

Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection

Dominique L. Braun,^{1,2} Roger D. Kouyos,^{1,2} Belinda Balmer,¹ Christina Grube,¹ Rainer Weber,¹ and Huldrych F. Günthard^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich, and ²Institute of Medical Virology, University of Zurich, Switzerland

Clin Infect Dis. 2015 May 19. pii: civ398. [Epub ahead of print]

Einleitung.

- HIV-Primoinfekt (PHI) innerhalb der ersten 3-6 Mten bei 23-92% der Neuankömmlinge
- Akutes retrovirales Syndrom (ARS) mit unterschiedlicher klinischer Manifestation
- Wenig Daten über die Häufigkeit asymptomatischer oder oligosymptomatischer PHI
- Vorübergehende nicht-spezifische Symptome machen eine Diagnostik schwierig
 - wichtig für Unterbrechung der Virustransmission
 - Benefit der frühen antiretroviralen Therapie

Methodik.

- Klinische Präsentation von 290 Patienten mit dokumentierter PHI in Zürich (01/2002 bis 01/2013)
- Akute HIV-Infektion - ARS mit negativem oder unklarem Western Blot mit positivem p24-Antigen und/oder HIV-1 RNA Nachweis
 - Dokumentierte Serokonversion innerhalb von 90 Tagen (mit oder ohne Symptome)
- Definition des vermuteten Zeitpunktes der Infektion (EDI): Verschiedene Assays, Anamnese
- Definition von 17 typischen Symptomen/Zeichen anhand einer Literatursuche (Tbl. 1)
- Typische ARS
 - Fieber (>38°C) und mindestens ein Symptom
 - wenn kein Fieber: 2 oder mehr Symptome
- Atypisches ARS
 - Eines oder kein typisches Symptom
 - Opportunistischer Infekt gem. CDC-Klassifikation Stadium B oder C
 - In der Literatur beschriebene atypische Präsentation
 - Andere mit einer HIV-Erkrankung vereinbare Symptome

Resultate.

- Einschluss von 290 dokumentierten PHI
- 271/290 (93%) waren Männer, mittleres Alter 36; Transmission in 78% MSM
- 202 /290 (70%) typisches ARS
- 88/290 (30%) atypisches ARS: 74 (25%) mit atypischen Symptomen, 14 (5%) asymptomatisch
- Häufigster Erstkontakt: Primary Care (49%); bei atypischen Symptomen öfter Hospitalisiert
- 112 (38%) wurde primär klinisch eine HIV-Primoinfektion vermutet

Patienten mit atypischen Symptomen

- 88/290 Pat (30%) atypisches ARS
- 14/88 (16%) Keine Symptome. Testindikation: Screening oder Patientenwunsch
- 74/88 (84%) verschiedene Symptome, am häufigsten gastrointestinal oder ZNS (Tbl. 3).

Opport - 21/88 (24%) präsentierten sich mit einem HIV-assoziierten CDC-Stadium B oder C

- Am häufigsten: Candida-Stomatitis oder -Ösophagitis
- CMV-Infektionen bei 6 Pat: Colitis (2), Hepatitis mit dokumentierter Serokonversion (2)
- Weitere: Multidermaler H. zoster, Thrombopenie, Polyradikulitis, Diarrhoe mit Wasting

ZNS - 2 Fälle mit fulminanter Enzephalitis

- Weitere Manifestationen: Facialis oder Occulomotorius-Paresen, Vertigo
- Akute psychiatrische Erkrankungen: Psychose, schwere Depression
- HSV-1 Meningitis

Gastro - 6 Patienten: bilaterale Tonsillitis (nach Ausschluss STD)

Pulmo - 3 Patienten mit viraler Pneumonie, wobei 2 Hospitalisationen wegen respirator. Distress
 Uro - 2 Patienten mit akuter Niereninsuffizienz (toxischer Effekt von HIV und NSAR-Einnahme)
 Haut - 8 Patienten mit neuen Haut- und Schleimhautmanifestationen
 AZ - 7 Patienten mit Gewichtsverlust und Nachtschweiss

Verlauf und Outcome atypischer Manifestationen

- Patienten mit atypischer Manifestation wurden 4x häufiger hospitalisiert
- Kein PHI-assoziiertes Todesfall
- Mehr invasive Diagnostik/Therapie (6,5%)

Zeit bis zur Diagnose bei atypischer Manifestationen (EDI bis erster pos. HIV-Test)

- Keine signifikanten Unterschiede zwischen atypischer und typischer HIV-Manifestationen
 - Asymptomatische Präsentation: 42 Tage
 - Atypische Präsentation: 32 Tage
 - Typische Präsentation: 29 Tage
- Schnellere Diagnose bei Patienten die sich primär in einer STD-Klinik vorstellen: 21 Tage

Diskussion.

- Ein Drittel aller Patienten mit PHI präsentierten sich klinisch atypisch, davon (43%) schwer krank
- Nur ein Drittel der HIV-Primo-Infektionen wurden klinisch vermutet! Eine atypische Präsentation führte aber zu keiner signifikanter Verzögerung bis zur Erstdiagnose.
- Häufigsten atypische Präsentationen: ZNS und GIT (Literatur-Review)
 - GI-Trakt möglicherweise durch den Ansteckungsweg erklärt; 78% MSM.
(→ Zytokin-vermittelte lokale Infektion nach Infektion der CD4-Zellen im lymphat. Gewebe)
 - HIV-Invasion des ZNS in den ersten 8 Tagen nach Transmission
(→ intrathekale Immunaktivierung und Inflammation)
- Keine signifikanten zeitlichen Unterschiede bis zur HIV-Diagnose zwischen den beiden Gruppen
 - Schwererer klinischer Verlauf führte häufig zur Testung
 - Grosser Anteil von MSM, die sich häufiger testen lassen
- Primoinfekt oft verpasst (initialer klinischer Verdacht nur bei einem Drittel)
 - Mehr Suchen, auch bei atypischer Präsentation
 - Wenn Symptome nicht zu HIV passen, andere Ursache suchen
- Hohe Anzahl der symptomatischen Erkrankung sicherlich überschätzt (andere Studien 50% symptomatische PHI)
 - Weniger Testungen, da asymptomatisch bei einer in der Regel gesunden Population
 - Keine Negativ-Kontroll-Gruppe in dieser Studie
 - Unspezifität der Symptome der typischen Primoinfektionen

Stärken und Limitationen dieser Studie

+ Prospektives Studiendesign mit grosser Anzahl dokumentierter Serokonversionen
 + Systematische Dokumentation und Klassifizierung auf Grund Labor-chemischen Parametern

- Kriterien für typische bzw. atypische klinisch Präsentation von PHI sind nicht validiert (Koinzidentielle Komorbiditäten ?)
- Unklar wie viele HIV-Test angefordert wurden und auf Grund wessen Verdachts
- Nur 1% Ansteckung durch IVDU (Weniger Symptomen bei PHI durch IVDU)

Zusammenfassung.

Unerwartete und atypische Präsentationen aber auch klassische opportunistische Infektionen kommen in einem substantiellen Anteil aller HIV-Primoinfektionen vor.

→ Mehr Testen!