



สมาคมโรคติดเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

Acute Undifferentiated Fever

Narongdet Kositpantawong

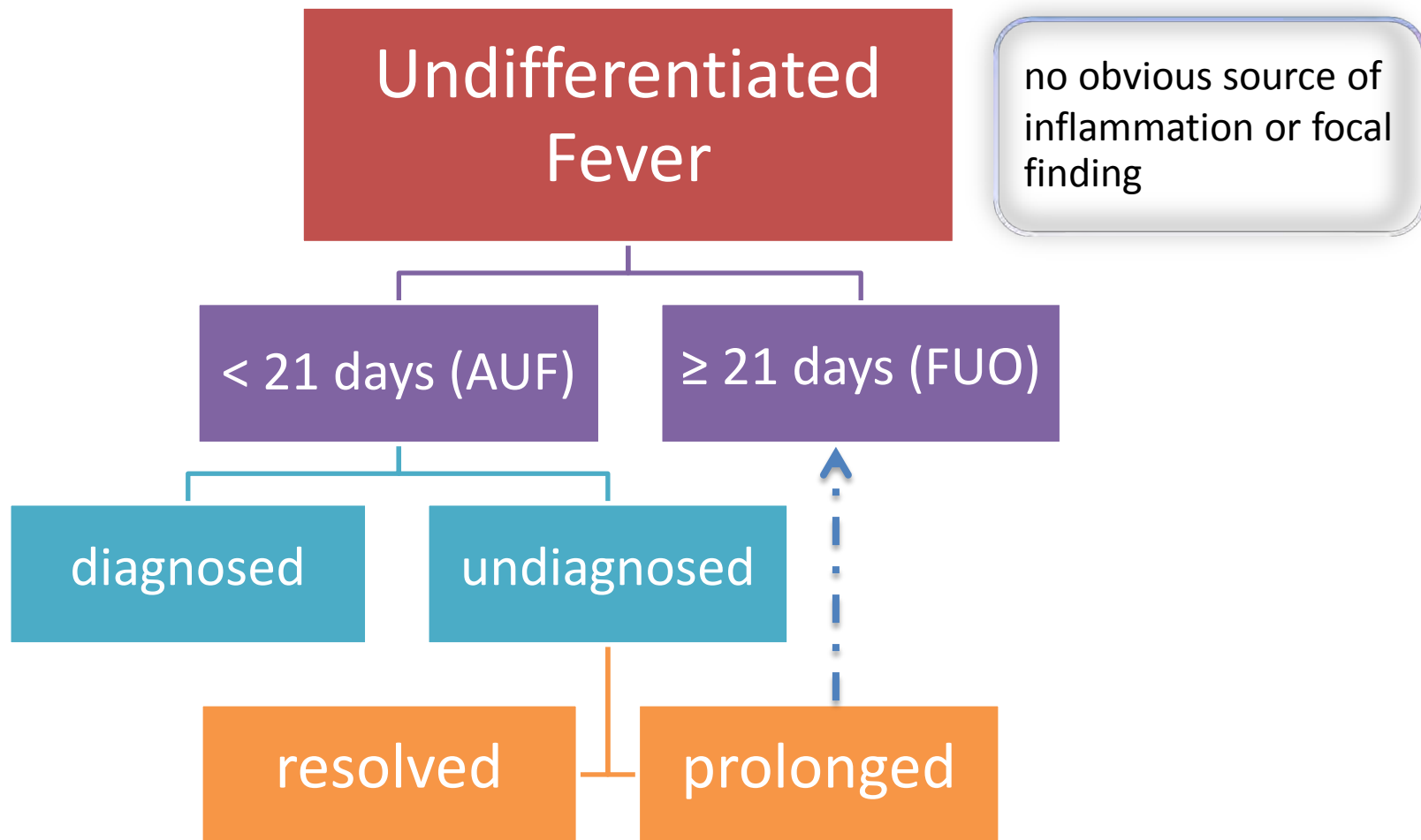
Infectious Disease Unit

Department of Internal Medicine

Songklanagarind Hospital

Outline

- Definition
- Etiology of AUF in Thailand
- How to approach patient with fever
- Management algorithm
- Rapid diagnostic tests
- Case study





สมาคมโรตติตเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

Definition of AUF : duration



≤ 14 days

≤ 21 days



สมาคมโรคติดเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

Definition of AUF : degree of **fever**



$\geq 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$

$\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$

Definition

- No universal definition
- Different case definitions in different studies

Most of studies :

- $T \geq 38^{\circ}\text{C}$
- Duration $\leq 14\text{-}15$ days

14-21 DAYS
???



สมาคมโรคติดเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

A 35-YOF with 3 weeks of intermittent fever

Presence of eschar

Scrub typhus
Fever → 3 weeks

Acute undifferentiated fever

Common causes

1. Viral infection : dengue , influenza
2. Rickettsiosis : scrub typhus , murine typhus
3. Leptospirosis
4. Malaria
5. Typhoid
6. Bacteremia



สมาคมโรคติดเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

Etiology of AUF in Thailand

	Leelalasamee และคณะ พ.ศ.2547	Ellis และคณะ พ.ศ.2549	Suttinon และคณะ พ.ศ.2549	McGready และคณะ พ.ศ.2553
สถานที่ศึกษา	รพ.ชุมชน 10 แห่ง	รพ.ทั่วไป 1 แห่ง	รพ.ทั่วไป 5 แห่ง	คลินิกฝากครรภ์ 9 แห่ง
ปีที่ทำการศึกษา (พ.ศ.)	2534-2536	2542-2544	2544-2545	2545-2549
ชนิดของการศึกษา	ไปข้างหน้า	ไปข้างหน้า	ไปข้างหน้า	ไปข้างหน้า
จำนวนประชากร	1,137	613	845	203
อายุ	> 2 ปี	ผู้ใหญ่	ผู้ใหญ่	ผู้ใหญ่
ไข้ (องศาเซลเซียส)	> 38.3	> 38	-	> 37.5
ระยะเวลาของไข้	3-14 วัน	> 48 ชม.	< 15 วัน	-
เกณฑ์คัดมาลาเรียออก	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่



สมาคมโรคติดเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

Etiology of AUF in Thailand

	Leelalasamee และคณะ พ.ศ.2547	Ellis และคณะ พ.ศ.2549	Suttinon และคณะ พ.ศ.2549	McGready และคณะ พ.ศ.2553
จำนวนผู้ป่วยที่ทราบสาเหตุ (ร้อยละ)	471(39)	294(48)	577(68)	171(81)
สาเหตุของไข้ที่พบได้บ่อย	สครับ ไทฟัส, ไข้หวัดใหญ่, ไข้เลือดออก	มาลาเรีย, เลปโตสไปโรซิส, ไข้ผื่น(spotted fever)	เลปโตสไปโรซิส, สครับ ไทฟัส, ไข้เลือดออก	มาลาเรีย, การติดเชื้อ ทางเดินปัสสาวะ, มีเวริน ไทฟัส
การติดเชื้อร่วมที่พบได้บ่อย	ไม่จำเพาะ	มาลาเรีย, เลปโตสไปโรซิส, ริคเก็ตเซีย	เลปโตสไปโรซิส, ริคเก็ตเซีย, ไข้หวัดใหญ่	มาลาเรีย, ริคเก็ตเซีย, ไข้เลือดออก
จำนวนผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบ สาเหตุ(ร้อยละ)	666(61)	319(52)	268(32)	171(19)

Etiology of AUF in Thailand

- The proportion of AUF cases remained undiagnosis, ranged from 19-61%.
 - Lack of convalescent serum
 - Need molecular study for novel agents

How to approach patient with fever ?

- Fever with specific organ involvement
- Fever with multiple organs/ systemic involvement
- Fever of unknown origin



