Actualizaciones sobre Molusco contagioso

Dra. Prof. Larralde M.; Dra. Angles V.

El molusco contagioso es una infección de curso benigno, generalmente autolimitada. Es causada por un poxvirus ADN, que luego de un período de incubación de 2 a 7 semanas produce lesiones pápulo y/o nodulares umbilicadas, color piel normal de 1 a 2 milímetros de diámetro, únicas o múltiples. Se localizan más frecuentemente en la cara, el tronco y los grandes pliegues, observándose también en mucosa oral, los labios y la conjuntiva. Cuando esta última se encuentra comprometida y la lesión por molusco asienta en el borde libre de los párpados puede inducir blefaritis y/o queratoconjuntivitis traumática, comportándose como un factor mecánico o cuerpo extraño.

Etiología

El virus del molusco contagioso (MCV) es un virus ADN de gran tamaño, ampliamente distribuído que replica en el citoplasma de la célula infectada. Es un miembro de la familia Poxviridae, género Molluscipoxvirus. El nombre de la familia Poxviridae deriva de "pox" que significa pústula. Actualmente debido a la erradicación de la viruela, es el principal poxvirus causante de enfermedad en humanos.
Los poxvirus son causantes de infecciones generalizadas, así como también localizadas en un amplio espectro de organismos. En humanos, el virus de la Viruela o smallpox es el virus mejor conocido y estudiado. A diferencia de los herpesvirus y los papillomavirus, no hay evidencia de que los poxvirus desarrollen latencia.
A pesar de que el MCV, no produce latencia, este puede ser difícil de erradicar, especialmente en algunos pacientes con patrones de disrregulación de la respuesta inmune como los que presentan dermatitis atópica o los infectados por HIV-1.

Vías de transmisión

El contagio se produce por contacto directo, fomites y autoinoculación. En los adultos el contagio es generalmente sexual, localizándose en los genitales. En los hombres jóvenes inmunosuprimidos, las lesiones en cara son frecuentes y se diseminan al afeitarse.
Fue reportada también la diseminación a través de electrólisis y tatuajes.

Epidemiología

Se observa en países subdesarrollados y en áreas tropicales. Presenta un pico de incidencia entre los dos y tres años, así como también entre los 10-12 años este último favorecido por la concurrencia a piletas de agua caliente. Se observa también en adultos sexualmente activos, participantes de deportes que requieran contacto e individuos con alteraciones en la inmunidad celular. En los niños las lesiones se localizan más frecuentemente en las extremidades, axilas, fosa antecubital, hueco

poplíteo, pero pueden ser difusas.

Presentación clínica

Las lesiones se inician como pápulas puntiformes que típicamente crecen hasta los dos a cinco milímetros de diámetro. Excepcionalmente alcanzan diámetro mayor (hasta 20 milímetros de diámetro). El aspecto de las pápulas es sólido pero pueden ser translúcidas como perlas grisáceas. En algunos pacientes cada lesión de molusco puede rodearse por un halo de dermatitis, que puede medir entre 5mm a 10cm de diámetro representando una reacción de hipersensibilidad al antígeno viral. La duración de las lesiones varía entre una semana y un año y medio.
En pacientes inmunocompetentes, se trata de una infección viral benigna y autolimitada, pero en pacientes que presentan una disrregulación inmunológica subyacente, como la dermatitis atópica, la cual está caracterizada por un aumento en la respuesta TH2, las lesiones pueden ser más difusas y persistir por un mayor período de tiempo, siendo más resistentes a la terapéutica.
Esto probablemente reflejaría una deficiencia local de reacciones inmunes celulares en la piel, las cuales son medidas primariamente por linfocitos T helper 1. (TH1).
En pacientes con estado avanzado de inmunosupresión en los cuales se produce un cambio en el patrón de liberación de citoquinas de TH1 a TH2 (ej SIDA enfermedad), la lesión inducida por MCV puede ser atípica, extensa, hiperqueratótica y difusa, rebelde a los tratamientos.
No existe modelo animal para la infección por molusco y no crece en cultivos celulares. A pesar de ello, el molusco contagioso fue replicado en tejido epidérmico humano y trasplantado de piel humana a ratones atímicos. El MCV tiene especial afinidad por el epitelio folicular, esto explica su rara ocurrencia en las mucosas.
Aunque los receptores del MCV para entrar a la célula no están bien caracterizados, los receptores de citoquinas tendrían algún rol.

