

**FIEBRE, RASH
CUTÁNEO, MALESTAR
GENERAL Y LEVE CEFALEA
DE CORTA EVOLUCIÓN**

M^a Luisa Álvarez Muñiz
CHUVI. Hospital Meixoeiro

CASO CLÍNICO (1)

- ✓ Varón 51 años.
- ✓ MC: astenia, mialgias y lesiones cutáneas.
- ✓ AP:
 - ALERGIA A PROPIFENAZONA.
 - Hipercolesterolemia.
 - Hepatitis B a los 30 años, curada.
 - Intoxicación por Sulfato de Cobre, inhalado (año 2004).
 - Vértigos periféricos.
 - IQ: Amigdalectomía, a los 30 años.
 - No ttos.

CASO CLÍNICO (2)

✓ EA:

- Astenia, mialgias y mareos de 15 días de evolución.
- Rash máculo-eritematoso, con placas en glúteos 8 días antes de ingreso, generalizado en las últimas 24 horas. Hinchazón palpebral y labial.
- Sensación distérmica y náuseas en las últimas 48 horas.
- Antecedente epidemiológico: uso de Nitramón/Triple 15 para cultivo de vegetales.

CASO CLÍNICO (3)

✓ EF:

- T^a 37.7°C TA 120/70 PA 66
- Alerta. BEG. Bien hidratado y perfundido. Eupneico. No signos meningeos.
- C-C: microadenopatías laterocervicales.
- AC: rítmica, sin soplos AP: MVC ABD: anodino.
- Rash máculo-eritematoso en tronco con componente urticarial y gran placa interglútea.
- EEII: no edemas.

CAUSAS DE FIEBRE Y RASH (1)

	Causas infecciosas
<i>Exantemas eritematosos</i>	<ul style="list-style-type: none">• Virus: Sarampión, Rubeola, Eritema infeccioso, Exantema súbito, Enterovirus (Echo/ Coxackie), Mononucleosis infecciosa, VHB y primoinfección VIH.• Bacterias: Escarlatina, SSSS, Sífilis 2ªria, Fiebre botonosa, recurrente y tifoidea, Leptospira y Lyme
<i>Exantemas purpúricos</i>	<ul style="list-style-type: none">• Virus: Sarampión y Enterovirus.• Bacterias: Meningococemia, Gonococemia, Sepsis estafilocócica/ Pseudomonas, Endocarditis subaguda y Tifus.
<i>Exantemas vesiculo-purpúrico</i>	<ul style="list-style-type: none">• Virus: VHS diseminado, Erupción variceliforme Kaposi, Enf mano- pie- boca y Enterovirus.• Bacterias: SSSS Y Ectima gangrenoso.
<i>Erupciones nodulares</i>	<ul style="list-style-type: none">• Infección diseminada por hongos(candidiasis, Criptococo) y micobacterias.

CAUSAS DE FIEBRE Y RASH (2)

	Causas no infecciosas
<i>Exantemas eritematosos</i>	<ul style="list-style-type: none">• Fármacos: antibióticos (Penicilina y Sulfamida), AINE y anticomiciales.• LES, NET/ Eritema multiforme, Still, Kawasaki, Enf injerto- huésped y eritema marginado.
<i>Exantemas purpúricos</i>	<ul style="list-style-type: none">• PTI, PTT, Vasculitis, Arteritis células gigantes, Wegener, Fármacos y CID grave.
<i>Exantemas vesiculo-purpúrico</i>	<ul style="list-style-type: none">• NET/ Eritema multiforme• Behcet• Fármacos
<i>Erupciones nodulares</i>	<ul style="list-style-type: none">• Eritema nodoso• Sweet

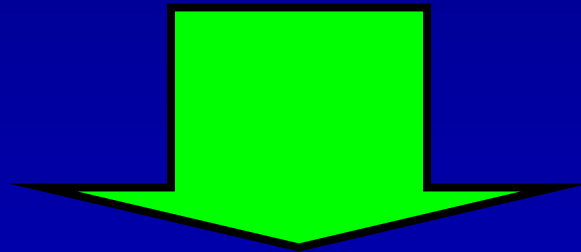
CASO CLÍNICO (4)

✓ PC:

- Analítica: hemograma, bioquímica, GAB y coagulación normales.
- Orina: normal.
- Rx tórax y TAC craneal: sin hallazgos.
- EKG: ritmo sinusal a 66 lpm.

