

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **68**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2005**

Artículo:

Granulomatosis pulmonar y renal por celulosa microcristalina.

Informe del primer caso en México

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com



Granulomatosis pulmonar y renal por celulosa microcristalina. Informe del primer caso en México

Arrecillas-Zamora Myrna D,* Aristi-Urista Gerardo*

RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre de 45 años adicto a drogas, con disnea de cinco días de evolución, síndrome de condensación y radioopacidades pulmonares bilaterales, hiperazoemia, proteinuria, hemoglobinuria y hematuria. Murió con insuficiencia respiratoria y renal aguda. En la autopsia se encontró un proceso inflamatorio pulmonar intersticial e intraalveolar asociado a numerosas partículas cristalinas en forma de aguja consistentes con celulosa microcristalina. En los riñones se encontró un proceso inflamatorio granulomatoso tubulointersticial asociado con las mismas partículas. Creemos que las lesiones fueron producidas por la administración intravenosa de tabletas orales que contenían celulosa microcristalina insoluble combinada con la substancia activa. Desde 1950 han sido descritos procesos inflamatorios granulomatosos asociados a inyección intravenosa de medicamentos fabricados para consumo oral. Tabletas de numerosos medicamentos son maceradas, suspendidas en agua e inyectadas por vía intravenosa. La celulosa microcristalina es una forma de celulosa purificada y despolimerizada que se emplea como excipiente en las tabletas. El talco y el almidón son otras substancias que comúnmente se mezclan con los ingredientes activos de las pastillas, y también pueden producir inflamación granulomatosa. Las características microscópicas de estos materiales permiten distinguirlos con relativa facilidad.

Palabras clave: Celulosa microcristalina, granulomatosis pulmonar, granulomatosis renal, lesiones por inyección intravenosa, lesiones por excipientes.

ABSTRACT

We present the case of a 45 year-old man, drug addict who five days before his death presented dyspnea, pulmonary condensation syndrome, bilateral X-ray opacities within the lungs, hiperazotemia, proteinuria, hemoglobinuria and hematuria. He died of acute respiratory and renal failure. During the autopsy the lungs were found with interstitial and alveolar chronic inflammatory infiltrate associated with numerous, needle-shaped crystals consistent with microcrystalline cellulose. The kidneys showed a tubulo-interstitial granulomatous reaction associated with similar particles. It appears that the lesions are a consequence of the intravenous administration of drugs normally intended for oral usage because they contain non-soluble microcrystalline cellulose combined with the active principle. Since 1950 inflammatory granulomatous reactions associated with intravenous injections of drugs originally manufactured for oral usage, have been described. Tablets of numerous drugs have been macerated, suspended in water and injected intravenously. The microcrystalline cellulose is a purified non-polymerized substance that is frequently used as an excipient for tablets. Other substances commonly used in combination with active principles for tablets are talc and corn starch; if injected intravenously they can also produce granulomatous reactions. The microscopic features of this material enable it to be distinguished in a relatively easy manner.

Key words: microcrystalline cellulose, pulmonary granulomatosis, renal granulomatosis, lesions caused by intravenous injections, lesions caused by excipients.

INTRODUCCIÓN

La celulosa microcristalina (CMC) es una forma purificada y despolimerizada de la celulosa que se

emplea en la industria farmacéutica como excipiente, ya sea en forma de "relleno" o como cubierta de tabletas para consumo oral. Se obtiene comercialmente mediante la hidrólisis ácida de fibras de celulosa que son convertidas en cristales de 1.5 a más de 2,000 micrómetros (promedio de 10 a 90 micrómetros), químicamente idénticos a la celulosa natural.¹

* Unidad de Patología, Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

Desde 1950 han sido descritos procesos inflamatorios granulomatosos, principalmente pulmonares, asociados a inyección intravenosa de medicamentos fabricados para consumo oral.^{2,3} Tabletas de diversos géneros, como opiáceos (pentazocina, metadona), antihistamínicos (tripelenamina, prometazina), antagonistas de la dopamina (proclorperazina), análogos de anfetaminas (metilfenidato, fenfluramina), fenobarbital, acetaminofén y otros más, han sido maceradas, suspendidas en agua e inyectadas por vía intravenosa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trató de un hombre de 45 años con antecedente de consumo de drogas, que cinco días antes de su muerte presentó disnea, síndrome de condensación pulmonar bilateral, infiltrados radiográficos pulmonares bilaterales, hiperazoemia, proteinuria, hemoglobina y hematuria microscópica. Murió con insuficiencia respiratoria y renal aguda. Los diagnósticos clínicos fueron: neumonía de focos múltiples *versus* tuberculosis pulmonar.

