

REVISIÓN

Molusco contagioso

M.^a del Rosario González Hermosa
y Ricardo Soloeta Arechavala

Servicio de Dermatología. Santiago Apóstol. Vitoria.

El molusco contagioso es una lesión cutánea papulosa y tumoral de origen viral, benigna, que se observa principalmente en la infancia, en los adultos sexualmente activos y en algunos individuos immunodeprimidos. Su incidencia ha aumentado en la última década.

Está ocasionado por un virus ADN de doble cadena, del grupo de los poxvirus y fue descrito por primera vez por Thomas Batteman¹. La infección por el virus *Molluscum contagiosum* (MCV) está limitada a la especie humana, y en la actualidad se considera un marcador de fases tardías del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)^{2,3}.

Se han identificado dos tipos principales de MCV, MCV-1 y MCV-2, mediante clivaje del ADN viral con endonucleasas de restricción e hibridación con Southern blot. El análisis molecular del MCV sería de gran utilidad en medicina forense, ya que podría indicar abuso sexual en niños con lesiones en regiones genitales.

CARACTERÍSTICAS ULTRASTRUCTURALES Y GENÉTICAS DEL VIRUS *MOLLUSCUM CONTAGIOSUM*

El MCV se incluye dentro de la familia de los poxvirus (Poxviridae), junto con el virus variola (VAR), causante de la viruela, el virus vaccinia (VV), el cowpox, el fowlpox, el de la estomatitis papulosa y el yaba. A diferencia de otros poxvirus, el MCV es el único representante de su género y también se ha designado como *Molluscipoxvirus*^{4,5}. El MCV no infecta a los animales, aunque se han descrito lesiones similares a molusco contagioso en chimpancés⁶, canguros⁷ y caballos⁸. El MCV no había podido ser replicado en condiciones experimentales, lo que dificulta la obtención y evaluación de tratamientos farmacológicos. Un gran avance ha sido la replicación del MCV en injertos de piel de prepucio humano en ratones atómicos⁹⁻¹¹.

La microscopía electrónica evidencia que los viriones maduros son partículas de gran tamaño (300 × 240 nm) con forma de ladrillo. Tienen un núcleo central rodeado de una doble membrana lipoproteica (la cápside), a cu-

jos lados se anclan dos cuerpos ovoides, que son los antígenos virales^{12,13}.

Con estudios ultraestructurales se ha demostrado que el genoma del MCV es una única molécula lineal de ADN de cadena doble, formada por 188 kb. Uniendo los extremos de las dos cadenas hay una unión covalente cruzada. Mediante análisis de restricción del ADN viral, se ha confirmado que el genoma de MCV es similar al de los ortopoxvirus (VAR, VV) con respecto al tamaño, la unión covalente terminal y la presencia de repeticiones terminales invertidas¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, el MCV es diferente, por la ausencia de hibridación cruzada entre sus genomas y de reactividad cruzada inmunológica^{15,17,18}.

Mediante la secuenciación del genoma del MCV se ha demostrado que aproximadamente dos tercios de las proteínas codificadas por el ADN del MCV son homólogas a las proteínas de los virus VAR y VV¹⁷. En la región central del genoma se localizan los genes que codifican componentes estructurales del virión o proteínas implicadas en la replicación y en la expresión del genoma viral^{18,19}. Las regiones terminales del genoma del MCV contienen 59 genes no homólogos en VAR y VV. En el genoma del MCV están ausentes la mayor parte de los genes que en el genoma de VAR codifican las proteínas que intervienen en las interacciones virus-huésped. Este hecho apoya la hipótesis de que los mecanismos que utiliza el MCV para evadir la respuesta inmune del huésped son diferentes a los empleados por otros virus de la misma familia^{17,19,20}. Además, se diferencia de otros poxvirus porque la infección por el MCV provoca una respuesta inmune débil mediada por células, incluso en individuos inmunocompetentes, con ausencia de reacción inflamatoria alrededor de las lesiones²¹.

PATOGENIA

El MCV sólo se replica en las células epidérmicas. Parece ser que penetra primero en los queratinocitos basales de la epidermis, y puede verse en todas las capas de la piel, pero su replicación se limita a zonas de la capa malpighiana y granulosa, con un compromiso dérmico mínimo o ausente²². Se ha observado que el índice de división celular en la capa basal de la piel afectada es el doble del encontrado en la piel normal, lo que se correlaciona con un aumento en la cantidad de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en las células infectadas²³ e indicios indirectos de la síntesis de un factor similar al factor de crecimiento epidérmico por el MCV.

El MCV actúa escapando al sistema inmune humano a través de unas proteínas virales específicas, que inhiben las defensas e incrementan la resistencia de las células infectadas del huésped sin desarrollar latencia.

La respuesta del huésped a la infección es multifactorial y progresiva, y en ella participan los interferones, la vía alterna del complemento y, sobre todo, la inmunidad celular retardada (hipersensibilidad tipo IV). Se ha comprobado que hay una pérdida de la B-2 microglobulina reacional a los cuerpos del molusco, de la activación celular del factor del crecimiento epidérmico y de la ex-

Correspondencia: Dra. M.R. González Hermosa.
Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol.
Olaguibel, 29. 01004 Vitoria.

presión antigénica CD-34. Así, el MCV crea un homólogo a la cadena pesada de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase I (HLA-I). Además, el homólogo de HLA-I favorece la ausencia de linfocitos T y células citotóxicas detectados en las lesiones de molusco contagioso. También se ha demostrado que el genoma MCV codifica una citocina homóloga a la proteína (MIP)-IB de los macrófagos, que inhibe la respuesta inflamatoria¹⁷.

