

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones neurológicas y su asociación con el estado inmunoviológico en niños infectados con VIH: 20 años de experiencia

Neurological abnormalities and their association with immunological status in HIV-infected children: 20 years of experience

Fernández, María Eugenia^{1*}; Prado, Damián¹; Sánchez, Ma. Florencia¹; Balbaryski, Jeanette¹; Gaddi, Eduardo¹; Barboni Graciela¹.

¹División Inmunología Clínica, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Fernández Ma. Eugenia. División Inmunología Clínica, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, Av. Montes de Oca 40, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; eugenia.bioq.fernandez@gmail.com.

Resumen Introducción: las manifestaciones neurológicas observadas durante la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están directamente relacionadas con la acción del virus sobre el sistema nervioso central o el desarrollo de infecciones oportunistas a consecuencia de la inmunodepresión. Objetivo: describir la prevalencia y tipo de manifestaciones neurológicas y la asociación con el estado inmunoviológico en una población pediátrica infectada con VIH. Materiales y métodos: se analizaron historias clínicas de niños VIH (+) seguidos en el Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde en los últimos 20 años. Se evaluaron niveles de linfocitos TCD4+ (LT CD4+) y carga viral, al momento de aparición de manifestaciones neurológicas. Resultados: Del total de 487 historias clínicas analizadas, diecinueve pacientes presentaron alteraciones neurológicas confirmadas (3,9%). Doce pacientes (63 %) desarrollaron encefalopatía por VIH, mientras que tres (15,8 %) presentaron infección por *Cryptococcus neoformans*. En cinco pacientes, la aparición de signos neurológicos fue el hallazgo clínico que llevó a la sospecha de infección por VIH. Diecisiete niños (89 %) presentaron inmunosupresión moderada o severa, según la Clasificación Pediátrica del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, al momento de la manifestación neurológica. La falta de correcta adherencia al tratamiento antirretroviral fue la característica común en todos los pacientes que presentaron diferentes tipos de manifestaciones neurológicas. Conclusión: la encefalopatía por VIH fue la alteración neurológica con mayor prevalencia en la población pediátrica estudiada. Su presencia, junto con la de otras entidades con diferente grado de afectación del sistema nervioso central, se asociaría a la depleción de LT CD4+ y a la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: VIH, pediatría, trastornos neurológicos, linfocitos T.

Abstract Introduction. The neurological manifestations observed in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients are directly related to the activity of the virus on the central nervous system (CNS) or to the development of opportunistic infections as a result of immunosuppression. Objective. To describe the prevalence and type of neurological manifestations and the association with the immunological and virological status in a pediatric population infected with HIV. Materials and methods. Medical records of HIV-positive children followed at Dr. Pedro de Elizalde Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina, during the last 20 years were analyzed. CD4 + T- lymphocyte levels and HIV viral load at the time of appearance of neurological manifestations were evaluated. Results. A total of 487 medical records were analyzed. Nineteen (3.9 %) of the patients had neurological abnormalities, twelve (63 %) developed HIV encephalopathy, and three (15.8 %) presented *Cryptococcus neoformans* infection. In five patients, the appearance of neurological signs was the first clinical finding that led to the suspicion of HIV infection. At the time of neurological manifestation, seventeen children (89 %) had moderate or severe immunosuppression, according to the Pediatric Classification of Center for Disease Control and Prevention. The common characteristic in all patients who presented different types of neurological manifestations was the lack of appropriate adherence to antiretroviral treatment. Conclusion. The neurological disorder with the highest prevalence in the pediatric population studied was HIV encephalopathy. Its presence, together with other entities with different degrees of CNS involvement, would be associated with CD4 + T cell depletion and deficient adherence to the antiretroviral treatment.

Key words: HIV, pediatrics, neurological disorders, T lymphocytes

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), primordialmente linfotrópico, se caracteriza además, por tener un alto tropismo por el sistema nervioso central (SNC), al que puede infectar provocando distinto tipo de alteraciones neurológicas. Los linfocitos, los monocitos y macrófagos son células diana del VIH; debido a esto, en el SNC la microglía es el tejido más afectado, ya que sus células son portadoras del receptor CD4 y del correceptor CCR5, los cuales permiten que el virus penetre en la célula. Esto lleva a que la microglía secrete citoquinas proinflamatorias que, a su vez, estimulan la síntesis de interleuquinas y prostaglandinas, iniciándose así una cascada de reacciones de tipo inflamatorio.¹⁻⁵

