

ARTÍCULO ORIGINAL

Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos y adolescentes mexicanos infectados con VIH/SIDA.

Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Neurological manifestations in Mexican pediatric and adolescent patients infected with HIV/AIDS. experience in the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez

Fernando Capristo-González¹, Eduardo Barragán-Pérez¹, Noris Pavia-Ruiz², Patricia Villalobos-Acosta², Marisela Hernández-Hernández¹, Alma Huerta-Hurtado¹, Juan Hernández-Aguilar¹, Saúl Garza-Morales¹

¹Departamento de Neurología, ²Clínica para niños con inmunodeficiencia, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. Objetivo: describir las principales manifestaciones neurológicas que presentan los pacientes pediátricos y adolescentes infectados por VIH/SIDA atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo con la revisión de pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por VIH/SIDA, donde se tomaron en cuenta variables demográficas, epidemiológicas, manifestaciones clínicas neurológicas y estudios de laboratorio y gabinete. Además, se valoraron los índices de desarrollo neuromotor.

Resultados. Se revisaron 127 pacientes, 62 masculinos y 65 femeninos, con edad promedio de 7 años y edad promedio del inicio de la enfermedad de 1 año 6 meses. La forma de transmisión de la enfermedad en 72% de los casos fue por vía vertical. Se observó la presencia de manifestaciones neurológicas clínicas, por imagen o electroencefalograma (EEG) en 40 casos (31.5%), de los cuales 25 (62.5%) presentaban datos de encefalopatía manifestada por retardo en los hitos del desarrollo, atrofia cortical y principalmente retardo en el desarrollo del lenguaje. Los estudios de imagen presentaban datos de atrofia cerebral (cortical o central), calcificación de ganglios basales y alteraciones desmielinizantes. Los EEG mostraban enlentecimiento del rit-

Summary

Introduction. Objective: Describe the main neurological manifestations present in pediatric and adolescent patients with HIV/AIDS seen at the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez.

Methods. In a retrospective study, we analyzed patients with a diagnosis of HIV-AIDS seen at the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, where we searched for multiple specific variables such as demographic, epidemiologic, neurological manifestations and laboratory studies. Moreover, we analyzed the neurodevelopment index.

Results. We analyzed 127 patients, 62 males and 65 females with a median age of 7 years who initiated with disease at 1.5 years. The most frequent acquisition disease form in 72% of cases was by vertical transmission. We observed the presence of clinical neurological manifestations, imaging abnormalities, or electroencephalographic changes in 40 patients (31.5%), 25 of these (26.5%) showing encephalopathic problems characterized by progressive loss of motor function, cortical atrophy, and language delay. The imaging abnormalities found comprised cortical atrophy (cortical or central), basal ganglia calcification, and demyelinating disorders. The EEG exhibited diffuse dysfunction in basal activity and low voltage, with epileptic activity, and only 4 patients had partial seizures. More than one half of patients had normal academic achievement.

Solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Barragán Pérez, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Neurología Pediátrica, Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 20-04-2007.

Fecha de aprobación: 12-12-2007.

mo de fondo y actividad epiléptica, y únicamente en 4 se observaron crisis parciales. Más de la mitad de los casos presentaban un desarrollo académico normal.

Conclusión. Uno de cada 3 pacientes infectados por el VIH presentaba alguna manifestación neurológica, la cual puede observarse desde los primeros meses de la enfermedad. Esto define la necesidad de establecer un seguimiento neurológico desde la detección de la enfermedad, ayudando a prevenir de manera más temprana las alteraciones neurológicas, y favoreciendo el inicio de las rehabilitaciones correspondientes.

Palabras clave. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; virus de inmunodeficiencia humana; manifestaciones neurológicas; neurosis; adolescentes; niños.

Conclusion. One of every 3 patients with HIV infection presents some neurological manifestations, which are observed from very early disease stages. This merits a formal neurological protocol for follow-up that would aid in detecting neurological manifestations in a more timely fashion, which can permit establishment of earlier treatments.

Key words. Human immunodeficiency virus; acquired immune deficient syndrome; neuro-AIDS.