Ciertos hallazgos histológicos apoyan la idea de que existen moléculas de adhesión para la entrada del MCV, entre las células de la capa basal del infundíbulo del folículo piloso.

También se ha demostrado, en niños, adultos y pacientes inmunodeprimidos, que existe un importante descenso en el número de células dendríticas S-100 positivas en las capas medias y superiores de la epidermis. La modulación local de citocinas por el virus posiblemente participe en el aparente descenso de las células de Langerhans^{25,26}. Además, la regulación inmune TH2 puede desempeñar un papel en el descenso de la resistencia y la capacidad de controlar la infección en pacientes atópicos e inmunodeprimidos^{27,28}.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución universal, con una incidencia muy variable, dependiendo de áreas geográficas. La prevalencia mundial se estima entre un 2 y un 5%²¹. Si bien la infección puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos se producen en la infancia. En las últimas décadas ha aumentado la incidencia en la población adulta sexualmente activa^{29,31} y en pacientes con sida, donde se han publicado índices de prevalencia del 5 al 18%³², siendo más frecuente en los homosexuales³³.

Los estudios epidemiológicos realizados sugieren que la enfermedad se transmite por contacto físico interpersonal (piel con piel), sexual y a través de fómites. La autoinoculación favorece la aparición de lesiones múltiples.

Se han comunicado brotes epidémicos en niños que frecuentan piscinas^{34,35} y en participantes de competiciones deportivas^{36,37}. También se han establecido como fuentes de contagio toallas, materiales de gimnasia, etc.³⁵. La transmisión del MCV es facilitada por los traumatismos⁴. Así, son puertas de entrada pequeñas erosiones de la piel o la porción infundibular del folículo piloso^{38,39}.

La infección por MCV puede aparecer de forma esporádica o endémica, sobre todo en instituciones y comunidades, y se relaciona con la falta de higiene, la humedad, el hacinamiento y el calor. La contagiosidad es grande, ya que se ha encontrado que se puede desarrollar en el 35% de los miembros expuestos de una familia⁴⁰.

La edad de presentación del molusco contagioso en los niños varía, y en los países subdesarrollados de clima tropical es más frecuente entre los 2-3 años, mientras que en los países desarrollados es en la edad escolar. En la población adulta, el molusco contagioso ocurre sobre todo entre los 20 y 29 años⁴¹. El clima tam-

bien influye en la topografía del molusco contagioso, de manera que, aunque puede localizarse en cualquier zona de la piel y las mucosas, en los climas tropicales suele observarse en las extremidades y en los climas templados en la cabeza, los párpados, el tronco y la región genital.

La epidemiología molecular del MCV se ha caracterizado por la construcción de mapas físicos de restricción del ADN viral aislados en diferentes pacientes^{42,43}. De forma reciente se han descrito cuatro subpoblaciones de MCV¹¹, de las cuales dos han sido mejor caracterizadas, MCV-1 con genoma de 185 kb y MCV-2 con 195 kb.

En estudios posteriores se ha observado heterogeneidad en los patrones de restricción del ADN del virus del mismo subtipo (MCV-1/1v y MCV-2/2v)^{15,40,45}. La frecuencia de los dos subtipos mayoritarios (MCV-1 y MCV-2) varía geográficamente, y el MCV-1 y su principal variante (1v) aparece en el 96,6% de las infecciones. Se ha encontrado una asociación significativa entre el tipo de MCV y la edad. El MCV-1/1v afecta casi exclusivamente a los pacientes de menos de 15 años, mientras que el MCV-2/2v aparece, sobre todo, en personas mayores de 30. Hay autores que han observado un predominio de MCV-2 en las lesiones de las zonas genitales de pacientes inmunodeprimidos^{33,44,46,47}. El tipo de lesión clínica es similar en los dos subtipos, y diferentes estudios epidemiológicos han confirmado que no hay diferencias en la distribución de los subtipos con respecto al sexo del paciente^{18,44,46,48}.

CLÍNICA

El período de incubación de la infección por MCV es de 2 semanas a 6 meses, aunque hay casos de recién nacidos con lesiones a los 7 días de vida. En pacientes inmunocompetentes el molusco contagioso es una enfermedad autolimitada, ya que en la mayoría de los casos las lesiones involucionan espontáneamente en el transcurso de 6-9 meses, pero a veces persisten durante años. Dado que pueden aparecer nuevas lesiones por autoinoculación durante el tratamiento, se ha sugerido que hay curación cuando el paciente permanece libre de lesiones durante 4 meses⁴⁹. En la mayoría de los enfermos no hay reinfección por el MCV.

El molusco contagioso se manifiesta como pápulas cupuliformes, lisas, brillantes, de 1 a 5 mm de diámetro, perladas o de color carne, a menudo umbilikadas centralmente (fig. 1). Cuando ha evolucionado, la parte central blanquecina puede ser expulsada fácilmente por compresión⁵⁰. Se denomina molusco contagioso gigante cuando la lesión mide más de 1 cm.

Las lesiones de molusco contagioso pueden ser únicas, pero generalmente existen varias pápulas de diversos tamaños, que aparecen agrupadas en una o dos áreas del cuerpo. La mayoría de los pacientes tienen menos de 20 lesiones, aunque se han contado más de 100 en pacientes atópicos e inmunodeprimidos⁵¹.

El molusco contagioso afecta, principalmente, a niños pequeños y jóvenes, pero puede aparecer a cualquier edad. En los niños, las lesiones se localizan sobre todo



Figura 1. Pápulas umbilicadas: lesiones características del molusco contagioso. Una de las lesiones está sobreinfectada.

en la cara, el tronco, las extremidades e incluso en la región genital (fig. 2). En los adultos sexualmente activos predominan en las regiones pélvica (fig. 3) y anogenital. Aunque puede observarse en cualquier punto de la piel, es muy raro en las palmas y las plantas.

