



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“COINFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA, VIRUS DE HEPATITS C Y
CITOMEGALOVIRUS EN UN LACTANTE MENOR.
REPORTE DE CASO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. LUZ MARÍA GONZÁLEZ ESQUIVEL


TUTOR

DRA. FLORA ZARATE MONDRAGÓN



COINFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA,
VIRUS DE HEPATITIS C Y CITOMEGALOVIRUS EN UN

LACTANTE MENOR. REPORTE DE CASO



DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
DIRECTOR GENERAL INP



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. FLORA ZARATE MONDRAGÓN
TUTORA DE TESIS



Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría

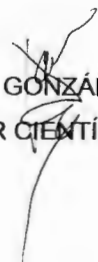
México, D.F. 07 de Marzo de 2011.

**DRA. LUZ MARÍA GONZÁLEZ ESQUIVEL
PRESENTE.**

Por medio de la presente, me permito comunicarle a usted que su artículo titulado: **"COINFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, VIRUS DE HEPATITIS C Y CITOMEGALOVIRUS EN UN LACTANTE MENOR. REPORTE DE CASO"**, autores: **González Esquivel Luz M.; Zarate Mondragón Flora; Cervantes Bustamante Roberto; Ramírez Mayans Jaime y Montijo Barrios Erika**, ha sido aceptado para ser publicado en la *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*.

Esperando seguir contando con su colaboración, y agradeciéndole su atención a la presente, quedo de usted.

ATENTAMENTE,


**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
EDITOR CIENTÍFICO**

**I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

COINFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, VIRUS DE HEPATITIS C Y CITOMEGALOVIRUS EN UN LACTANTE MENOR. REPORTE DE CASO.

González-Esquivel Luz María, Zárate-Mondragón Flora, Cervantes-Bustamante Roberto, Montijo-Barrios Ericka, Ramírez Mayans Jaime A.
Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, SS

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La prevalencia de infecciones por VHC, VIH y CMV en pediatría ha incrementado últimamente. El 60% de niños infectados con VHC lo adquieren verticalmente, principalmente en madres coinfectadas con VIH. La transmisión vertical de VIH disminuye con los métodos de prevención establecidos. La incidencia de coinfección de VIH y VHC es 1.5%. El 40% de lactantes infectados por VIH adquieren CMV antes de los 6 meses de edad.

CASO CLÍNICO: Masculino de 8 meses de edad, con 4 meses de evolución con fiebre e ictericia. Sangrado de tubo digestivo anemizante en 2 ocasiones. Presenta hepatomegalia y elevación de transaminasas. Endoscopia alta normal. Serología positiva para VIH y CMV. Con ELISA y RIBA para VHC positivos, RNA de VHC no detectado en 2 muestras tomadas con 2 meses de diferencia.

DISCUSIÓN: La infección por VIH incrementa el riesgo de falsos negativos durante la detección de anticuerpos. Nuestro paciente tiene RIBA positivo que no indica infección activa, debe realizarse carga viral y si resulta negativa repetirla cada 2 meses.

CONCLUSIONES: La prevalencia de coinfección de CMV y/o VHC con VIH en pacientes de edad pediátrica es alta. Su diagnóstico temprano es importante pues ambos modifican la evolución y el pronóstico del VIH. Una prueba de detección de anticuerpos contra VHC positiva con carga viral negativa en un paciente con VIH, no excluye la coinfección debido al riesgo de interferencia viral, es necesario el seguimiento de la evolución clínica y de la presencia del virus sobreinfectante en la sangre.

PALABRAS CLAVE: Interferencia viral, coinfección, virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis C, citomegalovirus

ABSTRACT

Introduction: the prevalence of infections caused by CHV, HIV, and CMV in pediatrics has increased lately. The 60% of infected children with CHV acquired it vertically, mainly in co infected mothers by HIV. The vertical HIV transmission decrease with the established prevention methods. The co infection incidence in HIV and CHV has a range of 1.5%. The 40% of unweaned HIV infected children acquired CMV before their 6 months of life.

