

Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH

M.A. Marín Gabriel, M. Fernández Ibieta, M^ªI. González Tomé, J. Saavedra Lozano, V. Barajas Sánchez, P. Rojo Conejo y J.T. Ramos Amador

Servicio de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección viral congénita, y es más prevalente en la población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de CMV congénito en hijos de madres infectadas por el VIH de nuestro hospital, la posible influencia del tratamiento materno, la asociación entre la transmisión vertical del VIH y la infección congénita por CMV, así como la evolución de éstos.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes prospectivo desde 1987 a 2003, de todos los hijos de madre seropositiva en quienes se realizó cultivo de CMV en orina en el período neonatal. Se ha definido CMV congénito a la positividad del CMV en orina obtenida antes de la tercera semana de vida.

Resultados

De los 257 pacientes incluidos en el estudio se aisló CMV en orina en 12 (4,6%). Antes de 1997 la prevalencia fue del 9,2% frente al 1,34% en el período posterior ($p < 0,01$). En los hijos de madres no tratadas con zidovudina la prevalencia fue del 6,3% frente al 3,1% de las que lo recibieron ($p > 0,05$). Presentaron transmisión vertical del VIH 23 niños, seis de ellos (26%) presentaron CMV congénito frente al 2,5% de aquellos en los que no hubo transmisión vertical del VIH ($p < 0,01$). La evolución de todos los casos de CMV congénito fue favorable.

Conclusión

La prevalencia del CMV congénito en hijos de madres VIH parece su mayor que en la población general. La prevalencia es mayor en el primer período del estudio y en los que presentaban transmisión vertical del VIH. En todos los casos de infección congénita por CMV la evolución fue favorable.

Palabras clave:

Citomegalovirus. VIH. TARGA. Ganciclovir. Zidovudina.

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE INFANTS OF HIV-INFECTED MOTHERS

Background

Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital viral infection, mainly in the infants of HIV-infected women. The aim of this study was to evaluate the prevalence of congenital CMV infection in infants born to HIV-infected women in our hospital, the possible influence of maternal antiretroviral therapy, the relationship between vertical HIV transmission and congenital CMV infection, and the clinical outcome of these infants.

Patients and methods

Between 1987 and 2003, we performed a prospective, cohort study of all the infants born to HIV-infected mothers, in whom CMV was cultured in urine in the neonatal period. Congenital CMV infection was defined as a CMV positive urine culture obtained in the first 3 weeks of life.

Results

A total of 257 patients were included in the study, with positive CMV urine culture in 12 (4.6%). Before 1997 the prevalence was 9.2% vs 1.34% in the second period ($p < 0.01$). In infants born to HIV-infected women without zidovudine therapy the prevalence was 6.3% compared with 3.1% in the group with zidovudine therapy ($p > 0.05$). Vertical HIV transmission was observed in 23 infants, of which six (26%) had congenital CMV coinfection. Only six infants (2.5%) without HIV-infection had congenital CMV infection ($p < 0.01$). The outcome of congenital CMV infection was good in all infants.

Conclusions

Congenital CMV infection is more frequent in infants born to HIV-infected women. The prevalence was higher in the first study period and in infants with vertical HIV transmission. All infants with congenital CMV infection had a favorable outcome.

Key words:

Cytomegalovirus. HIV. HAART. Ganciclovir. AZT.

Correspondencia: Dra. M.A. Marín Gabriel.
Servicio de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: pedmgma@terra.es

Recibido en marzo de 2004.
Aceptado para su publicación en octubre de 2004.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección viral congénita en la población general, afectando aproximadamente al 0,2-2,2% de los recién nacidos vivos¹⁻³. Si bien suele cursar sin ningún tipo de sintomatología, entre el 10 y el 15% de los casos puede dar lugar a enfermedad clínica en el neonato⁴, incluyendo déficit de audición en el 30-65% de los casos sintomáticos, y constituye así la causa más frecuente de sordera neurosensorial de origen no hereditario^{5,6}. Incluso en aquellos sin enfermedad evidente al nacer puede ser responsable de algún tipo de secuelas a largo plazo⁷.