Las lesiones suelen ser asintomáticas, aunque a veces hay prurito intenso y en el 10% aparece una reacción eczematoso⁵² e inflamatoria⁵³ alrededor de las pápulas. En algunos enfermos esta inflamación de la lesión se ha descrito una semana antes de la regresión espontánea⁵⁴. A veces se produce sobreinfección por organismos piógenos (fig. 1).

El molusco contagioso puede aparecer en localizaciones atípicas, como las zonas tratadas con radioterapia⁵⁵.

Las complicaciones son raras. En las regiones periorbitales pueden asociarse a conjuntivitis folicular crónica y queratitis superficial. También se ha descrito la osificación metaplásica en un paciente con lupus eritematoso tratado con corticoides y azatioprina. Si éstas afectan al folículo piloso, se pueden formar abscesos recurrentes.

ASOCIACIONES CON OTRAS ENFERMEDADES

El molusco contagioso es más frecuente en pacientes con dermatitis atopica, en quienes se dan lesiones más diseminadas²⁸, así como en niños y adultos que tienen alterada su inmunidad celular por infección por el VIH, sarcoidosis⁵⁶, epidermodisplasia verruciforme⁵⁷, lupus eritematoso⁵⁸, neoplasias, trasplantes, tratamientos inmunosupresores y en la linfopenia T-CD4 idiopática⁵⁹.

La incidencia de molusco contagioso en la población VIH positiva es mayor que en otros grupos de riesgo y, desde que en 1983 se comenzaran a publicar los primeros casos^{60,61}, la prevalencia ha aumentado y oscila entre el 5 y el 18%. Además, la existencia de molusco contagioso en el curso de la infección por el VIH se ha correlacionado con una clínica atípica⁶², evolución progresiva, alta morbilidad y resistencia al tratamiento^{63,65}. El número y la extensión de las lesiones de molusco contagioso están inversamente relacionados con el recuento de linfocitos CD4. Se calcula que aproximadamente un



Figura 2. Lesiones de molusco contagioso en el tronco, el abdomen y el muslo de un niño.



Figura 3. Localización suprapública del molusco contagioso en un varón adulto.

tercio de los enfermos VIH positivos con recuento de linfocitos CD4 < 100 células/ μ l están infectados por el MCV⁶⁶⁻⁶⁸ y el molusco contagioso en estos pacientes constituye un marcador de inmunodeficiencia avanzada²³. Las teorías patogénicas que explicarían la naturaleza agresiva y la infectividad aumentada del MCV en estos pacientes con infección por el VIH son la reducción de los linfocitos CD4, junto con la disminución del número de células de Langerhans en la piel^{26,69}. Así, se ha demostrado la existencia del MCV en los queratinocitos de piel sana situados a 0,5-1 cm de las lesiones de molusco contagioso en pacientes con SIDA⁷⁰.

Clínicamente y evolutivamente el 10% de los pacientes infectados por el VIH, tanto niños⁷¹ como adultos, tiene lesiones de molusco contagioso atípicas, más pápulas y de mayor tamaño, y pueden alcanzar 1-2 cm o confluir con otras adyacentes, y dar lugar a lesiones tuberosas de aspecto tumoral, que pueden ocasionar una deformidad física^{63,65,72}. Se localizan, sobre todo, en la cara (zona de la barba), el cuero cabelludo, el tronco y la zona genital. Se han publicado casos aislados de molusco contagioso que imitaban o simulaban tumores como el carcinoma basocelular, el queratoacantoma o el cuerno cutáneo^{62,72,73}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico, en general, se establece por el aspecto clínico típico de las lesiones umbilicadas.

La confirmación diagnóstica, en ocasiones, es necesaria y se realiza mediante la tinción de los extendidos del material «exprimido» con Giemsa o Gram y por la biopsia⁷⁴. El estudio histológico, que debe realizarse siempre en individuos con infección por el VIH, pondrá de manifiesto una epidermis hipertrófica o hiperplásica que crece hacia la dermis, dando una multilobulación muy compacta⁷⁵ y abriéndose hacia la superficie a través de un poro. Se forma un cráter central que se sella con fragmentos de queratina y cuerpos del molusco⁷⁵ (fig. 4). Microscópicamente, en las capas inferiores del estrato espinoso se observan células llenas de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos, homogéneos, eosinofílicos, ovoideos y positivos para la tinción Feulgen, denominados cuerpos del molusco o cuerpos de Henderson-Paterson con gránulos de Lipschutz, que son patognomónicos^{76,77}. Ultrastructuralmente, estos cuerpos son grandes acumulaciones víricas (300 × 240 nm de diámetro) basófilas, dentro de una matriz proteica⁷⁸. Ésta se halla rodeada por una cápside bien definida.

El cuerpo del molusco es el resultado de un proceso de transformación viral, que se inicia en las células inferiores del estrato de Malpighio. Estas estructuras crecen y progresan hacia la capa granulosa, y ocasionan la compresión de los núcleos de los queratinocitos infectados hacia la periferia. En la capa granulosa, la tinción del cuerpo del molusco se convierte en basófila, y sólo un tercio de todos los queratinocitos están infectados por MCV.

Cuando la lesión del molusco contagioso está inflamada o hay una rotura, se observa un infiltrado inflamatorio dérmico que contiene linfocitos, neutrófilos, histiocitos y alguna célula gigante^{79,80}.

Es importante recordar, para estudios retrospectivos, que en las biopsias de molusco contagioso parafinadas se conservan preservadas las partículas virales⁸¹.