Genoma viral

Los poxvirus son los virus mas grandes conocidos, presentan una doble cadena de ADN y tienen forma de ladrillo. A la actualidad existen cuatro subtipos genéricos descriptos. En Estados Unidos el genotipo 1 y sus variantes constituyen el 98 % de los casos, el genotipo 2 y sus variantes el 2%, los genotipos 3 y 4 fueron raramente observados.
Los genotipos 2 y 3 presentan la más alta prevalencia en Europa, Australia y en pacientes HIV-1 enfermedad.
En un estudio el 69% de los pacientes con HIV-1 tienen MCV tipo 2. Todos los tipos genéticos causan tumores epidérmicos benignos similares, a pesar de ello algunas variantes clínicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con SIDA enfermedad que presentan una alta incidencia de la variante tipo 2. El genoma del tipo 1 ha sido totalmente secuenciado. Codifica para 163 proteínas, 103 de ellas presentan homología con las del virus de la viruela. Los poxvirus son muy antigénicos por lo que no desarrollan latencia. Estos organismos se adaptaron codificando proteínas que perturban los procesos del hospedero tanto a nivel celular como sistémico, estos

constituyen los mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica.

Mecanismos de evasión de la respuesta inmune

El MCV tiene su propio set de genes particularmente desarrollados para potenciar el crecimiento y supervivencia viral en la epidermis. Los genes que se encuentran en el core complementan la necesidad de transcripción y replicación del ADN viral y de los componentes estructurales del virión, se encuentran localizados en el centro del genoma viral estando altamente conservados entre los poxvirus.
Poxvirus y herpesvirus son los únicos virus conocidos que contienen homólogos de citoquinas celulares y proteínas ligadoras de de citoquinas. El molusco contagioso produce quimioquina CC (2 adyacentes residuos de cisteína) la cual es homóloga a la proteína inhibitoria de monocitos (MIP)-1 que antagoniza la quimiotaxis, aun así la inducida por un amplio espectro de CXC quimioquinas (aminoácido entre dos residuos de cisterna) y CC quimioquinas inhibiendo la migración leucocitaria al sitio de la infección. Este factor también competiría con el sitio de unión del MIP al receptor de quimioquinas (CCR) 2B y CCR 8. El CCR 2B es una molécula de coadhesion para numerosas infecciones virales incluidas algunas variantes de HIV. De este modo la MCV CC quimioquina puede inhibir localmente la entrada a la célula de otros agentes virales a través de la unión a CCR 2B.
Los antagonistas de CCR 8 inhiben ampliamente la función monocítica. La quimioquinas CC viral es expresada tempranamente en el ciclo infectivo del MCV, el gradiente de actividad inflamatoria en la zona de transición dermoepidérmica podría estimular la supervivencia viral hasta que los mecanismos protectores se pongan en funcionamiento.
El MVC también secreta una proteína viral de unión a la interleuquina 18 (vIL-18BP). Esta proteína se ligaría a la interleuquina 18 inhibiendo la producción de interferón gamma inducido por esta interleuquina. Además esta proteína (vIL-18BP) inhibiría el patrón de citoquinas TH1 que son necesarias para la expansión de linfocitos T citotóxicos y natural killer, siendo estos la población celular que produce una respuesta inmune más efectiva contra las infecciones intracelulares.
El MCV también codifica para un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I-homólogo que conserva aminoácidos importantes para la unión peptídica. Esto previene la unión de los antígenos del MCV a las MHC-I del hospedero que entonces no se presentarían en la membrana de la célula infectada. Las MHC-1 homólogas del MCV interferirías en las señales necesarias para la presentación por las células de Langerhans y el reconocimiento y actividad de los linfocitos citotóxicos.
Otros mecanismos por los cuales evade los mecanismos que el hospedero utiliza para matar las células infectadas incluye la FLICE-like inhibitory protein (FLIP) y una glutation peroxidasa que contiene seleniocisteína.
La proteína viral FLIP (también conocida como usurpina) inhibe la activación del dominio muerte de la caspasa 8.
La caspasa 8 es la caspasa iniciadora de los receptores de muerte celular en la superficie de la célula como el factor de necrosis tumoral (TNF), incluyendo al Fas, cuya activación es requerida para la activación del receptor de las caspasas a través de estas señales moleculares.
El análogo de la glutation peroxidasa codificada por el molusco sirve como basurero

