

tral. En la mayoría de los casos descritos la puerta de entrada del germen está asociada a manipulaciones dentales y procedimientos quirúrgicos. En el nuestro pudo ser, como apunta Bell y McCartney⁴, la costumbre de los CDVP de «lamerse los dedos» antes de frotarse el lugar de venipunción donde se van a inyectar la droga. El producir una hemólisis parcial en medio agar sangre hace que la identificación inicial sea como *Streptococcus* del grupo *viridans* y el tratamiento recomendado en aislamientos sensibles a penicilina (CMI \leq 0,12) sea penicilina, ceftriaxona o vancomicina, solo o asociado a gentamicina. En nuestro caso se trató empíricamente con vancomicina y gentamicina y al determinarse las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) e interpretarse éstas como sensibles se mantuvo durante todo el tiempo este tratamiento, permaneciendo el paciente afebril. Los aislamientos en que conocemos la sensibilidad son todos sensibles o con sensibilidad intermedia¹⁰ a penicilina. En cuanto a la evolución, fallecieron tres de los pacientes y doce de ellos curaron.

En los CDVP las válvulas afectadas casi siempre son la tricúspide y más raramente la pulmonar, ocasionando la entidad clínica conocida como endocarditis infecciosa derecha. La presencia de afectación izquierda en nuestro paciente podría explicarse por una valvulopatía previa y que se tratara de una endocarditis subaguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coto H, Berk SL. Endocarditis caused by *Streptococcus morbillorum*. Am J Med Sci 1984; 287:54-58.
2. Maxwell S. Endocarditis due to *Streptococcus morbillorum*. J Infect 1989; 18:67-72.
3. Calopa M, Rubio F, Aguilar M, Peres J. Giant basilar aneurysm in the course of subacute bacterial endocarditis. Stroke 1990; 21:1.625-1.627.
4. Bell E, McCartney AC. *Gemella morbillorum* endocarditis in an intravenous drug abuser. J Infect 1992; 25:110-112.
5. Omran Y, Wood CA. Endovascular infection and septic arthritis caused by *Gemella morbillorum*. Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 16:131-134.
6. Terada H, Miyahara K, Soara H, Sonoda M, Uenomachi H, Sanada J, Arima T. Infective endocarditis caused by an indigenous bacterium (*Gemella morbillorum*). Intern Med 1994; 33:628-631.
7. Kerr JR, Webb CH, McGimpsey JG, Campbell NP. Infective endocarditis due to *Gemella morbillorum* complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ulster Med J 1994; 63:108-110.
8. Abboud R, Friart A. Deux cas d'endocardite tricuspídienne isolée après intervention colique. Acta Clin Belg 1995; 50:242-245.
9. Martin MJ, Wright DA, Jones AR. A case of *Gemella morbillorum* endocarditis. Postgrad Med J 1995; 71:188.
10. Francioli P, Ruch W, Stamboulou D, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. Clin Infect Dis 1995; 21:1.406-1.410.
11. Molina M, Ortega G, Bermudo J, Ruiz J. Endocarditis y abscesos renales por *Gemella morbillorum*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 263-264.
12. López Dupla M, Creus C, Navarro O, Raga X. Association of *Gemella morbillorum* endocarditis with adenomatous polyps and carcinoma of the colon: case report and review. Clin Infect Dis 1996; 22:379-380.
13. La Scola B, Raoult D. Molecular identification of *Gemella* species from three patients with endocarditis. J Clin Microbiol 1998; 36:866-871.

P. Úbeda Ruiz, I. Gutiérrez Martín, P. Ramírez Gallego, C. Pérez Bellés y M. Gobernado Serrano
Servicios de Microbiología y Medicina Intensiva.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada asociada a vasculitis cutánea

Sr. Director:

La bronquiolitis obliterante fue descrita por primera vez por Lange en 1901¹. No obstante, hasta 1985² la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) no se identificó como una entidad nosológica de características clínicas, radiológicas y pronósticas diferentes de la bronquiolitis obliterante^{3,4}. Es una entidad clinicopatológica infrecuente que puede deberse a múltiples causas y acompañar a distintos

procesos pulmonares o también ser idiopática, descrita por Davison en 1983 y Epler en 1985 (neumonía criptogénica organizada)^{5,6}. La BONO asociada a síndromes vasculíticos es extraordinariamente rara.