Aunque el papel de la inmunidad humoral en esta enfermedad no está claro, se han realizado estudios de inmunofluorescencia que han revelado, en individuos con infección por MCV, anticuerpos anticitelulares y virus-específicos frente al MCV, comparándolos con un grupo de sujetos control sanos. Los anticuerpos específicos de virus se detectaron en el 73% de los pacientes con molusco contagioso y fueron predominantemente de la clase IgM⁸².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El molusco contagioso puede confundirse con quistes de milium, foliculitis, verrugas, varicela, piodermitis, granuloma piogénico, nevos, queratoacantomas, epiteloma basocelular, liquen plano, glándulas sebáceas ectópicas⁸³, condilomas⁸⁴ o chalazión⁸⁵.

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los infectados por el VIH, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la criptococosis y la histoplasmosis diseminada⁸⁶⁻⁸⁹.

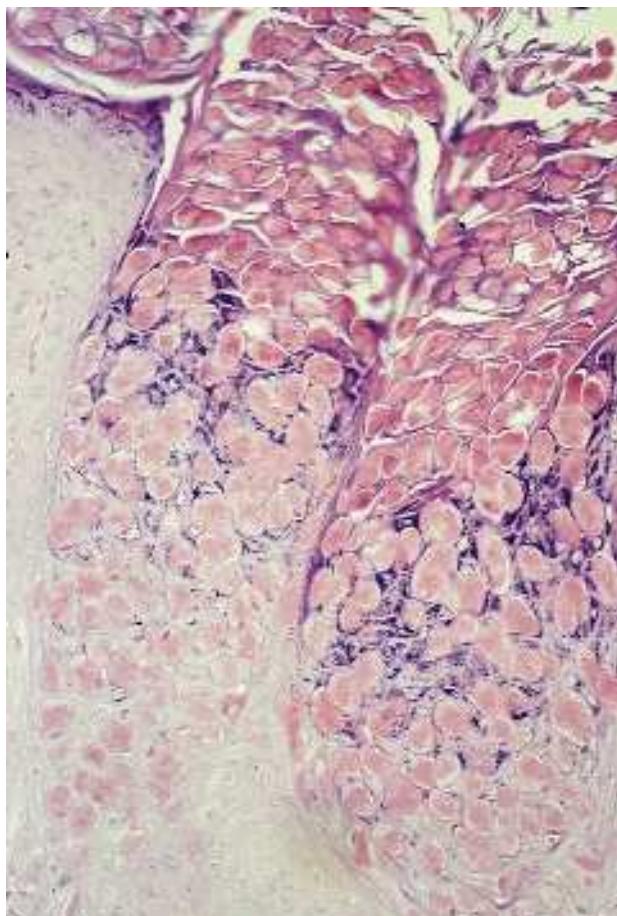


Figura 4. Epidermis multilobulada con los típicos cuerpos de molusco.

325

TRATAMIENTO

A pesar de que el molusco contagioso puede ser auto-limitado y asintomático en individuos sanos, se realiza tratamiento para prevenir la autoinoculación o la transmisión del virus por contacto íntimo. No hay estudios terapéuticos donde se controla un gran número de pacientes, sino que se han publicado casos anecdóticos con un determinado fármaco.

De una forma esquemática, la terapia del moslusco contagioso se puede dividir en tres apartados, según el grupo de pacientes afectados: niños, adultos o inmunodeprimidos⁹⁰.

El método más simple es la expresión de la lesión, habiéndose realizado previamente una incisión de la misma⁹¹. También es fácil y eficaz el curetaje, previa aplicación o no de una crema anestésica, sobre todo en niños^{92,93}. Este método terapéutico puede considerarse de elección en lesiones periorbitarias⁹⁴.

La crioterapia es otra alternativa terapéutica. No precisa anestesia en la mayor parte de los casos. Se puede realizar un tratamiento combinado de curetaje y aplicación de nitrógeno líquido⁹⁵. El uso de la torunda es el método más fácil y sencillo. Consiste en sumergir una torunda de algodón en el criogéno y aplicarla directamente sobre la lesión. También puede aplicarse por medio de un nebulizador, pulverizando las lesiones desde

una distancia de un centímetro hasta blanquearlas. En general, el tiempo de congelación está entre 10 y 20 s. Con frecuencia, se requiere más de una sesión, a intervalos de 2 a 3 semanas⁹⁶.

Otras terapias se basan en la aplicación de queratolíticos o productos citotóxicos. La cantaridina al 0,9%, en solución equivalente a partes iguales con acetona y colodión elástico, es eficaz al cabo de unas tres sesiones separadas por intervalos de una semana. Hay que evitar su aplicación en la región periorbitaria, los pliegues, los genitales y los espacios interdigitales⁹⁷. También se han utilizado queratolíticos con antisépticos (solución yodada al 10% junto con ácido salicílico al 50%)⁹⁸. Incluso el ácido retinoico (tretinoína tópica al 0,025%), aplicado diariamente y combinándolo con nitrógeno líquido, puede ser resolutivo⁹⁹. Asimismo, se han publicado casos tratados con fenol, ácido láctico, ácido tricloroacético, ácido bicloroacético, nitrato de plata¹⁰⁰, hidróxido potásico¹⁰¹ y podofilotoxina^{102,103}. También se han obtenido buenos resultados, aunque no se han realizado estudios controlados, con electrocoagulación de las lesiones, láser de CO₂ en lesiones de la vulva¹⁰⁴ y láser de colorante pulsado¹⁰⁵.

Algunos tratamientos sistémicos han eliminado las lesiones de molusco contagioso, a pesar de no ser específicos para esta infección. La griseofulvina^{106,107}, la metisazona, el interferón alfa, la rifampicina¹⁰⁸, la PUVA y la radioterapia con haz de electrones son un ejemplo de ello. Con la cimetidina se han obtenido mejores resultados en los pacientes atópicos, ya que actúa, *in vivo* e *in vitro* inhibiendo los linfocitos T supresores¹⁰⁹⁻¹¹¹.