En diversos estudios realizados se ha observado una mayor prevalencia de CMV en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que en la población general, y resulta más prevalente en función del grupo de riesgo, de la edad y del origen geográfico⁸. Así mismo, en la población pediátrica la prevalencia de infección por CMV adquirida en niños con infección por el VIH oscila entre el 13 y el 84% en función de la edad⁹⁻¹¹. En lo que se refiere a la infección congénita por CMV en estos pacientes, la prevalencia según diversos estudios oscila entre el 2,7 y el 33%¹²⁻¹⁴, si bien la literatura médica existente es muy escasa.

Los objetivos de este estudio han sido determinar la prevalencia de CMV congénito en una cohorte de niños hijos de madres infectadas por el VIH nacidos en el Hospital 12 de Octubre de Madrid en dos períodos de tiempo, establecer la posible influencia de variables asociadas como el tratamiento materno con zidovudina (AZT) y/o tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), y la posible asociación a la transmisión vertical del VIH. También se ha pretendido conocer la evolución de los niños diagnosticados de CMV congénito.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes prospectivo realizado desde el año 1987 hasta el 2003, dividido en dos períodos de tiempo (antes y después de enero de 1997). Se han incluido en el estudio todos los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH que nacieron en el Hospital 12 de Octubre de Madrid en los que se había realizado un cultivo para CMV en las tres primeras semanas de vida y que fueron seguidos en nuestra consulta desde el nacimiento.

Se consideró que los niños presentaban infección por el VIH cuando persistía una serología positiva después de los 18 meses de edad o bien cuando en dos determinaciones separadas existía positividad para el VIH mediante reacción en cadena de la polimerasa ADN-PCR (Roche Diagnostic®).

En todos los sujetos se recogió de forma sistemática CMV en orina, y se definió la existencia de CMV congénito cuando el resultado obtenido mediante *shell vial assay* era positivo en muestras recogidas antes de la tercera semana de vida.

Se consideró que existía coriorretinitis cuando existían alteraciones en el fondo de ojo definitivas establecido por un oftalmólogo experto. A todos los sujetos con CMV congénito se les realizó una analítica consistente en hemograma y perfil hepático con el fin de confirmar las posibles alteraciones analíticas ocasionadas por el VIH, el CMV o sus respectivos tratamientos. Así mismo, en todos los casos de CMV congénito se realizaron pruebas de audición consistentes en potenciales evocados mediante respuestas evocadas del tronco cerebral, y pruebas de imagen del sistema nervioso central (SNC) durante el seguimiento.

Todos los datos se analizaron mediante el programa Epi-Info 6.0. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de Student. Las variables cualitativas se compararon mediante la chi cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher en muestras pequeñas. La asociación de posibles variables implicadas en la transmisión vertical del CMV se realizó mediante análisis univariante. Debido al pequeño tamaño de la muestra (referente a los niños con infección congénita por CMV) no se realizó análisis multivariante.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 257 hijos de madres infectadas por el VIH (el 92,2% del total de hijos de madres infectadas nacidos en nuestro hospital) y se aisló CMV en orina en 12 recién nacidos, obteniendo por lo tanto una prevalencia del 4,6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 2,5-7,8). Los principales datos epidemiológicos de la población objeto del estudio se recogen en la tabla 1.

En el primer período de tiempo se aisló CMV en orina en 10 niños de los 108 incluidos en el estudio (9,2%; IC 95%, 4,7-15,8) frente a los 2 neonatos con cultivo positivo para CMV de 149 estudiados en el segundo período (1,3%; IC 95%, 0,2-4,3) siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

En los hijos de madres infectadas por el VIH que no habían recibido tratamiento con AZT la prevalencia fue del 6,3% frente al 3,1% de aquellos cuyas madres sí habían recibido AZT, obteniendo un riesgo relativo de 2 (IC 95%, 0,5-7,2).