CASO CLÍNICO (5)

Fiebre + artromialgias + exantema generalizado
en varón joven



Ingresó en Medicina Interna

CASO CLÍNICO (6)

Evolución clínica- Ingreso

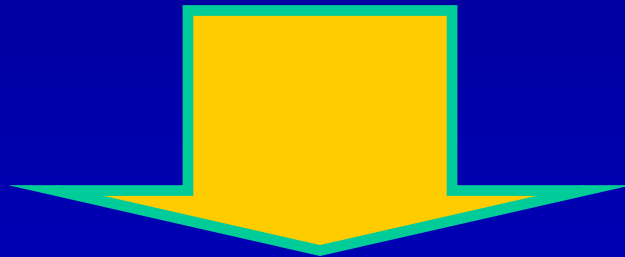
✓ Febrícula persistente y cefalea.

✓ Punción lumbar:

Bioquímica: GR 0; L 22 (90% MN); prot 50; gluc 54 (sérica 86).

Presión apertura: 200 mm H₂O.

✓ Asintomático a los 7 días de ingreso.



Meningitis linfocitaria + rash macular
generalizado + febrícula

MENINGITIS ASÉPTICA: DEFINICIÓN

- ❑ Causa más común de meningitis.
- ❑ Meningitis con glucosa normal, prot N/ elevadas y pleocitosis mononuclear en LCR.
- ❑ No sinónimo de meningitis viral.
- ❑ Enterovirus, virus Herpes y HIV= causas > frecuentes de meningitis viral.

MENINGITIS ASÉPTICA: ETIOLOGÍA

Summary - Differential diagnosis of aseptic meningitis syndrome

Infectious etiologies

- Viruses
 - Enteroviruses - Polio, coxsackievirus, echovirus
 - HSV types 1 and 2
 - Varicella-zoster virus
 - Adenovirus
 - Epstein-Barr virus
 - LCMV
 - HIV
 - Influenza virus types A and B
- Bacteria
 - Partially treated meningitis
 - Parameningeal infection
 - Endocarditis
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *M tuberculosis*
 - Ehrlichiosis - Monocytic, granulocytic
 - *Borrelia burgdorferi*
 - *Treponema pallidum*
 - *Brucella* species
- Fungi
 - *C neoformans*
 - *Histoplasma capsulatum*

- *Coccidioides immitis*
- *Blastomyces dermatitides*
- Parasites
 - *Toxoplasma gondii*
 - *Taenia solium* (cysticercosis)
- Noninfectious causes
- Drugs
 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
 - Trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin
 - OKT3
 - Azathioprine
 - Intravenous immunoglobulin
 - Isoniazid
 - Intrathecal methotrexate
 - Intrathecal cystine arabinoside
 - Vaccination
 - Allopurinol
- Systemic diseases
 - Sarcoidosis
 - Leptomeningeal cancer
 - Posttransplantation lymphoproliferative disorder
 - Systemic lupus erythematosus
 - Wegener granulomatosis
 - CNS vasculitis
 - Behçet disease
 - Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
- Miscellaneous
 - Arachnoiditis
 - Migraine
 - Postinfectious syndromes

MENINGITIS SUBAGUDA/ CRÓNICA

➤ Infecciosa:

- Hongos (Cryptococo, Nocardia) y TXP.
- Bacterias: Treponema, Brucellosis, Leptospira, Listeria, Borrelia, TBC.
- Infecciones parameningeas (abscesos cerebrales/ epidurales)

➤ No infecciosa:

- carcinomatosa
- colagenosis (Behcet, Sarcoidosis, LES)
- Drogas (Igs e Ibuprofeno)

CASO CLÍNICO (8)

✓ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

□ Laboratorio:

- VSG 50
- Bioq: colest 216, TG 158. Perfil hepático, renal, iones y proteínas normales.
- Inmunología: PCR 17 C3 196 C4 32 FR< 22.
ANA , ANCAS crioglobulinas y crioaglutininas (-).
- Proteinograma: proceso inflamatorio; Igs: N.
- Ig E total/específica (gramíneas, ácaros, hongos y epitelios): N.