Introducción

En 1981, se observaron infecciones oportunistas graves en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) como resultado de trastornos importantes de la inmunidad celular, en ausencia de otras causas de inmunodeficiencia.¹ Estos eventos llevaron a reconocer por primera vez el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).² El virus de la inmunodeficiencia humana conocido como VIH, es un virus RNA lento, que pertenece a la subfamilia de los retrovirus.³ Este virus se caracteriza por producir infecciones con largos períodos de incubación, tener mecanismos para evitar el sistema inmunológico, e infectar células que expresan el antígeno T4 (CD4⁺), el cual le sirve de célula blanco para su replicación.^{4,5} La principal vía de adquisición en los pacientes pediátricos infectados es la perinatal, ya que entre 9 y 37% de los niños nacidos de madres infectadas por VIH serán también VIH positivos en caso de no recibir profilaxis continua, tanto la madre como el producto.⁶ Según los datos de ONUSIDA, hasta diciembre de 2006 se habían detectado 39.5 (34.1-47.1) millones de personas en el mundo infectadas con VIH. México ocupa el tercer lugar en el continente americano después de EUA y Brasil; en cuanto a prevalencia, ocupa el vigésimo tercer lugar de América y el Caribe, y el sitio 77 a nivel mundial.⁷ El primer caso del SIDA pediátrico en México fue reportado en 1985 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. El virus no solo es linfotrópico, se conoce ya su afinidad por neuronas (neurotrópico). Esta afección a

neuronas y a macrófagos neuronales (microglia) es lo que convierte al sistema nervioso central (SNC) en uno de los principales órganos afectados, particularmente en la infancia. Diferentes autores han observado que entre 30 y 70% de los niños con SIDA, manifiestan de forma clínica algún grado de compromiso del SNC. Si se toman en cuenta estudios anatomopatológicos esta cifra se eleva por arriba de 90%.⁸ La presencia de VIH tipo 1 se ha demostrado ampliamente en el parénquima cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), obteniéndose detecciones del genoma del virus por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación *in situ*, así como anticuerpos intrarraquídeos contra las distintas proteínas virales.⁹ Se distinguen dos mecanismos principales de neurotoxicidad: a) la liberación de citocinas y factores quimiotácticos que afectan el funcionamiento de otras células gliares, linfocitos, y posteriormente a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos; b) efecto directo del macrófago infectado que puede adherirse a neuronas y astrocitos.¹⁰

Es en el momento del nacimiento del paciente cuando el manejo médico ofrece los mayores beneficios; por lo tanto, el retardo en el diagnóstico empobrece el pronóstico, ya que el inicio del tratamiento es también aplazado.¹¹ Las manifestaciones, desde el punto de vista clínico, se observan como una encefalopatía difusa.¹²⁻¹⁸ Según el perfil evolutivo del VIH, el compromiso encefalopático puede ser progresivo o estático. La encefalopatía progresiva, de acuerdo a la velocidad de pro-

gresión y gravedad de compromiso de su desarrollo en el SNC, puede ser subdividida en encefalopatía subaguda y lentamente progresiva.¹⁹⁻²² En algunos estudios, se comenta la posibilidad de una tríada característica de esta encefalopatía: retardo psicomotor, signos piramidales y disminución del aumento del perímetro cefálico.²³⁻²⁸

Se ha observado que la identificación temprana de las lesiones neurológicas, incluso antes de tener manifestaciones clínicas, y su tratamiento oportuno, retardan la aparición y gravedad de éstas. Sin embargo, no existen descripciones en México sobre el impacto neurológico y su relación con el grado de gravedad de la infección, por lo que se considera muy importante poder describir éstas para planificar estrategias de abordaje, vigilancia y tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo con la revisión de pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre enero de 1999 y julio de 2006, donde se evaluaron las variables diversas demográficas junto con evolución de la enfermedad, carga viral y manifestaciones neurológicas.

