

Was hilft gegen Warzen bei Kindern?

Mit einer Prävalenz von 20 Prozent bei Zwölfjährigen gehören Warzen zu den häufigsten Hautinfektionen im Kindesalter (1). Trotz dieser Tatsache bleibt ihre Behandlung eine Herausforderung. Die Therapiemöglichkeiten sind unzählig, ihre Nebenwirkungen vielfältig und die Erfolgschancen sehr variabel. Bei jeder Therapieentscheidung ist zu beachten, dass die Spontanremission der Warzen bei Kindern im Verlauf von zwei Jahren bei etwa 65 Prozent liegt (2). Folglich kommt es darauf an, die klinische Situation genau zu analysieren sowie das Pro und Kontra einer Behandlung abzuwägen.

Von Caroline Lang und Stéphanie Christen-Zaech

40 Prozent der viralen Warzen verschwinden innerhalb von zwei Monaten spontan.

Klinik und Pathogenese viraler Warzen

Warzen sind infektiöse, in der Regel benigne Epithelhyperplasien an Haut- und Schleimhäuten. Sie treten einzeln oder in Gruppen, als erhabene oder flache, scharf umschriebene, epidermale Papeln mit aufgerauter Oberfläche auf. Die Hautlinienzeichnung ist auf der Oberfläche der Warze nicht mehr erkennbar, und in ihrem Zentrum sind häufig ein kleines Punctum zu sehen, das thrombosierte Kapillaren entspricht. Das klinische Bild kann jedoch je nach Lokalisation erheblich variieren (3).

Warzen sind auf eine Infektion mit zumeist einem der mehr als 100 verschiedenen humanen Papillomaviren (HPV) zurückzuführen. Viele HPV-Typen sind nicht erkrankungsspezifisch und können verschiedene Papillomerkrankungen auslösen. Daher hat die Typisierung des Erregers, insbesondere im Kindesalter, keinen Einfluss auf die Diagnose oder Therapie. Die Diagnose kutaner Warzen wird in der Regel klinisch gestellt.

Die Infektion erfolgt per Kontaktinfektion beziehungsweise Schmierinfektion oder indirekten Kontakt, wobei eine geschädigte epitheliale Barriere Voraussetzung für das Eindringen des Virus ist. Die Inkubationszeit beträgt mehrere Wochen bis Monate und ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So begünstigen eine beeinträchtigte Immunkompetenz ebenso wie eine Akrozyanose, Hyperhidrose, Ekzeme oder bereits bestehende Hautinfektionen (zum Beispiel eine Tinea) die Entstehung von Warzen (4).

Bei der sogenannten permissiven Infektion benötigen die Viren für ihren Vermehrungszyklus die Keratinozyten als Wirt. Vorerst wird in den Basalzellen virale DNA repliziert. Im Lauf der Migration der Keratinozyten zu höheren Epidermisschichten findet die Expression der viralen Gene E6/E7 statt. Diese verhindern,

dass infizierte Keratinozyten die terminale Differenzierung erreichen. Dies führt zur Proliferation der Keratinozyten und Blutgefässe und somit zur Warzenbildung. Durch die Synthese von zwei HPV-Kapsidproteinen kann virale DNA dann in reife Virionen verpackt und anschliessend durch die natürliche Abschilferung der Epidermis freigesetzt werden (5).

Das Immunsystem ist nicht in der Lage, HPV effizient zu eliminieren, weil virale Proteine nur schwach in den Basalzellen der Epidermis exprimiert werden. Sie bleiben daher vom Immunsystem in der Regel unerkannt. Erhöhte Proteinexpression findet ausschliesslich während der Migration der Keratinozyten zu höheren Epithelschichten statt, zu denen das Immunsystem nur limitierten Zugang hat. Zudem mindert die Freilassung von Viruspartikeln ohne Zelllyse ebenfalls eine Aktivierung des Immunsystems.

Spontanremission ist häufig

Im Allgemeinen verschwinden virale Warzen in mehr als 40 Prozent der Fälle innerhalb von zwei Monaten spontan. Nach sechs Monaten haben sich bei 53 Prozent der Patienten die Warzen zurückgebildet und nach zwei Jahren bei 65 Prozent. Weder das Alter des Patienten noch die Grösse oder Anzahl der Warzen scheinen diese Spontanregression zu beeinflussen (2). Gewöhnlich heilen Warzen narbenlos ab und hinterlassen eine weitgehende Immunität, welche dazu führt, dass immunkompetente Erwachsene meist vor weiteren Infekten geschützt sind.