ANÁLISIS LCR

1ª PL	GR 0, L 22 (90% MN) gluc 54, prot 50 Presión apertura: 210 mm H2O
2ª PL	GR 1, L 125 (80 % MN) gluc 57, prot 54 Presión apertura: 310 mm H2O
3ª PL	GR 4, L 20 (100% MN) gluc 61, prot 35 Presión apertura: 190 mm H2O
ADA	11,6 (Nk 6)
Cultivo Y BK	(-)
Cultivo micoB/ PCR TBC	(-)
Ag Cryptococcus	(-)
Citología	pleocitosis con predominio de monocitos

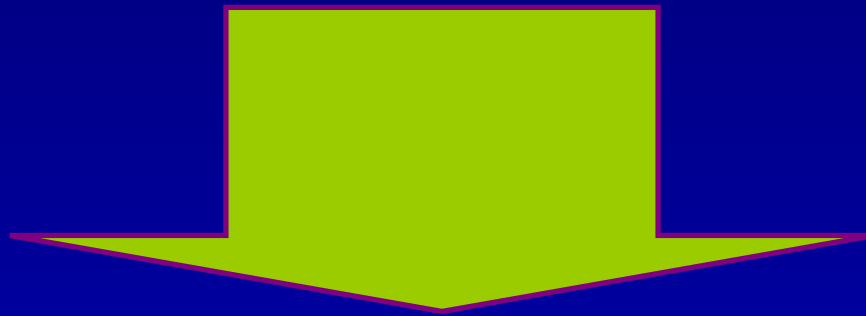
SEROLOGÍAS (1)

➤ VHA, VHC	(-)
➤ VHB	HBs Ag (-) HBc Ac (+)
➤ Brucella	(-)
➤ Coxiella burnetti	(-)
➤ Leptospira	(-)
➤ Borrelia	(-)
➤ Treponema pallidum	(-)
➤ Salmonella typhi	(-)
➤ Rickettsia conorii	(-)
➤ Ag Cryptococcus	(-)
➤ TXP gondii	inmune

SEROLOGÍAS (2)

➤ CMV	inmune
➤ Cosackie A9/ B	(-)
➤ Echovirus (suero/ LCR)	(-)
➤ VEB	(-)
➤ VHS- 1 y 2	inmune
➤ Herpes 6	inmune
➤ Parotiditis (PCR)	inmune
➤ Parvovirus B19	inmune
➤ Rubeola (PCR)	inmune
➤ Sarampión (PCR)	inmune
➤ VVZ	inmune

➤ VIH 1/ 2 Ac: 1ª muestra DUDOSA



- VIH 1 confirmatorio (+)
- CV VIH: 69.000 copias/ ml
- CD4: 731 (22%)

PRIMOINFECCIÓN VIH

- ✓ Infección aguda por VIH, dx antes de la seroconversión. > 50 % sintomática.
- ✓ Clínica: 2 semanas posinfección;
- ✓ Seroconversión: 21-28 días posinfección (ELISA/WB).
- ✓ CV elevadas (12- 95 millones cop/ ml).
- ✓ Mononucleosis/ Meningoencefalitis viral.
- ✓ ¡ NO CONFUNDIR CON INFECCIÓN RECIENTE !
- ✓ Infección reciente : infección < 6 meses de evolución.
25-65% sintomática.
- ✓ " Síndrome retroviral agudo": enfermedad asociada a infección aguda. > 14 días > progresión AIDS.