La invasión prematura del SNC afecta el desarrollo cerebral del feto y el niño y resulta en la complicación más común del SNC asociada al virus, la encefalopatía por VIH (EVIH). Este término alude al compromiso primario del cerebro debido al propio retrovirus, en ausencia de otras enfermedades o comorbilidades. La prevalencia de esta alteración en niños que no reciben terapia antirretroviral ha sido reportada entre un 20 y un 60 %; puede aparecer incluso antes de la inmunosupresión severa y ser la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).⁶⁻⁸

Las alteraciones neurológicas causadas por el VIH en niños pueden ser primarias, directamente relacionadas con la acción del VIH sobre el SNC, o bien, secundarias al desarrollo de infecciones oportunistas, alteraciones metabólicas relacionadas con el VIH y efectos secundarios al tratamiento antirretroviral (TARV).

Si bien el tratamiento ha permitido reducir las secuelas de la infección sobre el SNC, aún no hay un criterio establecido para definir el momento de inicio o implementación en la población pediátrica. Esto ubica en un lugar de riesgo a los niños no tratados o con mala adherencia al tratamiento, particularmente en relación a las secuelas en el SNC.^{9,10}

Como las manifestaciones neurológicas en el contexto de la infección pediátrica por VIH no se encuentran lo suficientemente estudiadas, nuestro objetivo fue describir la prevalencia y el tipo de manifestaciones neurológicas que presentaron los pacientes pediátricos infectados por VIH atendidos en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Asimismo, se trató de asociar la presencia de tales alteraciones con el estatus inmunológico medido a través de los niveles de linfocitos T CD4+ (LT CD4+) y la adherencia al TARV.

Materiales y métodos

Se realizó un trabajo retrospectivo, descriptivo, analítico, en donde se evaluaron las historias clínicas de pacientes infectados con VIH, atendidos en la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, y que presentaron algún tipo de alteración neurológica, en el período 1998 - 2018. Los pacientes fueron agrupados con base en las características clínicas e inmunológicas de las Clasificaciones Pediátricas y para Adolescentes del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 1994 y 2008.^{11,12}

La adherencia al TARV fue evaluada a través del conteo de la medicación administrada y de datos obtenidos por el profesional a cargo. Los criterios provistos por la Organización Mundial de la Salud fueron usados como guía para estimar la adherencia al TARV. EL cumplimiento fue considerado adecuado cuando la adherencia al tratamiento fue mayor o igual al 95 %.¹³⁻¹⁵

Los niveles de LT CD4⁺ fueron evaluados en sangre entera obtenida con anticoagulante EDTA.K3, mediante citometría de flujo (Citómetro *FACSCalibur Becton Dickinson*). Se utilizaron anticuerpos monoclonales específicos CD45 y CD3 conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC), y CD14 y CD4 conjugados con ficoeritrina (PE). Para el análisis de los datos, se utilizó el programa *CellQuest Pro*, seleccionando la población de linfocitos de acuerdo con el tamaño (FSC) y complejidad (SSC). Los niveles de LT CD4⁺ se expresaron en porcentaje y en valor absoluto.

Los niveles del ácido ribonucleico (ARN) de VIH (carga viral) fueron determinados mediante la técnica de PCR en tiempo real, *Nuclisens EasyQ VIH* versión 1.2 (bioMérieux, *Marcy l'Étoile, France*). Los resultados se expresaron como log₁₀ del número de UI/ml, con un umbral de detección de 50 UI/ml (log < 1.70).

Dado el carácter insidioso de varias de las alteraciones neurológicas y su definición diagnóstica en el mediano plazo, se tomaron como referencia para la selección de los datos de LT CD4⁺ y carga viral aquellas determinaciones más próximas a la aparición de los primeros signos de alteraciones neurológicas.

Consideraciones éticas: el estudio fue realizado en concordancia con las normativas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Número de registro en el Consejo de Investigaciones en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires: 189/2018.

Consideraciones estadísticas: se calculó la prevalencia de patología neurológica en la totalidad de pacientes infectados con VIH en el intervalo de tiempo descripto. Se determinó, además, la frecuencia de los diferentes tipos de alteraciones neurológicas.