Case: Masculine, 8 months old, 4 months with fever evolution and jaundice. Anemizing gastrointestinal bleeding in two occasions. Hepatomegaly and high level of transaminases. Normal high endoscopy. Positive serology for HIV and CMV. ELISA and RIBA for CHV positives, CHV of RNA not detected in 2 different samples taken in a 2 months range.

Discussion: HIV infection increases the risk of false negatives during antibodies detection. Our patient has positive RIBA, which does not point active infection, viral load must be done, and if negative should be repeated every 2 months.

Conclusions: There is a high co infection prevalence of CMV and/ or CHV with HIV patients in pediatric age. The importance of early diagnosis is primary as both modify evolution and outcome in HIV. An antibody detection test for a positive VHC with negative viral load in an HIV positive patient does not excludes co infection, due to the viral interference risk. The clinic evolution follow-up is necessary, as well the over infecting virus presence in blood.

Key words: viral interference, coinfection, human immunodeficiency virus, C virus hepatitis, cytomegalovirus

INTRODUCCIÓN

Se ha reportado que más de 170 millones de personas están infectadas con virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo. ⁽¹⁾ La prevalencia mundial del VHC es aproximadamente del 3% ⁽²⁾, mientras que la prevalencia en la población pediátrica de E.U. es del 0.2% en niños menores de 12 años mientras que en adolescentes es del 0.4%. ⁽³⁾ La transmisión a los pacientes pediátricos se realiza de forma intrauterina, durante el parto y por productos sanguíneos contaminados. No se ha demostrado su transmisión por seno materno. ^(2,4) El 60% de los niños infectados con VHC lo adquieren de manera vertical, con una frecuencia de transmisión durante el parto del 5 al 10%, ^(2,3) incrementándose hasta en un 8-40% ^(5,3) con el uso activo de drogas intravenosas y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de la madre. ^(2,6)

El 10% de los pacientes infectados con VIH son pacientes pediátricos (2.5 millones de niños en el 2004). ⁽⁷⁾ En México en el 2000 se registraron 1116 casos en menores de 15 años. ⁽⁷⁾ La transmisión vertical de VIH ha disminuido de 25-30% hasta un 2% en E.U. con los métodos de prevención establecidos (profilaxis antirretroviral -preparto, intraparto, posnatal y durante la alimentación al seno materno- cesárea previo al inicio del parto o ruptura de membranas y restricción de seno materno). ⁽³⁾

Existen reportes de la incidencia en Brasil de coinfección de VIH y VHC de 1.16% ⁽⁴⁾ y en E.U. la frecuencia se calculó de 1.5%, mientras en la India se reporta hasta un 26.7% ^(9,5,10). En México se desconocen la incidencia y prevalencia en niños.

En E.U. la infección congénita por citomegalovirus (CMV) afecta a 1 de 150 recién nacidos vivos, siendo una de las principales causas de retraso global del neurodesarrollo y malformaciones congénitas. ⁽³⁾ La prevalencia de infección congénita por CMV se calcula entre 0.15 y 2% ⁽¹¹⁾, con un incremento en pacientes con VIH hasta en un 33%. ⁽¹²⁾ En Latinoamérica, incluyendo México se reporta una incidencia de 0.89 a 5.4% ⁽¹³⁾ Su transmisión puede realizarse in útero hasta en 40% de los casos, intraparto o postparto, siendo la alimentación al seno materno la principal fuente de infección perinatal, así como el contacto con fluidos de pacientes infectados, como la excreción genital. ^(3, 14) El 10% de los pacientes con infección congénita presentan secuelas, mientras que aquellos con una adquisición postnatal son generalmente asintomáticos. ^(14,13) Se ha reportado que la principal manifestación clínica de la infección por CMV, en menores de 1 año de edad, es la presencia de daño hepático en el 83-86%

(15) Los lactantes infectados por VIH adquieren CMV hasta en un 40% antes de los 6 meses de edad. (16)

La coinfección con CMV acelera el deterioro inmunológico producido por el VIH hasta en 2.5 veces (16,17) Se ha reportado una prevalencia de coinfección por CMV del 59.4% en los pacientes adultos, de países en vías de desarrollo con CD4 menor de 50/mm³, (18) en cambio en los pacientes pediátricos se calcula una prevalencia de 13-84% en la coinfección por CMV y VIH (12,17)