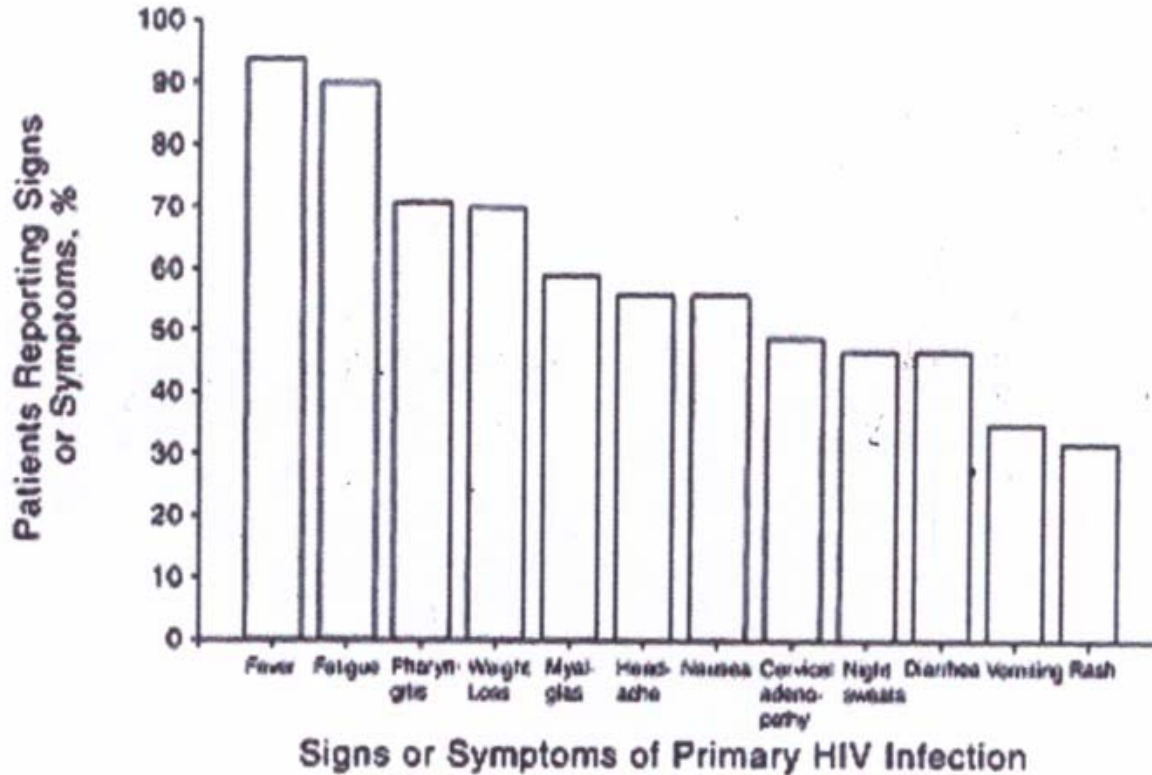
AIDS 2001; 13(1)

CLÍNICA HIV AGUDO

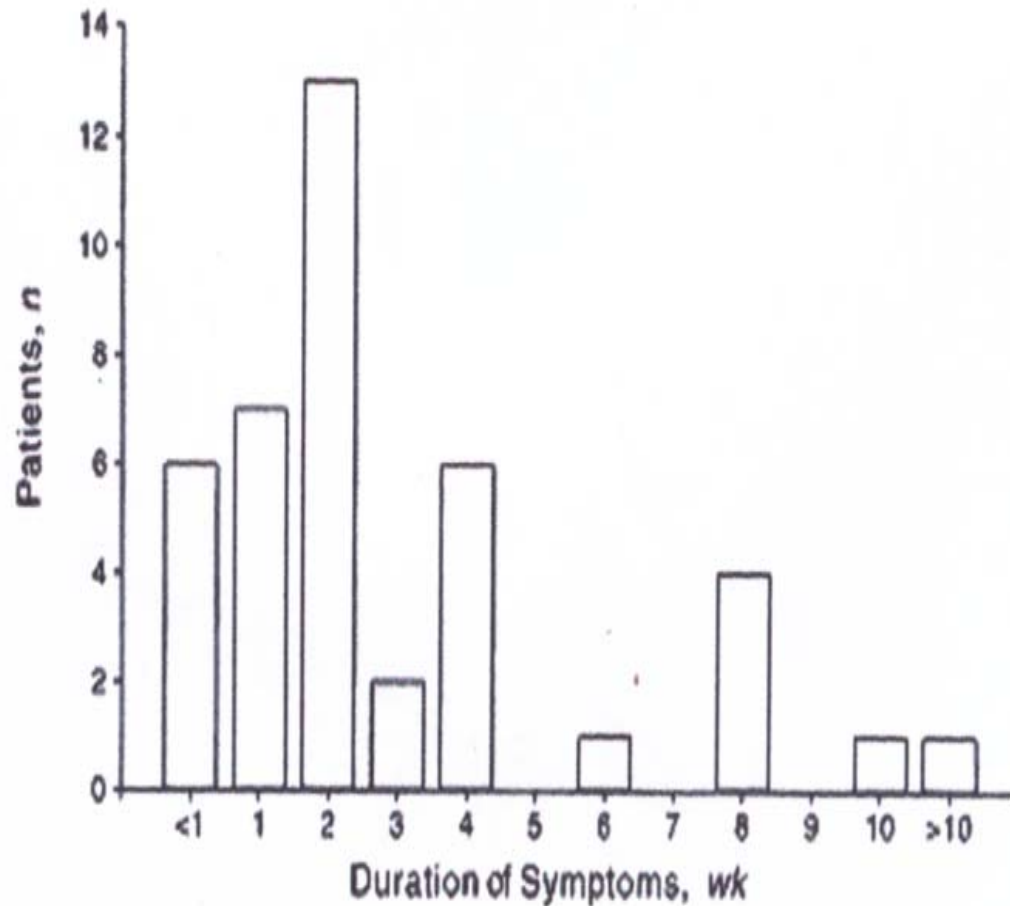
- Fiebre > 80-90%
- Fatiga > 70-90%
- Rash > 10- 80%
- Cefalea 32- 70%
- Linfadenopatía 40-70%
- Faringitis 50-70%
- Mialgia/artralgia 50-70%
- Náuseas/diarrea 30-60%
- Sudores nocturnos 50%
- Meningitis aséptica 24%
- Úlceras orales 10-20%
- Úlceras genitales 5-15%
- Trombocitopenia 45%
- Leucopenia 40%
- TSA elevadas 21%

