

«Cristales verdes de la muerte»: un hallazgo poco común en la puerta de Urgencias

Paloma Fernández-Martín¹, Ramiro Antonio Torrado-Carrión², Marta García-Corbalán²

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España

²Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España

Recibido: 14/09/2024

Aceptado: 13/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Fernández-Martín P, Torrado-Carrión RA, García-Corbalán M. «Cristales verdes de la muerte»: un hallazgo poco común en la puerta de Urgencias. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 143-146. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a12>.

Cite this as: Fernández-Martín P, Torrado-Carrión RA, García-Corbalán M. "Green crystals of death": a rare finding at the emergency room. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 143-146. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a12>.

Autora para correspondencia: Paloma Fernández Marín. pfernandezmartin@salud.madrid.org

Palabras clave

- ▷ Infección neumocócica
- ▷ Fallo hepático agudo
- ▷ Inclusiones verde azuladas
- ▷ Valor clínico

Resumen

La presencia de inclusiones verde azuladas en neutrófilos, conocidas como «cristales verdes de la muerte», es un hallazgo infrecuente en sangre periférica. Su origen es desconocido, asocian fallo hepático agudo en pacientes críticamente enfermos y presentan altas tasas de mortalidad, variando del 30-100%, en las siguientes 24-72 horas. Su presencia ha de considerarse como un marcador de mal pronóstico, siendo comunicado por el especialista de Laboratorio clínico al equipo médico para prevenir el fracaso multiorgánico. Se describe aquí un caso de inclusiones citoplasmáticas verde azuladas en una paciente con shock séptico y fallo hepático agudo secundario a infección por neumococo.

Keywords

- ▷ Pneumococcal infection
- ▷ Acute liver failure
- ▷ Blue-green inclusions
- ▷ Clinical value

Abstract

The presence of blue-green inclusions in neutrophils, formerly known as "green crystals of death", is a rare finding on peripheral blood smear. The exact nature is unknown, associated with acute liver injury in critically ill patients and high mortality rate, which varies from 30-100% within the next 24-72 hours. Their presence must be considered as a critical value and the clinical laboratory specialist must report its finding to the physicians in order to prevent multi-organ failure. We present a case of blue-green cytoplasmic neutrophilic inclusions in a patient with septic shock and acute liver injury secondary to pneumococcal infection.

Puntos destacados

- ▷ La presencia de «cristales verdes de la muerte», secundaria a infección por neumococo, es excepcional en la bibliografía consultada.
- ▷ Su presencia se asocia con fallo hepático y altas tasas de mortalidad.
- ▷ Su identificación se debe comunicar con inmediatez al médico responsable.

Introducción

Las inclusiones verde azuladas presentes en el citoplasma de los neutrófilos y/o monocitos son un hallazgo infrecuente que asocia una mortalidad elevada en las primeras 24-72 horas^{1,2,3}. Han sido descritas en pacientes críticos con fallo hepático agudo, atribuido a un fallo multiorgánico, sepsis, trasplante o a la COVID-19, entre otras causas. La naturaleza y composición de dichas inclusiones es aún desconocida. Dado que en la mayoría de los casos se objetiva elevación de transaminasas, se cree que las inclusiones se originan por la necrosis de los hepatocitos, liberando pigmentos de depósito intracelular derivados de la degradación lisosomal como la lipofuscina^{1,2}. Otra hipótesis es que sean secundarios al depósito de productos biliares circulantes en el torrente sanguíneo como la biliverdina³, que posteriormente pueden ser fagocitados por los neutrófilos y/o monocitos dando lugar a dichas inclusiones^{2,3}.

La nomenclatura utilizada en la literatura es muy variable, definiendo dichos hallazgos citoplasmáticos como «inclusiones verdosas», «inclusiones azul verdosas» o «cristales verdes de la muerte» entre otros nombres^{2,3}. Sin embargo, la descripción morfológica es consistente en las diferentes publicaciones: cuerpos con forma circular u ovalada, con bordes mal definidos, de color verde azulado y birrefringentes^{2,6}. La identificación de estas inclusiones es muy difícil, ya que están en un porcentaje muy bajo del total de los neutrófilos o monocitos visualizados al microscopio, variando entre 1 y 10%^{3,5,6}.