Resultados

De un total de 127 pacientes revisados, hubo una distribución de 62 (49%) del género masculino y 65 (51%) femeninos; la edad de los pacientes tuvo

un intervalo de un mes a 19 años, con un promedio de ocho años. La edad promedio del diagnóstico de la enfermedad tuvo un intervalo de un mes a 15 años con una media de tres meses, donde la vía vertical fue el mecanismo de transmisión más frecuente (73%), seguida por transfusión sanguínea (22%) y por vía sexual (un paciente). El tiempo promedio de manejo con antirretrovirales fue de cinco años al momento del estudio (Cuadro 1). Sólo un tercio de los pacientes no pertenecían al área metropolitana.

La clasificación clínica para VIH en que se encontraban correspondió principalmente al estadio C con 17/40 pacientes (42.5%), seguidos del estadio B con 14/40 (35%). En cuanto a la categoría inmunológica, la mayoría se encontró en estadios III y II, representada por 21/40 pacientes (52.5%) para el estadio III y 11/40 (27.5%) para el estadio II (Cuadro 2). Cerca de 30% de los pacientes presentaron enfermedades sistémicas asociadas, entre las cuales se encuentran infecciones oportunistas (infecciones virales, principalmente), enfermedades cutáneas, y tres pacientes con algún tipo de enfermedad por cáncer (linfoma, leucemia y sarcoma de Kaposi).

En cuanto a la evaluación del impacto neurológico, se encontró que 40 de 127 pacientes presentaron anomalías neurológicas clínicas, y sólo 22% tenía una representación en alguno de los estudios de gabinete (imagen o electrofisiología) (Cuadro 3). La gran mayoría de los casos se

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con VIH-SIDA

Características	Núm.	Porcentaje
Total de pacientes	127	
Edad	8 años (± 4.19)	
Género (Fem/Mas)	62/65	49/51 (%)
Tiempo de tratamiento	5 años (± 2.8)	
Forma de transmisión		
Vía vertical	93 pacientes	73.2 %
Vía sanguínea	28 pacientes	22.0 %
Vía sexual	1 paciente	0.8 %
Mecanismo desconocido	5 pacientes	4.0 %

Cuadro 2. Estadio clínico e inmunológico del VIH al momento del diagnóstico

Manifestación	Estadio clínico			
	N	A	B	C
Retardo en el desarrollo	2	3	7	9
Atrofia cerebral (cortical/central)	0	1	3	10

Manifestación	Estadio inmunológico (CD4 ⁺)		
	1	2	3
Retardo en el desarrollo	3	7	11
Atrofia cerebral (cortical/central)	0	4	10

Cuadro 3. Manifestaciones neurológicas de los pacientes con VIH/SIDA

Características	Núm.
Total de pacientes	127
Manifestaciones neurológicas clínicas	27
Retardo en el desarrollo	21
Trastornos del lenguaje	6
Manifestaciones neurológicas por gabinete	17
Atrofia cerebral (cortical/central)	14
Calcificación ganglios basales	2
Neuropatía periférica	1

manifestaron con datos de encefalopatía, reportándose retardo en los hitos del desarrollo (52.5%) o sólo con retardo en el desarrollo del lenguaje 6/40 (15%). La edad promedio del diagnóstico de las manifestaciones neurológicas en estos pacientes fue de 20 meses. A 45 pacientes se les realizó estudio de electroencefalograma y sólo 11 de los casos presentaron anomalías: cinco tuvieron disfunción leve de la actividad basal (lenta y de bajo voltaje para la edad), tres presentaron actividad epiléptica focal y tres actividad epiléptica generalizada; los registros anormales con actividad epiléptica se correlacionaron con la clínica de los pacientes con crisis convulsivas.

Entre los estudios de laboratorio y gabinete realizados, se reporta 35% de hallazgos anormales, los más frecuentes son datos de aumento del espacio subaracnoideo (compatible con atrofia córtico-

subcortical), en dos pacientes (4%) calcificación de ganglios basales, e imágenes de desmielinización en estudio de tomografía axial computada y resonancia magnética (RM) en un paciente (2%). En relación a los estudios de electrofisiología, se reportaron anomalías en potenciales evocados somatosensoriales (PESS) con disminución de la latencia, daño neuroaxonal y patrón desmielinizante, en dos casos, en la velocidad de conducción nerviosa.