Resultados

Prevalencia y características de las patologías neurológicas observadas

Durante un lapso de 20 años, se siguieron 486 pacientes pediátricos infectados con VIH en la División Inmunología del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. El total de pacientes pediátricos VIH + con alteraciones neurológicas confirmadas fue de 19 y se estableció una prevalencia de 3,9 %, con un intervalo de confianza del 95 %, entre 2,5 y 6,1. Estudios electroencefalográficos, de líquido cefalorraquídeo, evaluación neuropsicométrica y por neuroimágenes fueron los diversos métodos utilizados para la confirmación diagnóstica, según la sospecha clínica.

De los 19 pacientes, 10 eran niños y 9, niñas. Todos ellos adquirieron la infección por VIH por transmisión vertical. La mediana de edad al momento de presentación de la afección neurológica fue de 7,7 años, con un rango de edad entre 3 me-

Tabla I. Frecuencia de las patologías neurológicas en los pacientes VIH+ estudiados.

Patología neurológica	Nº pacientes afectados	Frecuencia (%)
Encefalopatía por VIH	12	63,0
Infección por <i>C. neoformans</i>	3	15,8
Complejo Agiria-Paquigiria	1	5,30
Encefalopatía por Toxoplasmosis	1	5,30
Leucoencefalopatía multifocal	1	5,30
Accidente cerebrovascular	1	5,30

► *C. neoformans*, *Criptococcus neoformans*.

ses y 17 años. Catorce de los niños se encontraban en TARV con diferentes esquemas terapéuticos y niveles de adherencia. El TARV incluyó inhibidores nucleósicos y no nucleósicos de la transcriptasa reversa e inhibidores de proteasa.

En 5 pacientes (26 %), la aparición de los signos neurológicos fue la primera manifestación clínica que llevó a la sospecha de infección por VIH.

Los 19 pacientes presentaron 6 tipos diferentes de patologías neurológicas, de las cuales la EVIH fue la de mayor frecuencia, en concordancia con los datos reportados para la población pediátrica [Tabla I].⁶

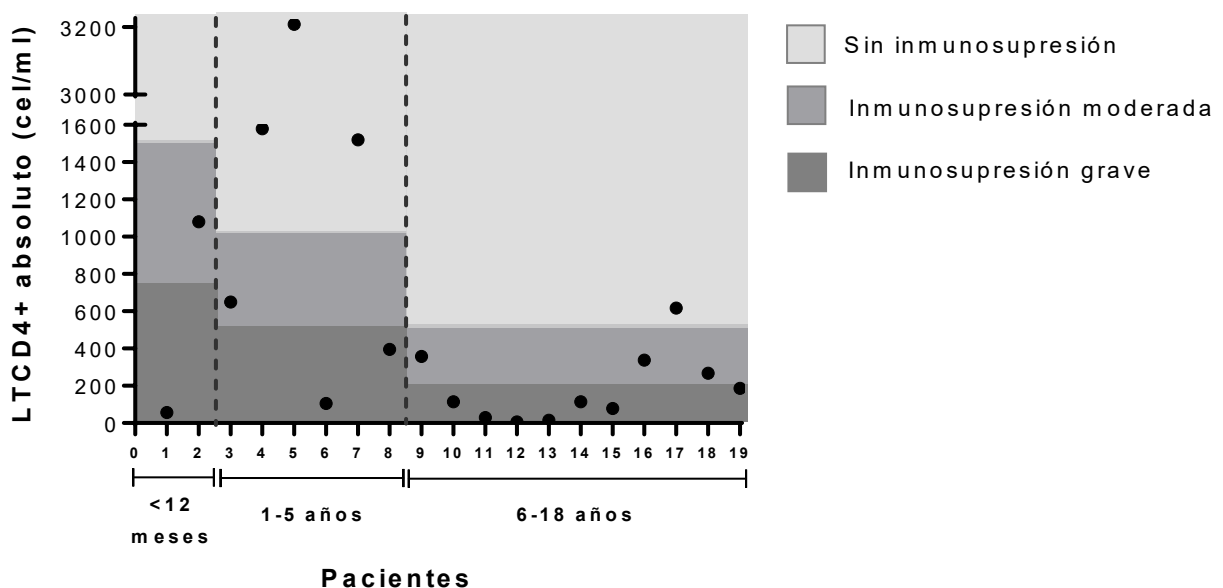
Las manifestaciones neurológicas presentes en las patologías anteriormente mencionadas fueron de diversa índole, observadas como manifestación única o bien en forma combinada. El retraso madurativo y la dificultad en el habla fueron las manifestaciones presentes en mayor número de pacientes [Tabla II].