Fever – evaluation of SIRS/sepsis

symptoms and signs
localized to organ system

yes

Pneumonia, UTI,
hepatobiliary tract
infection, SSSTI,
CNS infection

empirical
treatment

no

clinical syndrome

yes

Rash
Jaundice
ARDS
MODS
encephalopathy

no

eschar

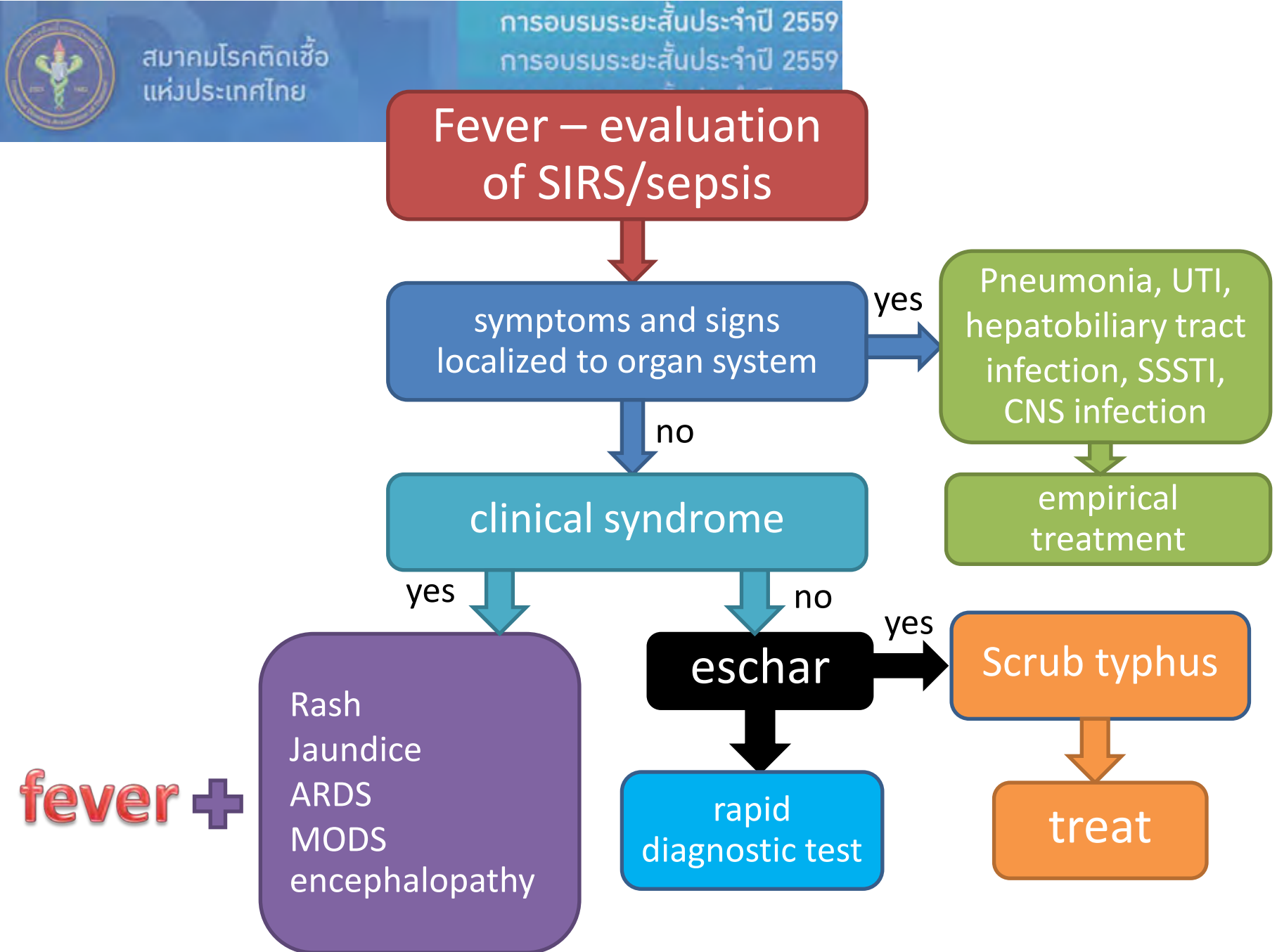
yes

Scrub typhus

treat

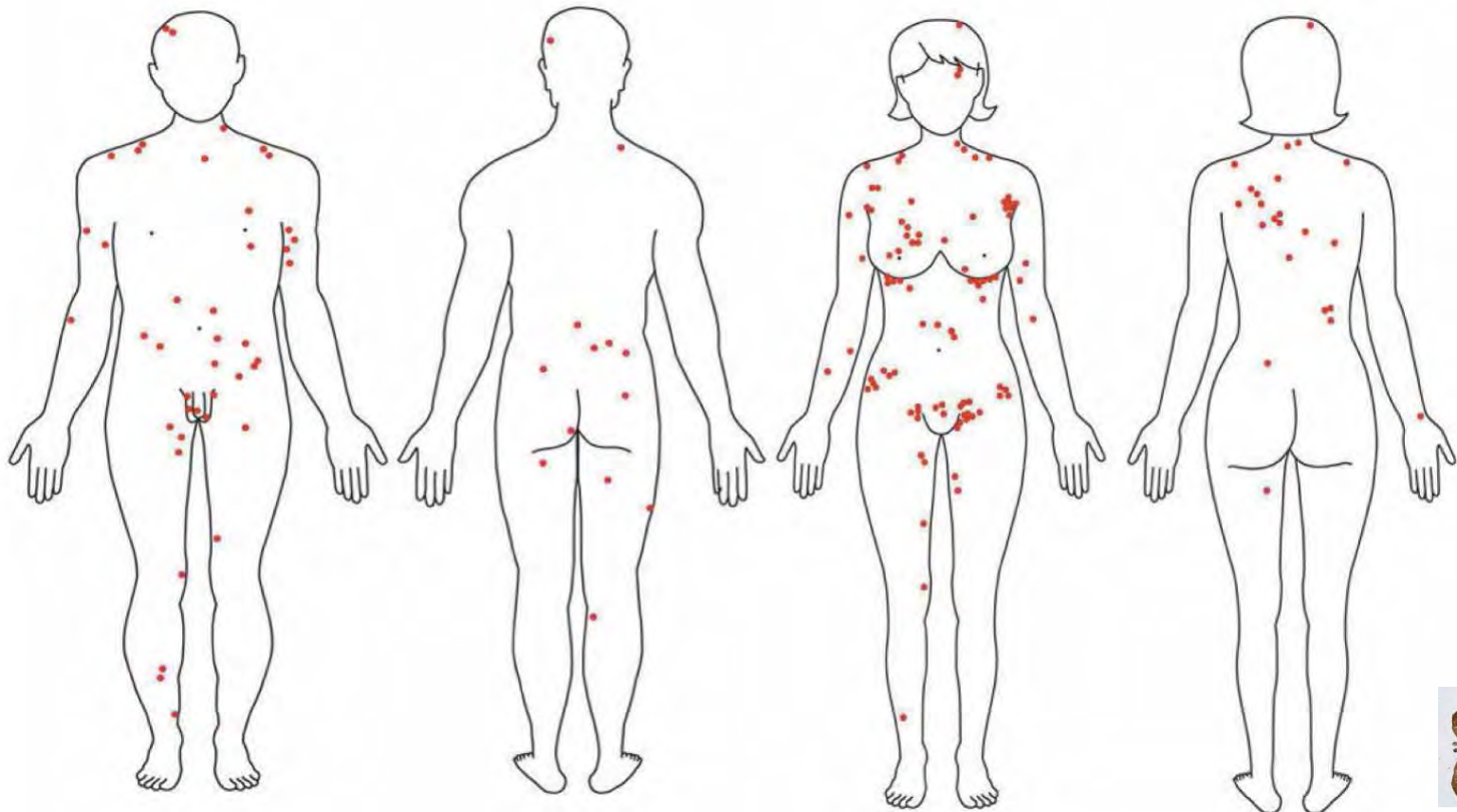
rapid
diagnostic test

fever +



Finding of eschar

- Prevalence of eschars have been reported 7-80%
- Distribution :





Distribution of eschar

Eschar location	Male	Female
Head, face, and neck	3(5.7%)	5(4.6%)
Front chest above umbilicus (including the axilla)	11(20.8%)	44(40.7%)
Front and rear areas within 30 cm below the umbilicus (including the perineal, inguinal, and buttock areas)	19(35.8%)	26(24.1%)
Back	1(1.9%)	17(15.7%)
Upper extremities	7(13.2%)	8(7.4%)
Lower extremities	12(22.6%)	8(7.4%)
Total	52(100%)	108(100%)

Rapid Diagnostic Tests(RDTs)

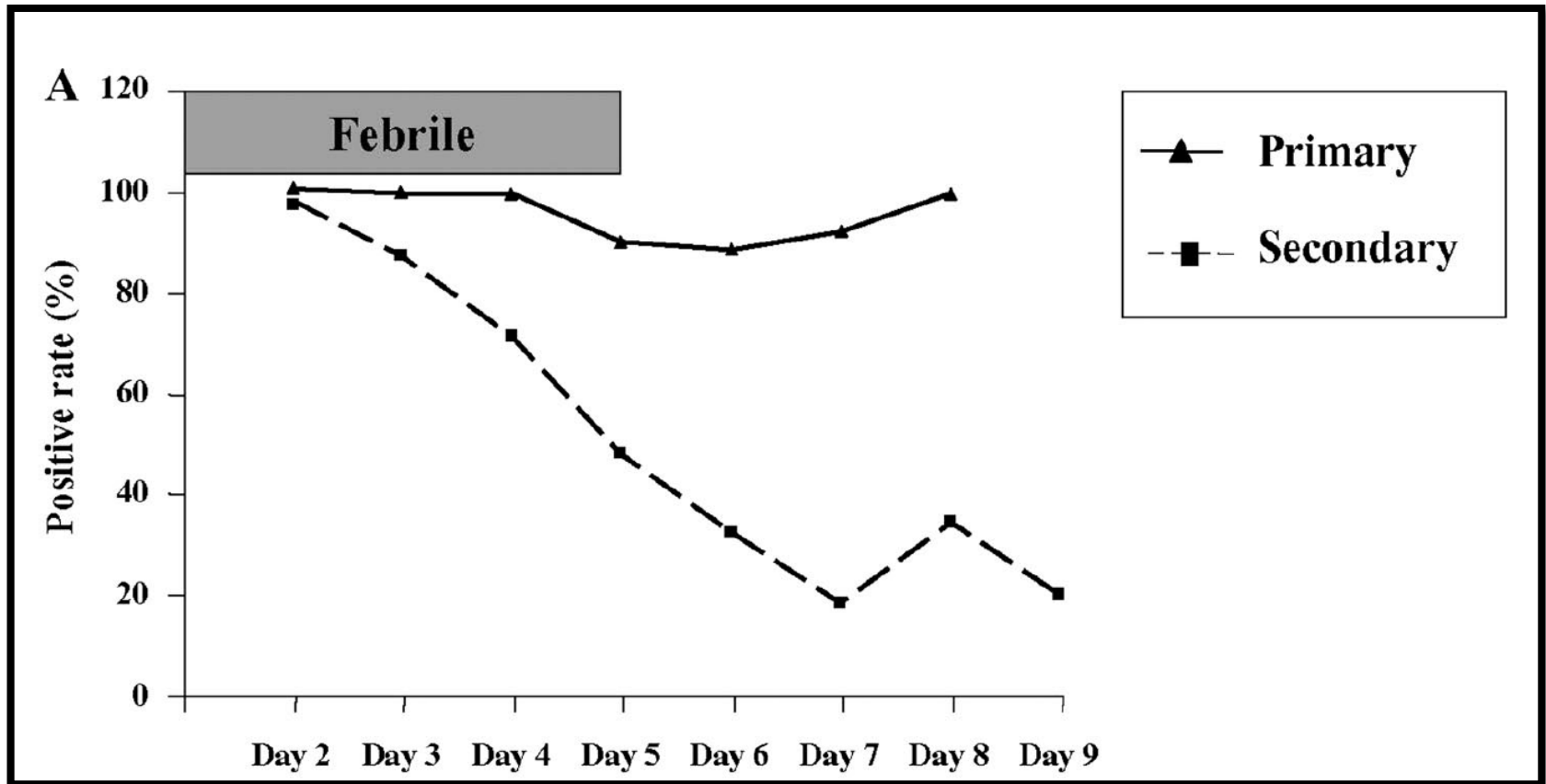
- Dengue NS-1 Ag
- Malaria : HRP-II and pLDH
- Rapid influenza diagnostic test

