

ARTÍCULOS DE REVISIÓN**La enfermedad de inclusión citomegálica ocular como un problema de actualidad****Gabriel González-Almaráz, Ma. A. Araceli Pineda-Cárdenas****RESUMEN**

La enfermedad de inclusión citomegálica es una infección oportunista, producida por un miembro de la familia Herpes virus. Es una enfermedad ampliamente difundida y que, en la actualidad, ha cobrado especial importancia por su relación con los cuadros de inmunodeficiencia como el VIH, los relacionados con padecimientos depauperantes, por el empleo de drogas citotóxicas e inmunosupresoras, por radiaciones y en portadores de neoplasias malignas o estados hereditarios de deficiencia inmunológica. Es un padecimiento grave e invalidante en inmunodeficientes, pero no en los recién nacidos, aunque las complicaciones son limitantes de la función. Se ilustran los cuadros clínicos, cambios histológicos y las medidas de control actuales más sobresalientes.

Palabras clave: Herpes virus, citomegalovirus, inmunodeficiencias, infecciones oportunistas, oftalmología.

SUMMARY

Cytomegalic inclusion disease is an opportunistic infection by a member of the herpes virus family. This is a wide distributed illness and a serious complication of the immunodeficiency status due to infections with AIDS, cytotoxic drugs, immune suppression drugs, and other deficiencies of the immune response. It is a fatal disease in adults, but not in newborn, although they can present impairment of the function. The clinical and histopathological findings as well as the treatment are analyzed

Key words: Herpes virus, cytomegalovirus, immunodeficiency, opportunistic infections, ophthalmology.

INTRODUCCIÓN

Desde los años 80, se inició un problema grave con nuevas infecciones que, si bien es cierto habían sido identificadas muchos decenios antes, cobraron mayor importancia en los últimos años y representaron un problema grave para el futuro inmediato (1, 2). Las razones fueron las siguientes. 1. El incremento tan notable de la enfermedad de inmunodeficiencia humana (VIDH); 2. La inmunodepresión o inmunodeficiencia adquirida como resultado de los transplantes de órganos y tejidos, en el tratamiento de las neoplasias, la reaparición de enfermedades graves depauperantes con grave daño al sistema inmune y el incremento natural de las inmunodeficiencias adquiridas o determinadas genéticamente. Muchas de estas enfermedades son mortales por definición, mientras que otras son invalidantes y las menos son controlables. Las infecciones que se han incrementado, por mencionar las más impor-

tantes, son la infección por VIDH, la tuberculosis, en especial las formas resistentes a los quimiofármacos, la hepatitis B y C, infecciones oportunistas y parasitosis que han incrementado su patogenicidad. El motivo de esta revisión es llamar la atención del oftalmólogo quien es muchas veces el primero que tiene contacto con algunos de estos padecimientos, en especial las infecciones por miembros de la familia Herpes.

DEFINICIÓN

Los miembros de la familia Herpesvirus incluyen los siguientes virus: VHS-1 y VHS-2, varicela-zoster, virus del Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de los grupos 6, 7 y 8. Ya nos hemos ocupado de los primeros tres grupos y en la presente revisión analizaremos el grupo de la enfermedad citomegálica.

La enfermedad de inclusión citomegálica es una infección oportunista que tiene una distribución muy amplia en el mundo y en todos los grupos socioeconómicos. Estos virus tienen como peculiaridad la tendencia a permanecer inactivos o latentes por un largo período. No obstante, puede diseminarse a través de una persona infectada por medio de la orina, saliva, sangre, lágrimas, leche y semen. La diseminación del virus puede ser intermitente y asintomática. Los VCM son virus que afectan tanto a los animales como a los seres humanos como consecuencia de infecciones recidivantes. Cuando la infección es intrauterina resulta del paso transplacentario y de la ausencia de anticuerpos maternos pudiendo permanecer con manifestaciones clínicas vagas (3).

INCIDENCIA

Se calcula que la infección por VCM afecta entre 50 y 85% de los adultos por debajo de los 40 años en los estados Unidos de Norteamérica (3). No obstante, también es una causa frecuente de infección intrauterina. La incidencia es mayor en países socioeconómicamente débiles y esto podría explicarse por la falta de recursos para realizar en gran escala la cuantificación de los antígenos de los VCM. La incidencia en material de autopsia en niños es de 1.1% en la forma de enfermedad infantil de inclusión citomegálica multisistémica. La alta frecuencia de la forma infantil se explica probablemente en la positividad de los cultivos en el cervix uterino en aproximadamente 12 a 28% de las mujeres embarazadas. En los recientes estudios en el adulto se ha demostrado un incremento en la incidencia de la forma adulta la cual indudablemente está directamente relacionada al uso frecuente de las drogas inmunosupresoras (4). En adultos mayores de 35 años, 81% dan positiva la prueba de fijación del complemento para virus citomegálicos (5).