Con respecto al neurodesarrollo, uno de cada cuatro niños presentaban retardo en el desarrollo psicomotor con dificultades en la adquisición de habilidades y lento aprendizaje; y tres de estos pequeños tuvieron que repetir por lo menos un año escolar. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con conductas disruptivas (13%) y alteraciones en el proceso académico y del desarrollo, son pacientes con mal apego al tratamiento y vigilancia de la enfermedad, o aquellos que presentaron una mayor carga viral al momento del diagnóstico.

Discusión

La infección por el VIH y el SIDA han aumentado su prevalencia en niños, lo cual ha evidenciado que en casi la totalidad de los casos, sobre todo los de larga evolución, manifiestan algún trastorno neurológico, lo cual se observa con mayor frecuencia en el adulto. El SNC se convierte en uno de los principales órganos que se ve afectado, especialmente en la infancia, ya que éste se encuentra en una fase neuronal de desarrollo, lo cual lo lleva a ser una zona muy vulnerable al proceso infeccioso. Desde el punto de vista de su etiopatogenia, la afección cerebral no solo se relaciona directamente con el propio VIH, sino además, por otros procesos multifactoriales como infecciones oportunistas (del SNC o sistémicas), neoplasias asociadas y, con menor frecuencia, de trastornos autoinmunes (algunas formas de neuropatías periféricas), encefalopatías metabólicas y vasculares de etiología incierta, o incluso de los mismos tra-

tamientos antirretrovirales. Se sabe que el virus puede permanecer en el tejido cerebral en ausencia de enfermedad clínica, o provocar enfermedad crónica progresiva. Las complicaciones neurológicas pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, aunque la mayoría de ellas lo hacen cuando el paciente sufre un estadio clínico e inmunológico grave.

En este estudio se revisaron las características de las alteraciones del SNC secundaria a infección por VIH/SIDA en la población de niños y adolescentes que es atendida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Con respecto al género, en este estudio no se encontraron diferencias en cuanto al predominio de la enfermedad en alguno, a diferencia con lo que se refiere en la literatura, que el género más afectado es el masculino, esto probablemente por una muestra mayor a la reportada por la mayoría de los estudios. Los diagnósticos agregados fueron las infecciones oportunistas, como se menciona en la literatura, ésta es una de las complicaciones más frecuentes; en el estudio éste representó el porcentaje más alto. La complicación más frecuente del SNC en niños con VIH/SIDA es la encefalopatía estática, en la que las esferas cognoscitivas y de lenguaje, así como el desarrollo psicomotor, tienen una disminución paulatina pero constante. En nuestro estudio esta forma de afección fue la más habitual, reportándose como retardo del desarrollo psicomotor, lento aprendizaje y trastorno de lenguaje. La incidencia de ésta, en una serie de 766 niños con infección vertical, fue de 23%, con una edad promedio al diagnóstico de 19 meses y una supervivencia promedio de 22 meses.²⁹ En una serie menor de 127 niños infectados, la prevalencia de encefalopatía fue de 21% con una edad promedio de diagnóstico de 14 meses.³⁰ El compromiso neurológico se ha relacionado con una mayor carga viral y mayor grado de inmunosupresión, con el consiguiente aumento de morbilidad asociada y menor supervivencia que los niños sin encefalopatía. Sin embargo, es importante notar que los pacientes que tienen un mayor impacto en la ad-

quisición de habilidades, son aquellos que presentan una carga viral mayor al inicio del diagnóstico y los que no tienen un adecuado proceso de vigilancia, lo cual puede estar relacionado con un mal apego al tratamiento y conllevar a una replicación viral más agresiva dentro del SNC.

Es interesante destacar que el electroencefalograma, en la mayoría de estos pacientes, fue normal, por lo cual se debe reconsiderar su utilidad como parte del protocolo de seguimiento de estos pacientes, ya que un porcentaje importante de aquellos que tenían un impacto sobre el neurodesarrollo, tienen una actividad eléctrica normal. Esto condiciona que los estudios de electrofisiología, al parecer no son buenos indicadores del impacto viral sobre el cerebro. A diferencia de esto, la imagen puede detectar cambios estructurales más tempranos, lo que podría favorecer un seguimiento o cambio del tratamiento antirretroviral, intentando disminuir el impacto, sobre todo en el volumen cortical.