Dengue NS-1 Antigen

- The NS1 protein is an **~50-kDa glycoprotein** which has a high amino acid and nucleotide homology among flaviviruses.
- NS1 does not form part of the virion but is **released from the dengue virus-infected cells**, involved in **viral RNA replication**
- Found in **acute-phase** blood samples of patients with primary or secondary dengue virus infections



Positive dengue NS1 antigen between primary and secondary infection





Accuracy of Platelia™ dengue NS1 Ag kit stratified by days of fever

Type of subjects	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)
Subjects with fever ≤ 5 days ($n = 235$)	63.2% (55.7–70.0)	98.4% (91.7–99.7)	99.1	50.0
Subjects with fever ≤ 4 days ($n = 167$)	69.5% (60.7–77.1)	98.0% (89.3–99.6)	98.8	57.1
Subjects with fever ≤ 3 days ($n = 105$)	73.1% (61.5–82.3)	97.4% (86.5–99.5)	98.0	67.3
Subjects with fever ≤ 2 days ($n = 52$)	75.7% (59.9–86.6)	100.0% (79.6–100.0)	100.0	65.2
Subjects with fever ≤ 1 days ($n = 24$)	68.8% (44.4–85.8)	100.0% (67.6–100.0)	100.0	61.5



Malaria rapid diagnostic tests

- detecting evidence of malaria parasites (antigens) in human blood
- RDTs permit a reliable detection in **remote areas** with **limited access to good quality microscopy services**
- The use of the RDTs **do not eliminate the need for malaria microscopy.**
- The RDTs may not be able to detect some infections with lower numbers of malaria parasites

Malaria rapid diagnostic tests

- Histidine-rich protein-II(HRP-II)
 - Plasmodium falciparum
 - Sensitivity 95%, Specificity 95.2%
- Plasmodium Lactate dehydrogenase(pLDH)
 - PF, PV and pan-specific
 - PV : Sensitivity 95%, Specificity 99%

Malaria rapid diagnostic tests

- Also, there is **insufficient data** available to determine the ability of this test to detect the 2 less common species of malaria, *P. ovale* and *P. malariae*.
- Therefore all negative RDTs must be followed by microscopy to confirm the result.
- In addition, all positive RDTs also should be followed by microscopy.
- Microscopy is needed to quantify the **proportion of red blood cells that are infected**, which is an important prognostic indicator.

Rapid Influenza Diagnostic tests (RIDTs)

- **Sensitivities of RIDTs** are generally approximately **50-70%**(range 10-80%) has been reported compared to viral culture or RT-PCR
- **Specificities of RIDTs** are approximately **90-95%** (range 85-100%).
- **Negative results of RIDTs do not exclude influenza virus infection** and influenza should still be considered in a patient if clinical suspicion is high based upon history, signs, symptoms and clinical examination.

Rapid Influenza Diagnostic tests (RIDTs)

Factor influencing results of RIDTs

- Clinical signs and symptoms consistent with influenza
- Prevalence of influenza activity in the population tested
- **Time from illness onset** to collection of respiratory specimens for testing (within 3-4 days of illness onset)
- **Type of respiratory specimen tested** (nasopharyngeal or nasal swab/aspirate/wash or combined nasal/throat swab specimens also will increase the accuracy of RIDT results)

Rapid Diagnostic Tests

Summary

- Advantage : quick result
- Disadvantage : limited sensitivity in late onset of illness

Management when negative result of RDTs

- Specific lab test : serology for leptospirosis & rickettsiosis
- Mild-moderate case : empirical treatment ???
- Severe case : empirical treatment ???



Doxycycline versus Azithromycin for Treatment of Leptospirosis and Scrub Typhus[▽]

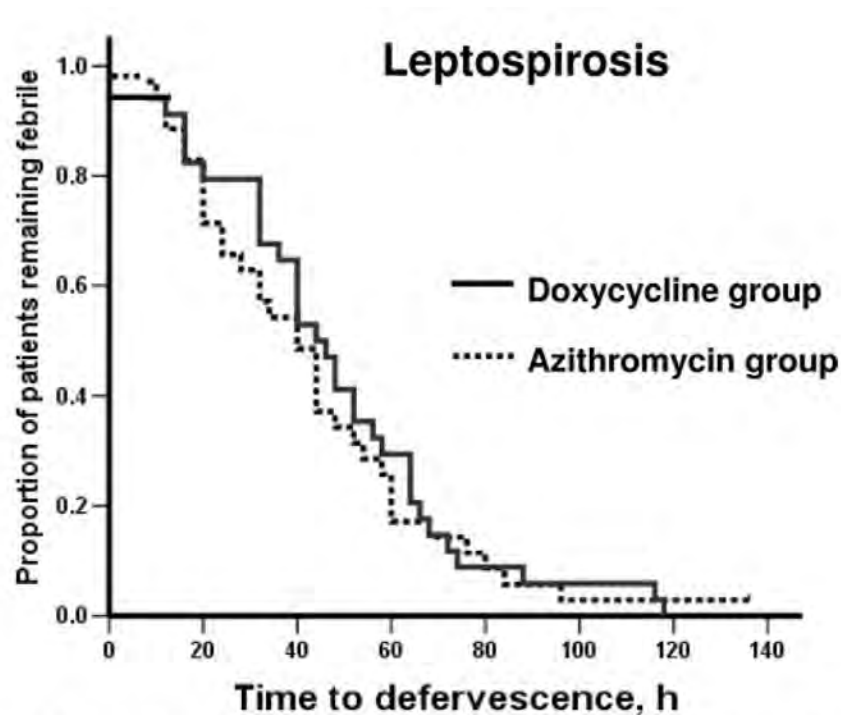


FIG. 1. Time to defervescence after treatment for patients with confirmed leptospirosis.