Virale Warzenarten

Gewöhnliche Warzen (Verrucae vulgares) sind die häufigste Warzenform und in aller Regel lästig, aber harmlos. Diese werden vor allem durch die HPV-Typen 2, 4 und 29 sowie bei Immunsupprimierten zusätzlich



Abbildung 1: Aggregierte Verrucae vulgares am Nagelfalz

durch die HPV-Typen 75, 76 und 77 verursacht. Sie treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen, aber seltener bei Erwachsenen auf. Die Akren gelten als besonders anfällig für die Virusinokulation. An Fingern und Handrücken findet sich die klassische kalottenförmige Warzenform mit aufgerauter, zerklüfteter Oberfläche. Paronychial sind sie häufig in aggregierter Form am Nagelfalz zu finden (Abbildung 1). Das Einwachsen unter die Nagelplatte kann Schmerzen verursachen. An den Volarflächen der Finger und Hände zeigen die Warzen infolge mechanischer Abreibung oft ein mosaikartiges Bild. In den Finger- und Zwischenzehnräumen wachsen die Warzen mehr papillomatös. Im Gesicht beobachtet man filiforme Warzen oft mit langem Stiel (Pinselwarzen) (Abbildung 2).

Plantarwarzen (Verrucae plantares) können als Spezialform der gewöhnlichen Warzen aufgefasst werden, sind aber typischerweise durch den HPV-Typ 1 verursacht. Sie werden häufig in Schwimmbädern oder Duschen akquiriert. Infolge mechanischer Belastung können mosaikartige Warzenbeete, sogenannte Mosaikwarzen, entstehen, oder aber die reaktive Hyperkeratose beginnt, in die Fusssohle hineinzuwachsen, was zur Dornwarze führt.

Plane Warzen (Verrucae planae), verursacht durch die HPV-Typen 3, 10 und 28, treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf, nicht selten in grosser Aussaat an Händen und Finger sowie an Unterarmen und im Gesicht. Klinisch zeigen sich flache epidermale Papeln von 1 bis 4 mm Durchmesser, deren Oberfläche stumpf und gepunzt erscheint (Abbildung 3 und 4).

Feigwarzen (Condylomata acuminata) gelten als die klassischen Genitalwarzen und sind vor allem durch die HPV-Typen 6 und 11 verursacht. Klinisch imponieren sie zuerst als weissliche bis rosafarbene Papeln, die zu blumenkohlartigen Gebilden führen können. Bei Erwachsenen gelten diese als eine der häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Bei Kindern, die Condylomata acuminata aufweisen, muss prinzipiell die Möglichkeit einer Infektion infolge sexuellen Missbrauchs in Betracht gezogen werden. Es sind jedoch auch andere Infektionswege zu erwägen, zumal wenn sich selbst nach eingehender Befragung und Untersuchung des Kindes keinerlei Hinweise auf sexuellen Missbrauch ergeben. Andere Übertragungswege können eine perinatale Transmission bei HPV-infizierten Müttern sein. Eine horizontale Transmission durch Autoinokulation von nicht genitalen Warzen oder eine Heteroinokulation von genitalen oder nicht genitalen Warzen bei engem Kontakt zwischen Kind und Pflegeperson, zum Beispiel beim Baden, der Intimpflege oder Benützen eines gemeinsamen Badetuches und so weiter, müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Tabelle:

Therapieoptionen bei viralen Warzen

Behandlung	Vorteile	Nachteile	Anwendung
Kombinationspräparate mit Salizylsäure	preiswert schmerzfrei	lange Behandlungsdauer	Applikation: 1- bis 2-mal täglich während 6 bis 8 Wochen
Vitamin-A-Säure (Tretinoin 0,025–0,05%, Creme)	schmerzfrei	lange Behandlungsdauer lokale Hautirritation	Applikation: 2-mal täglich während 6 bis 8 Wochen bei planen Warzen
5-Fluorouracil	schmerzfrei	lokale Hautirritation bei grossflächiger Applikationen: Risiko einer systemischen Toxizität	Applikation: 2- bis 3-mal täglich über mehrere Wochen bei planen Warzen
Podophyllin/ Podophyllotoxin	schmerzfrei	stark ätzend und lokal irritierend bei grossflächiger Applikation: Risiko einer systemischen Toxizität	Applikation: 2-mal täglich für 3 Tage, 4 Tage Pause, dann Zyklus wiederholen; bei Genitalwarzen
Kryotherapie	sehr effizient und preiswert	schmerzhaft	Applikation: 3-mal 10 bis 20 Sekunden in kurzen Intervallen alle 2 bis 4 Wochen
Farbstofflaser	effizient	schmerzhaft und teuer	
Imiquimod 5%, Creme	schmerzfrei	lokale Hautirritation teuer	3-mal pro Woche über 4 Wochen bei Genitalwarzen 1-mal täglich, 5-mal pro Woche bei Verrucae vulgares, plantares und planae
Cimetidin	schmerzfrei gut verträglich		30 bis 40 mg/kg pro Tag aufgeteilt in 3 oder 4 Tagesdosen bei multiplen und/oder hartnäckigen Warzen
Zinksulfat	schmerzfrei gut verträglich		10 mg/kg pro Tag über 1 bis 2 Monate bei multiplen und/oder hartnäckigen Warzen
Diphenylcyclopropenon und Quadratsäureester	schmerzfrei	lange Behandlungsdauer Risiko: generalisiertes allergisches Kontaktekzem	Applikation: 1-mal täglich bei multiplen und/oder hartnäckigen Warzen

Grundsätzliches zur Therapie bei viralen Warzen

Trotz ihres grundsätzlich gutartigen Charakters können Warzen insbesondere durch weitere Ausbreitung auf der Haut kosmetisch erheblich stören, manchmal an bestimmten Stellen starke Schmerzen verursachen, jahrelang bestehen bleiben und sich extrem selten auch maligne entwickeln. Zurzeit existiert noch keine spezifische antivirale Therapie gegen HPV-Infektionen, und keine der zahlreichen physikalischen, chemischen, medikamentösen, chirurgischen und alternativen Behandlungsmethoden garantiert die Heilung aller Patienten. Da die Spontanremissionrate hoch ist, sollte ein zu aggressives Therapievorgehen auf jeden Fall vermieden werden. Sowohl der HPV-Typ, die Art, Lokalisation, Ausdehnung und Evolutionsdauer der Warze als auch das Alter und der Immunstatus des Patienten beeinflussen die spontane Heilung und müssen bei der Behandlungswahl (Tabelle) in Betracht gezogen werden (4). Bei Kindern sollte man möglichst eine Therapie auswählen, die so wenig invasiv wie möglich ist, möglichst wenig Schmerz bereitet und ohne Allgemeinanästhesie durchführbar ist. Je einfacher und schneller anwendbar die Behandlung ist,

umso grösser wird auch die Compliance sein. Um die Erfolgchancen der verschiedenen Warzenbehandlungsmethoden zu erhöhen, sollte zunächst der hyperkeratotische Wall der Warze abgetragen und wenn nötig das umgebende Gewebe mit Vaseline geschützt werden.

Gewebedestruktion durch chemische Stoffe: Keratolytika und Zytostatika

Salizylsäure ist die am häufigsten eingesetzte keratolytische Substanz. Durch die Zerstörung der interzellulären Kohäsion in Stratum corneum führt sie zur Keratinolyse. Zusätzlich wird durch eine leichte Irritation wahrscheinlich eine Immunantwort ausgelöst. Um eine systemische Toxizität zu vermeiden, sollten bei Kindern nur Substanzen verwendet werden, die eine geringere als 40-prozentige Konzentration aufweisen. Es werden viele verschiedene Kombinationspräparate mit Salizylsäure angeboten. Dazu gehören zum Beispiel Lösungen einer Mischung aus Salizyl- und Milchsäure (Duofilm®, Clabin Plus®, Warz-ab Extor®), die Kombination aus Salizylsäure und 5-Fluorouracil (Verrumal®), eine Mischung aus Salizylsäure, Dimethylsulfoxid und Tretinoin (Verra-med®) und ein Gemisch aus Essig-, Milch-, Salizylsäure, Pyroxilin und Ethylacetat (Waruzol®). Die Lösungen sollten während sechs bis acht Wochen ein- bis zweimal täglich aufgetragen werden. Dabei ist darauf zu achten, dass der sich bildende Lackfilm jeweils vor jeder neuen Applikation wieder entfernt wird. Ein Okklusivverband, zum Beispiel über Nacht, erhöht die Wirksamkeit der aufgetragenen Lösungen.