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Antes de que se lograra la identificación del virus se conocía ya la enfermedad. En los estudios postmortem realizados por Ribbert (6) en 1904 en niños muertos por sífilis, observó que las células del riñón contenían grandes inclusiones intracelulares, como cuerpos homogéneos intranucleares separados por un halo claro de membrana nuclear. No obstante, su observación fue publicada sino hasta 23 años después, como inclusiones parecidas a protozoarios identificados en riñón y pulmón. En 1907 se identificaron en su laboratorio inclusiones similares en la glándula parótida en 4 de 30 niños. En los años siguientes (1937) se comprobaron estos hallazgos. No fue sino hasta 1921 cuando Goodpasture y Talbot (7) fueron los primeros en sugerir que dichas alteraciones celulares eran similares a las descritas por Tyzzer (8) en las lesiones cutáneas de pacientes con varicela, notando también que estas inclusiones intranucleares se asociaban con otras similares en el citoplasma. Lipschutz (9) publicó, en 1921, que inclusiones similares estaban asociadas con virus del Herpes simplex,

en los hombres y conejos infectados, y pensó que estos cuerpos de inclusión eran una reacción específica celular a los virus vivos. Von Glahn y Pappenheimer (10), Farber y Wolbach (11) y Cowdry (12) compartieron este punto de vista. Evidencias posteriores confirmaron la etiología viral de la enfermedad (13) por medio de estudios experimentales en cuyos (conejillos de indias). En 1926 estos investigadores indujeron la formación de cuerpos elementales de inclusión en los animales experimentales, usando material filtrado en bujías de Berkefeld que son impermeables a las bacterias. Andrews trató de diseminar la enfermedad a las glándulas salivales de otros roedores *in vitro* sin éxito. Farber y Wolbach (11), en 1932, revisaron publicaciones de 25 casos previamente publicados y añadieron 26 casos propios con cuerpos citomegálicos en glándulas salivales, pulmón, riñón y páncreas. En 1950, Smith y Vellios (14) revisaron 69 casos previos de enfermedad de inclusión citomegálica.

Los cuerpos de inclusión intranuclear están compuestos por un denso material granular que, a menudo, está arreglado en forma de encaje. Las partículas virales tienen un centro electrodenso y un anillo externo que corresponde a la cápside la cual, en algunos casos, se encuentra vacía enmarcada por un centro pleomórfico que remeda estructuras anulares o como esferas densas y sólidas (figs. 1 y 2). Las inclusiones citoplásicas aparecen aisladas o en conglomerados. Las partículas virales individuales remedian estrechamente la contrapartida intranuclear con excepción de la cubierta que se encuentra rodeando a la cápside. Se pueden encontrar varias combinaciones de los elementos estructurales virales (1, 4). Los VCM, al igual que el resto de esta familia, tienen forma eicosahédrica, contienen una envoltura y una cápside, la replicación se lleva a cabo en el interior del núcleo de la células huésped y tienen la capacidad de permanecer latentes. La replicación se representa típicamente como grandes cuerpos elementales de inclusión intranuclear, y pequeños cuerpos intracitoplásicos. Los virus se reproducen preferentemente en cultivos de fibroblastos pero pueden hacerlo en otras células (15, 16).

CUADRO CLÍNICO (16, 28)

Las manifestaciones clínicas, no obstante que son bien conocidas, en muchas ocasiones son vagas y se confunden con otras entidades o pueden pasar inadvertidas. Los síntomas y signos dependen de la edad, los órganos afectados y las enfermedades concomitantes o predisponentes. Por tratarse de un virus pancitotropo y neurotropo por excelencia, las manifestaciones son muy variadas según la localización y, por supuesto, la edad de instalación de la infección. Las infecciones adquiridas por contagio transplacentario, muchas veces cursan asintomáticas o latentes. No obstante, pueden presentar un cuadro indistinguible de la mononucleosis infecciosa (fiebre, malestar general, cuadros faringoamigdalinos, cefalea, linfocitos y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático); en algunos casos puede aparecer una erupción cutánea y, a medida que avanza el cuadro, la faringitis se



Fig. 1. Retinocoroiditis citomegálica. Se observan los viriones (flecha) en la vecindad de la membrana citoplásica y en el núcleo. Cápsides vacías. Electromicrografía cortesía de la Dra. Rodríguez MM.