En los pacientes con infección por el VIH las terapéuticas locales pueden resultar ineficaces, dada la expresión clínica y el curso atípico del molusco contagioso en esta población. Además de los tratamientos locales mencionados anteriormente para los pacientes sanos, se han utilizado, sin ser resolutivos, el ácido tricloroacético al 100%¹¹² y cremas de 5-fluorouracilo.

Entre los fármacos sistémicos, los análogos nucleósidos aislados (zidovudina¹¹³, estavudina y lamivudina) no resultan eficaces, ya que el único con cierta actividad contra los virus ADN es la lamivudina, activa frente a hepadnavirus. Los fármacos antiproteasas inhiben de forma específica la proteasa del VIH¹¹⁴, que es la responsable, durante las fases finales de la replicación del virus, de la digestión de las poliproteínas, para dar lugar a las proteínas funcionales. Como resultado se obtiene un virus inmaduro, que es incapaz de infectar nuevas células¹¹⁵. Estos nuevos fármacos no tienen una actividad conocida o predecible contra MCV, pero asociados a los análogos han resuelto las lesiones de molusco contagioso, ya que han promovido una disminución de la carga viral y una recuperación de los linfocitos CD4¹¹⁶.

El cidofovir es un nuevo antiviral análogo del nucleósido deoxicitina monofosfato, que tiene un amplio espectro de acción contra virus ADN, incluyendo los papilomavirus, adenovirus, herpesvirus y *Poxviridae*¹¹⁷. La similitud entre el ADN polimerasa de los poxvirus y de los herpesvirus apoyan la actividad del cidofovir contra los poxvirus¹¹⁸. Desde que Meadows et al¹¹⁹ publicaron

la buena respuesta del molusco contagioso, resistente a otros tratamientos, con cidofovir por vía intravenosa en dos pacientes con infección por el VIH tratados por una retinitis por citomegalovirus, se han realizado muchos trabajos, probándose la utilidad de un preparado tópico de cidofovir para el tratamiento del molusco contagioso¹²⁰. No hay homogeneidad en los casos publicados, en cuanto a la posología, los excipientes y las concentraciones de cidofovir tópico (1 y 3%)^{117,121}. Está en marcha un estudio de gel de cidofovir a concentraciones del 0,3, el 1 y el 3% en condilomas acuminados y molusco contagioso, en pacientes VIH positivos¹²². También se están realizando ensayos con cidofovir en individuos inmunocompetentes¹²³.

Hay una nueva molécula, el CHPMP, un éster cíclico del cidofovir, que puede mejorar la eficacia del cidofovir y disminuir su nefrotoxicidad.

El imiquimod es otro fármaco potencialmente efectivo para el tratamiento tópico del molusco contagioso disseminado, aplicado tres veces por semana, ya que estimula la secreción de interferón alfa y citocinas¹⁰³.

Por tanto, el futuro va dirigido a encontrar un tratamiento antiviral tópico contra el MCV, eficaz, de cómoda administración y bien tolerado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta PK. Microbiology, inflammation and viral infections. En: Bibbo M, editor. Comprehensive cytopathology. Filadelfia: W.B. Saunders, 1991; 140.
2. Schwartz JJ, Myskowsky PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 583-588.
3. Koopman RJJ, Van Merriën Boer FCJ, Vreden SGS, Dolmans WMV. Molluscum contagiosum: a marker for advanced HIV infection. Br J Dermatol 1992; 126: 528-529.
4. Buller RM, Palumbo GJ. Poxvirus pathogenesis. Microbiol Rev 1991; 55: 80-122.
5. Myskowsky PL. Molluscum contagiosum. Arch Dermatol 1997; 133: 1039-1041.
6. Douglas JD, Tanner KN, Prine JR, Van Riper DC, Dernells SK. Molluscum contagiosum in chimpanzees. J Am Vet Med Assoc 1967; 151: 901-904.
7. Bagnall BG, Wilson GR. Molluscum contagiosum in a red kangaroo. Australas J Dermatol 1974; 15: 115-118.
8. Van Rensburg IB, Collet MG, Ronen N, Gerdes T. Molluscum contagiosum in a horse. J S Afr Vet Assoc 1991; 62: 72-74.
9. Buller RM, Burnett J, Chen W, Kreider J. Replication of Molluscum contagiosum virus. Virology 1995; 213: 655-659.
10. Fife KH, Whitfield M, Faust H, Goheen MP, Bryan J, Brown DR. Growth of Molluscum contagiosum virus in a human foreskin xenograft model. Virology 1996; 226: 95-101.
11. Paslin D, Krowka J, Forghani B. Molluscum contagiosum virus grows in human skin xenografts. Arch Dermatol Res 1997; 289: 486-488.
12. Hidvegi DF, Gurley MM. Electron microscopy. En: Bibbo M, editor. Comprehensive cytopathology. Filadelfia: W.B. Saunders, 1991; 940-941.
13. Mihara M. Three-dimensional ultrastructural study of Molluscum contagiosum in the skin using scanning-electron microscopy. Br J Dermatol 1991; 125: 557-560.
14. Darai G, Reisner H, Scholz J, Schnitzler P, Lorbacher de Ruiz H. Analysis of the genome of molluscum contagiosum virus by restriction endonuclease analysis and molecular cloning. J Med Virol 1986; 18: 29-39.
15. Blake NW, Porter CD, Archard LC. Characterization of a Molluscum contagiosum virus homolog of the vaccinia virus p 37 k major envelope antigen. J Virol 1991; 65: 3583-3589.
16. Hirtz P, Hiller G, Witte KR. Localization and fine structure of a vaccinia virus gene encoding and envelope antigen. J Virol 1986; 58: 757-764.
17. Senkevich TG, Bugert JJ, Sisler JR, Koonln EV, Darai G, Moss B. Genome sequence of a human tumorigenic poxvirus prediction of specific host response genes. Science 1996; 273: 813-816.