Así mismo, en aquellos recién nacidos cuyas madres no habían recibido TARGA la prevalencia fue del 5,2% frente al 2,1% de aquellos cuyas madres sí lo habían recibido, obteniendo un riesgo relativo de 2,4 (IC 95%, 0,3-18,1).

Presentaron transmisión vertical del VIH según los criterios definidos previamente un total de 23 niños, de los cuales seis presentaron CMV congénito (26%), mientras que en aquellos en los que no hubo infección por el VIH, la prevalencia de CMV congénito fue del 2,5%, obteniendo por lo tanto un riesgo relativo de 9,9 (IC 95%, 3,4-28,3).

Algunos de los principales datos epidemiológicos de los niños con CMV congénito se recogen en la tabla 2. En todos éstos, el parto se realizó por vía vaginal. En la exploración física realizada al nacimiento, siete recién naci-

TABLA 1. Datos epidemiológicos más relevantes de la población objeto del estudio

	Enero de 1987 a diciembre de 1996	Enero de 1997 a diciembre de 2003	
Edad madre	25,9 ± 8,5 años	30,4 ± 8,7 años	p < 0,001
CD4 madre preparto	456,6 ± 538,4 (n = 76)	501,1 ± 263,8 (n = 61)	p = 0,16
Carga viral madre preparto	21.312,9 ± 97.795,9 (n = 56)	12.620 ± 70.501,2 (n = 36)	p = 0,17
Edad gestacional	38,4 ± 4,3 semanas	37,3 ± 4,48 semanas	p < 0,001
Peso del recién nacido	2628,5 ± 1432,6 g	2583 ± 1468,7 g	p = 0,31
Sexo varón	47%	53%	p = 0,26
Madre ADVP	93,5%	68,5%	p < 0,001
Parto vaginal	77,7%	36,9%	p < 0,001
AZT en embarazo	19,2%	71%	p < 0,001
Transmisión vertical del VIH	15%	1,6%	p < 0,001

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; AZT: zidovudina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 2. Datos epidemiológicos más relevantes de los pacientes que presentaron CMV congénito

	CMV+/VIH+	CMV+/VIH-
Sexo (V/M)	4/2	2/4
Carga viral media de las madres	20.123*	38.938*
Linfocitos CD4 media de las madres	455**	503**
Tratamiento de las madres (Sí/No)	1/5	3/3
AZT en el parto (Sí/No)	2/4	3/3
Coinfección con otros virus	VHC 5; VHB 1	VHC 5; VHB 2

*Media realizada sobre 4 madres con hijos que presentaron transmisión vertical del VIH, y sobre dos cuyos hijos no presentaron transmisión vertical del VIH.

**Media realizada sobre 5 madres con hijos que presentaron transmisión vertical del VIH, y sobre tres cuyos hijos no presentaron transmisión vertical del VIH. CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; V: varón; M: mujer; AZT: zidovudina; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B.

dos presentaban organomegalias, dos presentaban microcefalia, y uno de ellos, exantema. En lo que se refiere a las alteraciones analíticas, en 7 pacientes se apreció un aumento de las transaminasas y en cinco se observó anemia. En ningún caso se observó coriorretinitis ni al nacimiento ni a lo largo del período de seguimiento y en tan sólo una ocasión se obtuvo una alteración en los potenciales evocados de forma transitoria.

En tan sólo tres neonatos se encontraron alteraciones en la ecografía cerebral, uno con hemorragia intraventricular grado I bilateral, otro con quistes en los plexos coroideos y hemorragia subependimaria bilateral, y otro con quistes subependimarios. Sólo en una ocasión se realizó una tomografía computarizada (TC), en la cual se observaron microcalcificaciones en el núcleo caudado y en la ínsula en un paciente que presentó convulsiones a los 11 años de edad que presentaba desarrollo psicomotor normal.