Estado inmunológico y virológico de la población evaluada

Los niveles de LT CD4+ y de carga viral fueron evaluados en forma retrospectiva, a fin de relacionar dichos niveles con el momento inicial y complejidad del cuadro neurológico observado.

En 13 de los 19 pacientes (68 %), se observó inmunosupresión grave al momento de los primeros indicios de la alteración neurológica. Nueve de los niños de este grupo (69 %), presentaban EVIH. Los pacientes con inmunosupresión moderada representaron el 21 % de la población estudiada (4 pacientes) y solo el 10 % de la misma (2 pacientes) se encontraba sin evidencia de inmunosupresión al momento de las primeras manifestaciones del cuadro neurológico [Tabla III]. De todos modos, a pesar de tener un buen recuento de LT CD4+, estos dos últimos pacientes tenían cargas virales plasmáticas detectables, lo que era indicativo de actividad viral.

Al tener en cuenta los niveles absolutos de LT CD4+ y te-

Figura 1. Clasificación de pacientes VIH+ con alteraciones neurológicas, según criterios del CDC.¹¹

► LTCD4+, linfocitos T CD4+; pacientes VIH+, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla II. Manifestaciones neurológicas de los pacientes VIH+ con patología neurológica confirmada.

Pac.	Dif. en la marcha	Retraso mad.	Dif. en el habla	Hipotonía	Nistagmus	Hiper reflexia	Otros
1						X	
2						X	
3							Convulsión tónico clónica
4							Parálisis facial
5							Hemicorea
6		X	X				
7		X					
8		X					
9			X				
10	X	X		X		X	
11		X					
12		X	X				Hemiparesia
13	X						
14							Parestesia
15	X	X	X				
16		X		X	X		
17		X					
18							Hemiparesia
19		X	X				
Frec.	3/19	10/19	5/19	2/19	1/19	3/19	6/19

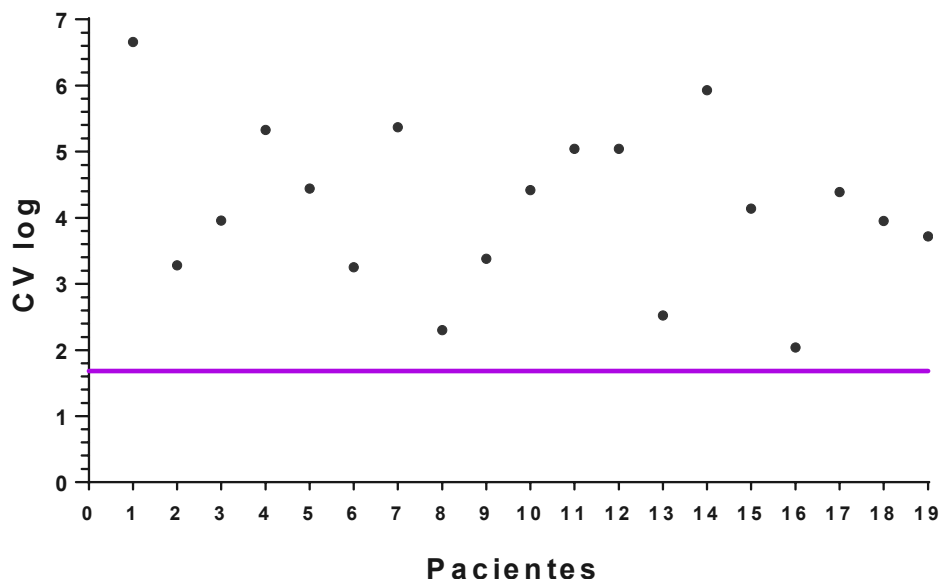
► Pac., paciente; frec., frecuencia; dif. en la marcha, dificultad en la marcha; dif. en el habla, dificultad en el habla; retraso mad., retraso madurativo.

niendo presente los valores de referencia adecuados a la edad, se obtuvo una distribución ligeramente diferente de la observada con los valores porcentuales, si bien la inmunosupresión grave asociada a la primera manifestación neurológica estuvo presente en 10 de los pacientes (Figura 1).