hace exudativa, aparece linfadenopatía, esplenomegalia, anemia, hepatitis, ictericia, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, miocarditis, neumonitis y alteraciones del SNC. Las infecciones más severas por VCM son las neumonías en los enfermos con virus de la inmunodeficiencia adquirida o en los pacientes manejados con trasplantes o portadores de enfermedades neoplásicas avanzadas (29). No obstante, la neumonía también puede encontrarse en niños por deficiencias en el aparato inmune, como es la enfermedad de Bruton u otros tipos de inmunodeficiencias genéticas, en especial en las formas adquiridas en el periodo perinatal (30-35). La coriorretinitis ocurre en 17 a 41% de los recién nacidos asintomáticos con infección congénita de CMV. En los años 80, las retinitis por CMV cobraron importancia como una manifestación de los pacientes inmunodeprimidos y en los receptores de trasplantes de médula ósea como parte de la diseminación hematogena del virus (1, 33-35). La hepatitis por CMV, en receptores de trasplantes de médula ósea, pulmón o corazón, con enfermedad maligna inmunodeficiente (SIDA) o en individuos sanos con infecciones de CMV, se manifiesta con hepatomegalia leve y discreta elevación de

los niveles séricos de las enzimas hepáticas, asociados a linfopenia o linfocitosis; la ictericia y la hiperbilirrubinemia generalmente no aparecen, y los cuadros de hepatitis severa con cirrosis son raros (37, 38). La necrosis hepática y la insuficiencia hepática por VCM no han sido bien documentadas (36-38). Las alteraciones gastrointestinales son esofagitis, gastritis, gastroenteritis, obstrucción de intestino delgado, colitis, proctitis, pancreatitis o hemorragia asociada con infección de CMV en pacientes inmunocomprometidos (35). Las alteraciones en el SNC son bien conocidas en las formas congénitas. En la vida postnatal, las meningoencefalitis son raras, aunque han sido documentadas. Las alteraciones en el SMC cada día se conocen mejor gracias a las autopsias realizadas (31). La miocarditis se ha descrito como una complicación rara de la forma congénita o la adquirida, especialmente asociada al síndrome de mononucleosis infecciosa. Sin embargo, también se han encontrado casos de miocarditis en receptores de trasplantes renales o cardiacos. La participación de otros órganos, como el sistema endocrino, se ha descrito afectando a la suprarrenal, hipófisis, tiroides y paratiroides. Las manifestaciones cutáneas son muy raras. Son más comunes en recién nacidos con infección congénita en forma de petequias no palpables o púrpura generalmente como resultado de la trombocitopenia (33).

En los niños las manifestaciones clínicas son diferentes. Cuando el virus se pone en contacto con el feto in útero, la infección parece estar limitada por los anticuerpos de la madre, y cuando madura el sistema inmune del recién nacido se agrega éste al control de la infección, razón por la cual las alteraciones pueden pasar inadvertidas en el momento del nacimiento y permanecer estacionarias o evolucionar a enfermedades diseminadas en el periodo perinatal (6). Las lesiones oculares son las que con más frecuencia pasan inadvertidas, por lo que las complicaciones dan como resultado cicatrices retinocoroideas dependiendo del grado de necrosis (fig. 3). Pueden identificarse accidentalmente durante una exploración oftalmológica a consecuencia de la deficiencia visual. Sin embargo, es necesario tener en mente que las

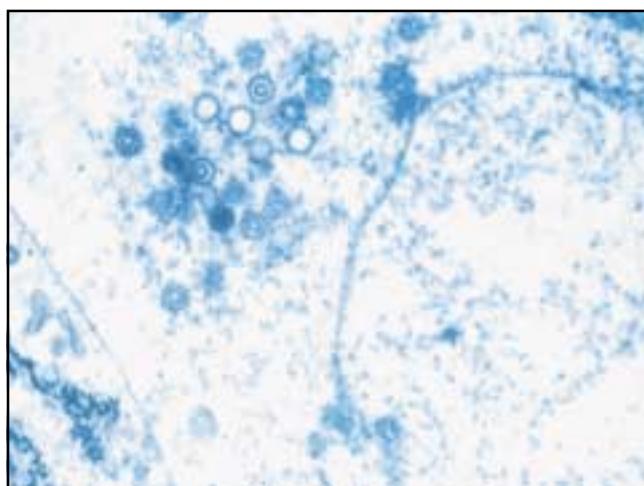


Fig. 2. Retinocoroiditis por VCM. Viriones. Electromicrografía cortesía del Dr. Lorenz E. Zimmerman.