Sólo se administró tratamiento específico para el CMV con ganciclovir a un paciente coinfectado por el VIH, recibiendo el tratamiento por vía intravenosa durante 2 meses y por vía oral durante 5 meses más. Los principales efectos adversos fueron una anemia con hemoglobina mínima de 7,4 g/dl y una neutropenia mínima de 560 cél./ μ l que precisó administración de factor estimulante de colonias de granulocitos a los 10 días de vida.

Se realizó seguimiento neurológico a 10 de los pacientes (83%) que presentaron CMV congénito. El motivo de pérdida de los 2 pacientes restantes fue el seguimiento en otro centro en un caso y la no asistencia a revisiones en el otro. La mediana de edad en la última revisión neurológica ha sido de 4 años (límites, 2-10). La evolución en todos los casos fue favorable, y únicamente presentó secuelas de tipo neurológico una de las pacientes coinfectada por el VIH. Sin embargo, en este caso es difícil establecer la posible causa del discreto retraso psicomotor puesto que el entorno familiar y social es desfavorable.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado que la prevalencia de CMV congénito en hijos de madres infectadas por el VIH parece mayor que en la población general; la prevalencia es mayor en el primer período de tiempo del estudio, y es probable que el TARGA haya contribuido a esta observación; se halló una mayor prevalencia de CMV congénito en los niños que presentaban transmisión vertical del VIH y, por último, en todos los casos de CMV congénito la evolución clínica fue favorable.

Durante el segundo período del estudio se apreció una edad media mayor de las madres, lo cual no es sino reflejo de las tendencias epidemiológicas actuales a una gestación más tardía por parte de la población. Así mismo se observó que en el período de enero de 1997 a diciembre de 2003 la edad gestacional de los recién nacidos era menor a la del período previo, lo cual puede deberse a una posible influencia de la medicación antirretroviral ad-

ministrada a la madre que como efecto adverso podía originar un mayor número de partos pretérmino, como ha sugerido algún estudio¹⁵, si bien esto es controvertido. Asimismo en las madres de los niños estudiados se apreció un mayor número de casos de infección por el VIH en relación a la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) como factor de riesgo en el primer período del seguimiento, disminuyendo la frecuencia de éste en la segunda parte del estudio a expensas del aumento de los casos de transmisión mediante vía heterosexual (6,4% frente a 31,2%).

Durante el primer período del estudio se apreció además una mayor tasa de transmisión vertical del VIH, lo cual puede explicarse por varios mecanismos: la no utilización inicialmente de la cesárea como método de elección en el momento del parto y la no administración de antirretrovirales durante el embarazo, parto y período neonatal en los primeros años del estudio.

No obstante, somos conscientes de algunas de las limitaciones del estudio. Así, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño en lo que se refiere al número de casos de CMV congénito, si bien existen en la literatura médica muy pocas comunicaciones de CMV congénito en la población infectada por el VIH, siendo éste uno de los trabajos con mayor número de casos recogidos.

El seguimiento de los pacientes es irregular, recibiendo además distintos protocolos terapéuticos en función del año en el que se estableció el diagnóstico de la infección por el VIH. Es probable que las secuelas estén infravaloradas, y que sea preciso un mayor tiempo de seguimiento de estos sujetos.

Cabe plantearse si estos datos se podrían corresponder con los que se obtendrían en la actualidad, dado que probablemente, y en relación con el tratamiento TARGA, el grado de inmunosupresión materna actual puede ser menor. De hecho, uno atribuiría la menor prevalencia de CMV congénito en el segundo período a cambios en el tratamiento de la infección materna por el VIH. No obstante, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de la infección congénita por CMV entre los hijos de madres con y sin tratamiento TARGA. Tampoco se observaron diferencias ni en el número de linfocitos CD4 ni en la carga viral entre los dos períodos de estudio. No obstante, es posible que esta falta de asociación observada se deba a la carencia de datos de un número importante de madres seguidas en el estudio, pudiendo alterarse el resultado si la muestra fuese más amplia.