Se trata de una mujer de 46 años de edad, sin antecedentes de interés, que dos meses antes de su ingreso presenta un cuadro de malestar general y desde dos semanas antes astenia y anorexia, al que se sobreañade cefalea de predominio frontal, fiebre diaria intermitente de 38° C y tos con escasa expectoración blanquecina. Fue tratada con antimicrobianos y, sin embargo, persistió el síndrome febril, con sintomatología general, aparición de artromialgias y lesiones cutáneas eritematovioláceas sobre elevadas, de unos 5 mm de diámetro en extremidades inferiores. En la exploración física destaca una auscultación pulmonar con crepitantes finos izquierdos y lesiones sobre elevadas y eritematovioláceas en extremidades inferiores (EEII). El resto de la exploración fue normal. Entre los datos analíticos se observaba anemia normocítica-normocrómica, signos de colestasis disociada y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Orina elemental sin alteraciones. Proteinograma: albúmina, 39,6%; alfa1, 7,6%; alfa 2, 13,4%; beta, 12,5%, y gamma, 26,9%. Hierro, 27 µg/dl; transferrina, 160 µg/dl; capacidad total transporte hierro, 203 µg/dl; índice de saturación, 13%, y ferritina, 536 ng/ml. Mantoux, rosa de Bengala, baciloscopia de esputo y serologías para *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* negativos. Lavado bronquioalveolar (LBA) y broncoaspirado (BAS) obtenido mediante fibrobroncoscopia negativo para micobacterias y hongos. Proteinuria de 24 horas negativa. Inmunocomplejos circulantes negativos, enzima convertidora de la angiotensina (ECA), 30; IgG e IgM anticardiolipinas, factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) antiproteasa 3, antimieloperoxidasa (MPO) y antielastasa negativos. C3, 171, y C4, 32. Anticuerpos antimitocondriales negativos. Serología virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) negativa. Hemocultivos para bacterias y micobacterias negativos. En la radiografía de tórax se observa un infiltrado en lóbulo superior izquierdo en continuidad con el hilio homónimo (fig. 1). La



Fig. 1. Radiografía de tórax. Infiltrado en lóbulo superior izquierdo en continuidad con el hilio homónimo.

ecografía abdominal no tenía hallazgos de interés y en la tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal se observa un nódulo en lóbulo superior izquierdo de contornos espiculados y en contacto con la pleura parietal que aparece engrosada. El diámetro aproximado es de 3,5×3 cm, con una zona de neumonitis perinodular. No se observan adenopatías axilares ni mediastínicas, salvo una prevascular <3 cm. Esplenomegalia homogénea. Hígado y suprarrenales normales. Se realizó una fibrobroncoscopia en la que no se visualizan lesiones endobronquiales y una biopsia transbronquial realizada en segmento apicoposterior del lóbulo superior izquierdo: parénquima pulmonar que presenta una afectación difusa de unas muestras a otras. Existen muestras de parénquima pulmonar absolutamente normales. En las restantes se observa engrosamiento de los tabiques con hiper cromatismo de los pneumocitos tipo II y la presencia de infiltrado inflamatorio mixto constituido por linfocitos, macrófagos y algún polimorfonuclear (PMN). Existe un denso infiltrado inflamatorio fundamentalmente crónico y fibrosis en gran parte de la muestra, ocupando de manera difusa toda la vía aérea. Hay masas de tejido conjuntivo laminar pobre en células que protruyen en el interior de algunos bronquiolos. No se reconocen granulomas ni tampoco lesiones inflamatorias vasculares. Diagnóstico anatomopatológico: alteraciones sugestivas de bronquiolitis obliterante con neumonía generalizada. Asimismo se realizaron una biopsia cutánea: lesiones vasculíticas necrotizantes de vaso medio en dermis profunda con marcada infiltración inflamatoria en sus paredes y con trombosis parcial de su luz (fig. 2), y una biopsia hepática percutánea: arquitectura bien conservada. Mínimo infiltrado linfocitario. Marcados signos regenerativos hepatocitarios. Escasos focos de necrosis. Conclusión: hepatitis reactiva inespecífica. La enferma recibió tratamiento con metilprednisolona con dosis inicial de 60 mg/día por vía intravenosa, siguiendo luego una pauta descendente. Hubo mejoría clínica, únicamente se advirtieron máculas hiperpigmentadas residuales en extremidades inferiores. La radiografía de tórax demostró una resolución del infiltrado pulmonar.