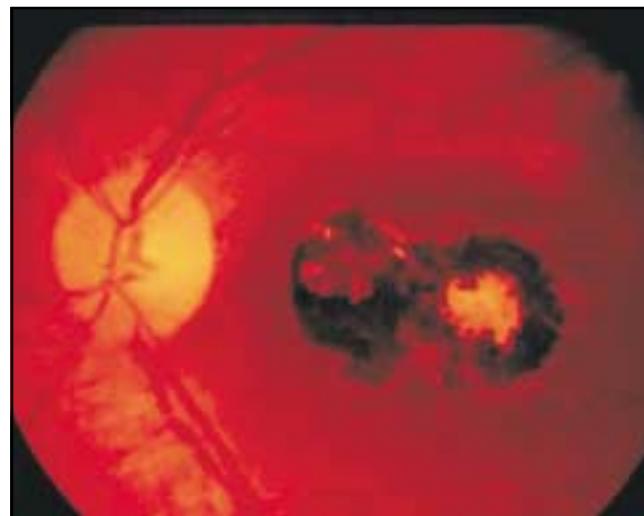


Fig. 3. Retinocoroiditis por CMV.



Fig. 4. Lesiones conjuntivales asociadas a sarcoma de Kaposi, en paciente homosexual portador del VIH.

alteraciones hematológicas, reticuloendoteliales y las calcificaciones cerebrales asociadas a las coriorretinitis facilitan el diagnóstico en las formas infantiles.

En las formas del adulto, los sitios de infección en pacientes inmunodeprimidos (1, 36) son la retina, el colon y el esófago, aunque pueden aparecer lesiones en conjuntiva (fig. 4), pulmones, cerebro, corazón, timo, páncreas, laringe, tiroides, riñones, hígado, vías biliares y glándulas suprarrenales. El cuadro ocular más importante es la retinitis o coriorretinitis que se caracteriza por placas coriorretinianas con zonas centrales denudadas, donde se observa la esclerótica blanquecina amarillenta, circundadas por placas de pigmento melánico. Pueden encontrarse en cualquier sitio de la retina aunque se detectan más fácilmente cuando afectan la mácula. La extensa necrosis retiniana se acompaña también de hemorragias y evainamiento de las arteriolas por elementos inflamatorios como consecuencia de la necrosis de la pared vascular. No obstante que puede existir inflamación del vítreo y precipitados retroqueráticos como consecuencia del proceso inflamatorio, estos no son muy frecuentes. Una condición especial que es necesario tomar en cuenta es la asociación, en estados graves inmunodeprimidos, de VCM, VHS y Cándida albicans en pacientes que cursan con persistente deficiencia de linfocitos-T. Hace algún tiempo, y continúa en control, tuvimos un paciente cuyo cuadro clínico se inició con fiebre, malestar general, astenia., adinamia e insuficiencia hepática con severa esteatosis que evolucionó con cuadro de fatiga crónica, parestesias y cuadros repetitivos de infecciones oculares, uretrales, faríngeas y gran ataque al estado general. Se trata de un paciente heterosexual de 35 años de edad, en quien se ha demostrado, por medio de técnicas de PCR realizadas en los Estados Unidos de Norteamérica, citomegalovirus PP65 RT, 780 copias por ml; citomegalovirus PCR cuantitativa, 360 copias/ml; VHS 1 y 2 por PCR-Q con menos de 200 copias por ml; VHS-6-PCR-Q con 300 copias por ml y, como control, adenovirus PCR cuantitativa con menos de 200 copias por ml demostrando, por medio de las técnicas de la timidina kinasa, presencia de formas mutantes que le confie-



Fig. 5. Leucoencefalopatía progresiva multifocal con presencia de ondas de alto voltaje e irregulares temporoparietales, con falta de concentración y discretas alteraciones de la memoria reciente.

ren resistencia a los antivirales derivados del ganciclovir. Este caso ilustra cambios viscerales graves y de difícil manejo por la formación de cepas resistentes a los principales antivirales. Sin embargo, hay mejoría y el problema principal se encuentra referido al hígado, cursando además con irritación cortical demostrada por el electroencefalograma y con lesiones subcorticales en el lóbulo parietal izquierdo demostradas por la RNM (fig. 5).

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Las alteraciones morfológicas iniciales de esta infección son muy difíciles de observar, ya que no ameritan la enucleación del globo ocular y los signos, en otros órganos, se comparan con otras entidades etiológicas, por lo que es un hallazgo microscópico identificar los cuerpos elementales de inclusión citomegálica. Corresponden a cicatrices coriorretinianas más las otras alteraciones que pueden sumarse a complicaciones del cuadro inicial (figs. 6, 7).