18. Yamashita H, Uemura T, Kawashima H. Molecular epidemiologic analysis of Japanese patients with Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1996; 35: 99-105.
19. Martín-Gallardo A, Moratilla M, Funes JM, Agromayor M, Núñez A, Varas AJ et al. Sequence analysis of a Molluscum virus DNA region which includes the gene encoding protein Kinase 2 and other genes with unique organization. *Virus Genes* 1996; 13: 19-29.
20. Moratilla M, Agromayor M, Núñez A, Funes JM, Varas AJ, López-Estebaranz JL et al. A random DNA sequencing computer-based approach for the generation of a genemap of Molluscum contagiosum virus. *Virus Genes* 1997; 14: 73-80.
21. Gottlieb SL, Myskowsky PL. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1994; 33: 453-461.
22. Arndt KA. Manual of dermatologic therapeutics. Boston: Little, Brown and Co., Boston 1991; 111-112.
23. Viac J, Chardonnet Y. Immunocompetent cells and epithelial cell modifications in Molluscum contagiosum. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 202-205.
24. Suster S, Fisher C. Immunoreactivity for the human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in lipomatous tumors. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 195-200.
25. Smith KJ, Yeager J, Skelton H. Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol* 1999; 38: 664-672.
26. Belsito DV, Sánchez MR, Baer RL, Valentine F, Thorbecke GJ. Reduced Langerhans' cell Ia antigen and ATPase activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 1279-1282.
27. Romagnani S, Del Prete G, Manetti R, Ravina A, Annunziato F, De Carli M et al. Role of Th1/Th2 cytokines in HIV infection. *Immunol Rev* 1994; 140: 73-92.
28. Kristal L, Clark RAF. Atopic dermatitis. En: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintrob BV, editores. Cutaneous medicine and surgery. Filadelfia, W.B. Saunders, 1996; 195-204.
29. Wilkin JK. Molluscum contagiosum venereum in a women's outpatient clinic: a venereally transmitted disease. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 531.
30. Cobbold RJC, McDonald A. Molluscum contagiosum as a sexually transmitted disease. *Practitioner* 1970; 204: 416-419.
31. Billstein SA, Mattaliano VJ. The «nuisance» sexually transmitted diseases: Molluscum Contagiosum, scabies and crab lice. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1487-1505.
32. Matis WL, Triana A, Shapiro R, Eldred L, Polk BF, Hood AF. Dermatologic findings associated with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 746-751.
33. Epstein WL. Molluscum contagiosum. *Semin Dermatol* 1992; 11: 184-189.
34. Haussner M, Ippen H. Swimming pool dermatoses. *Hautarzt* 1985; 36: 436-440.
35. Castilla MT, Sanzo JM, Fuentes S. Molluscum contagiosum in children and its relationship to attendance at swimming-pools: an epidemiological study. *Dermatology* 1995; 191: 165.
36. Mobacken H, Nordin P. Molluscum contagiosum among cross-country runners. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 519-520.
37. Commens CA. Cutaneous transmission of Molluscum contagiosum during orienteering competition. *Med J Aust* 1987; 146: 117.
38. Reed RJ, Parkinson RP. The histogenesis of Molluscum contagiosum. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 161-166.
39. Weinberg JM, Mysliewiecz A, Turiansky GW, Redfield R, James WD. Viral folliculitis: atypical presentations of herpes simplex, herpes zoster and Molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1997; 133: 983-986.
40. Overfield TM, Briody JA. An epidemiologic study of Molluscum contagiosum in Anchorage, Alaska. *J Pediatr* 1966; 69: 640-642.
41. Becker TM, Blount JH, Douglas J, Judson FN. Trends in Molluscum contagiosum in the United States, 1966-1983. *Sex Transm Dis* 1986; 13: 88-92.
42. Bugert J, Darai G. Stability of Molluscum contagiosum virus DNA among 184 patient isolates: evidence for variability of sequences in the terminal inverted repeats. *J Med Virol* 1991; 33: 211-217.
43. Scholz J, Rosen-Wolff A, Bugert J, Reisner H, White MI, Darai G et al. Molecular epidemiology of Molluscum contagiosum. *J Infect Dis* 1988; 158: 898-900.
44. Thompson CH, De Zwart Steff RT, Biggs IM. Molecular epidemiology of Australian isolates of Molluscum contagiosum. *J Med Virol* 1990; 32: 1-9.
45. Porter CD, Muhlemann MF, Cream JJ, Archard LC. Molluscum contagiosum: characterization of viral DNA and clinical features. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 563-567.
46. Porter CD, Blake NW, Archard LC, Muhlemann M, Rosedale N, Cream JJ. Molluscum contagiosum virus types in genital and non-genital lesions. *Br J Dermatol* 1989; 120: 37-41.
47. Núñez A, Funes JM, Agromayor M, Moratilla M, Varas AJ, López-Estebaranz JL et al. Detection and typing of Molluscum contagiosum in skin lesions by using a simple lysis method and polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996; 50: 342-349.
48. López Estebaranz JL. Epidemiología y estructura molecular del virus Molluscum contagiosum. *Piel* 1988; 3: 6-8.