La forma habitual de presentación del CMV congénito, cuando origina síntomas, suele ser la afectación del SNC, en forma de calcificaciones intracraneales, microcefalia, hidrocefalia, alteraciones oculares y auditivas, así como petequias, hepatosplenomegalia, ictericia y adenopatías; además, en las personas infectadas por el VIH el espectro clínico puede incluir casos de neumonía intersticial, encefalitis, supresión de médula ósea, etc.¹⁶⁻¹⁸. No podemos comparar con la literatura médica la sintomatología ob-

servada en nuestros pacientes, dado el pequeño tamaño de la muestra, si bien es posible que las secuelas observadas sean menores en la población infectada por el VIH al postularse que, en su mayoría, se deben a reinfecciones maternas y no a primoinfecciones. En nuestro estudio sólo en un caso se observaron discretas secuelas neurológicas.

Diversos autores sostienen que la prevalencia del CMV es mayor en la población pediátrica que son hijos de madres VIH, lo cual se encuentra probablemente relacionado con la reactivación del CMV en asociación con la inmunosupresión producida por el VIH. Así, Kovacs et al¹⁹, en un estudio realizado sobre 600 hijos de madres VIH, encontraron una prevalencia sensiblemente mayor de CMV durante los primeros 4 años de vida en los niños que habían presentado transmisión vertical del VIH, si bien éstos no tuvieron mayor prevalencia de CMV congénito¹⁹.

Así mismo, Doyle et al¹⁴ en un trabajo realizado sobre 206 hijos de madres VIH obtuvieron una prevalencia de CMV congénito del 21 % en aquellos niños que habían presentado transmisión vertical del VIH, frente al 3,8% de los que no lo presentaron, datos muy similares a los obtenidos en nuestro estudio.

También son varios los estudios que concluyen que la infección por CMV produce una mayor progresión de la enfermedad por VIH. Así, Williams et al²⁰ en un estudio realizado sobre 340 niños con transmisión vertical del VIH observaron que aquellos que presentaban coinfección por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*) y/o CMV tenían una menor supervivencia²⁰. Kovacs et al¹⁹, en el estudio mencionado previamente, apreciaron una más rápida evolución a estadio C y a deceso a los 18 meses en aquellos que presentaban coinfección por CMV, así como un menor porcentaje de linfocitos CD4 al mes, 3 meses y 15 meses del seguimiento¹⁹, datos similares a los observados por Doyle et al¹⁴. No obstante, nosotros no hemos analizado esta posible asociación al no tratarse de uno de los objetivos del estudio.

Son diversas las hipótesis que explican esta mayor asociación del CMV en la población infectada por el VIH, así como la más rápida progresión de la enfermedad. Los receptores Fc inducidos en la superficie de los fibroblastos infectados por el CMV favorecen la captación y posterior inclusión del VIH en el interior de las células, lo cual haría a las células infectadas por el CMV más susceptibles a la infección por el VIH²¹. Así mismo, la infección por el CMV favorece la replicación del VIH; además, la afectación de la mucosa gastrointestinal por el CMV puede alterar su permeabilidad, favoreciendo la translocación de diversos patógenos que ocasionen enfermedad en población inmunodeprimida^{8,21}.

Son diversos los tratamientos propuestos para el control de la infección congénita sintomática por CMV, siendo el ganciclovir el más comúnmente utilizado, en ocasiones asociado a foscarnet²². Así, Kimberlin et al⁵, en un estudio aleatorizado, trataron a recién nacidos con infec-

ción sintomática por CMV mediante la administración intravenosa durante 6 semanas de ganciclovir, y al finalizar el tratamiento observaron una mayor ganancia ponderal y un mayor crecimiento del perímetro cefálico durante el tiempo de tratamiento en el grupo que había recibido el antiviral, así como una mejoría en los parámetros de audición evaluados mediante potenciales evocados⁵. Sin embargo, son indudables los posibles efectos adversos inherentes al tratamiento, como las infecciones bacterianas consecuencia del mantenimiento prolongado de una vía intravenosa⁷, la alteración de la función renal, así como el desarrollo de una neutropenia más o menos intensa entre el 34-63% de los pacientes tratados^{16,23}. En nuestro estudio se observó este último efecto adverso en el único paciente de nuestra serie que recibió ganciclovir.