Hasta donde fue posible revisar la literatura nacional y mundial no se logró encontrar reportes de coinfección de estas tres enfermedades en pacientes pediátricos, por lo que el objetivo es presentar el caso de un lactante menor con estudios positivos para infección por VIH, VHC y CMV; así como una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 8 meses de edad. Hijo de madre aparentemente sana, padre con antecedente de Tb pulmonar, toxicomanías, promiscuidad, con tatuaje y preso por 5 meses. Acude con 4 meses de evolución, iniciando con fiebre no cuantificada, a los 10 días presenta ictericia, edema de miembros inferiores sin acolia ni coluria. Sangrado de tubo digestivo alto y bajo en 2 ocasiones, que ameritó varias transfusiones de sangre y plasma fresco por prolongación de tiempos de coagulación. Ingresó a UTIP con diagnóstico de falla hepática y renal, donde se realiza determinación de anticuerpos anti antígeno VHC totales resultando POSITIVO, e IgM para CMV POSITIVO referido con diagnóstico de infección por CMV y VHC. A la exploración física: ictericia+++; hepatomegalia de 7 cms. por percusión total, 3x3x2cms debajo del reborde costal derecho, rebasa 3 cms. línea media, sin datos de hepatopatía crónica. Pruebas de función hepática: AST 440 UI/L, ALT 350 UI/L, GGT 514 UI/L, ALB 3.3 g/dl, BT 1.16 mg/dl BD 0.29 mg/dl TP 10.7 seg.. TTP 34.5 seg. Hb 12.8 q/dl Plaquetas 201 10³/UL. Ultrasonido reporta hígado homogéneo de 12x10x8 cms, con vena porta, suprahepáticas y bazo normales. Endoscopia alta normal.

Se corrobora IgM para CMV POSITIVO, con carga viral de 67 300 copias/ml, recibe tratamiento con ganciclovir por 21 días, al finalizar se toma carga viral para CMV y pp67 negativo. Por antecedentes de riesgo e infecciones oportunistas se toma Western blot (+) y carga viral VIH reportándose ambas positivas con 1x10⁵ copias/ml. Se realiza ELISA para HIV a ambos padres y se reporta positivo en la madre y negativo en el padre. Se le solicita al paciente ELISA y RIBA positivos para VHC y carga viral por PCR no se detecta al momento del diagnóstico, dos meses después se realiza nueva carga viral siendo esta negativa. El ELISA para VHC en los padres se reporta como positivo para la madre y negativo para el padre. La biopsia hepática realizada al paciente al finalizar el tratamiento con ganciclovir demuestra la presencia de infiltrado inflamatorio, esteatosis de gota gruesa y gránulos de hemosiderina en espacios porta y células de kupffer, colestasis leve y transformación pseudoacinar. No hay inclusiones por CMV.

DISCUSIÓN

Se ha reportado que la afección hepática en los pacientes con infección por VIH está ocasionada por: un efecto citopático directo del virus, por la presencia de enfermedad grasa no alcohólica (esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis/cirrosis); así como por infecciones oportunistas (tuberculosis) y la presencia de desnutrición, y finalmente por la existencia de coinfecciones crónicas por virus hepatotróficos como son VHB y VHC. ⁽¹⁹⁾ Se describe que el VIH acelera la progresión de la enfermedad hepática por VHC en pacientes adultos, pues los pacientes coinfectados tienen mayor frecuencia de fibrosis y cirrosis, lo cual incrementa su mortalidad. ⁽²⁰⁾ En contraste los pacientes inmunocompetentes la infección por CMV produce generalmente una afección hepática leve que se acompaña únicamente con elevación mínima de transaminasas y bilirrubinas ⁽²¹⁾

Para el diagnóstico de una infección congénita por CMV en hijos de madres infectadas con VIH debe realizarse el aislamiento del virus en la orina durante las dos primeras semanas de vida, identificar el ADN por PCR en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo; o bien, detectar la IgM contra CMV en sangre (positivo en 34%) ^(16,11,10). Se recomienda efectuar serología y aislamiento viral en muestras de orina, en forma anual, en niños infectados por VIH ⁽¹⁶⁾ lo cual es importante para otorgar un tratamiento oportuno pues se ha descrito que la coinfección con CMV incrementa el riesgo de secuelas y acelera la progresión de la infección por VIH ^(16,12)