Histopatología (2, 13)

Las manifestaciones histopatológicas de la infección activa dependen, en parte, del estado de la respuesta inmune del huésped y si el paciente ha recibido tratamiento con antivirales. El cuadro típico de la afección hepática se caracteriza por alteraciones en la arquitectura lobular y formación de microabscesos o microgranulomas, que se caracterizan por conglomerados de leucocitos polimorfonucleares o macrófagos, localizados en forma difusa en los lóbulos y que se acompañan de necrosis focal de hepatocitos e hipertrofia

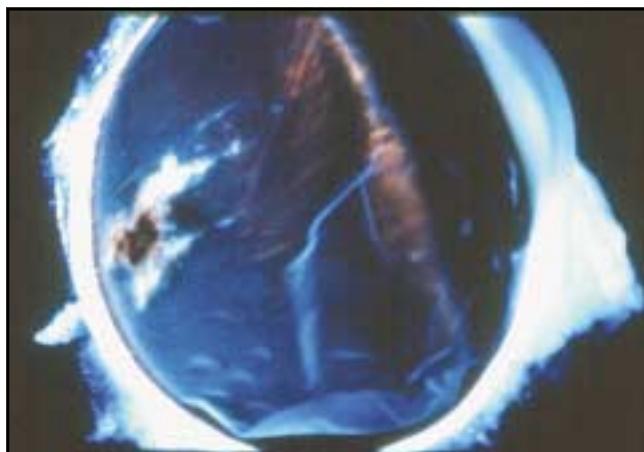


Fig. 6. Cicatriz coriorretiniana. Aspecto macroscópico.

de las células de Von Kupffer, condición que ha sido descrita por Colina (37) como “hepatitis focal diseminada”. En la vecindad de los focos inflamatorios, los cambios citomegálicos contienen las inclusiones intranucleares o intracitoplásicas características. Cualquier tipo de células puede verse afectado, es decir, no hay predilección por los hepatocitos o las células de los conductos biliares. Las inclusiones son eosinófilas y se encuentran rodeadas por un halo claro, y comprimen y desplazan a la cromatina hacia la membrana nuclear. En el citoplasma, por lo general las inclusiones son basófilas o amfófilas. Cuando el paciente ha recibido tratamiento antiviral, los hallazgos descritos se hacen menos conspicuos haciendo difícil el diagnóstico por los métodos habituales, por lo que es recomendable el empleo de las técnicas histoinmunoquímicas empleando anticuerpos marcados. Posteriormente pueden encontrarse cambios de proliferación colangiolar, infiltrados linfocitarios periportales asociados con inflamación y daño de los conductos biliares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las hepatitis aguda por virus B y C.

En el globo ocular las alteraciones son características. En la retina se observan infiltrados de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 8), con notable desorganización de las capas celulares, necrosis extensa en los casos agudos, formaciones de imá-

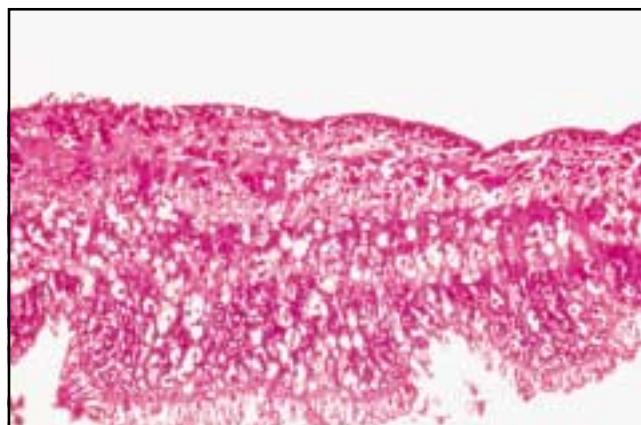


Fig. 8. Retinitis con necrosis. T. PAS, 125 X.

genes sínsciales con grandes cuerpos elementales de inclusión (fig. 9) y reactivación de la microglia retiniana en forma de glía en bastón (fig. 10). En la úvea se observan focos de necrosis hemorrágica y formación de pseudogranulomas; el epitelio pigmentado puede tener necrosis o mostrar cambios proliferativos, dando como resultado la formación de cicatrices coriorretinianas en las formas crónicas cicatriciales. En el segmento anterior sólo pueden observarse focos de necrosis hemorrágica subconjuntivales, que pueden igualmente aparecer en el iris y en la pars plana del cuerpo ciliar.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico clínico es siempre presuntivo, requiere de métodos auxiliares de laboratorio, de los cuales los más importantes son los que demuestran el parásito por medio de la observación directa, pero estos tienen serias limitaciones por su costo y por el tiempo requerido. A continuación se analizan muy someramente los métodos, sin caer en las explicaciones metodológicas que le interesan a virólogos, patólogos y laboratoristas.