En relación a los estudios de electrofisiología, las anomalías encontradas no se correlacionaron con la clínica, excepto en un paciente, el cual presentó polineuropatía simétrica distal; se refiere en la literatura que se encuentra hasta en 30% de los pacientes con SIDA y se observa en etapas tardías de la enfermedad. El estudio de velocidad de conducción nerviosa para el mismo paciente, se reportó como anormal con disminución de la amplitud o ausencia de potenciales de acción en el nervio sural.

Las anomalías encontradas en los estudios de neuroimagen fueron la atrofia cerebral (cortical o central) en 42.5%, que es uno de los hallazgos frecuentes observados en niños infectados con VIH/SIDA; la literatura reporta de 70 a 100% de todos los pacientes con alguna manifestación clínica. Otra de las alteraciones encontradas fue la calcificación de los núcleos de la base; con respecto a esto, aunque existen pocos estudios comparativos en niños, se han reportado como anomalías frecuentes la atrofia cerebral,

calcificación de los ganglios de la base y desmielinización secundaria. La tomografía axial es más sensible que la RM en la visualización de las calcificaciones de los ganglios basales, mientras que la RM es más sensible en la demostración de lesiones en la sustancia blanca.

De los estudios de neuroconducción central realizados, se reportaron pocos pacientes con anomalía y ninguno en esta serie. Se refiere que los potenciales evocados auditivos en la infección o encefalopatía por VIH se encuentran alteraciones en forma de prolongación de las latencias interpico I-III o III-V. Las alteraciones se encuentran en pacientes con una evolución crónica. La literatura reporta que con el inicio del tratamiento TARRA a partir de 1997 ha cambiado de forma sustancial la evolución del SIDA, siendo el SNC uno de los más beneficiados. Observando en algunos

casos incluso desaparición de la atrofia cerebral y en otros un período estacionario en las manifestaciones propias de la encefalopatía, las características de este estudio sin embargo no permitieron realizar un análisis a este respecto.

En conclusión se puede mencionar que la incidencia de enfermedad neurológica en los pacientes infectados por VIH es frecuente y de gran importancia, provocando una encefalopatía progresiva que empieza por dar manifestaciones de retardo en la adquisición de habilidades. De manera importante, la falta de protocolización y de un seguimiento continuo a estos pacientes puede impactar sobre el proceso evolutivo de los mismos. Además, este tipo de seguimiento temprano, también podrá favorecer valorar el resultado de los tratamientos antirretrovirales sobre el neurodesarrollo de los pacientes.