Por otra parte, es de destacar que todos los pacientes presentaron al momento de la aparición de la alteración neurológica cargas virales detectables con valores muy variables y por encima del nivel de detección del método (Figura 2). Esto se asoció de modo directo al hecho de que los pacientes estaban sin TARV, o bien, presentaban una adherencia discontinuada al mismo, evaluada según lo indicado en "Materiales y Métodos".

Discusión

El VIH se caracteriza por un gran neurotropismo, que está en relación con la heterogeneidad del virus. El mecanismo por el cual invade el SNC puede variar de un niño a otro, dependiendo probablemente del estado de maduración cerebral y del progresivo agotamiento inmune asociado a la replicación viral. Este último aspecto es un proceso mucho más complejo que la simple reducción en el número de LT CD4+, con marcadas diferencias observadas en el curso natural de la infección entre niños y adultos. En los adultos, el nivel de virus circulante alcanza un pico durante la infección aguda y disminuye después de 6 a 8 semanas y, en forma ocasional, la carga viral puede ser mantenida en niveles indetectables por varios años. En contraste, en niños sin TARV, la carga viral alcanza niveles muy altos du-

Figura 2. Niveles de carga viral de pacientes infectados con VIH, con alteraciones neurológicas.

► CV, carga viral. La línea de base sobre la ordenada representa el umbral de detección del método de 50 UI/ml correspondiente a $\log < 1.70$.

rante los dos primeros años de vida y no disminuye en forma rápida como en los adultos.^{16,17}

El análisis de las historias clínicas mostró una prevalencia del 3,9 % de diferentes tipos de manifestaciones neurológicas, y la EVIH fue la observada con mayor frecuencia. El riesgo de desarrollar esta patología se incrementa cuando la infección se presenta en edades tempranas y con altas cargas virales. Ambas características, transmisión vertical y niveles incrementados de virus circulante, se dieron en los pacientes estudiados y más del 60 % de los mismos presentaron encefalopatía con diferentes grados de compromiso. Es importante el diagnóstico precoz de la misma, ya que la presencia de la encefalopatía en sí es un indicador de severidad y progresión de la enfermedad. Incluso, la tasa de mortalidad es superior en niños con EVIH, particularmente en aquellos que la hayan desarrollado tempranamente.¹⁸⁻²⁰

Otra característica observada durante la infección por VIH es la presencia de infecciones oportunistas asociadas con el

grado de inmunosupresión. Tres infecciones por *Cryptococcus neoformans* y una por *Toxoplasma gondii*, responsables de las manifestaciones neurológicas, fueron observadas en nuestra población y asociadas a una disminución importante en los niveles porcentuales y absolutos de LT CD4+. Con respecto a la infección por toxoplasma, cabe destacar que la madre de la paciente, infectada con VIH, tuvo un embarazo no controlado y desarrolló toxoplasmosis durante el mismo.

A diferencia de estos pacientes en donde la asociación enfermedad oportunista y manifestación neurológica fue evidente, en otros pacientes estudiados, no siempre fue posible relacionar la presencia de alteración neurológica con el desarrollo de la infección por VIH.

En el paciente que presentó el accidente cerebro vascular, no se pudieron descartar al ingreso trastornos trombóticos familiares, si bien se observó una buena resolución del cuadro neurológico, con el reinicio del TARV. En el niño con complejo agrieta-paquiria denominado también lisencefalia, no se ob-

Tabla III. Distribución según los niveles porcentuales de LTCD4+ de pacientes infectados con VIH con alteraciones neurológicas.

Estadio inmunológico	Pacientes (N = 19)	Frecuencia (%)
Inmunosupresión grave LTCD4+ < 15 %	13	68
Inmunosupresión moderada LTCD4+ 15-24 %	4	21
Sin evidencia de inmunosupresión LTCD4+ > 25 %	2	11

► LTCD4+: Linfocitos T CD4+; n: número de pacientes

tuvo información de otras posibles noxas durante la gestación, debido a la falta de controles durante el embarazo.