de las especies reactivas de oxígeno (ROS) inhibiendo la muerte secundaria a ROS. Los factores virales homólogos a factores de crecimiento epidérmico, así como también otras proteínas con secuencias similares a factores de crecimiento, son algunas de las proteínas secretorias codificadas por el molusco contagioso. Esto explicaría el tránsito epidérmico acelerado en áreas de infección. Estas proteínas que actúan como factores de crecimiento varían entre los subtipos virales, modificando su respuesta de acuerdo a la inmunidad del paciente, ello explica las lesiones gigantes y verrugosas vistas en pacientes HIV.

Tratamiento

Con la progresión a través de la epidermis y la formación de una membrana colágeno lipídica, el escape de proteínas del molusco de las células infectadas es mínimo. Esto explicaría porque terapias tan simples como el traumatismo o la ruptura de dicha membrana potenciarían la respuesta inmunológica resultando en la erradicación de la infección por moluscos en pacientes inmunocompetentes.
Un largo número de procedimientos y agentes tópicos son usados con este fin. Estos incluyen desde el simple curetaje, crioterapia, CO2 láser y electrodisecación, ácido tricloracético y cantaridina.
El curetaje es un procedimiento, que en manos adiestradas, es fácil, económico y acaba rápidamente con el problema (,5). Lo ideal es colocar una anestesia local bajo un parche oclusivo 30 minutos previo al procedimiento.
El EMLA (eutectic mixture of local anestesia) en crema, una preparación de lidocaína al 2.5% y prilocaína al 2.5% fue utilizada con éxito en niños para disminuir el dolor provocado durante el curetaje de las lesiones por MCV. A pesar de ello se ver algunas reacciones locales en el sitio de aplicación como palidez, eritema y edema. Estas reacciones no requieren tratamiento. Se reportó un caso de toxicidad del sistema nervioso central por el uso de EMLA en crema. Los liposomas de lidocaína al 4% y 5% pueden ser de utilidad por su más rápida absorción y mayor duración de acción. ,
Una solución de nitrato de plata acuoso al 40% y pasta de nitrato de plata han demostrado sus propiedades antiinfecciosas, incluidos efectos antivirales. La mayoría de los pacientes tratados curaron las lesiones sin cicatriz. A pesar de ello produce irritación que tarda en desaparecer.
El hidróxido de potasio (un álcali potente que desnaturaliza proteínas y lípidos) ha demostrado resultados satisfactorios en la mayoría de los pacientes de un estudio. El 8% demostraron molestias severas que limitaron su uso (inflamación, ulceración superficial, impetiginización).
Las topicaciones con tretinoína y podofilitoxina son usados como inmunomoduladores y agentes citotóxicos respectivamente con actividad antiviral para tratar lesiones cutáneas de MCV. A pesar de que algunos reportes indican que son efectivos, ambos causan irritación de la epidermis con disrupción de la membrana colágeno lipídica alrededor del molusco explicando su efectividad.
La terapéutica inmune con la administración subcutánea de INF ha sido exitosa en casos anecdóticos en pacientes inmunosuprimidos.
La combinación de CO2 láser y gel tópico de INF B ha sido también usado.
La cimetidina (antagonista de receptores H2) presenta algunos efectos que potenciarías la inmunidad celular, fue utilizada principalmente en niños con MCV. Aunque los