Referencias

1. Tellechea-Rotta N, Legido A. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida por transmisión vertical: alteraciones neurológicas. *Rev Neurol*. 2003; 36: 255-63.
2. Rotta NT, Silva C, Ohlweiler L, Lago I, Cabral R, Gonçalves F, et al. Manifestaciones neurológicas del SIDA en la infancia. *Rev Neurol*. 1999; 29: 319-22.
3. León-Sarmiento FE, Carpintero-de Jimeno A. Retrovirus, micotoxinas, inmunosupresión y neurodegeneración. *Rev Neurol*. 2002; 35: 562-71.
4. Roy S, Geoffroy G, Lapointe N, Michaud J. Neurological findings in HIV-infected children: a review of 49 cases. *Can J Neurol Sci*. 1992; 19: 453-7.
5. Atwood WJ, Berger JR, Kaderman R, Tomatore CS, Major EO. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the brain. *Clin Microbiol Rev*. 1993; 6: 339-66.
6. Burns DK, Risser RC, White CL. The neuropathology of human immunodeficiency virus infection. The Dallas, Texas, Experience. *Arch Pathol Lab Med*. 1991; 115: 1112-24.
7. www.salud.gob.mx/conasida/news.htm
8. Scarmato V, Frank Y, Rozenstein A, Lu D, Hyman R, Bakshi S, et al. Central brain atrophy in childhood AIDS encephalopathy. *AIDS*. 1996; 10: 1227-31.
9. Burkala EJ, Hea J, Westa TJ, Wooda Ch, Petito CK. Compartmentalization of HIV-1 in the central nervous system: role of the choroids plexus. *AIDS*. 2005; 19: 675-84.
10. Lacroix C, Vazeux R, Brousse N, Blanche S, Tardieu M. A neuropathological study of 10 HIV-infected children. *Rev Neurol (Paris)*. 1993; 149: 37-45.
11. Mitchell W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7: 211-6.
12. Angelini L, Zibordi F, Triulzi F, Cinque P, Giudici B, Pinzani R, et al. Age-dependent neurologic manifestations of HIV infection in childhood. *Neurol Sci*. 2000; 21: 135-42.
13. Wiestler OD, Leib SL, Brustle O, Spiegel H, Kleihues P. Neuropathology and pathogenesis of HIV encephalopathies. *Acta Histochem Suppl*. 1992; 42: 107-14.
14. Vázquez-Justo E, Rodríguez-Álvarez M. Influencia de factores no relacionados con la infección en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos al VIH. *Rev Neurol*. 2002; 35: 474-80.
15. Williams K, Westmoreland S, Greco J, Ratai E, Lentz M, Kim WK, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals that activated monocytes contribute to neuronal injury in HIV neuroAIDS. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2534-45.
16. Ferrer X, Aguilar M, Arbizu T, Podzamcer D, Bolao F, Martos A, et al. Changes in the small cerebral vessels in the acquired immunodeficiency syndrome. *Neurologia*. 1991; 6: 238-41.

17. Kozlowski PB, Damska M. Nervous system changes in infants with HIV. Neuropathological picture. *Neurol Neurochir Pol.* 1994; 28: 335-42.
18. Langford D. Chronic exposure of the blood-brain barrier to highly active antiretroviral therapy potential consequences on the CNS. *Infect Dis Clin Pract.* 2004; 12: 158-62.
19. Moorea DJ, Masliha E, Rippetha JD, Gonzalez R, Careya CL, Chenera M, et al. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *AIDS.* 2006; 20: 879-87.
20. Pearson DA, McGrath NM, Nozyce M, Nichols SL, Raskino C, Brouwers P, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials 152 Study Team Predicting HIV Disease Progression in Children Using Measures of Neuropsychological and Neurological Functioning. *Pediatrics.* 2000; 6: 106.
21. Jimenez JA. England and for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group O'Donnell, Mintz M, Nozyce M, Brouwers P, McKinney RE, et al. Antiretroviral regimens immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human. *Pediatrics.* 1999; 104: e32.
22. Otis CN, Moral LA. Images in pathology: granule cell loss in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Int J Surg Pathol.* 2005; 13: 360.
23. Wong MC, Suite ND, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol.* 1990; 47: 640-2.
24. Funk M, Steiner J, Hernaiz-Driever P, Mentzer D, Gohlich-Ratmann G, Bollinger M, et al. Nervous system manifestations in HIV infected children. *Klin Paediatr.* 1996; 208: 299-303.
25. Bossi G, Maccabruni A, Caselli D, Astori MG, Piazza F. Neurological manifestations in HIV-infected child. *Minerva Pediatr.* 1995; 47: 285-95.
26. Deshpande AK, Patnaik MM. Non opportunistic neurologic manifestations of the human immunodeficiency virus: an Indian study. *Med Gen Med.* 2005; 7: 64.
27. Ojukwu IC, Epstein LG. Neurologic manifestations of infection with HIV. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 343-4.
28. Dragomir D, Popescu V. The neuropsychic manifestations of HIV infection in children. *Pediatrie (Bucur).* 1992; 41: 31-5.
29. Lobato M, Caldwell M, Oxtoby M. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr.* 1995; 126: 710-6.
30. Tellechea N, da Silva CL, Colvero M, Schirmer M, Afonso-Galvao N. Neuro-AIDS. *Rev Neurol.* 1997; 25: 903-5.