Varios niños presentaron un cuadro neurológico como manifestación de sospecha de la infección por VIH, lo cual es indicativo de la variedad en las formas de presentación de esta infección viral. Esto implica la necesidad de un correcto diagnóstico diferencial frente a otros cuadros clínicos que presenten distintos tipos de manifestaciones neurológicas. El hecho de que 17 de 19 pacientes (89 %) estuvieran, de acuerdo con sus niveles porcentuales de LT CD4+, en un estado de inmunosupresión grave o moderado durante el desarrollo de estas alteraciones sugiere que podría existir una relación entre el estatus inmunológico del niño y la susceptibilidad a desarrollar algún tipo de neuropatología.^{21,22} En el caso de los niveles absolutos, si bien la inmunosupresión grave o moderada se consignó en el 74 % de los niños, las consideraciones con respecto a la relación inmunosupresión y susceptibilidad serían similares. La diferencia observada entre los valores porcentuales y absolutos de LT CD4+ en los niños más inmunocomprometidos se relaciona con la modificación fisiológica por la edad en el número de leucocitos y linfocitos totales, motivo por el cual el valor porcentual de LT CD4+ tiene menor variabilidad que el recuento absoluto.

Este es un concepto que tiene en cuenta la clasificación del CDC, y que establece niveles de referencia para ambos valores, a partir de los cuales se realizan cambios en la conducta terapéutica a fin de anticiparse, por ejemplo, al desarrollo de infecciones oportunistas.¹¹⁻¹²

Previo a la implementación del TARV, la tasa de encefalopatía progresiva por VIH llegaba hasta el 50 % de los pacientes pediátricos. Distintos autores demostraron que la incidencia y prevalencia de EVIH y otras alteraciones neurológicas han disminuido luego de la introducción de las terapias antirretrovirales. También se comprobó que, una vez establecida la encefalopatía, el TARV puede detener su curso e incluso revertirla. Por lo tanto, la supresión de la carga viral y la reconstitución del sistema inmune podrían tener un efecto protector contra el desarrollo de estas alteraciones.⁷

Relacionados directamente con el nivel de inmunosupresión, evaluados a través de los LT CD4+, se encuentran los niveles de virus circulante, asociados, a su vez, con la adherencia al tratamiento antirretroviral. Una característica común en todos los pacientes evaluados fue la falta de adherencia al tratamiento, factor que agrega vulnerabilidad y predispone a diferentes tipos de alteraciones, no sólo neurológicas. El incremento en la incidencia de infecciones oportunistas y neoplasias ha sido reportado en diversos estudios y asociado a un bajo nivel de adherencia.²³⁻²⁴

La adherencia es un proceso dinámico, influido por múltiples variables de tipo social, cultural, cognitivo, económico y de salud. En pediatría, a todas estas variables se les debe sumar el hecho de que los niños no son autosuficientes en relación con la administración de las drogas y esto condiciona enormemente la adherencia, dado que dependen de un tercero responsable que asegure la toma correspondiente. Otro factor influyente está relacionado con las presentaciones farmacéuticas

parcialmente accesibles para la población pediátrica, lo que dificulta, junto con todo lo anteriormente descrito, la adherencia al tratamiento. En nuestro trabajo, todos los pacientes con manifestaciones neurológicas presentaron cargas virales detectables, lo cual implica una profunda falla en la adherencia al tratamiento antirretroviral.

A diferencia de otras enfermedades crónicas, la rápida replicación y mutación del VIH hace que se requieran grados muy elevados de adherencia ($\geq 95\%$) para lograr una supresión duradera de la carga viral. Paterson y colaboradores encontraron que la adherencia en grados menores que el 95 % predijo, independientemente, la resistencia viral, los ingresos hospitalarios y las infecciones oportunistas.²⁵

Es importante destacar que el desarrollo del sistema nervioso en pacientes infectados con VIH podría verse comprometido no solo por la existencia de una noxa, sino por una variedad de factores agregados. Una mala calidad de alimentación, pobres condiciones habitacionales, la falta de estimulación temprana, el contexto sociocultural, entre otras, son variables condicionantes para el adecuado desarrollo del niño. Aquellos expuestos a cualquiera de estas situaciones, son más vulnerables y tienen mayor probabilidad de desarrollar alteraciones neurológicas o neurocognitivas.^{26,27}

El análisis de todos los resultados nos permite sacar varias conclusiones. Se encontraron seis tipos de alteraciones neurológicas diferentes y se calculó su prevalencia en la población estudiada. La EVIH fue la patología más prevalente. En más del 25 % de los niños estudiados, la aparición de signos y síntomas neurológicos fue la primera manifestación clínica que llevó a la sospecha de infección por VIH. Estos pacientes perdieron oportunidades para el diagnóstico temprano y la implementación del tratamiento antirretroviral. En los demás, la presentación neurológica estuvo asociada a fallo virológico y, en su gran mayoría, acompañada con inmunosupresión severa debido a una adherencia subóptima a los antirretrovirales.