En la autopsia, macroscópicamente ambos pulmones presentaron múltiples áreas irregulares de consolidación. Microscópicamente se identificó un proceso inflamatorio granulomatoso, predominantemente intersticial, asociado a numerosas partículas cristalinas en forma de aguja o alargadas, de tamaño variable (de 1 a más de 10 micrómetros), PASchiff positivas, que además se tiñeron con Ziehl-Neelsen y Gram (*Figura 1*). En los espacios alveolares hubo edema y numerosos macrófagos espumosos, con las mismas

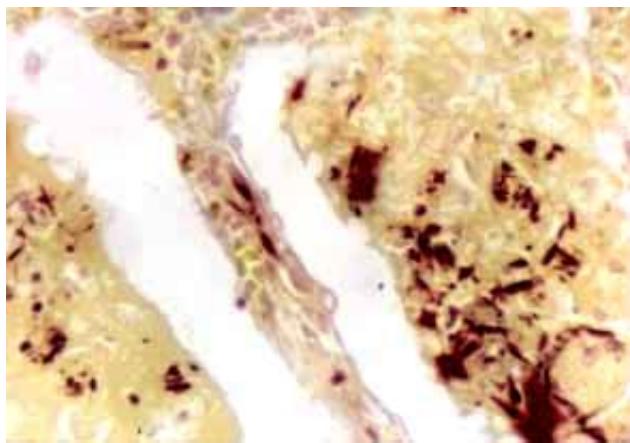


Figura 1. Fotomicrografía de pulmón. Se observan numerosos cristales de celulosa microcristalina en el intersticio y en el interior de los alvéolos (tinción de Gram, X160).

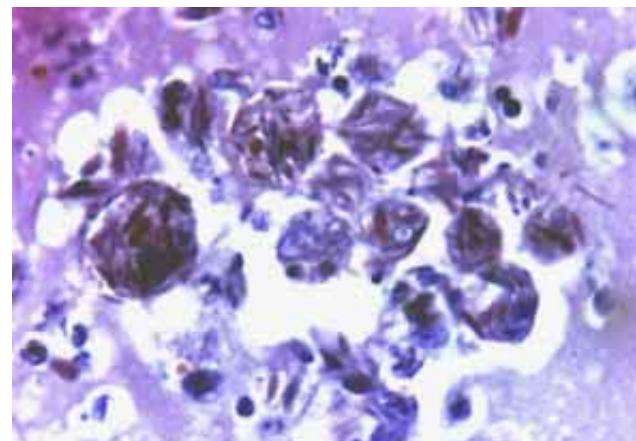


Figura 2. Fotomicrografía de pulmón con cristales intracitoplásmicos de celulosa microcristalina en forma de aguja en el interior de macrófagos alveolares y algunos extracitoplásmicos (tinción de Ziehl-Neelsen, X400).

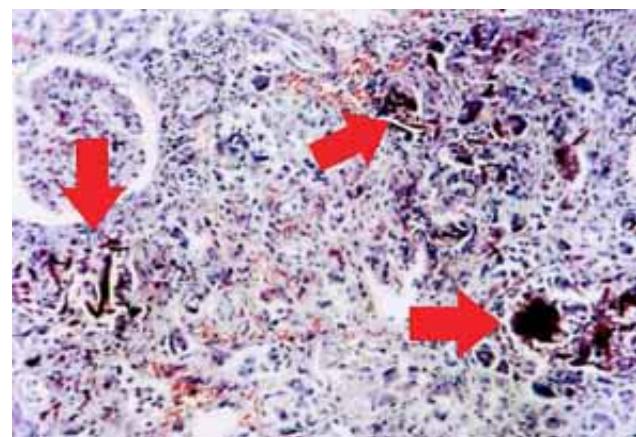


Figura 3. Fotomicrografía de riñón con varios granulomas intersticiales que rodean acúmulos de cristales de celulosa microcristalina (flechas) (tinción de Ziehl-Neelsen, X100).

partículas cristalinas intra y extracitoplásmicas (*Figura 2*). También se observó un material irregular, amorfó y basófilo en el intersticio, predominantemente perivascular, de naturaleza desconocida. En los riñones, se encontró también un proceso inflamatorio granulomatoso tubulointersticial asociado con partículas microcristalinas alargadas similares a las encontradas en pulmones (*Figuras 3 y 4*).