Los métodos de diagnóstico para VHC se basan en la detección de anticuerpos, de los de primera generación se incluyen el EIA (enzyme immunoassay) que detecta anticuerpos contra la región no estructural NS4 con el antígeno c100-3 y se considera con baja especificidad y sensibilidad. En los de segunda generación se incluye el ELISA (macromolécula C-200 y C-33) y el RIBA que busca antígenos de la región core (c22-3), la NS3 (c33c) y una parte del NS4 (c100-3). Los de tercera generación (ELISA y RIBA) incluyen un antígeno para la región NS5 y una reconfiguración de los antígenos del core y NS3, incrementando su sensibilidad y especificidad. ⁽²²⁾ Para realizar un escrutinio se realiza un ELISA de ser este positivo se debe de confirmar con el RIBA el cual se considera positivo si el suero reacciona con 2 o más antígenos de la prueba. Cuando la carga viral permanece baja o está ausente, el RIBA ayuda a discriminar si un resultado de ELISA positivo previo corresponde a una infección o es un falso positivo. Por lo que actualmente se recomienda que todo ELISA positivo se deberá confirmar con RIBA y carga viral, recordando que el RIBA puede estar positivo, indeterminado o negativo en pacientes con carga viral negativa. ^(23,22) Algunos pacientes con inmunocompromiso (como es el caso de los pacientes con SIDA) pueden permanecer seronegativos a pesar de presentar carga viral positiva. ⁽²⁰⁾ Así en la infección por VIH el principal riesgo son los resultados falsos negativos en la detección de anticuerpos, por lo que siempre el diagnóstico debe confirmarse con técnicas moleculares para detección de ARN viral. ⁽²⁰⁾ Nuestro paciente tiene un RIBA positivo el cual durante el primer año después de la exposición al virus tiene casi un 100% de

sensibilidad en pacientes inmunocompetentes. Se describen falsos positivos en menores de 6 meses debido al paso transplacentario de anticuerpos de la madre. En nuestro paciente el tener un RIBA positivo no permite hacer el diagnóstico de infección activa, sobre todo al presentar coinfección por VIH, sin embargo, al ser positivo el RIBA puede indicar que existe un contacto con el virus aunque en ese momento no este replicando o tenga una replicación poco activa (debido a interferencia viral), por lo que el seguimiento de este paciente es con la determinación de carga viral cuantitativa cada 2 meses.

La interferencia viral es el fenómeno en que la presencia de una infección viral interfiere con una segunda infección por otro virus. Durante una coinfección, un virus domina sobre otro debido a factores tanto virales como del huésped.⁽¹⁾ En algunos casos la sobreinfección aguda de un virus puede inhibir la infección de un virus preexistente, lo que puede anular de manera transitoria o a largo plazo los marcadores séricos del primer virus.⁽¹⁾ Estos virus pueden inhibir la replicación del virus sobreinfectante, así como la expresión de sus antígenos o seroconversión.⁽¹⁾ lo cual puede llevar al RNA del virus preexistente a ser indetectable en plasma durante la fase aguda de la sobreinfección, pero sus niveles pueden aumentar de nuevo al finalizar esta fase.⁽¹⁾ De hecho, la sobreinfección aguda por otros virus de hepatitis causa una viremia negativa de VHC que puede permanecer indetectable durante el seguimiento.⁽¹⁾ He aquí la importancia de considerar el RIBA positivo en nuestro paciente, un lactante mayor de 6 meses, inmunocomprometido, como indicador de probable coinfección la cual puede no mostrar carga viral positiva debido al fenómeno descrito de interferencia viral. El virus sin embargo puede permanecer en el hígado o en otros compartimentos, pudiendo presentar títulos bajos de anticuerpos con serología negativa a pesar de tener hepatitis activa.⁽¹⁾