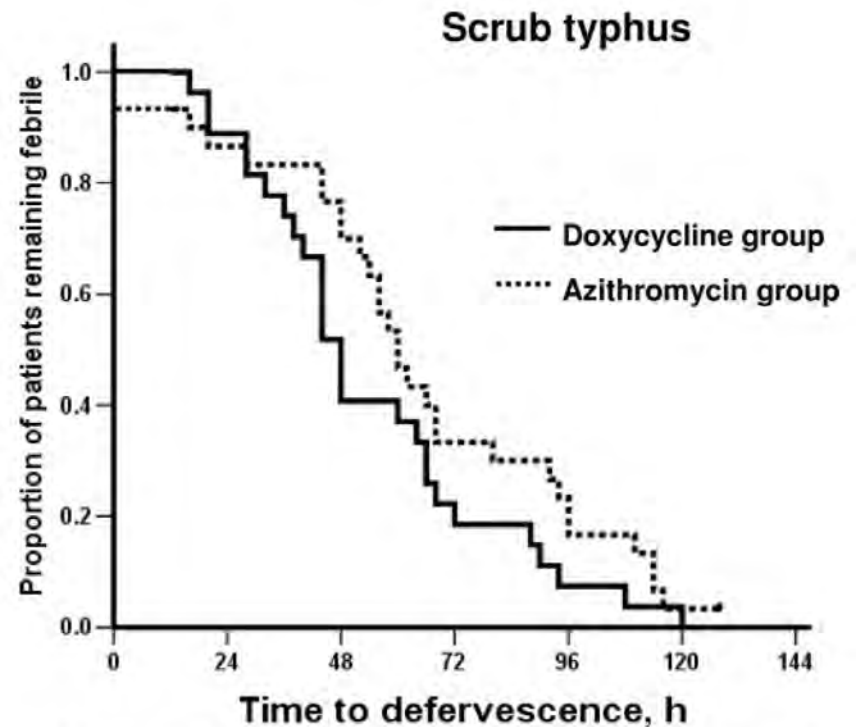


FIG. 2. Time to defervescence after treatment for patients with confirmed scrub typhus.

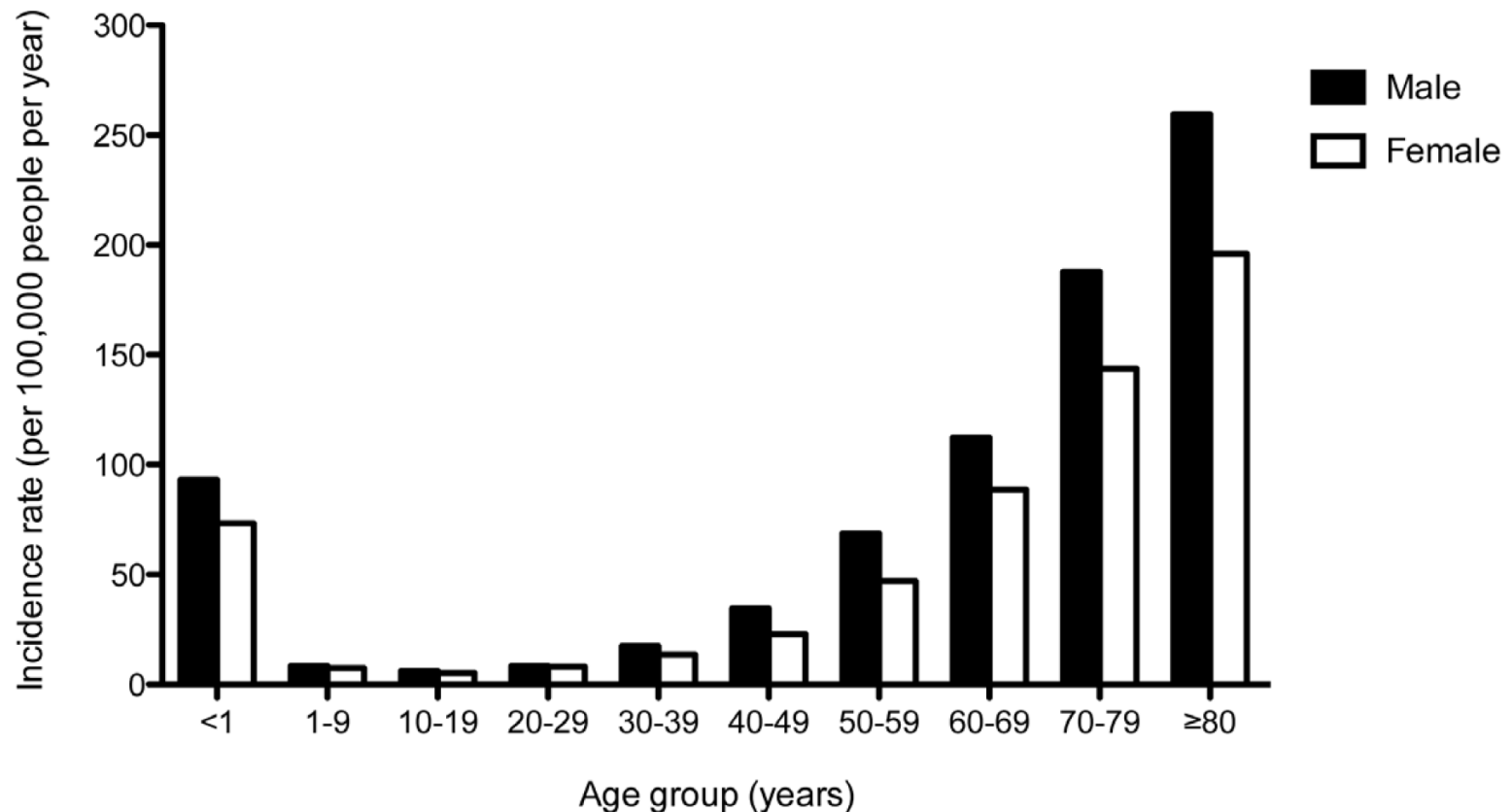
Median time to fever clearance = 48 hrs

Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study

- 10 provincial hospitals, between 2004 and 2010
- 15,251 CAB patients identified, of which 5,722 (37.5%) died within 30 days of admission
- The most common causes of CAB were
 1. *Escherichia coli* (23.1%),
 2. *Burkholderia pseudomallei* (19.3%)
 3. *Staphylococcus aureus* (8.2%).