DISCUSIÓN

Se desconoce la proporción exacta de personas que se inyectan por vía intravenosa tabletas para consu-

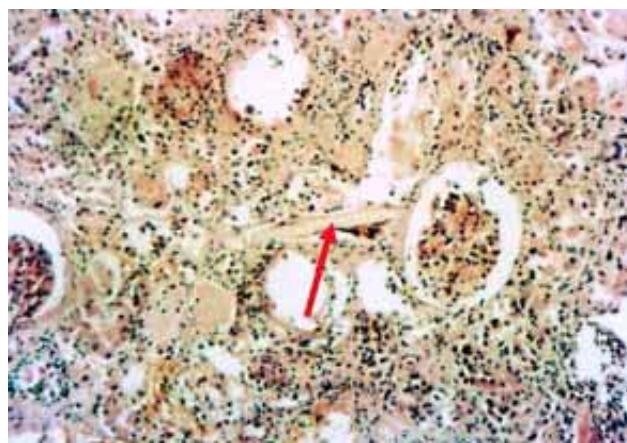


Figura 4. Fotomicrografía de corteza renal con un cristal alargado localizado en el intersticio paraglomerular (flecha) (tinción de Gram, X100).

mo oral. En Estados Unidos se estima que ocurre en aproximadamente 1% de todos los adictos a drogas.⁴ Las preparaciones farmacéuticas para consumo oral (tabletas o cápsulas) frecuentemente contienen, además del agente activo, microcristales insolubles de trisilicato de magnesio (talco), almidón o celulosa, empleados como excipientes. La inyección intravenosa de estos medicamentos macerados y en suspensión, inevitablemente produce émbolos de microcristales que por lo común producen inflamación granulomatosa pulmonar, debido a que el lecho capilar de estos órganos actúa como filtro. A veces ocurre en otros órganos, dependiendo del tamaño de los cristales o de la existencia de cortocircuitos venoarteriales que permiten el escape de la filtración en capilares pulmonares.⁵⁻⁸ Se ha calculado que sólo cristales muy pequeños, en el rango de 2 a 10 micrómetros, pueden diseminarse sistémicamente. Algunos otros órganos donde se han encontrado depósitos de celulosa microcristalina son, por orden decreciente de frecuencia; hígado, bazo, corazón, cerebro, médula ósea, ganglios linfáticos, glándulas endocrinas y piel. En el riñón, la afección es rara y se produce nefritis tubulointersticial y glomerulonefritis membranoproliferativa. Asumiendo que la diseminación de los cristales ocurre por el sistema circulatorio, se esperarían lesiones en casi todos los órganos; sin embargo, en el presente caso, como en otros informados, no ocurrió así. Desconocemos la razón por la que sólo se encontraron granulomas renales y pulmonares.

La celulosa microcristalina y otros excipientes, además del proceso inflamatorio granulomatoso, fre-

cuentemente producen trombosis con hipertensión pulmonar y, cuando la inyección es intraarterial, gangrena de extremidades.⁹⁻¹⁵

Además de la celulosa microcristalina se han informado lesiones granulomatosas similares asociadas a otras sustancias empleadas como excipientes, principalmente talco y almidón y, en menor medida, estearato de magnesio, algodón y óxido de silicio. Estas partículas tienen diferencias morfológicas e histoquímicas que permiten separarlas. Los cristales alargados son característicos de la celulosa microcristalina, mientras que los cristales de talco son paralelogramos cortos de 4-10 micrómetros aproximadamente, PASchiff negativos y el almidón es nodular con anisotropía "en cruz de Malta".¹⁶⁻²⁴

Puesto que los hallazgos clínicos y por técnicas de imagen, incluyendo la tomografía computada de alta resolución, no son específicos (opacidades micronodulares mal delimitadas, menores a 1 mm, con patrón miliar)²⁵ y la confirmación categórica de la naturaleza de los cristales mediante análisis por difracción de rayos X es complicada; el diagnóstico de este tipo de lesiones depende fundamentalmente de la identificación adecuada del material extraño con microscopio óptico de campo claro, tinciones histoquímicas de rutina y a veces microscopía de luz polarizada; desafortunadamente, la experiencia en este tipo de lesiones en México es limitada. Incluso en otros países, excluyendo a los patólogos forenses, los patólogos generales y los clínicos no están familiarizados con este padecimiento.²⁶ De hecho, las referencias bibliográficas que pueden encontrarse sobre el tema son muy pocas y casi siempre corresponden a informes de casos aislados. Hasta donde sabemos, sólo ha sido publicado un artículo en nuestro país donde se reseña la inyección intravenosa de tabletas orales de pentazocina, y éste el primer caso de granulomatosis por celulosa microcristalina confirmado histopatológicamente.²⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomashefski J, Hirsch C, Jolly P. Microcrystalline cellulose pulmonary embolism and granulomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 89-93.
2. Spain DM. Patterns of pulmonary fibrosis as related to pulmonary function. *Ann Int Med* 1950; 33: 1150.
3. Kringsholm B, Christoffersen P. Lung and heart pathology in fatal drug addiction. A consecutive autopsy study. *Forensic Sci Int* 1987; 34: 39-51.
4. Arnett E, Battle W, Russo J. Intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use. *Am J Med* 1976; 60: 711-718.
5. Tomashefski JF, Hirsch CS. The pulmonary vascular lesions of intravenous drug abuse. *Hum Pathol* 1980; 11: 133-145.