efectos adversos cuestionan su uso.
Picibanil (OK-432) es un polvo liofilizado de penicilina sobre un sustrato de streptococo pyogenes A3. Es una vieja inmunoterapia que fue exitosa para MCV hace unos años atrás.
Una nueva inmunoterapia, el IMIQUIMOD al 1% o al 5% tres veces al día por cinco días consecutivos ha demostrado una alta incidencia de desaparición de las lesiones y fue significativamente más eficiente que el placebo en lesiones cutáneas por MCV. La crema al 5 % produjo en algunos niños lesiones eczematosas y prurito lo que pudo haber contribuido a la diseminación del virus.
El imiquimod tópico fue particularmente útil en pacientes HIV con enfermedad avanzada, con bajo recuento de CD4 en lesiones extensas y verrugosas.
El imiquimod pertenece a la familia de las imidazoquinolonas con potentes actividades antivirales y antitumorales potenciando la respuesta TH1 ligada a la inmunidad celular. El efecto combinado del estímulo de la respuesta TH1 con sus citoquinas y el estímulo para la adecuada presentación de antígenos lo convierten en una terapéutica útil en pacientes con predominio de respuesta TH2 (pacientes con dermatitis atópica y HIV).
Una nueva clase de droga está en desarrollo para el tratamiento del MCV, son los Depsipeptidos; potentes moléculas inmunomoduladoras con actividad antiviral y antitumoral. Un depsipéptido cíclico, la Sansalvamida A (producto de un hongo marino) ha demostrado ser un potente inhibidor de la topoisomerasa 1 requerida MCV para su replicación viral.
Un análogo nucleotídico, el cidofovir (deoxicitidina monofosfato), presenta un amplio rango de actividad contra virus ADN, incluyendo Poxvirus. En oposición a los análogos nucleotídicos acíclicos (aciclovir, ganciclovir, etc) que requieren una quinasa específica viral para la fosforilación de sus componentes activos, el cidofovir no requiere fosforilación, siendo entonces más efectivo en aquellos virus que fallan en la fosforilación del nucleósido a nucleótido (poxvirus, poliomavirus, papillomavirus, adenovirus). Pueden ser usados en forma endovenosa para el tratamiento del citomegalovirus. En aquellos pacientes que presentaban infección coexistente CMV y MCV y se utilizó cidofovir endovenoso se observó la desaparición de las lesiones cutáneas por MCV. También se formuló la preparación tópica para las lesiones por MCV, pero por ser tan cara no hay planes de comercialización.
Una combinación de diferentes terapias fue utilizada con el fin de aumentar la tasa de respuesta (destructiva, citotóxica, antivirales, inmunomoduladores) principalmente en pacientes con desregulación de la respuesta inmunológica.

Conclusión

El molusco contagioso es un virus ampliamente distribuido en el mundo causante de una infección casi exclusivamente localizada en la piel. A pesar de ser un virus que no desarrolla latencia, presenta varios mecanismos de defensa para evadir y revertir la respuesta inmunológica del hospedero, dificultando su erradicación.
Con respecto al tratamiento, concluimos aceptando que a pesar de tratarse de una infección benigna y autolimitada, la extirpación de las lesiones a través del curetaje, es el mejor método para evitar la diseminación y prevenir las complicaciones, las cuales alteran la calidad de vida del paciente. En ocasiones debemos utilizar otros métodos, ya sea por la localización de las lesiones o por la negativa de los padres al

procedimiento.
No es infrecuente de observar la estigmatización y discriminación que sufren los niños afectados, por lo que debe realizarse un tratamiento rápido y efectivo para solucionar el problema.

