect 2008;84:3-7.
14. Gianino MM, Delmonte S, Lovato E, et al. *A retrospective analysis of the costs and management of genital warts in Italy*. BMC Infect Dis 2013;13:470.
15. Woodhal S, Ramsey T, Cai C, et al. *Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life*. Sex Transm Inf 2008;84:161-6.
16. Workowski KA, Bolan GA. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015*. MMWR Recomm Rep 2015;64:1-138.
17. Lacour DE. Trimble C. *Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence*. J Pediatric Adolescent Gynecol 2012;25:93-7.
18. Vives A, Vazquez A, Rajmil O, et al. *Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment*. Int J STD &AIDS 2014;27:39-43.
19. C. Tschanz D, Salomon A, Skaria I, et al. *Vulvodynia after CO_2 laser treatment of the female genital mucosa*. Dermatology 2001;202:371-2.
20. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med 2006;354:2645-54.
21. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, et al *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts* 2014. Br J Dermatol 2014;71:696-712.
22. Kwok CS, Gibbs S. Bennet C, et al. *Topical treatment for cutaneous warts*. Cochrane Database Syst Rev 2012;(9):CD001781.
23. Dall'Oglio F, D'Amico V, Nasca MR, et al. *Treatment of cutaneous warts. An evidence-based review*. Am J Clin Dermatol 2012;13:73-9.
24. Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, et al. *Criotherapy with liquid nitrose versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial*. CMAJ 2010;182:1624-30.
25. Cockayne S, Hewitt C, Hicks K et al. *Criotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae : a randomised controlled trial*. BMJ 2011;342:d3271.
26. Ebrahimi S, Dabiri N, Jamshidnejad E, et al. *Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial*. Int J Dermatol 2007;46:215-7.
27. Yazar S, Basaran E. *Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts*. J Dermatol 1994;21:329-33.
28. Banihashemi M, Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, et al. *Efficacy of 80% phenol solution in comparison with*

cryotherapy in the treatment of common warts of hands. Singapore Med J 2008;49:1035-7.

[29] Kollipara R, Ekhlassi E, Downing C, et al. *Advancements in pharmacotherapy for noncancerous manifestations of HPV.* J Clin Med 2015;4:832-46.

[30] Rodríguez-Cerdeira C, Sánchez-Blanco E. *Glycolic acid 15% plus salicylic acid 2%: a new therapeutic pearl for facial flat warts.* J Clin Aesth Dermatol 2011;4:62-4.

[31] Vali A, Ferdowsi F. *Evaluation of the efficacy of 50% citric acid solution in plane warts treatment.* Indian J Dermatol 2007;52:96-8.

[32] Faghihi G, Vali A, Radan M, et al. *A double-blind, randomized trial of local formic acid puncture technique in the treatment of common warts.* Skinmed 2010;8:70-1.

[33] Bruggink SC, Gussekloo J, Egberts PF, et al. *Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: a randomized controlled trial.* J Invest Dermatol 2015;135:1261-7.

[34] Huo W, Gao X-H, Sun X-P. *Local hyperthermia at 44°C for the treatment of plantar warts: a randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial.* J Infect Dis 2010;201:1169-72.

[35] Kauvar AN, Geronemous RG. *Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts.* J Am Acad Dermatol 2001;45:151-2.

[36] Akarsu S, Ilknur T, Demirtasoglu M, et al.*Verruca vulgaris: pulsed dye laser therapy compared with salicylic acid + pulsed dye laser therapy.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:936-40.

[37] Stender IM, Na R, Fogh H, et al. *Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial.* Lancet 2000;355:963-6.

[38] Fabbrocini G, Di Costanzo MP, Riccardo AM, et al. *Photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinc acid for the treatment of plantar warts.* J Photochem Photobiol B 2001;61:30-4.

[39] Li Q, Jiao B, Zhou F, et al. *Comparative study of photodynamic therapy with 5%, 10% and 20% aminolevulinc acid in the treatment of generalized recalcitrant facial verruca plana: a randomised clinical trial.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;28:1821-6.

[40] Ahn CS1, Huang WW. *Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review.* Am J Clin Dermatol 2014;15:387-99.

[41] Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, et al. *Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities.* Dermatology 2002;205:139-45.

[42] Pandey S1, Wilmer EN, Morrell DS. *Examining the efficacy and safety of squaric acid therapy for treatment of recalcitrant warts in children.* Pediatr Dermatol 2015;32:85-90.

[43] Micali G, Nasca MR, Tedeschi A, et al. *Use of squaric acid dibutylester(SADBE) for cutaneous warts in children.* Pediatr Dermatol 2000;17:315-18.

[44] Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. *Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: Randomized placebo-controlled clinical trial.* Br J Dermatol 2002;146:423-31.

[45] López-Garcia DR, Gómez-Flores M, Arce-Mendoza AY, de la Fuente-Garcia A, Ocampo-Candiani J. *Oral zinc sulphate for unresponsive cutaneous viral warts: Too good to be true? A double blind, randomized, placebo-controlled trial.* Clin Exp Dermatol 2009;34:e984-5.

[46] Salk RS, Grogan KA, Chang TJ. *Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: a prospective, randomized, and controlled clinical study.* J Drugs Dermatol 2006;5:418-24.

[47] Luk NM, Tang WY, Tang NL, et al. *Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: a single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Clin Exp Dermatol 2006;31:394-7.

[48] Alghamdi KM, Khurram H. *Successful treatment of plantar warts with very diluted bleomycin using a translesional multipuncture technique: pilot prospective study.* J Cutan Med Surg 2012;16:250-6.

[49] Herschthal J, McLeod MP, Zaiac M. *Management of ungual warts.* Dermatol Ther 2012;25:545-50.

[50] Soni P, Khandelwal K, Aara N, et al. *Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts.* J Cutan Aesthet Surg 2011;4:188-91.

[51] Padilla España L, Del Boz J, et al. *Successful treatment of periungual warts with topical cidofovir.* Dermatol Ther 2014;27:337-42.

[52] Broganelli P, Chiaretta A, Fragnelli B, et al. *Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts.* Dermatol Ther 2012;25:468-71.

[53] Olguin-García MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, et al. *A double-blind, randomized, place-*

bo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. J Dermatolog Treat 2015;26:78-82.

[54] Gupta R, Gupta S. *Topical adapalene in the treatment of plantar warts; randomized comparative open trial in comparison with cryo-therapy.* Indian J Dermatol 2015;60:102.

[55] Juhl ME, Seferovic V, Antonijevic S, et al. *Combined treatment of anogenital HPV infection with cryodestruction, podophyllin 25% and post-ablation immunomodulation with sinecatechins 15% ointment - a retrospective analysis*. Int J STD AIDS 2015 Sep 24. pii: 0956462415607375 [Epub ahead of print].

[56] Clouth A, Schöfer H. *Treatment of recalcitrant facial verrucae vulgares with sinecatechins (greentea catechins) ointment.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:178-9.

[57] Stockfleth E, Meyer T. *The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts.* Expert Opin Biol Ther 2012;12:783-93.

Finito di stampare nel mese di Settembre 2016
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it