Demostración del virus (38). Esto se logra por medio de la microscopía electrónica para lo cual existen técnicas muy

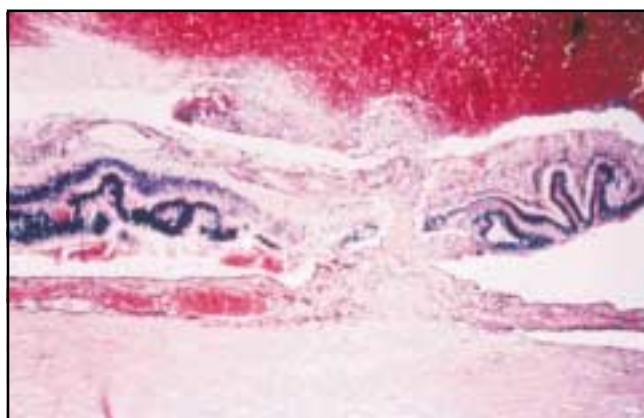


Fig. 7. Cicatriz coriorretiniana. Aspecto microscópico, con necrosis hemorrágica T. H-E, 65 X.

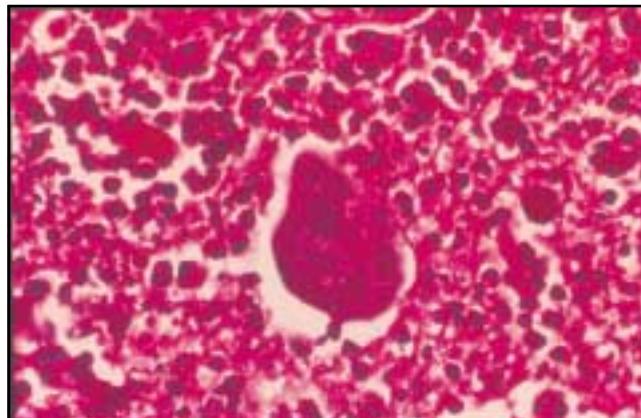


Fig. 9. Imagen sínscial con un cuerpo de inclusión citomegálico basófilo en el citoplasma. T. PAS, 650 X.

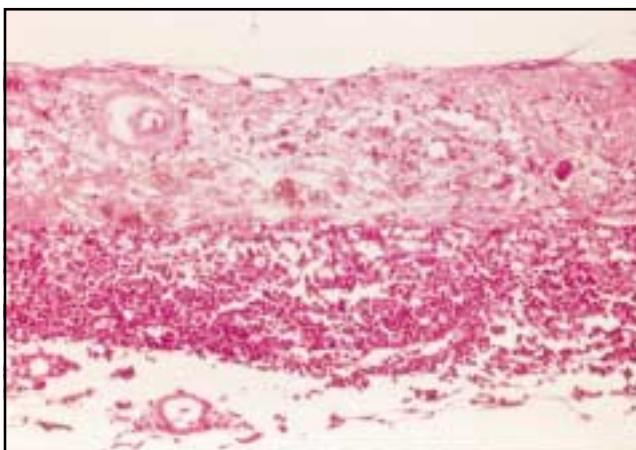


Fig. 10. Retina infiltrada en sus capas externas por leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y movilización de macrófagos cargados de hemosiderina. T. H-E, 125 X.

especializadas como las de sombreado, tinciones negativas y congelación y fracturización con observación con el microscopio electrónico de transmisión. También pueden identificarse en los ultrafiltrados en bujías de Berkefeld y en los cultivos en células vivas. Estas técnicas se emplean más para investigación en los grandes centros médicos. No pueden aplicarse como estudios rutinarios.

Identificación de los antígenos virales. Esto se puede lograr empleando anticuerpos marcados. El estudio puede hacerse con microscopía de luz empleando anticuerpos antideterminantes antigenéticos virales, utilizando como marcadores isiotiocianato de fluoresceína (FITC o fluorescencia transmitida), peroxidasa o fosfatasa alcalina acoplada a un marcador y, en la microscopía electrónica, con apoferritina o peroxidasa del rábano. Los primeros son especialmente útiles en los cultivos, mientras que los segundos son solo aplicables en la investigación.

Es conveniente señalar que existen en el mercado anticuerpos anti-familia de los herpes virus y pueden ser útiles de manera genérica. En nuestra opinión, la inmuno-histoquímica es la forma más práctica y económica para ser empleada en la rutina.