La coinfección viral estimula la producción de citocinas Th1, que suprimen la replicación viral y promueven la necrosis de los hepatocitos y de manera directa se estimula la producción de interferón gama que es un importante modulador de daño hepático.⁽¹⁾ Estos virus bloquean la presentación de antígenos endógenos expresando proteínas virales que interfieren con la presentación de antígenos (VIPRs), interfiriendo finalmente con la función de las células CD8, unas de las principales células de defensa contra los virus.⁽²⁴⁾ El VIH afecta la respuesta inmune en general, con disminución en la función de las células T e interferón gama, disminuyendo algunas citocinas intrahepáticas como FNT alfa, IL-8 e IL-10, por lo que incapacita la respuesta para controlar la replicación del VHC, mientras se incrementa la citocina fibrogénica TGF beta, aumentando finalmente la fibrosis hepática.^(25,26) Se propone que en la respuesta inmune innata el VHC no es sensible a la respuesta de IFN tipo I. In vitro este virus inhibe a los linfocitos CD8 alterando la producción de citocinas y su capacidad para activar a las células dendríticas. La respuesta inmune humoral se da tardíamente y no protege contra las reinfecciones, las células T específicas para VHC son menos diferenciadas que las específicas para otros patógenos y al parecer tienen alterada su función al disminuir la diferenciación de células T. Así mismo la proteína core del virus de hepatitis C se une a los receptores del complemento alterando la función de las células dendríticas y macrófagos.⁽²⁷⁾ La infección crónica por VHC puede evadir la respuesta inmune al interferir con la transducción de las señales celulares antivirales.⁽¹⁾

Los pacientes infectados por CMV presentan cross priming, un proceso viral que interfiere con la activación de las células CD8, relacionado con la presencia de genes virales que codifican proteínas que interfieren con la generación de complejos de MHC clase I.⁽²⁴⁾ Como se mencionó la infección por VIH afecta la función de las células CD4, lo cual altera la replicación del CMV, con incrementos mayores en carga viral que muestran una curva que disminuye más lentamente, correlacionada de manera directa con la carga viral de VIH.⁽¹⁷⁾ Se ha observado detección persistente de DNA de CMV en pacientes infectados durante el primer año de vida (44% a los 16-18 meses)⁽¹⁷⁾

CONCLUSIONES

La prevalencia de estas tres infecciones en pacientes de edad pediátrica es alta, así como la coinfección de cada una con VIH. El diagnóstico temprano de coinfección de VHC y CMV con VIH es importante pues ambos modifican la evolución y por lo tanto el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo el riesgo de presentar falsos negativos en pruebas de detección de anticuerpos debido a la presencia de inmunocompromiso, hace necesaria la detección del virus en sangre para la confirmación diagnóstica en pacientes con VIH. Ahora bien, al presentar una prueba de detección de anticuerpos positiva con carga viral negativa en un paciente con VIH, no excluye la coinfección debido al riesgo de interferencia viral, por lo que es necesario el seguimiento cercano tanto de la evolución clínica como de la presencia del virus sobreinfectante en la sangre.

BIBLIOGRAFIA

1. Lin L, Verslype C, van Pelt JF, van Ranst M, Fevery J, Viral infection and clinical implications of coinfection of hepatitis C virus with other hepatitis viruses, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1311-9.
2. Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang NH, Heller S, Jara P, et. al. Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children. *JPGN* 2010;50: 123-31
3. Read JS, Cannon MJ, Stanberry LR, Schuval S. Prevention of Mother-to-Child Transmission of Viral Infections, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:274-97
4. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection, *Int J Epidemiol.* 1998;27:108-117
5. Schuval S, Van Dyke RB, Lindsey JC, Palumbo P, Mofenson LM, Oleske JM et. al. Hepatitis C Prevalence in Children With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection Enrolled in a Long-term Follow-up Protocol, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:1007-1013
6. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I. et. al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: Rate of infection and risk factors, *Scand J Infect Dis.* 2005; 37: 350-353
7. Calderon GM, González Velazquez F, Gonzalez Bonilla CR, Novelo Garza B, Terrazas JJ, et. al. Prevalence and risk factors of hepatitis C

- virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency virus in multiply transfused recipients in Mexico, *Transfusion*. 2009;49:2200-2207
8. Velasco-Benitez CA. Digestive, Hepatic, and Nutritional Manifestations in Latin American Children With HIV/AIDS, *J Pediatr Gastroenterol*, 2008;47:524-526
 9. Martin SR, Lapointe N, Soudeyns H, Coinfection With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus 1 in Children: Pathogenesis and Screening Arch *Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 598
 10. Bhargava A, Singh DK, Rai R, et. al. Sero-prevalence of Viral Co-infections in HIV Infected Children of Northern India, *Indian J Pediatr*. 2009;76(9):917-919
 11. Malm G. y Mona-Lisa Engman, Congenital cytomegalovirus infections, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007;12:154-159
 12. Marín Gabriel MA, Ramos Amador JT, González Tomé M, Rojo Conejo P, Saavedra Lozano J, et. al. Cytomegalovirus infection in the first year of life in human immunodeficiency virus-infected children: Impact on survival and progression of the HIV disease, *Med Sci Monit*. 2007; 13(4): 177-181
 13. Dar L, Pati SK, Patro AR, Deorari AK, Rai S, et. al. Congenital cytomegalovirus infection in a highly seropositive semi-urban population in India, *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(9):841-843
 14. Kaye S, Miles D, Antoine P, Burny W, Ojuola B, et. al. Virological and Immunological Correlates of Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus in The Gambia, *JID* 2008;197: 1307-1314
 15. Xiao YM y Hu ZH. Differences of clinical manifestations from cytomegalovirus infection in children of various age groups, *Chin J Contemp Pediatr*. 2010 ;12(1):21-23
 16. Peña A, Larrañaga C, Luchsinger V, Villarroel J, Chávez A, Wu E, et. al. Enfermedad por citomegalovirus en niños chilenos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1, *Rev Chil Infect*. 2007; 24 (6): 477-484
 17. Slyker JA, Lohman-Payne BL, John-Stewart GC, Maleche-Obimbo E, Emery S, Richardson B, et. al. Acute cytomegalovirus infection in Kenyan HIV-infected infants, *AIDS* 2009, 23:2173–2181
 18. Micol R, Buchy P, Guerrier G, Duong V, Ferradini L, et. al, Prevalence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Cytomegalovirus Replication in Serum of Cambodian HIV-Infected Patients (2004–2007), *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:486–491
 19. Rubio A, Monpoux F, Huguon E, Truchi R, Triolo V, et. Al. Noninvasive Procedures to Evaluate Liver Involvement in HIV-1 Vertically Infected Children, *JPGN* 2009;49:599–606
 20. Turner J, Bansi L, Gilson R, Gazzart B, Walch J et. al, The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in HIV-positive individuals in the UK – trends in HCV testing and the impact of HCV on HIV treatment outcomes, *J Viral Hepat*. 2010, 17, 569–577
 21. Mamun-Al-Mahtab, Rahman S, Khan M, et. al. Acute cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent host, *Kathmandu Univ Med J* 2009;7(1):79-81
 22. Kesli R, Ozdemir M, Kurtoglu MG, Baykan M, Baysal B. et. al. Evaluation and comparison of three different anti-hepatitis C virus antibody tests

- based on chemiluminescence and enzyme linked immunosorbent assay methods used in the diagnosis of hepatitis C infections of turkey, J Int Med Res. 2009;37:1420-9
23. Piro L, Solinas S, Luciani M, Casale A, Bighiani T, et. al. Prospective study of the meaning of indeterminate results of the Recombinant Immunoblot Assay for hepatitis C virus in blood donors, Blood Transfus. 2008; 6: 107-11
 24. Jonathan W. Tewdell and Ann B. Hill Viral interference with antigen presentation Nat Immunol. 2002;3:1019-25
 25. Low E, Vogel M, Rockstroh J and Nelson M. Acute hepatitis C in HIV-positive individuals. AIDS Rev. 2008;10:245-53
 26. Gonzalez SA, Zhang C, Fiel MI, Chung S, Zhang L, et. al. Hepatic inflammatory cytokine mRNA expression in hepatitis C virus-human immunodeficiency virus co-infection, J Viral Hepat. 2008, 15, 331-8
 27. Rehermann B y Nascimbeni M. Immunology of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. Nat Rev Immunol. 2005;5:215-229