CLÍNICA HIV AGUDO

Top



CLÍNICA



Schacker, T. et. al. Ann Intern Med 1996;125:257-264

EPIDEMIOLOGÍA

Characteristics of 74 Patients with Primary HIV-1 Infection*

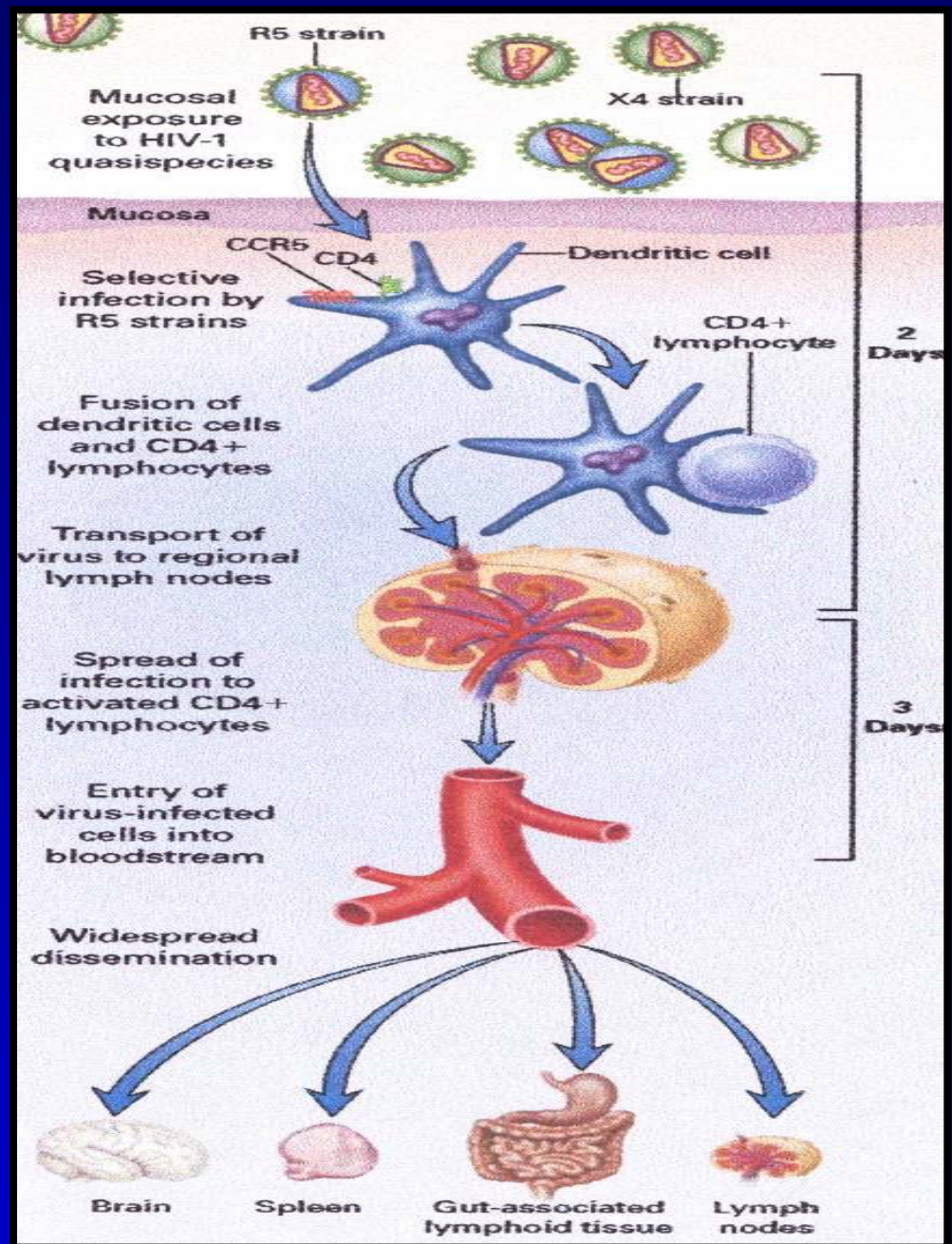
Characteristic	Patients, <i>n</i> (%)
Sex	
Male	71
Female	3
Risk factor for HIV-1 infection	
Male homosexual sex	63 (85)
Injection drug use	1 (1)
Male homosexual sex and injection drug use	6 (8)
Heterosexual sex	4 (5)
HIV-1 serologic status at study entry	
Positive for p24 antigen and negative for HIV on enzyme immunoassay	26 (35)
Paired serologic tests within 6 months of entry	34 (46)
Paired serologic tests within 12 months of entry and recent retroviral syndrome	14 (19)
Time from acquisition of HIV-1 to study entry	
≤45 days	24 (33)
46–90 days	27 (36)
91–135 days	17 (23)
136–180 days	6 (8)
Retroviral syndrome	
Grade 1 (no symptoms)	12 (16)
Grade 2 (mild symptoms, did not see a physician)	9 (12)
Grade 3 (moderate symptoms, saw a physician)	21 (28)
Grade 4 (severe symptoms, saw a physician)	22 (30)
Grade 5 (hospitalized)	10 (14)