Cultivo del virus. Es un método especializado que se logra inoculando la muestra en células vivas (fibroblastos W1-38) o células de riñón humano embrionario, y en las células estudiadas pueden identificarse los virus por técnicas de inmunofluorescencia (1).

Técnicas para demostrar carga viral y cepas mutantes. Estos son procedimientos de actualidad, no obstante que su precio es alto. Se basan en las técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa y tienen como finalidad identificar el genoma viral siendo además cuantitativos al determinar el número de copias por ml. Estos procedimiento se denominan genéricamente como carga viral y son susceptibles de hacerse para todos los virus de las familias Herpes y Adenovirus

y, en términos generales, para cualquier virus incluyendo el del papiloma humano, el de la inmunodeficiencia humana y muchos otros.

Las pruebas más usadas para los citomegalovirus son: 1. Citomegalovirus PP65RT-PCR cuantitativa donde las cifras deben ser menores de 200 copias por ml; 2. Citomegalovirus PCR Quantitation (V.R. menos de 200 copias por ml). Esto se ve complementado por el estudio encaminado a establecer la resistencia a los antivirales en el cual se determina la presencia de cepas mutantes; el resultado traduce pobre respuesta a los antivirales, específicamente al ganciclovir cuando se encuentran las mutaciones en los aminoácidos UL97 [Amer J Ophthalmol 2003;135 (19): 20-5].

MANEJO Y TRATAMIENTO

Consideramos que el punto principal es lograr el diagnóstico; se debe sospechar la posibilidad en los siguientes casos: 1. Pacientes cuya historia clínica sugiere la posibilidad de un contacto peligroso homo o heterosexual; 2. En recién nacidos con madre positiva serológicamente a los anticuerpos de CMV. 3. En trabajadores de la salud y laboratoristas. 4. En pacientes receptores de trasplantes e inmunocomprometidos. 5. Pacientes portadores de enfermedades neoplásicas avanzadas bajo quimioterapia, radiaciones o inmunoterapia. 6. Pacientes con enfermedades depauperantes.

El examen minucioso y la historia clínica completa proporciona gran ayuda diagnóstica junto con el empleo, en primer instancia, de las pruebas serológicas. De éstas, la más simple es la prueba de TORCH (Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes), que da la primera información. En caso de ser positiva, el siguiente paso es descubrir el sitio en el que se encuentra la enfermedad, para lo cual deben realizarse citologías de epitelio oral y faríngeo, de fosas nasales, conjuntiva y de sedimento urinario. Una vez descubierto el foco, cuantificar la carga viral y la presencia de cepas resistentes y a qué medicamento lo son. El tratamiento de elección, por la toxicidad, será en primer lugar con Aciclovir. Si la cuenta no baja o hay cepas resistentes, optar por el Ganciclovir, el Balanociclovir, el Fanciclovir, o sus derivados actuales. Sin embargo, es importante tener presentes sus efectos tóxicos que pueden ser muy graves e irreversibles, por lo que es conveniente monitorizar la función hepática y renal, ya que los efectos deletéreos de estos medicamentos se suman a las lesiones propias de la infección como es la hepatitis y nefritis por CMV.

El caso que señalamos en párrafos anteriores ha cursado con desarrollo de cepas resistentes al Ganciclovir, por lo que se está utilizando el Balanociclovir y Fanciclovir. Sin embargo, las lesiones son estacionarias y otras regresivas, hasta la actualidad no se han agregado lesiones en el fondo de ojo y la cuenta de la carga viral ha disminuido.

Los otros recursos, como el factor de trasferencia, los polinucleótidos y otros procedimientos de inmunoterapia incluyendo el interferón, no ofrecen buenos resultados. No obstante, es importante recordar que pueden existir asocia-