Vitamin-A-Säure wirkt über Retinoidrezeptoren und führt zu einer Normalisierung der epidermalen Proliferation und Ausdifferenzierung bei hyperkeratotischen Störungen. Tretinoin 0,025–0,05%-Creme wird zur Behandlung der planen Warzen empfohlen. Die Creme sollte während sechs bis acht Wochen zweimal täglich mit einem Wattestäbchen auf die Warzen aufgetragen werden.

5-Fluorouracil stört durch die strukturelle Ähnlichkeit mit Thymin (5-Methyluracil) die DNA- und RNA-Synthese. Dies führt bei lokaler Applikation auf HPV-befallener Haut zur Wachstumsstörung der virusbefallenen Zellen und der Viren. Die Anwendung muss über mehrere Wochen zwei- bis dreimal täglich erfolgen. Da es sich bei 5-Fluorouracil um ein Zytostatikum handelt, ist eine grossflächige Anwendung bei Kindern unbedingt zu vermeiden. 5-Fluorouracil ist eine Therapiealternative bei planen Warzen.

Podophyllin/Podophyllotoxin hemmt nicht nur als Spindelgift die Mitose in der Metaphase, sondern auch die DNA-Synthese durch das Herabsetzen des intrazellulären Nukleosidtransportes. Bei Genitalwarzen ist es eine Therapiealternative zu Imiquimod (siehe unten). Ein Behandlungszyklus besteht aus der zweimal täglichen Anwendung für drei Tage, danach folgt eine viertägigen Behandlungspause. Die maximale Behandlungsfläche beträgt 1,5 cm². Diese Behandlung ist jedoch stark ätzend und lokal irritierend.

Gewebedestruktion durch physikalische Mittel

Die **Kryotherapie** mit flüssigem Stickstoff (Siedepunkt -196 °C) ist eine sehr effiziente und preiswerte Therapie gegen palmoplantare Warzen. Sie ist jedoch schmerzhaft. Bei Plantarwarzen ist eine oberflächliche Warzenabtragung vor der Kryotherapie empfehlenswert. Die Applikationsdauer mit Kryospray oder Wattestäbchen beträgt 10 bis 20 Sekunden und kann in kurzen Intervallen dreimal wiederholt werden. Durch die Kälteapplikation wird eine Nekrose der Warze herbeigeführt. Diese Behandlung sollte alle zwei bis vier Wochen bis zum Verschwinden der Warze wiederholt werden (2). Bei periungualen Warzen gilt es zu bedenken, dass irreversible Schädigungen der Nagelmatrix entstehen können. Andere Substanzen, die zur Vereisung von Warzen verwendet werden, sind Dimethylether und Propan (Scholl Freeze Warzenentferner®) und Chlordifluormethan. Diese Produkte erreichen jedoch nur Temperaturen zwischen -40 und -80 °C und sind daher weniger effizient.

Um die Schmerzen, die mit der Kryotherapie einhergehen, zu lindern, kann man eine 5-prozentige Emulsion aus je 2,5 Prozent Lidocain und Prilocain (EMLA® [eutectic mixture of local anesthetics]) eine Stunde vor der Behandlung mit einem Okklusivverband auf die zu behandelnden Hautareale aufgetragen. Dies führt zu einer kurz dauernden Oberflächenanästhesie der Haut. Bei einer Überdosierung besteht das Risiko eines Methämoglobinspiegelanstiegs. Um dies zu vermeiden, muss die altersabhängige maximale Dosis eingehalten werden. In Spitälern und Arztpraxen kann auch MEOPA® (mélange équimolaire oxygène 50%/protoxyde d'azote 50%), das aus je 50 Prozent Sauerstoff und Lachgas besteht, zur Angstlösung und Schmerzhemmung angewendet werden. Die inhalatorische Anwendung ist zuverlässig und sehr gut steuerbar, sowohl der Wirkeintritt als auch die Elimination werden innert 3 Minuten erreicht. Die Patienten bleiben dabei gut ansprechbar. Es treten weder eine Anästhesiewirkung noch ein Bewusstseinsverlust auf. Auch die Verträglichkeit ist sehr gut. Treten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder Amnesie auf, sind diese rasch reversibel. Diese Behandlung darf jedoch nur bei Kindern über vier Jahre angewendet werden.