* Median age of the study cohort was 32 years.

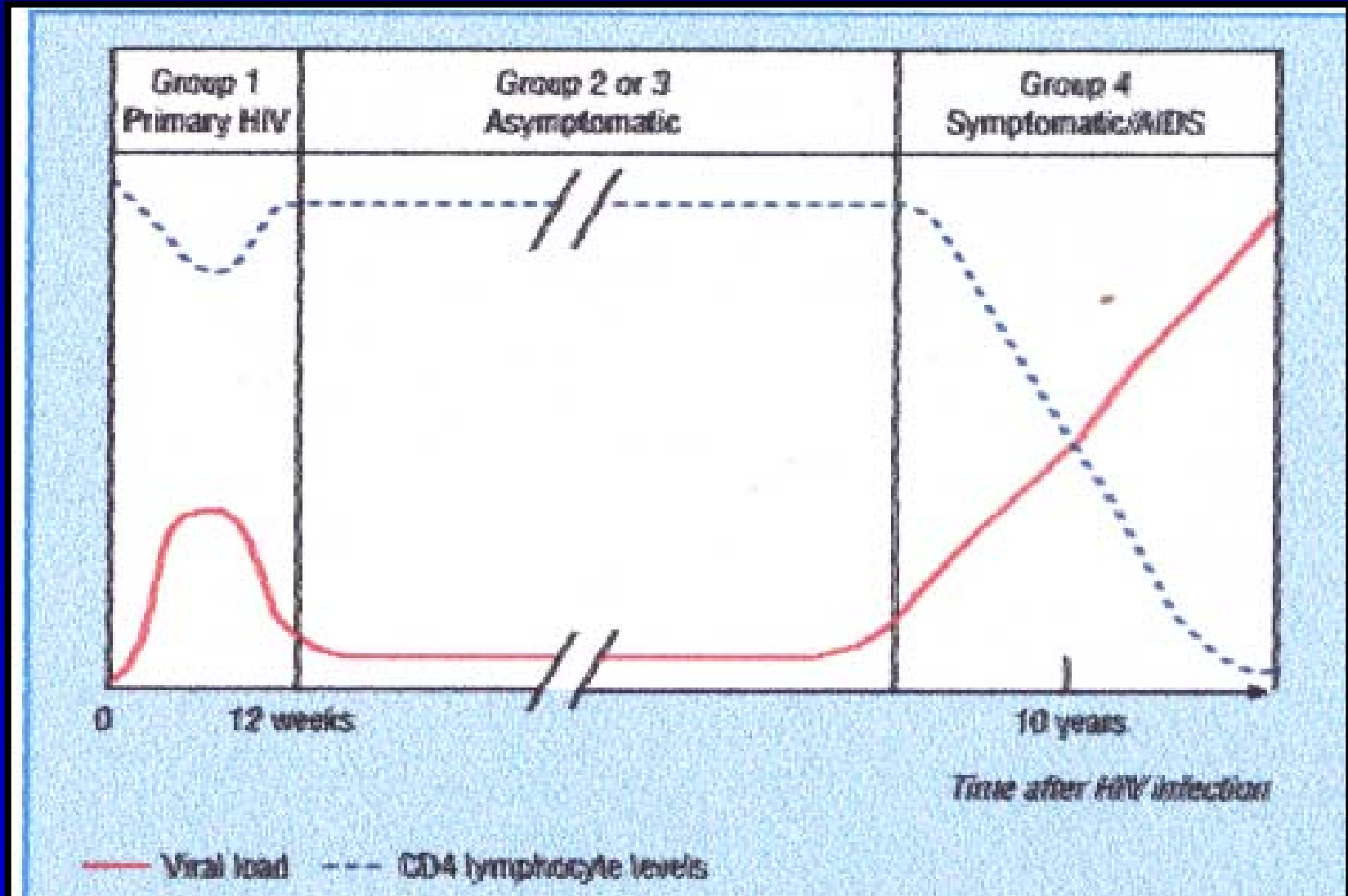
ETIOPATOGENIA

Mecanismo de transmisión + frec : sexual

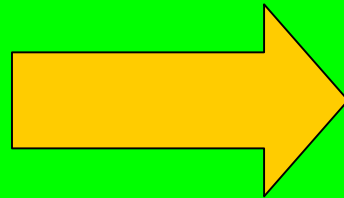
Las primeras células blanco: cel. Langerhans que expresan correceptores CD4 y CCR5.



CV- CD4- CLÍNICA Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN HIV



Primoinfección VIH



meningitis VIH



¿ Iniciarías tratamiento?

Beneficios/ Riesgos

¿ Iniciar tratamiento?

- BENEFICIOS:

- Disminución de marcadores bioquímicos de progresión de la enfermedad.
- Descenso de la severidad de la infección aguda.
- Altera el nivel viral inicial.
- Reduce el % de mutaciones virales por supresión de replicación viral.
- Preserva la función inmunitaria.
- Reduce el riesgo de transmisión viral.

- RIESGOS:

- Exposición a antiretrovirales sin beneficio clínico conocido
- Toxicidad por drogas
- Desarrollo de resistencias.
- Necesidad de terapia continua
- Efectos adversos en calidad de vida.

Perhaps the most compelling data in support of early therapy come from studies of persons treated with potent triple-drug combination therapy during acute HIV-1 infection. In each of six persons who received this therapy, HIV 1 RNA levels rapidly decreased to values below the limits of quantitation, and the reduction in the viral load was associated with vigorous HIV-1-specific responses of CD4+ T helper cells to the p24 protein, like the responses seen in nonprogressive infection³² (and unpublished data). These data suggest that there is an early opportunity to restore certain immune responses that may be associated with slower disease progression and that this opportunity may be lost if therapy is delayed. Clinical trials with extended follow-up will be required to determine whether such early therapy confers a long-term benefit.

The final decision to start antiviral therapy in persons presenting with acute HIV-1 infection should include a plan to ensure adherence to the complicated treatment regimens and acknowledgment that the long-term clinical benefits of early treatment are unknown. In the face of a diagnosis of HIV-1 infection, patients need support, information, and guidance. If a patient opts to start therapy, as we recommend for all our patients with acute HIV-1 infection, then sustained adherence to the medication regimen must be emphasized. Inconsistent adherence leads to viral resistance and severely limits future treatment options.⁷⁰ In some patients with chronic HIV-1 infection, viral suppression has been maintained during more than two years of continuous therapy,^{75,76} and treatment initiated during acute HIV-1 infection is likely to be at least as successful.

We are indebted to Martin S. Hirsch, Thomas Quinn, Barney Graham, and Frederick Hecht for their critical review of the manuscript.