49. Highe AS. Molluscum contagiosum. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1248-1249.
50. Uehara M, Danno K. Central pitting of Molluscum contagiosum. *J Cutan Pathol* 1980; 7: 149.
51. Hughes WT, Parham DM. Molluscum contagiosum in children with cancer or acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 152-156.
52. De Oreo GA, Johnson HH Jr, Binkley GW. An eczematous reaction associated with Molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1956; 74: 344-348.
53. Henao M, Freeman RG. Inflammatory Molluscum contagiosum: clínico pathological study of seven cases. *Arch Dermatol* 1964; 90: 479-482.
54. Steffen C, Markman J. Spontaneous disappearance of Molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1980; 116: 923-924.
55. Ratka P, Fitowski JA. Atypical iatrogenic presentations of Molluscum contagiosum. *Dermatol Monatsschr* 1990; 176: 735-739.
56. Ganpule M, Garretts M. Molluscum contagiosum and sarcoidosis: report of a case. *Br J Dermatol* 1987; 85: 587-584.
57. Slawsky LD, Gilson RT, Hockley AJ, Libow LF. Epidermodysplasia verruciformis associated with severe immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 448-456.
58. Sola MA, Soto de Delas J, Vázquez Doval J, Quintanilla E. Molluscum contagiosum gigante en lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 276-277.
59. Spira TJ, Jones BM, Nicholson JK, Lal RB, Rowe T, Mawle AC et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 386-392.
60. Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DL, Simrell CR, Macher AM. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 357-382.
61. Coldiron BM, Bergstrasser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 357-361.
62. Schwartz JJ, Myskowsky PL. HIV related Molluscum contagiosum presenting as a cutaneous horn. *Int J Dermatol* 1992; 31: 142-144.
63. Lombardo PC. Molluscum contagiosum and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1985; 121: 834-835.
64. Sarma DP, Weilbacher TG. Molluscum contagiosum in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 682-683.
65. Cronin TA, Resnik BI, Elgart G. Recalcitrant giant Molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 266-267.
66. Goldstein B, Berman B, Sukenik E, Frankel SJ. Correlation of skin disorders with CD4 lymphocyte counts in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 262-264.
67. Reynaud-Mendel B, Janier M, Gerbaka J, Hakim C, Rabian C, Chastang C et al. Dermatologic findings in HIV-1 infected patients: a prospective study with emphasis in CD4+ cell count. *Dermatology* 1996; 192: 325-328.
68. Muñoz-Pérez MA, Rodríguez Pichardo A, Camacho F, Colmenero MA. Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 years study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 1998; 139: 33-39.
69. Bhawan J, Dayal Y, Bhan AK. Langerhans cells in Molluscum contagiosum, verruca vulgaris, plantar wart, and condyloma acuminatum. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 646-649.
70. Smith KJ, Skelton HG 3d, Yeager J, James WD, Wagner KF. Molluscum contagiosum: ultrastructural evidence for its presence in skin adjacent to clinical lesions in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Arch Dermatol* 1992; 128: 223-227.
71. García Pérez A, Mur-Sierra A, Martí Gaude C. Molluscum contagiosum en niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 317.
72. Izu R, Manzano D, Gardeazábal J, Díaz-Pérez JL. Giant Molluscum contagiosum presenting as a tumor in a HIV-infection. *Int J Dermatol* 1994; 33: 266-267.
73. Fivenson DP, Weltman RE, Gibson SH. Giant Molluscum contagiosum presenting as basal cell carcinoma in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 912-914.
74. Oppedal BR. Molluscum contagiosum diagnosed in a cytologic smear. *Acta Cytol* 1985; 29: 501.
75. Lever WF, Schaumberg-Lever G. Histopathology of the skin. (7.^a ed.) Filadelfia, J.B. Lippincott, 1990; 409-411.
76. Sutton JS, Burnett JW. Ultrastructural changes in dermal and epidermal cells of skin infection with Molluscum contagiosum virus. *Ultrastruct Res* 1969; 26: 177-196.
77. Torres A. The molluscum body. The Henderson Paterson body with Lipschutz granules. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 260-262.
78. Jain S, Das DK, Malhotra V, Tatke M, Kumar N. Molluscum contagiosum. A case report with fine needle aspiration cytologic diagnosis and ultrastructural features. *Acta Cytol* 2000; 44: 63-66.
79. Takematsu H, Tagami H. Preinflammatory properties of molluscum bodies. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 102-106.
80. Epstein WL, Conant MA, Krasnobrod H. Molluscum contagiosum: normal and virus infected epidermal cell kinetics. *J Invest Dermatol* 1966; 46: 91-103.
81. García J, Vicente V, Ochotorena MM, Hernández Gil A. Molluscum contagiosum. Estudio clinicopatológico y ultraestructural. *Med Cutan Iber Lat Am* 1988; 16: 503-506.

