

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-

tivos (0,8%)². Sin embargo, en función de estos datos epidemiológicos, la nevirapina parece ser el fármaco con mayor riesgo de provocar reacciones mucocutáneas graves en este grupo de pacientes². Ante esta elevada incidencia y gravedad de toxicodermias, algunos autores recomiendan iniciar la administración de nevirapina a dosis de 200 mg/día durante dos semanas e interrumpirla en caso de que aparezcan lesiones cutáneas^{1,2,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Havlík D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171:537-545.
2. Warren KJ, Boxwell D, Kim NY, Drolet BA. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1998; 351:567.
3. Carr A, Vella S, De Jong MD, et al. A controlled trial of nevirapine plus zidovudine versus zidovudine alone in p24 antigenaemic HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:635-641.
4. De Jong MD, Vella S, Carr A, et al. High-dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not result in sustained suppression of viral replication. *J Infect Dis* 1997; 175:966-970.
5. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998; 351:1.133.

D. García Fernández, V. García-Patos Briones,
J. Mollet Sánchez y A. Castells Rodellas
Servicio de Dermatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Diabetes mellitus tras resección del insulinoma

Sr. Director:

Presentamos a continuación el caso de una paciente con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) portadora de un insulinoma que desarrolló hiperglucemia tras la resección completa del tumor. En nuestra experiencia anterior nunca habíamos observado hiperglucemia de rebote tras la cirugía del insulinoma. Algunos autores, al igual que nosotros, no encontraron este fenómeno cuando mantenían un estado normoglucémico intraoperatorio¹. Otras comunicaciones muestran, sin embargo, que la hiperglucemia transitoria ocurre hasta en el 100% de los casos tras la cirugía del insulinoma², resolviéndose la mayoría en un período de tres semanas tras el acto quirúrgico³. En nuestro caso particular dicha hiperglucemia se mantuvo más allá del mes tras la cirugía.

Se trata de una mujer de 44 años que acude a la consulta con clínica de hipoglucemias sintomáticas y tríada de Whipple. Un año antes fue intervenida de un adenoma de paratiroides de 2,5 g por hiperparatiroidismo primario con nefrolitiasis recidivante. No era diabética conocida ni tenía antecedentes de hiperglucemia. Entre los antecedentes familiares destacan: madre con diabetes mellitus tipo 2 y nefrolitiasis de repetición, padre con diabetes mellitus tipo 1 y dos hermanas intervenidas de adenoma paratiroideo. En el estudio practicado aparecen los siguientes datos: glucemia basal, 67 mg/dl; proteínas totales, 6,1 g/dl; prolactina, 12,57 ng/ml (20°); TSH, 0,89 mU/ml; T4L, 1,02 mg/dl; T3L, 1,35 mg/ml; ACTH, 23 pg/ml; cortisol basal, 18,49 µg/dl; cortisol tras 1 mg dexametasona, 1,85 µg/dl; gastrina, 64 pg/ml; metanefrinas orina, 270 mmol/24 h; DHEAs < 300 ng/ml; delta-4-androstenediona, 0,52 ng/ml; 17-hidroxiprogesterona, 0,66 ng/ml, todos ellos dentro de la normalidad. FSH, 130,67 mU/ml; LH, 90,86 mU/ml; estradiol, 42,44 pg/ml, indicando su estado climatérico. Ca, 11,39 mg/dl; P, 2,69 mg/dl; PTHi, 574,4 pg/ml, indicando la recidiva de hiperparatiroidismo. La paciente presentaba una insulina basal 29,4 mU/ml; péptido C, 3,4 mg/ml, y cociente insulina/gluc., 0,43. Tras prueba de ayuno presentaba glucemia sintomática de 34 mg/dl con insulina de 40,7 mU/ml; cociente I/G, 1,19, y péptido C 3,3 mg/ml, indicando la presencia de hiperinsulinismo. Se realizó una resonancia magnética craneal con gadolinio que fue normal. La gammagrafía paratiroidea con sesta-MIBI mostró un aumento de captación en paratiroides inferior izquierda y menor grado en ambas superiores. En la tomografía axial computarizada (TAC) cervicotoracoabdominopélvica se objetivó una lesión de 3 cm en la cola pancreática sugyente de tumor insular sin evidencia de metástasis y una leve hiperplasia suprarrenal bilateral. Previamente a la cirugía, con dieta pobre en hidratos de carbono de absorción rápida y fraccionada, la paciente mantuvo glucemias en ayunas en torno a 47-60 mg/dl asintomática sin necesidad de control farmacológico. Se realizó pancreatocetomía caudal con esplenectomía, manteniendo glucemias normales con perfusión de dextrosa al 5% durante la intervención. En el post-operatorio y en los días siguientes la paciente presentó hiperglucemias que requirieron de insulina para su control. Dichas cifras de glucemia permanecieron elevadas más allá de las cuatro semanas tras la intervención, precisando insulina para un correcto control metabólico (fig. 1).

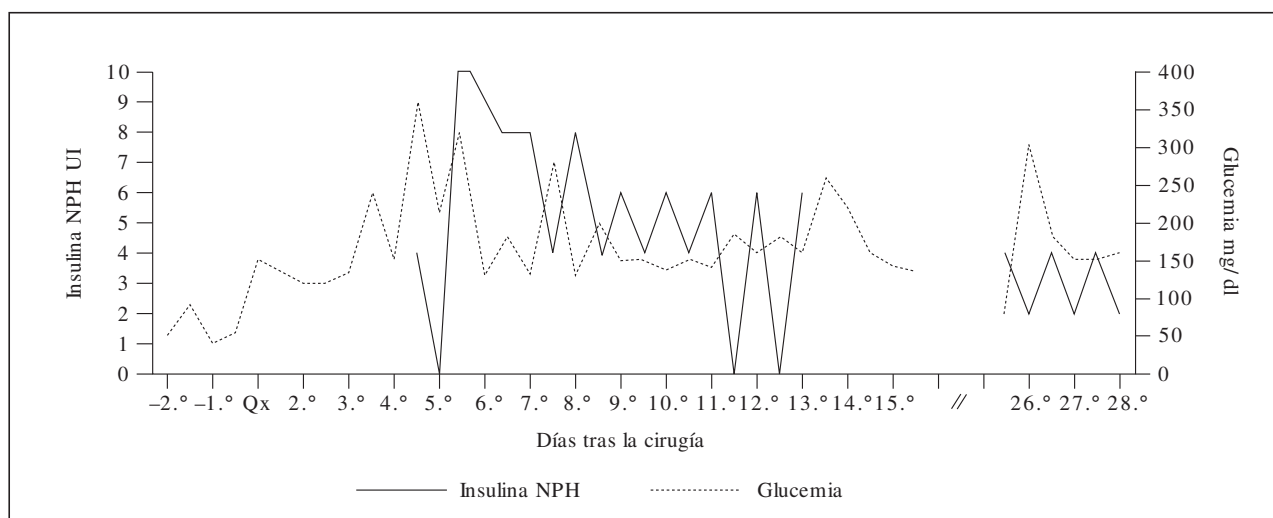


Fig. 1. Evolución de la glucemia tras la resección del insulinoma.