ciones con otros virus de la familia Herpes; en el caso que señalamos anteriormente existe asociación con el VHS-6. En otros casos la asociación con virus del Epstein-Barr y del sarcoma de Kaposi, en especial en portadores del VIH, complican la evolución de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Krachmer J. Specular microscopy. Cornea. 1997.
2. Bachman DM, Rodrigues MM, Chu FC, Straus SE, Cogan DG, Macher AM. Culture-proven Cytomegalovirus Retinitis in a Homosexual Man with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthahlmol* 1982; 89:797-804.
3. Freeman WR, Lerner CW, Hymes, JA, Lash RS, Nadel AJ, Starr MB, Tapper ML. A Prospective Study of the Ophthalmologic Findings in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Amr J Ophthahmol* 1984; 97(29):133-142.
4. Alford CA Jr, Britt WJ. Cytomegalovirus. *Virology*. Fields BM, Knife D, Howley P (eds). New York, Raven Press, 1985, pp 629-660.
5. Wyhinny GJ, Apple DJ, Guastella FR, Vygantas CM. Adult cytomegalic inclusion retinitis. *Amer J Ophth* 1973, 76 (5): 773-781.
6. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, Turner HC, Huebner RJ. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956, 92:418.
7. Ribbert H: Veber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Negeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zentralbl Allg Pathol* 1904; 15:945-948.
8. Goodpasture EW, Talbot FB. Concerning the nature of protozoan-like cells in certain lesions of infancy. *Am J Dis Child* 1921; 21:415-425.
9. Tyzzer EE. The histology of skin lesions in varicella. *Philippine J Sci* 1906; 1:349-372.
10. Lipschutz B: Untersuchungen über die Aetiologie der Krankheiten d. herpes genitalis, etc. *Arch Dermatol Syphilol* 1921; 136:428-482.
11. Von Glahn WC, Pappenheimer AM. Intranuclear inclusions in visceral disease. *Am J Pathol* 1925; 1:445-466.
12. Farber S, Wolbach SB. Intranuclear and cytoplasmic inclusions (protozoan-like bodies) in the salivary glands and other organs of infants. *Am J Pathol* 1932; 8:123-135.
13. Cowdry EV. The problem of intranuclear inclusions in virus diseases. *Arch Pathol* 1934; 18:527-542.
14. Cole R, Kuttner AG. Filterable virus present in the salivary glands of guinea pigs. *J Exp Med* 1926; 44:855-873.
15. Smith MG, Vellios F. Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. *Arch Pathol* 1950; 50:862-884.
16. Smith MG. Propagation of salivary gland virus of the mouse in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 86:435-440.
17. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92:424-430.
18. Weller TH. Cytomegalovirus: the difficult years. *J Infect Dis* 1970; 122:532-539.
19. Margileth AM. The diagnosis and treatment of generalized cytomegalic inclusion disease of the newborn. *Pediatrics* 1955; 15:270-283.
20. Kluge RC, Wicksman RS, Weller TH. Cytomegalic inclusion disease of the newborn. report of case with persistent viruria. *Pediatrics* 1960; 25:35-39.
21. Weller TH, Hanshaw JB, Scott DE. Serological differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. *Virology* 1960; 12:130-132.
22. Weller TH, Hanshaw JB. Virological and clinical observations of cytomegalic inclusion disease. *N Engl J Med* 1962; 266:1233-1244.
23. Medearis DN Jr. Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114:181-211.
24. Mercer RD, Luse S, Guyton DH. Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease. *Pediatrics* 1953; 11:502-514.
25. Ho M: Cytomegalovirus: Biology and Infection. New York, Plenum Publishing Corp, 1982.
26. Hanshaw JB: Cytomegalovirus. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Remington JB, Klein TD (eds). Philadelphia, WB Saunders Co, 2nd Ed, 1983.
27. Krugman S, Katz SL, Gershon AA y cols. *Infectious Diseases of Children*. St. Louis, CV Mosby Co, 1985, pp 8-21.
28. Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW y cols. School failure and deafness after silent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1976; 295:468-470.
29. Kaariainen L, Klemola E, Paloheimo J: Rise of cytomegalovirus antibodies in infectious-mononucleosis-like syndrome after transfusion. *BMJ* 1966; 2:1270-1272.
30. Stagno S. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 895-897.
31. Hanshaw JB: Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev* 1995; 16:43-48.
32. Demmler GJ: Acquired cytomegalovirus infections. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. Feigin RD, Cherry JD (eds). Philadelphia, WB Saunders Co, 3rd Ed, Vol 2, 1992, pp 1532-1547.
33. Weiner AS, Bortin MM, Gale RP y cols. Interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1986; 104:168-175.
34. Ho M: Advances in understanding cytomegalovirus infection after transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(suppl):7-11.
35. Yow ME, Demmler GJ: Congenital cytomegalovirus disease 20 years is long enough. *N Engl J Med* 1992; 326:702-703.
36. Spector SA, McKinley GF, Latezari JP y cols. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334:1491-1497.
37. Colina F, Juca NT, Moreno E y cols. Histological diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver allografts. *J Clin Pathol* 1995; 48(4):351-7.
38. Rodrigues MR, Lennette DA, Arentsen JJ, Thompson C. Methods for rapid detection of human ocular viral infections. *Amer Acad Ophthalmol* 1979; 86: 452-464.