REFERENCES

1. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS, 1998.
2. Update: trends in AIDS incidence — United States, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:861-7.
3. Osmond DH, Page K, Wiley J, et al. HIV infection in homosexual and bisexual men 18 to 29 years of age: the San Francisco Young Men's Health Study. *Am J Public Health* 1994;84:1933-7.
4. Nelson KE, Vlahov D, Galai N, Astemborski J, Solomon T. Preparations for AIDS vaccine trials: incident human immunodeficiency virus (HIV) infections in a cohort of injection drug users in Baltimore, Maryland. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:Suppl 2:S201-S205.
5. *Gonorrhea among men who have sex with men selected sexually transmitted diseases clinics, 1993-1996.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:889-92.
6. Royce RA, Seña A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-8.
7. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996;183:215-25.
8. Berger EA, Doms RW, Fenyo E-M, et al. A new classification for HIV-1. *Nature* 1998;391:240.
9. Nin MT, Jeremias JA, Reikelderfer T, Schmittman SM. Summary of the National Institutes of Health workshop on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993;9:913-24.
10. Mehendale SM, Rodrigues JJ, Brookmeyer RS, et al. Incidence and predictors of human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics in India. *J Infect Dis* 1995;172:1486-91.
11. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-64. [Erratum, *Ann Intern Med* 1997;126:174.]
12. Berrey MM, Shea T. Oral sex and HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1997;14:475.
13. Lifson AR, O'Malley PM, Hessel NA, Buchbinder SP, Cannon L, Rutherford GW. HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices. *Am J Public Health* 1990;80:1509-11.
14. Lane HC, Holmberg SD, Jaffe HW. HIV seroconversion and oral intercourse. *Am J Public Health* 1991;81:658.
15. Goldberg DJ, Green ST, Kennedy DH, Emslie JA, Black JD. HIV and orogenital transmission. *Lancet* 1988;2:1363.

RECOMENDACIONES GESIDA

No suficiente evidencia científica para recomendar TAR en infección aguda por VIH.

- ✓ No se recomienda el uso de TAR a no ser que existan manifestaciones clínicas graves/ duración prolongada de síntomas, una vez explicadas ventajas e inconvenientes (nivel C).
- ✓ Es preciso efectuar previamente un test de resistencias ante la posibilidad de transmisión de cepas resistentes.
- ✓ Ningún ensayo demostró beneficio clínico a medio- largo plazo, en términos de reducir progresión a SIDA o muerte, comparando con inicio de TAR en fase crónica.

Recomendaciones GESIDA (2004)

RECOMENDACIONES DHHS

Panel's Recommendations:

- *Whether treatment of acute HIV infection results in long-term virologic, immunologic, or clinical benefit is unknown; treatment should be considered optional at this time (CIII).*
- *Therapy should also be considered optional for patients in whom HIV seroconversion has occurred within the previous 6 months (CIII).*
- *If the clinician and patient elect to treat acute HIV infection with antiretroviral therapy, treatment should be implemented with the goal of suppressing plasma HIV RNA levels to below detectable levels (AIII).*
- *For patients with acute HIV infection in whom therapy is initiated, testing for plasma HIV RNA levels and CD4⁺ T cell count and toxicity monitoring should be performed as described for patients with established, chronic HIV infection (AII).*
- *If the decision is made to initiate therapy in a person with acute HIV infection, it is likely that resistance testing at baseline will optimize virologic response; this strategy should be considered (BIII).*

CASO CLÍNICO (9)

- Valorado en consulta a los 2 meses:
 - Clínica: asintomático.
 - CV= 68.000
 - CD4= 1200
 - No tto.

CONCLUSIONES

- ❖ Diversas etiologías de fiebre y rash, entre ellas primoinfección de VIH.
- ❖ La clínica inespecífica de la infección aguda HIV es frecuentemente confundida con otras enfermedades (mononucleosis, Sífilis, TXP).
- ❖ HIV infecta directamente SNC, causando meningitis aséptica, encefalitis, leucoencefalopatía y mielopatía.
- ❖ La primoinfección HIV se presenta como meningitis aséptica en el 24% de los casos.
- ❖ En primoinfección HIV no hay Acs (periodo ventana) y el dx es por PCR- HIV.
- ❖ No se demostró beneficio clínico de tratamiento con TAR en infección aguda HIV, salvo casos graves/ larga duración de síntomas.
- ❖ Limitaciones de ensayos de HIV agudo: pocos pacientes, falta de grupo control seguimiento largo plazo con end- point clínico (progresión a Sida/ muerte).

i GRACIAS !