La reconstitución del sistema inmune, inducida por la supresión de la carga viral, disminuiría considerablemente la predisposición al desarrollo de patología neurológica y las secuelas asociadas.

Referencias bibliográficas

1. Van Rie A, Harrington P, Dow A, Robertson K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007; 11(1):1-9.
2. Wilmshurst J, Burgess J, Hartley P, Eley B. Specific neurologic complications of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in children. *J Child Neurol.* 2006; 21(9):788-94.
3. Nakasujja N, Musisi S, Robertson K, Wong M, Sacktor N, Ronald A. Human immunodeficiency virus neurological complications: an overview of the Ugandan experience. *J Neurovirol.* 2005; 11(Suppl. 3):26-9.
4. Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathog.* 2008; 4(12):e1000215.
5. Fischer-Smith T, Bell C, Croul S, Lewis M, Rappaport J. Monocyte/macrophage trafficking in acquired immunodeficiency syndrome encephalitis: lessons from human and non-human primate studies. *J Neurovirol.* 2008; 14(4): 318-26.
6. Donald KA, Hoare J, Eley B, Wilmshurst J. Neurologic complications of pe-

- diatric human immunodeficiency virus: implications for clinical practice and management challenges in the African setting. *Semin Pediatr Neurol* 2014; 21(1):3-11.
7. Mitchell C. HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006; 12(3):216-22
 8. Donald K, Walker K, Kilborn T, Carrara H, Langerak N, Eley B, et al. HIV Encephalopathy: pediatric case series description and insights from the clinic coalface. *AIDS Res Ther*. 2015; 12(1):2.
 9. Belman AL, Muenz LR, Marcus JC, Goedert J, Landesman S, Rubinstein A, et al. Neurologic status of human immunodeficiency virus 1-infected infants and their controls: a prospective study from birth to 2 years. *Mothers and Infants Cohort Study*. *Pediatrics*. 1996; 98(6 Pt 1):1109-18.
 10. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer P, Dobbels E, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012; 26(13):1685-90.
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 [RR-12]:1-10.
 12. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to < 13 years. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57 [RR-10]:1-9.
 13. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51 [RR-7]:1-56.
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV-infection. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47 [RR-4]; 1-31.
 15. Paintsil E. Monitoring antiretroviral therapy in HIV-infected children in resource-limited countries: A tale of two epidemics. *AIDS Res Treat*. 2011; 2011:280901.
 16. Mirza A, Rathore M. Pediatric HIV infection. *Adv Pediatr*. 2012; 59(1): 9-26.
 17. Palumbo PE, Kwok S, Waters S. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. *J Pediatr*. 1995; 126(4):592-95.
 18. Chiriboga C, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams E. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr* 2005; 146(3):402-07.
 19. Mitchel W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. *MRDD Research Reviews*. 2001; 7(3):211-16.
 20. Nozyce M, Hittelman J, Muenz L, Durako S, Fischer M, Willoughby A. Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life. *Pediatrics*. 1994; 94(6 Pt 1):883-91.
 21. Heaton R, Franklin D, Ellis R, McCutchan J, Letendre S, LeBlanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011; 17(1):3-16.
 22. Ambrosioni J, Artigues F, Nicolás D, Peñafiel J, Agüero F, Manzardo C, et al. Neurological involvement in patients with acute/recent HIV-1 infection. A case-control study. *J Neurovirol* 2017; 23(5):679-85.
 23. Xiao J, Gao G, Li Y, Zhang W, Tian Y, Huang Y, et al. Spectrums of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected patients in tertiary Care Hospital, China. *PLoS One*. 2013; 8(10):e75915.
 24. Soh C, Oleske M, Brady T, Spector S, Borkowsky W, Burchett S, et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet*. 2003; 362(9401):2045-51.
 25. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1):21-30.
 26. Govender R, Eley B, Walker K, Petersen R, Wilmshurst JM. Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *J Child Neurol*. 2011; 26(11):1355-64.
 27. Knox J, Arpadi S, Kauchali S, Craib M, Kvalsvig J, Taylor M, et al. Screening for developmental disabilities in HIV positive and HIV negative children in South Africa: Results from the Asenze Study. *PLoS One*. 2018; 13(7):e0199860.