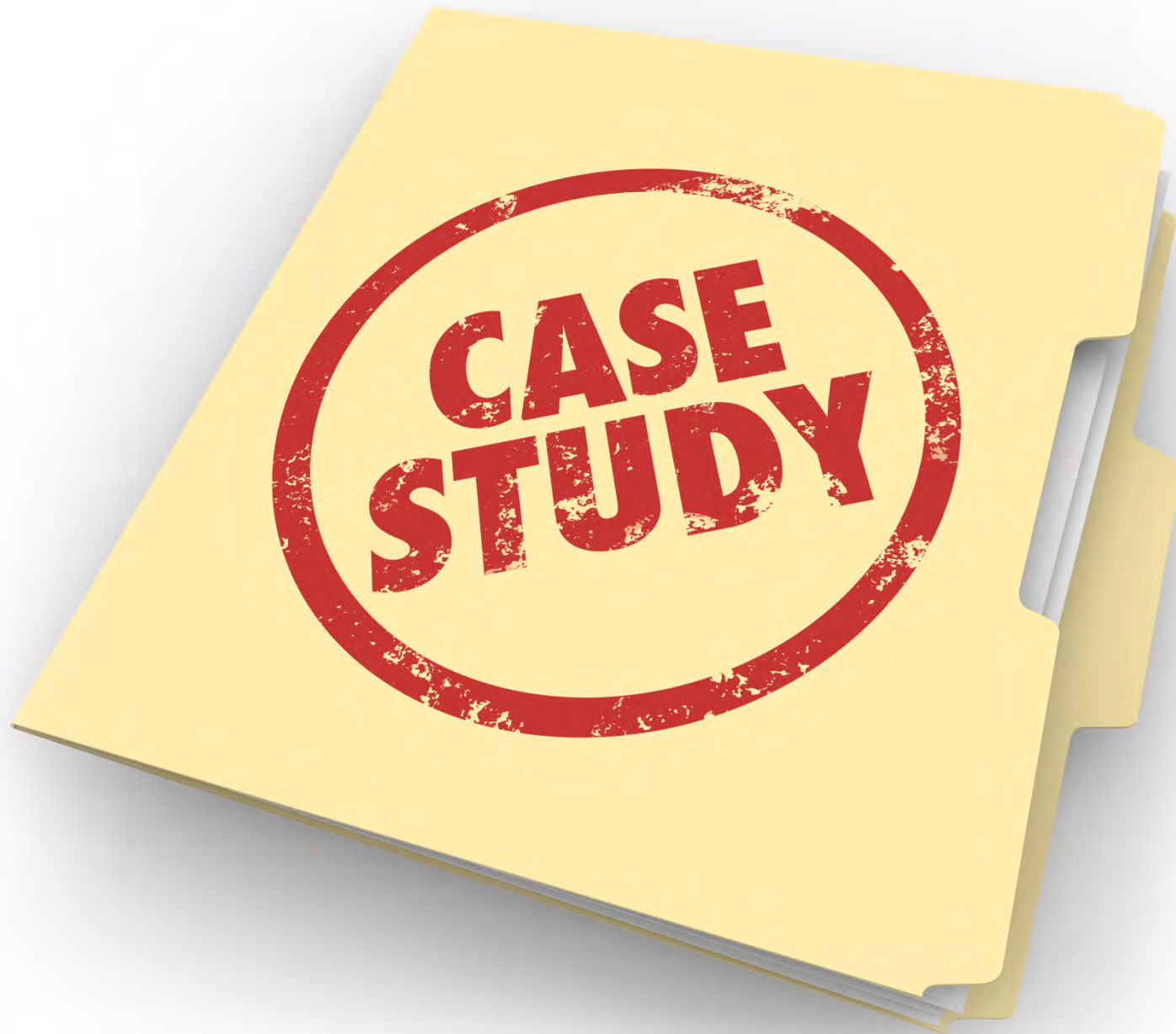
Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study

Age- and gender-specific incidence rate of CAB



Management when negative result of RDTs

- Specific lab test : serology for leptospirosis & rickettsiosis (optional)
- Mild-moderate case :
 - doxycycline (200 mg/d x 7 days)
 - azithromycin (1 gm then 500 mg/d x 2 days) for children < 8 yrs or pregnancy
- Severe case :
 - ceftriaxone/cefotaxime + doxycycline
 - ceftazidime (who had risk factor of melioidosis) + cloxacillin + doxycycline
- Determine response or result of blood culture in 48-72 hrs





ชาย 43 ปี อาชีพทหาร จ.ปัตตานี

- อาการสำคัญ ปวดหัวมากขึ้น 4 วัน
- ประวัติปัจจุบัน

2 สัปดาห์ เริ่มมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว เจ็บคอ ไม่มีอาการอื่น ไปซื้อ ibuprofen รับประทานเองอยู่ 3 วัน อาการไข้ไม่ดีขึ้น ไปพบแพทย์ที่รพ.ได้ยา naproxen มาทานต่อ อาการเจ็บคอดีขึ้น แต่ไข้ยังสูงลอยตลอด

4 วัน ยังมีไข้สูงลอย เริ่มมีอาการปวดหัว ปวดแบบบีบๆ ทั่วๆ อาการปวดค่อยๆ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน อาการเป็นตลอด ไม่มีช่วงหาย ปวดจนนอนไม่หลับจึงมารพ.