La BONO puede asociarse a distintas patologías, entre ellas las enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis^{2,5,7,8}. Epler en una serie de 50 casos advierte que la BONO asociada a enfermedades del tejido conectivo (14%) tiene peor pronóstico que la BONO idiopática², pero este hallazgo no ha sido apoyado por otras series como la de Katzenstein y

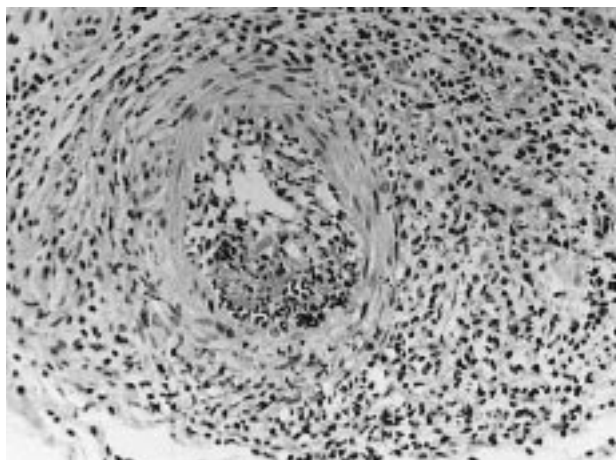


Fig. 2. Biopsia cutánea. Arteria en dermis profunda de calibre medio parcialmente trombada, con marcada infiltración inflamatoria aguda y crónica que destruye su pared.

Yousem⁸. En las enfermedades del tejido conectivo podemos encontrar bronquiolitis obliterante con y sin neumonía organizada, siendo los casos asociados a neumonía de mejor pronóstico⁸.

Dentro de la asociación de BONO a enfermedades del tejido conectivo destacan sobre todo el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR)⁸⁻¹¹.

La asociación de la BONO con vasculitis es un hecho poco frecuente. Se ha observado, por ejemplo, asociada a la vasculitis granulomatosa de Wegener¹². En la vasculitis de Wegener limitada al pulmón se caracteriza por una mejor evolución y respuesta al tratamiento esteroideo. También ha sido descrita la BONO asociada a panarteritis nodular (PAN) por Bruce en 1992⁸, que presenta un caso de PAN con afectación multisistémica (pulmonar, renal) que había precedido a la BONO. En este caso el enfermo, a pesar del tratamiento esteroideo a altas dosis y ciclofosfamida, tuvo una mala evolución que le llevó a fracaso multiorgánico y la muerte.

Nuestro caso tiene la peculiaridad de asociar BONO con vasculitis cutánea necrotizante compatible con PAN cutánea. No se puede descartar una afectación sistémica al no disponer de una arteriografía visceral. Tanto en el caso descrito por Bruce como en el descrito por nosotros la clínica con que se presenta remeda un cuadro infeccioso que, sin embargo, no responde al tratamiento antimicrobiano, por lo que se usan técnicas de diagnóstico más agresivas. Aunque se ha postulado que la técnica de elección para el diagnóstico de BONO es la biopsia pulmonar a cielo abierto por la naturaleza parcheada de la afectación, cada vez es más frecuente la utilización de la biopsia transbronquial, sobre todo en un entorno clínico compatible³. En nuestro caso para el diagnóstico ha sido suficiente una biopsia transbronquial, en la que se observa esta naturaleza parcheada de la afectación puesto que hay zonas de parénquima normal y zonas afectadas.