Der **gepulste Farbstofflaser**, bei welchem Licht von 585 nm emittiert wird, führt im dermalen Gewebe zur Koagulation von Blutgefässen und damit zur Ischämie der Warze. Das gewebeschonende Verfahren kann schmerzhaft sein, hat jedoch sonst kaum Nebenwirkungen. Diese Methode wirkt so gut wie die Kryotherapie, ist aber teurer. Daher ist sie nur bei refraktären Warzen in Betracht zu ziehen.

Warzenbehandlung durch Immunmodulation

Imiquimod ist ein topischer Immunmodulator und als Aldara® 5% Creme erhältlich. Das Immunsystem wird auf mehreren Ebenen stimuliert: Imiquimod bindet an die auf Immunzellen (Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) lokalisierten Toll-like-Rezeptoren Typ 7. Dadurch wird die Freisetzung von pro-inflammatori-

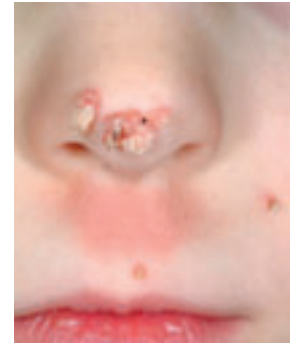


Abbildung 2: Papillomatöse Verrucae vulgares auf der Nasenspitze

Bei periungualen Warzen ist zu bedenken, dass durch eine Vereisung irreversible Schädigungen der Nagelmatrix entstehen können.



Abbildung 3: Multiple plane Warzen auf Handrücken und Fingern

Eine zu aggressive Therapie ist auf jeden Fall zu vermeiden.

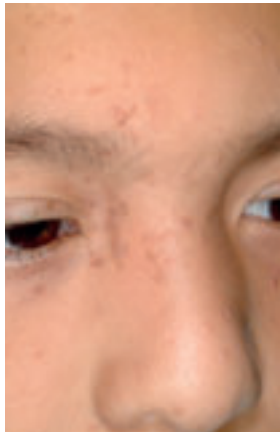


Abbildung 4: Multiple plane Warzen im Gesicht

Nicht alle Warzen müssen behandelt werden. Als Indikationen gelten Schmerzen, Funktionseinschränkung, starke kosmetische Beeinträchtigung und Angst vor einer Infektionsausbreitung.

schen Zytokinen induziert (Interferon- α , Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1). Durch die folgende Aktivierung von Entzündungszellen kommt es zur Hemmung der viralen Proteinsynthese und zur Zytolyse. Imiquimod ist für die Behandlung von genitalen und perianalen Warzen ab 12 Jahren zugelassen. Die lokale Behandlung sollte 1-mal täglich, 3-mal pro Woche, über 4 Wochen (12 Behandlungen) erfolgen. Studien haben gezeigt, dass eine Off-label-Verwendung mit der Applikation 1-mal täglich, 5-mal pro Woche, bei Verrucae vulgares, plantares und planae zu guten Resultaten geführt hat (6).

Cimetidin ist ein Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonist und hemmt als solcher die Magensäuresekretion. Wird Cimetidin jedoch in hohen Dosen verabreicht, hat es immunmodulatorische Wirkungen auf die T-Lymphozyten. Bei Kindern mit therapieresistenten Warzen ist die Einnahme von Cimetidin in einer Dosierung von 30 bis 40 mg/kg pro Tag, aufgeteilt in 3 oder 4 Tagesdosen, eine gute Behandlungsalternative. Zudem ist sie gut verträglich und weist wenige bis keine Nebenwirkungen auf (7).