- ประวัติอดีต โรคประจำตัวเป็นเอชไอวี รับประทานยา lamivudine, tenofovir และ efavirenz มา 4 ปี ปัจจุบัน CD4 293 cells/mm³ และ HIV viral load น้อยกว่า 20 copies/mL



Physical examination :

Vital signs : T 38.5 °C, RR 20/min, BP 140/ 80 mmHg., P 100/min

eyeground : normal optic disc, no papilledema

stiffness of neck : negative

others : unremarkable



Lumbar puncture

- Clear CSF, open pressure 28 cm.H₂O, close pressure 28 cm.H₂O
- WBC 56 cells/mm³ (Mono 42, PMN 14)
- CSF glucose 47/ blood sugar 98 mg%
- CSF protein 118.2 mg%
- CSF gram stain, india ink, AFB : negative



- Lymphocytic meningitis (aseptic meningitis)
- Subacute presentation

Differential diagnosis

1. Leptospirosis or Rickettsial meningitis
2. Viral meningitis : dengue, JE, HSV
3. Syphilitic meningitis
4. Drug induced meningitis



Investigation

- CSF culture : no growth
- CSF dengue IgM and JE IgM : negative

	Acute titer	Convalescent titer
leptospirosis antibody titer	1:100	1:400
scrub typhus antibody titer	1:100	1:100
murine typhus antibody titer	< 1:100	< 1:100



- การวินิจฉัย aseptic meningitis จาก leptospirosis
- ผลการรักษา หลังจากทำเจาะตรวจน้ำไขสันหลังและได้ doxycycline อาการปวดหัวลดลงมากและไข้ลดลงภายใน 1 วัน และสามารถจำหน่ายผู้ป่วยในวันที่ 3 และได้ให้ doxycycline จนครบ 7 วัน



ชาย 52 ปี อาชีพทหาร ภูมิลำเนา จ.สงขลา

- อาการสำคัญ ใช้ ปวดท้อง ถ่ายเหลว 4 วัน
- ประวัติปัจจุบัน

11 วัน มีอาการไข้ หนาวสั่น ไม่มีอาการอื่น

6 วัน ยังมีไข้สูง หนาวสั่น ปวดท้องทั่วๆ ถ่ายเหลวเป็นน้ำวันละ 2-3 ครั้ง อาเจียนเป็นน้ำรวม
ด้วยไม่มาก

4 วัน ไข้สูง ปวดท้องมากขึ้น ถ่ายเหลววันละ 4-5 ครั้ง จึงไปรพ.เอกชน แกร็บที่รพ.เอกชน

Vital signs : T 40 °C, RR 24/min, BP 70/40 mm.Hg., P 100/min

CBC : WBC 9100 cells/mm³, PMN 77%, L 12%, Hct 33%, platelet 33,000/mm³

BUN/Cr 30/1.3, LFT : DB 2.02, TB 3.31, AST 193, ALT 71, ALP 198

Urinalysis : WBC 10-20 cells/HF

Blood culture : no growth



- ประวัติปัจจุบัน

Ultrasound abdomen : liver cirrhosis

จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น acute gastroenteritis with septic shock และ alcoholic liver cirrhosis จึงให้ ceftriaxone และ metronidazole ร่วมกับ norepinephrine เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นเปลี่ยนจาก ceftriaxone เป็น ceftazidime เนื่องจากอาการผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้น และผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งทั้งตัวประมาณ 5 นาที ก่อนส่งตัวมา

- ประวัติอดีต ไม่มีโรคประจำตัว

ดื่มเหล้าทุกวัน ดื่มกับเพื่อน วันละ 1 ขวดกลมนานาน 10 ปี



Physical examination :

Vital signs : T 36.5 °C, RR 28/min, BP 97/59 mm.Hg., P 110/min,
O2 Sat 100% (on O2 mask with bag 10 LPM), on norepinephrine

HEENT : mild pale, mild icteric sclerae

Heart : normal S1S2, no murmur

Lung : fine crepitation both lungs

Abdomen : marked generalized tenderness with voluntary
guarding

Extremities : cold calmy skin



- CBC : WBC 25,100/ μ L , Hb 10.4 g/dL, Hct 30.7%, platelet 68,000/ μ L, PMN 91%, Lymph 1%
- BUN/Cr 32.4/2.44 mg%, LFT : D.bili 2.02 mg%, T.bili 3.31 mg%, AST 193 U/L, ALT 71 U/L, ALP 198 U/L, TP 4.5 g%, alb 2.3 g%, amylase 2,417 U/L
- CT abdomen : diffuse edematous pancreatic body and tail without abnormal enhancement, adjacent peripancreatic fluid and fat infiltration is observed, no collection is found. No stone or pancreatic duct dilatation is seen. Diffuse bowel wall thickening about 1 cm in diameter from jejunum down to rectum is detected. No pneumatosis intestinalis is seen. Left hepatic lobe enlargement with nodular surface could be evidence of cirrhosis. Moderate amount of ascites.

Impression : evidence of acute pancreatitis. CT severity index 2. Diffuse bowel wall thickening from jejunum to rectum could be from enterocolitis. Liver cirrhosis without focal lesion.



- Fever precede diarrhea , abdominal pain & convulsion
- Fever with multiple organ involvement & dysfunction (ARF, jaundice, acute enterocolitis, acute pancreatitis, septic shock)
- Eschar was found at left buttock
- Investigation : scrub antibody titer > 1:1600



- การวินิจฉัย scrub typhus with multiple organ dysfunction syndrome
- ผลการรักษา ให้การรักษาด้วย chloramphenicol แต่หลังจากให้ยาได้ 1 วัน ผู้ป่วยเกิดภาวะ status epilepticus ร่วมกับ acute renal failure และ septic shock และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด

SEPTIC SHOCK SECONDARY TO SCRUB TYPHUS CHARACTERISTICS AND COMPLICATIONS

Disease	Number of case (%)
Scrub typhus	18 (35.3)
Other causes	
Leptospirosis	8 (15.7)
Typhoid and paratyphoid	2 (3.9)
Melioidosis + leptospirosis	1 (2.0)
Gram negative bacteria	8 (15.7)
Gram positive bacteria	7 (13.7)
Liver abscess	1 (2.0)
Unknown	6 (11.8)
Total	51 (100)

SEPTIC SHOCK SECONDARY TO SCRUB TYPHUS CHARACTERISTICS AND COMPLICATIONS

- People who worked outdoors (**farmers, gardeners, manual worker**) accounted for most of the cases 16/18 (**88.9%**)
- The mean number of days of illness before admission was 4.9 (± 2.14)
- Fever was seen in all the patients, headache and myalgia in 77.8%, dyspnea and **eschar in 61.1%**



หญิง 54 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จ.สงขลา

- อาการสำคัญ เหนื่อยมากขึ้น 1 วัน
- ประวัติปัจจุบัน
 - 9 วัน เริ่มรู้สึกว่เพลียมากขึ้น รับประทานอาหารได้ลดลง ไม่มีไข้
 - 6 วัน เริ่มมีไข้ต่ำๆ ร่วมกับมีอาการไอแห้งๆ มีเสมหะ เจ็บคอ ทานพาราเซตามอลแต่อาการไม่ดีขึ้น
 - 1 วัน ญาติสังเกตว่เหนื่อยมากขึ้น จึงพามารพ.
- ประวัติอดีต DM, HTN ไม่มีประวัติเดินทางไปที่ใด ไม่ได้เข้าป่าหรือเดินลุยน้ำข้ง บ้านอยู่ในสวนยาง