En cuanto a la respuesta al tratamiento se ha visto que en la mayoría de los casos existe buena respuesta a los esteroides. Epler² observa una buena respuesta, aunque en el 22% de pacientes no realizó tratamiento y tampoco existió una mala evolución. Es fundamental distinguir entre la BONO y otras enfermedades intersticiales pulmonares, ya que la BONO idiopática se puede beneficiar del tratamiento esteroideo y mejora con ello su curso evolutivo^{2,9}. A este respecto no existen ensayos prospectivos que demuestren la respuesta al tratamiento esteroideo, aunque sí hay estudios que demuestran que la enfermedad con afectación parcheada tiene mejor respuesta que la enfermedad diseminada⁹. En el caso descrito por Bruce la respuesta al tratamiento no es buena, con una evolución que lleva al fallecimiento del enfermo; sin embargo, en nuestro caso la respuesta es espectacular, mejorando no sólo la clínica, sino también las imágenes radiológicas. Esta buena respuesta al tratamiento quizá esté relacionada con la afectación parcheada de nuestro caso. Por otro lado vemos que en ambos casos la clínica de la BONO precede en el tiempo a la clínica de la vasculitis.

Para explicar el mecanismo de la asociación de la BONO con vasculitis se ha implicado una patogenia autoinmune debido a: a) la asociación con enfermedades del tejido conectivo, trasplante pulmonar y de corazón e infecciones víricas, y b) la respuesta al tratamiento esteroideo. Se ha invocado como teoría patogénica que el sistema inmunitario respondería frente a antígenos de los pneumocitos tipo II del epitelio de las vías respiratorias⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lange W. Über eine eigenthümliche erkrankung der kleinen bronchien und bronchien. Dtsch Arch Klin Med 1901; 70:324-364.

2. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152-158.
3. Solé A, Cordero PJ, Martínez ME, Vera F. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. Características clínicas y evolutivas. *Rev Clin Esp* 1996; 196:99-102.
4. Peces-Barba Romero G, Renedo Pascual G, Vallejo Galbete J, Inglada Galiana L, Cobo Reinoso ME, González Mangado N, Lahoz Navarro. Bronquiolitis obliterante con neumonía en organización idiopática. *Rev Clin Esp* 1988; 182:270-272.
5. De Gispert FX, Prtyz MA, Camacho L, Rovira A, Albasanz JA, Ruiz MJ. Bronquiolitis obliterante con neumonía en organización. Estudio clinicopatológico de seis casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 99:659-663.
6. García M, Yebra M, Martín T, Vargas JA, Salas C, Muñoz R. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO): presentación de siete casos. *An Med Intern* 1996; XIII (supl 1):194.
7. Bruce WS, Robinson MD, Sterret G. Bronchiolitis obliterans associated with polyarteritis nodosa. *Chest* 1992; 102:309-311.
8. Gammon RB, Bridges TA, Al-Nezir H, Alexander CB, Kennedy JIJr. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1992; 102:1.171-1.174.
9. Nadorra RL, Landing BM. Pulmonary lesions in childhood onset systemic lupus erythematosus: analysis of 26 cases and summary of the literature. *Pediatr Pathol* 1987; 7:1-18.
10. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med* 1977; 46:427-444.
11. Van Thiel RJ, Van der Burg S, Grootte AD, Nossent GD, Wills SH. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1991; 4: 905-911.
12. Katzenstein A-LA, Locke WK. Solitary lung lesions in Wegener's granulomatosis. Pathologic findings and clinical significance in 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (5):545-552.

N. Arias Martínez, F. J. Barbado Hernández, P. Linares,
J. Calvo de Mora Álvarez*, G. Pérez Martín,
V. Casal y J. J. Vázquez

Servicio de Medicina Interna. *Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid.

Síndrome de Stevens-Johnson por nevirapina

Sr. Director:

El número de fármacos antirretrovíricos se ha incrementado considerablemente en los últimos años, siendo poco conocidos sus efectos adversos cutáneos.

Se trata de un varón de 35 años, fumador de diez cigarillos/día, ex usuario de cocaína y heroína por vía parenteral, que consultó por lesiones cutaneomucosas de tres días de evolución. Como antecedentes refería hepatitis crónica por virus C y seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocido desde hacía cinco años. Un mes antes había iniciado tratamiento con estavudina, didanosina y nevirapina (200 mg diarios durante los primeros quince días y 400 mg/día posteriormente). Las cifras de linfocitos CD4 se habían mantenido estables ($893 \times 10^6/l$) y la carga vírica se había reducido de 17.000 copias de ARN/ml a menos de 400 copias de ARN/ml.