82. Shirodaria PV, Matthews RS, Samual M. Virus-specific and antacellular antibodies in molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 1979; 101: 133-139.
83. Piccinno R, Carrel CF, Menni S, Bracaleon W. Preputial ectopic sebaceous glands mimicking Molluscum contagiosum. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1990; 70: 344-345.
84. Beutner KR. Cutaneous viral infections. *Pediatr Ann* 1993; 22: 247-252.
85. Janniger CK, Schwartz RA. Molluscum contagiosum in children. *Cutis* 1993; 52: 194-196.
86. Concus AP, Helfand RF, Imber MJ, Lerner EA, Sharpe RJ. Cutaneous cryptococcosis mimicking molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158: 897-898.
87. Rico MJ, Penneys NS. Cutaneous cryptococcosis resembling Molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985; 12: 901-902.
88. Poizot-Martin I, Grob JJ, Fournerie JR, Dhiver C, Andrac L, Gastaut JA et al. Cryptococcosse cutanée a forme de molluscum contagiosum au cours du SIDA: un cas. *Ann Dermatol Venerol* 1991; 118: 29-32.
89. DeChavín MF, Revuz J, Deniau M. Histoplasmose à Histoplasma duboisii: lesions cutanées simulant des Molluscum contagiosum. *Ann Dermatol Venerol* 1983; 113: 715-716.
90. Burger TG, Elias PM, Wintroub BU. Manual of therapy for skin diseases. Nueva York: Churchill Livingstone Inc., 1990; 194-197.
91. Lewis EJ, Lam M, Crutchfield CE 3rd. An update on molluscum contagiosum. *Cutis* 1997; 60: 29-34.
92. De Waard Van Der Spek FB, Oranje A, Lillieborg S, Hop WC, Stoltz E. Treatment of Molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for analgesia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 685-688.
93. Rosdahl I, Edmar B, Gisslen H, Nordin P, Lillieborg S. Curettage of Molluscum contagiosum in children: analgesia by topical application of a lidocaine/prilocaine cream (EMLA). *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1988; 68: 149-153.
94. Gonnering RS, Kronish JW. Treatment of periorbital Molluscum contagiosum by incision and curettage. *Ophthalmic Surg* 1988; 19: 325-327.
95. Boulier IC, Myskowski PL, Torre DP. Disposable attachments in cryosurgery: a useful adjunct in the treatment of HIV-associated neoplasms. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 277-278.
96. Sánchez-Carazo JL, Millán-Parrilla F. Criocirugía en ETS de origen vírico. *Monografías de Dermatología* 1991; 4: 198-204.
97. Epstein E. Cantharidin treatment of Molluscum contagiosum. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1989; 69: 91-92.
98. Ohkuma M. Molluscum contagiosum treated with iodine solution and salicylic acid plaster. *Int J Dermatol* 1990; 29: 443-445.
99. Williams LR, Webster G. Warts and Molluscum contagiosum. *Clin Dermatol* 1991; 9: 87-93.
100. Niizeki K, Hashimoto K. Treatment of Molluscum contagiosum with silver nitrate paste. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 395-397.
101. Romiti R, Ribeiro AP, Grinblat BM, Rivitti EA, Romiti N. Treatment of Molluscum contagiosum with potassium hydroxide: a clinical approach in 35 children. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 228-231.
102. Syed TA, Lundin S, Ahmad M. Topical 0.3 p.100 and 0.5 p.100 podophyllotoxin cream for self-treatment of Molluscum contagiosum in males. A placebo controlled, double-blind study. *Dermatology* 1994; 189: 65-68.
103. Raimer SS. New and emerging therapies in pediatric dermatology. *Dermatol Clin* 2000; 18: 73-78.
104. Amstey MS, Trombetta GC. Laser therapy for vulvar Molluscum contagiosum infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 800-801.
105. Hughes P. Treatment of Molluscum contagiosum with the 585-nm. Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg* 1998; 24: 229-230.
106. Araujo OE, Flowers FP, King MM. Griseofulvin: a new look at an old drug. *DICP* 1990; 24: 851-854.
107. Singh OP, Kanwar AJ. Griseofulvin therapy in Molluscum contagiosum (letter). *Arch Dermatol* 1977; 113: 1615.
108. Moss B, Rosembum EN, Katz DE, Grimley PM. Rifampicin: a specific inhibitor of vaccinia virus assembly. *Nature* 1969; 224: 1280-1284.
109. Dohil M, Prendiville JS. Treatment of Molluscum contagiosum with oral cimetidine: clinical experience in 13 patients. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 310-312.
110. Kumar A. Cimetidine: an immunomodulator. *DICP* 1990; 24: 289-295.
111. Cunningham BB, Paler AS, Garzon M. Inefficacy of oral cimetidine for non-atopic children with Molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 71-72.
112. Moyer P. Molluscum contagiosum in HIV patients responds well to 100% TCA (based on remarks by NS Sadick). *Derm Times* 1996; 17: 35.
113. Betlloch I, Pinazo I, Mestre F, Altes J. Molluscum contagiosum in human immunodeficiency virus infection: Response to zidovudine. *Int J Dermatol* 1989; 28: 351-352.
114. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 1997; 277: 145-153.
115. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA* 1996; 276: 146-54.
116. Llamas Martín R, Zarco Olivo C, Postigo Llorente C. Molluscum contagiosum gigantes recalcitrantes en pacientes infectados por VIH: respuesta terapéutica a los nuevos fármacos antirretrovirales (antiproteasas). *Med Cutan Iber Lat Am* 2000; 28: 52-56.
117. De Clercq E. In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 674-693.
118. Earl P, Jones E, Moss B. Homology between DNA polymerases of poxviruses, herpes virus and adenoviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3569-3663.
119. Meadws KP, Tyring SK, Pavia AT, Rachis TM. Curación de Molluscum contagiosum recalcitrantes en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con cidofovir. *Arch Dermatol (ed. esp.)* 1997; 8: 295-299.
120. Zarco Olivo C, Llamas Martín R, Postigo Llorente C, Muñoz García MJ, Vanaclocha Sebastián F. Experiencia preliminar con cidofovir en una consulta dermatológica de pacientes con infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 263-270.
121. Snoeck R, Van Ranst M, Andrei G, De Clercq E, De Wit S, Poncin M et al. Treatment of anogenital papillomavirus infections with an acyclic nucleoside phosphonate analogue. *N Engl J Med* 1995; 333: 943-944.
122. Tyring S, Douglas J, Schaker T et al. A phase I/II study of cidofovir topical gel for refractory condyloma acuminatum in patients with HIV infection. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1997, Abstract 334.
123. Zabouski EJ, Cockerell CJ. Topical and intralesional cidofovir. A review of pharmacology and therapeutic effects. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 41-45.