Physical examination :

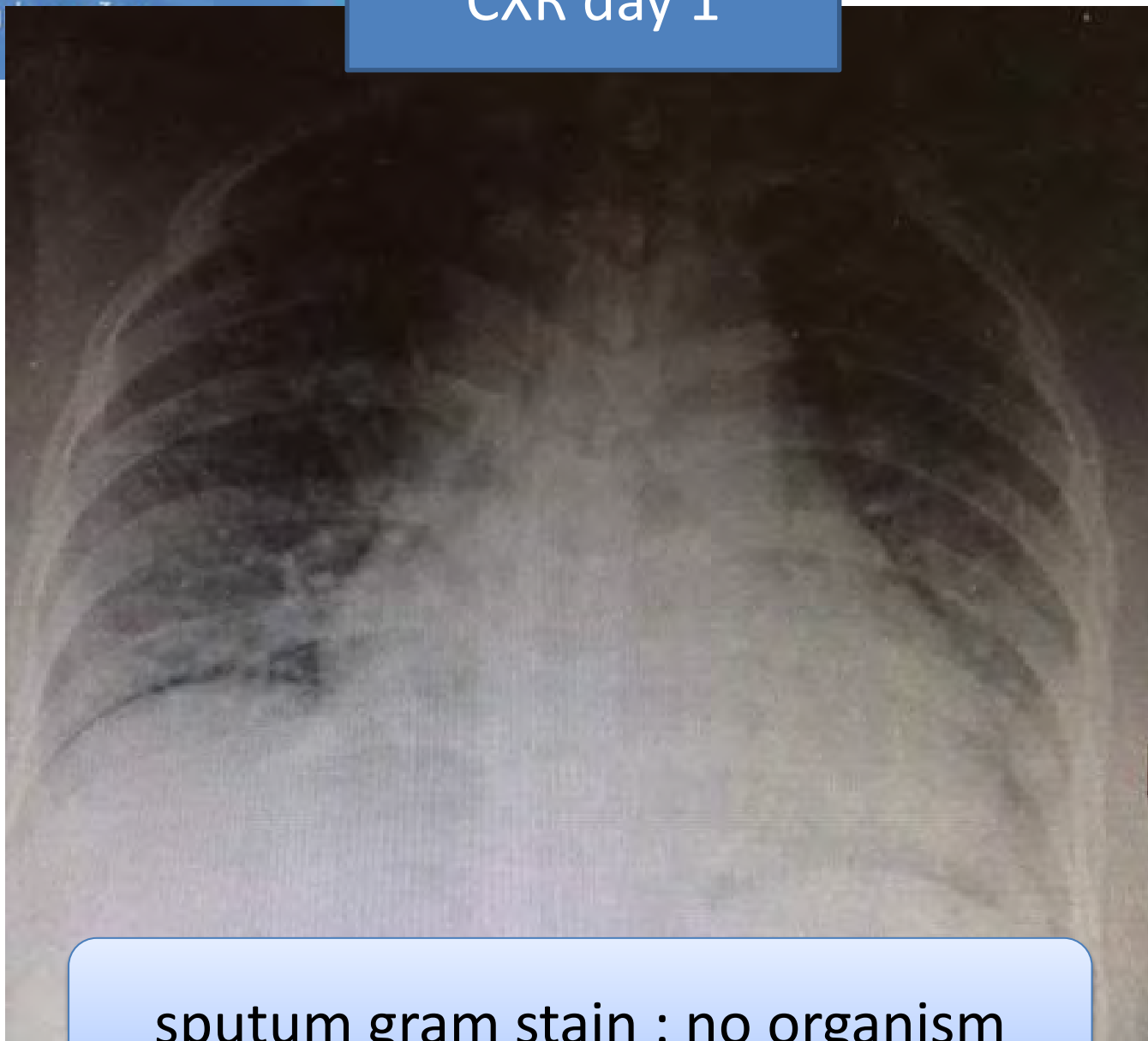
Vital signs : T 39.8 °C, RR 26/min, BP 126/75 mmHg., P 117/min,
O₂ sat RA 90% and increase to 98% with 3 LPM of O₂ canular

Lung : fine crepitation both lower lungs

No eschar



CXR day 1



sputum gram stain : no organism



Approach & Initial management

- Community acquired pneumonia
 - *S.pneumoniae*
 - *K.pneumoniae*
 - *B.pseudomallei*
 - Atypical pneumonia (leptospirosis and scrub typhus)
- Empirical treatment : ceftazidime + levofloxacin + doxycycline



สมาคมโรคทรวงอก

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559

day 3



day 5





Investigation

- Sputum culture : normal throat flora
- Blood culture : no growth
- Serology

leptospirosis antibody titer = 1:1600

scrub typhus antibody titer \geq 1:3200

murine typhus antibody titer $<$ 1:100



- การวินิจฉัย Community acquired pneumonia from leptospirosis and scrub typhus
- ผลการรักษา หลังจากให้ยาปฏิชีวนะดังกล่าว ช่วงแรกไข้ลดลง เหนื่อยดีขึ้น แต่วันที่ 3 อาการเหนื่อยของผู้ป่วยเป็นมากขึ้นเอ็กซเรย์พบ patchy infiltration ที่ปอดด้านขวามากขึ้น และในวันที่ 5 อาการเหนื่อยลดลงและเห็นว่า infiltration ลดน้อยลง หลังจากที่ได้ผลเพาะเชื้อจากเสมหะและจากเลือดไม่พบ *Burkholderia pseudomallei* จึงหยุด ceftazidime และให้ levofloxacin และ doxycycline ต่อไปจนครบ 7 วัน อาการผู้ป่วยดีขึ้นและสามารถจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้



1 month after discharge

The background banner features a blue header with Thai text. On the left is a circular logo of a university. The text in the banner includes 'การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559' (Annual Short Course 2559) and 'ศูนย์โรคติดต่อ' (Infectious Disease Center).

CONCLUSION

- AUF is frequently seen in clinical practice
- Acute fever requires careful evaluation
- Determining the cause of AUF can be a challenge for clinicians
- Presence of eschar is important for diagnosis of scrub typhus***
- RDTs had the limited sensitivity
- Doxycycline and azithromycin were also effective as an initial empirical treatment for patients who presented with AUF



สมาคมโรตติตเชื้อ
แห่งประเทศไทย

การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559
การอบรมระยะสั้นประจำปี 2559



thank you!