Bibliografía

Carvajal G; Oubiña J; Virología médica. Editorial El Ateneo. Segunda Edición , 1996 Cap. 18: Familia Poxviridae, Pág 319-325
Smith J. K.; Skelton H., Molluscum Contagiosum. Recent Advances in Pathogenic Mechanisms, and new Therapies. Am. J. Clin Dermatol, 2002; 3(8): 535-545.
Rich J. D., Dickinson BP, Flaxman AB, et al. Local Spread of molluscum contagiosum by electrolysis. Clin Infect Dis 1999; 28: 1171
Smith K. J, Skelton HG; Yeager J, et al, Molluscum contagiosum: an unusual complication of tattooing (letter) BMJ 1982; 285: 607.
Schoenlaub P, Platin P.Warts and molluscum contagiosum; practical point of view. Pediatr Dermatol, 2000, 17(5): 420
Halsted ME, Bernhardt DT. Common infectios in the young athlete. Pediatr Ann 2002. Jan 31(1): 42-8.
Smith K. J, Skelton HG. Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic, and inmunohistochemical spectrum. Int J Dermatol 1999; 38: 664-72.
Thompson CH, De-Zwart-Steffe Rt, Donovan B. Clinical and molecular aspects of molluscum contagiosum infection in HIV positive patients. Int J STD AIDS 1992; 3: 101-6.
Senkewich TG, Bugert JJ, Sissler J, et al. Genome sequence of a human tumorigenic poxvirus: prediction of specific host response-evasion genes. Science 1996; 273: 813-6.
Born TL, Morrison LA, Esteban DJ, et al. A poxvirus protein that binds to and inactivates IL-18, and inhibits NK cell responses. J Immunol 2000; 164: 3246-54
Montaya M, Del Val M. Intracellular rate-limiting steps in MHC class I antigen procesing. J inmunol 1999; 163: 1914-22
Fadeel B, Orrenius S, Zhivotovsky B. The most unkindest cut of all: on the multiple roles of mammalian caspases. Leukemia 2000; 14: 1514-25
Artieda Lanas M, Miranda Alcoz S, Martín -Almendros S, Parra Oses A, Alvarez Martín A, Sobrado Rojo R. Managment of viral dermatologic lesions primary care. Aten Primaria 200, feb 15; 27(2): 108-110
Ronnerfalt L, Fransson J, Wahlgren CF. EMLA cream provides rapid pain relief for the curettage of molluscum contagiosum in children with atopic dermatitis without causing serious application site reactions. Pediatr Dermatol 1998; 15: 309-12
Razhev S V, Stepanenko SM, Geraskin A V, et al. Experience in the use of EMLA in analgesia of children operated on in one day surgical hospital. Anesteziol Reanimato 1999; 4: 52-3
Bucalo B D, Mirikitani EJ, Moy RL. Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time. Dermatol Surg 1998; 24: 537-41
Niizeki K, Hashimoto K.Treatment of molluscum contagiosum with silver nitrate paste. Pediatr Dermatol 1999 May-Jun; 16(5):395-7.

Romiti R, Ribeiro AP, Grinblat BM, Rivitti EA, Romiti N. Pediatr Dermatol, 1999, 16(3): 228-31
Hourihane J, Hodges E, Smith J, Keefe M, Jones a, Connett G. Interferon alpha treatment of molluscum contagiosum in immunodeficiency. Arch Dis Child 1999; 80(1): 77-9
Yashar SS, Shamiri B. Oral cimetidine treatment of molluscum contagiosum. Pediatr Dermatol, 1999; 16(5): 414-5.
Syed TA, Goswami J, Ahmadpour OA, Ahmad SA. Tratment of molluscum contagiosum in males with an analog of imiquimod 1% in cream; a placebo-controlled, double blind study.. J Dermatol, 1998, 25(5): 309-13.
Hwang Y, Rowley D, Rhodes D, Gertsch J, Fenical W, and Bushman F. Mechanism of Inhibition of a Poxvirus Topoisomerase by theMarine Natural Product Sansalvamide A. Molecular Pharmacology, 1999, 55: 1049-1053
Davies EG, Thrasher A, Lacey K, Harper J. P. Topical cidofovir for sever molluscum contagiosum Lancet 1999 Jun 12; 353(9169): 2042