Zinksulfat moduliert DNA- und RNA-assoziierte Enzyme und ist an vielen immunologischen Vorgängen beteiligt. Eine Studie konnte zeigen, dass bei sehr hartnäckigen, durch HPV induzierten Warzen die Einnahme von Zinksulfat in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (maximal 600 mg pro Tag) über 1 bis 2 Monate oft zu einer vollständigen Abheilung ohne starke Nebenwirkungen führt (8).

Diphenylcyclopropanon (DCPC) und *Quadratsäureester* (squaric acid dibutylester) sind Stoffe, die obligat eine Kontaktsensibilisierung auslösen, in der Umwelt aber nicht präsent sind. 3 Wochen nach der Sensibilisierung (mit 0,1%iger Lösung) wird die Lösung täglich in der tiefsten reaktionsauslösenden Konzentration aufgetragen. Eine spezifische Reaktion gegen das Virus könnte dadurch zustande kommen. Die Heilungsrate wird mit über 85 Prozent auch für ältere Warzen angegeben (9). Quadratsäureester ist in Studien an Kindern erfolgreich eingesetzt worden (10). Als Nachteil aufzuführen ist die sehr lange Behandlungsdauer, oft über Monate, sowie das Risiko einer Generalisierung des ausgelösten allergischen Kontaktekzems.

Therapieoptionen, die man bei Kindern meiden sollte

Bei der chirurgischen Exzision und dem Abtragen mit dem CO₂-Laser, der Kürette oder der Elektrokoagulation besteht eine grosse Gefahr eines Lokalrezidivs, das unter Bildung von Narbengewebe erfolgt und besonders therapierefraktär ist. Folglich wird von diesen

Therapien beim Kind abgeraten. Sowohl die fotodynamische Therapie als auch Injektionstherapien mit Candidaantigen, Bleomycin oder Interferon verursachen erhebliche Schmerzen und werden demzufolge bei Kindern auch nicht empfohlen.

Schlussfolgerungen

Nicht alle Warzen müssen behandelt werden. Als Indikationen zur Behandlung gelten Schmerzen, Funktionseinschränkung, starke kosmetische Beeinträchtigung und Angst vor einer Infektionsausbreitung. Vor Beginn einer Warzentherapie sollten mit den Eltern und dem Kind die Behandlungsalternativen, ihre möglichen Nebenwirkungen, Nutzen und Risiken besprochen werden. Das Ziel der Behandlung ist eine narben- und rezidivfreie Abheilung der Warze, ohne dabei das Kind zu traumatisieren. Gewisse Behandlungsmethoden, welche bei Erwachsenen angewendet werden, sind bei Kindern weder durchführbar noch angebracht. Dem Pädiater und Allgemeinpraktiker steht eine breite Palette an Warzentherapeutika zur Verfügung. Um den Patienten optimal beraten zu können, ist es wichtig, auch jene Therapieverfahren gut zu kennen, die wegen erforderlicher spezieller Kenntnisse oder Infrastrukturen dem Dermatologen vorbehalten sind.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stéphanie Christen-Zaeck, MER, MSCl
Chef de clinique, Dermatologie Pédiatrique
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Avenue de Beaumont 29, 1011 Lausanne
E-Mail: stephanie.christen@chuv.ch

Literatur:

1. Larsson PA, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12–16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 415–423.
2. Combemale P, Delolme H, Dupin M. [Treatment of warts]. *Ann Dermatol Venerol* 1998; 125: 443–462.
3. Streit L, Braathen LR. Humanes Papilloma-Virus und das klinische Spektrum von Warzen. *Schweiz Med Forum* 2001.
4. Brandt O. Verätzen, vereisen, auskratzen. *AP Paediatr* 2008; 3.
5. Lehoux M, D'Abramo CM, Archambault J. Molecular mechanisms of human papilloma-virus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics* 2009; 12: 268–280.
6. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 263–266.
7. Orlow SJ, Paller A. Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 794–796.
8. Yaghoobi R, Sadighha A, Baktash D. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 706–708.
9. Buckley DA, Keane FM, Munn SE, Fuller LC, Higgins EM, Du Vivier AW. Recalcitrant viral warts treated by diphencyprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 292–296.
10. Silverberg NB, Lim JK, Paller AS, Mancini AJ. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 803–808.