6. Ott MC, Khoor A, Scolapio JS, Leventhal JP. Pulmonary microcrystalline cellulose deposition from intravenous injection of oral medication in a patient receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 91-92.
7. Hammar SP, Williams MG, Dodson RF. Pulmonary granulomatous vasculitis induced by insoluble particulates: a case report. *Ultrastruct Pathol* 2003; 27: 439-449.
8. Diaz-Ruiz MJ, Gallardo X, Castaño E, Mata JM, Catala J, Ferreres JC. Cellulose granulomatosis of the lungs. *Eur Radiol* 1999; 9: 1203-1204.
9. Houck RJ, Bailey GL, Daroca PJ Jr, Brazda F, Johnson FB, Klein RC. Pentazocine abuse. Report of a case with pulmonary arterial cellulose granulomas and pulmonary hypertension. *Chest* 1980; 77 (2): 227-230.
10. Lindell TD, Porter JM, Langston C. Intra-arterial injections of oral medications. A complication of drug addiction. *N Engl J Med* 1972; 287 (22): 1132-1133.
11. Zeltner TB, Nussbaumer U, Rudin O, Zimmermann A. Unusual pulmonary vascular lesions after intravenous injections of microcrystalline cellulose. A complication of pentazocine tablet abuse. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982; 395 (2): 207-216.
12. Newell GC, Reginato AJ, Auerbach D, O'Connor CR, Nelson P: Pulmonary granulomatosis secondary to pentazocine abuse mimicking connective tissue diseases. *Am J Med* 1988; 85 (6): 890-892.
13. Lindell T, Porter M, Langston C. Intra-arterial injections of oral medications. *N Engl J Med* 1972; 287: 1132-1133.
14. Goldberg I, Bahar A, Yosipovitch Z. Gangrene of the upper extremity following intra-arterial injection of drugs. *Clin Orthop* 1984; 188: 223-229.
15. Joseph W, Fletcher S, Giordano J, Adkins P. Pulmonary and cardiovascular implications of drug addiction. *Ann Thor Surg* 1973; 15: 263-274.
16. Groth D, Mackay G, Crable J, Cochran T. Intravenous injection of talc in a narcotics addict. *Arch Pathol* 1972; 94: 171-178.
17. Farber H, Falls R, Glauser F. Transient pulmonary hypertension from the intravenous injection of crushed, suspended Pentazocine tablets. *Chest* 1981; 80: 178-892.
18. Szwed J. Pulmonary angi thrombosis caused by "blue velvet" addiction. *Ann Intern Med* 1970; 73: 771-774.
19. Waller B, Bownlee W, Roberts W. Structure-function correlations in cardiovascular and pulmonary diseases (CPC). Self-induced pulmonary granulomatosis. A consequence of intravenous injection of drugs intended for oral use. *Chest* 1980; 78: 90-94.
20. Hopkins G. Pulmonary angi thrombotic granulomatosis in drug offenders. *JAMA* 1972; 221: 909-911.
21. Lewman L. Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (Ritalin) tablets. *Hum Pathol* 1972; 3: 67-70
22. Mariani-Constantini R, Jannotta F, Jonson F. Systemic visceral talc granulomatosis associated with miliary tuberculosis in a drug addict. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 785-789.
23. Robertson C, Reynolds C, Wilson E. Pulmonary hypertension and foreign body granulomas in intravenous drug abusers. *Am J Med* 1976; 61: 657-664.
24. Johnston W, Waisman J. Pulmonary corn starch granulomas in a drug abuser. *Arch Pathol* 1971; 92: 196-202.
25. Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition: A case report and description of the high-resolution CT findings. *Chest* 1999; 115: 892-895.
26. Zientara M, Moore S. Fatal talc embolism in a drug addict. *Hum Pathol* 1970; 1: 324-327.
27. Estrada-Robles U, Ramírez-Blanco A, Carranza-Acevedo J. Dependencia intravenosa a la pentazocina. Reporte de un caso. *Arch Invest Med (Mex)* 1974; 5 (supl 1): 261-264.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gerardo Aristi Urista
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148,
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 5578-4608
Fax: 5584-0102
E-mail: garisti@hazclick.com