En resumen, aunque ha disminuido la prevalencia de CMV congénito en el segundo período del estudio, consideramos apropiado realizar cultivos en orina para CMV al nacimiento en todos los hijos de madres infectadas por el VIH, dado que la infección puede asociarse a mayor número de secuelas y a una más rápida progresión de la infección por el VIH, y dado que existe tratamiento específico para el CMV sería interesante identificar los casos que se beneficiarían del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138:325-31.
2. Prober CG, Enright AM. Congenital cytomegalovirus infections: Hats off to Alabama. *J Pediatr* 2003;143:4-6.
3. Noyola DE, Mejía-Elizondo AR, Canseco-Lima JM, Allende-Carrera R, Hernández-Salinas A, Ramírez-Zacarias JL. Congenital cytomegalovirus infection in San Luis Potosí, México. *PIDJ* 2003;22:89-90.
4. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerona G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002;186:553-7.
5. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
6. Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection and disease. En: Aronoff SC, editor. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*, vol. 11. Mosby, 1996; p. 135-62.
7. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *PIDJ* 2003;22:504-8.
8. Schooley RT. Cytomegalovirus in the setting of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990;12:S811-S9.
9. Likitnukul S, Bhattarakosol P, Poovorawan Y. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children born to HIV-1 infected women. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003;21:127-30.
10. Zankun D, Zangerle R, Klaus K, Fischer H, Sailer M, McIntosh K. Concurrent ganciclovir and foscarnet treatment for cytomegalovirus encephalitis and retinitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: Case report and review. *PIDJ* 1997;16:807-11.
11. Chandwani S, Kaul A, Bebenroth D, Kim M, John D, Fidelia A, et al. Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *PIDJ* 1996;63:583-9.
12. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Du G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infant born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998;132:285-90.
13. Pillay T, Adhikari M, Mokili J, Moodley D, Connolly C, Doorasamy T, et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections. *PIDJ* 2001;20:404-10.
14. Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *PIDJ* 1996;15:1102-6.
15. European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14:2913-20.
16. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997;175:1080-6.
17. Olivero MT, Nelson RP, Andrews T, Washington K, Good RA. Cytomegalovirus sinus disease in a human immunodeficiency virus-infected child. *PIDJ* 1995;14:629-31.
18. Gaytant M, Rours I, Steegers E, Galama J, Semmekrot B. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: Case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2003;162:248-53.
19. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, Demmler G, Shearer W, La Russa P, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. *NEJM* 1999;341:77-84.
20. Williams AJ, Duong T, McNally LM, Tookey PA, Masters J, Miller R, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. *AIDS* 2001;15:335-9.
21. Frenkel LD, Gaur S, Tsolia M, Scudder R, Howell R, Kesarwala H. Cytomegalovirus infection in children with AIDS. *Rev Infect Dis* 1990;12:S820-6.
22. Rohrer T, Rinaldi D, Bubl R, Engelcke G, Di Gallo A, Rudin C. Combined treatment with zidovudine, lamivudine, nelfinavir and ganciclovir in an infant with human immunodeficiency virus type 1 infection and cytomegalovirus encephalitis: Case report and review of the literature. *PIDJ* 1999;18:382-6.
23. No authors listed. Morbidity and toxic effects associated with ganciclovir or foscarnet therapy in a randomized cytomegalovirus retinitis trial. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trial Group. *Arch Intern Med* 1995;155:64-74.