Las lesiones cutáneas se habían iniciado en zonas distales de extremidades, progresando centrípetamente, con afectación de semimucosa labial, y se acompañaban de sensación de escozor, fiebre de hasta $40^\circ C$, escalofríos, artromialgias y malestar general. En la exploración física se observaron máculas y pápulas eritematosas, algunas de ellas discretamente infiltradas, con vesículas y costras centrales, adoptando una morfología en escarapela, de 5 a 15 mm de diámetro. Estas lesiones afectaban al cuello, tercio superior de tórax, superficie de extensión de antebrazos, zona anterior de muñecas, dorso de manos y muslos. En palmas y plantas existían máculas eritematosas confluyentes. La semimucosa labial y el escroto tenían un color eritematovioláceo, con descamación fina y fisuras superficiales y se evidenció enantema en paladar duro.

En los análisis se detectó eosinofilia ($0,7 \times 10^9/l$) y colestasis disociada *de novo* con aumento de transaminasas respecto



Fig. 1. Erosiones y ulceración difusa de la semimucosa labial a las pocas horas de reintroducir la nevirapina.

a valores previos (AST, 90 UI/l; ALT, 143 UI/l; GGT, 393 UI/l; fosfatasa alcalina, 274 UI/l, y LDH, 452 UI/l), siendo normales el resto de parámetros hematológicos y bioquímicos estándar. Las serologías frente a lúes, micoplasma y *rickettsia* fueron negativas. En el frotis faríngeo se aislaron escasas colonias de *Candida albicans*. La radiografía de tórax fue anodina. La biopsia cutánea fue consistente con eritema multiforme.

El paciente fue ingresado y se suspendió el tratamiento antirretrovírico, observándose mejoría clínica en dos días. Ante la reducción significativa de la carga vírica se decidió readministrar 200 mg de nevirapina. Al cabo de pocas horas se produjo un pico febril de $38^\circ C$ y reactivación de las lesiones cutáneas previas con erosiones importantes en mucosas conjuntival, oral (fig. 1) y genital. Se administraron antihistamínicos y corticoides orales, con rápida mejoría y curación en dos semanas. Un mes más tarde se inició tratamiento con azidotimidina, didanosina e indinavir, sin reaparición de la clínica mucocutánea.

La nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 que fue aprobado por la FDA en junio de 1996^{1,2}. *In vitro* tiene una gran actividad e *in vivo* disminuye la antigenemia p24 y la carga vírica¹. No interacciona con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y tiene un efecto sinérgico cuando se asocia a la zidovudina^{1,3}. Las dosis requeridas son elevadas (400 mg/día) y si se utiliza como monoterapia aparecen resistencias rápidamente^{3,4}. Como efectos secundarios frecuentes destacan las alteraciones enzimáticas hepáticas (especialmente, elevaciones de GGT), mialgias, náuseas, somnolencia, cefalea y sobre todo reacciones de hipersensibilidad cutánea^{1,3}.

En un 18%-48% de pacientes aparecen toxicodermias entre dos y seis semanas después del inicio del tratamiento^{1,3,5}. Se ha sugerido que puede existir alguna alteración metabólica subyacente predisponente, ya que parecen ser más frecuentes en pacientes que concomitantemente reciben amoxicilina-ácido clavulánico, y que las dosis iniciales elevadas (400 mg/d) aumentan su incidencia³. En muchos casos se trata de exantemas morbiliformes generalizados que se acompañan de sensación de escozor. Hasta en un 8% de los pacientes tratados pueden ser graves, con formación de vesículas, ampollas, ulceración de mucosas y síntomas constitucionales². Aproximadamente un 1% cumplen criterios de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), pudiendo poner en peligro la vida del paciente^{2,5}. Hasta la fecha las sulfonamidas eran consideradas los medicamentos con mayor incidencia de reacciones adversas cutáneas graves en pacientes VIH posi-