A continuación, se presenta el caso de una paciente de 75 años con fallo hepático severo secundario a infección por neumococo.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 75 años que acudió al servicio de Urgencias por cuadro de tos, expectoración blanquecina y mucosidad de tres días de evolución. Como antecedentes médicos presentaba deterioro cognitivo grave de origen degenerativo y vascular que condicionaba dependencia total para las actividades básicas de la vida diaria.

A su llegada a Urgencias, se encontraba hemodinámicamente estable y afebril. Eupneica en reposo con cánulas nasales con flujo de 2 litros de oxígeno (O₂) por minuto y saturación de O₂ del 96 %. También, presentaba un murmullo vesicular conservado con roncus dispersos.

Pruebas complementarias, evolución y diagnóstico

Se solicitó analítica sanguínea en la que destacaba una proteína C reactiva (PCR) de 34,7 mg/L sin otros datos de interés, una radiografía de tórax sin hallazgos relevantes (figura 1) y test de antígeno para infección por SARS-CoV-2 e *influenzae* A y B negativos.



Figura 1. Radiografía de tórax sin hallazgos

La paciente fue dada de alta del servicio de Urgencias dada la estabilidad hemodinámica con diagnóstico de infección de vía respiratoria sin datos de alarma.

Tras 48 horas del alta, la paciente acudió de nuevo Urgencias por empeoramiento de la clínica respiratoria. En la exploración física destacaba una taquipnea a 30 respiraciones por minuto, roncus en hemitórax derecho y crepitantes bibasales.

Por ello, se solicitó nueva radiografía de tórax donde se objetivaban infiltrados de características alveolo intersticiales de distribución difusa de predominio en lóbulo superior derecho (figura 2) y una analítica de urgencias.

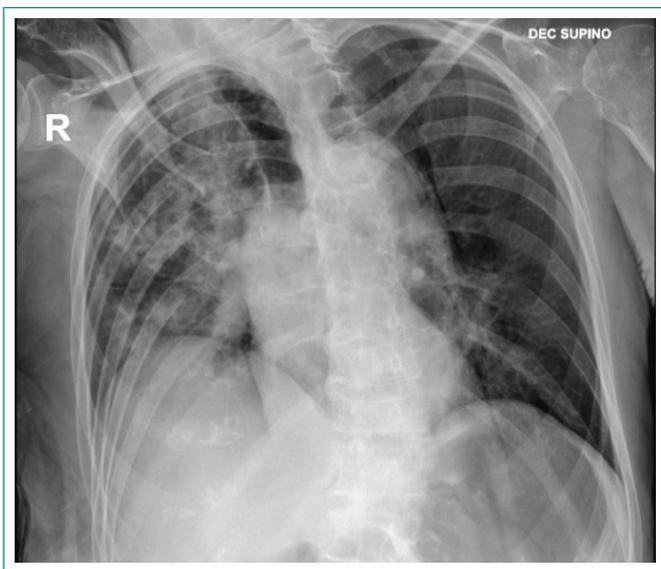


Figura 2. Radiografía de tórax con infiltrados alveolo intersticiales difusos de predominio en lóbulo superior derecho.

Se realizó también análisis de sangre, en el que destacaba una elevación de PCR de 94,3 mg/dL. El perfil hepático inicial era normal, y en el actual la alanina aminotransferasa era de 856 U/L. El Laboratorio amplió el estudio de enzimas hepáticas (tabla 1) y realizó una revisión del frotis de sangre periférica por la sospecha de fallo hepático agudo.

Se informó, de manera inmediata al servicio de Urgencias, de la visualización de inclusiones leucocitarias de aspecto verde azuladas en neutrófilos, compatibles con «cristales verdes de la muerte» (figura 3). Asimismo, presentaba alteración de la coagulación con una actividad de protrombina del 67% y un índice internacional normalizado (INR) de 1,20 confirmándose el fallo hepático.

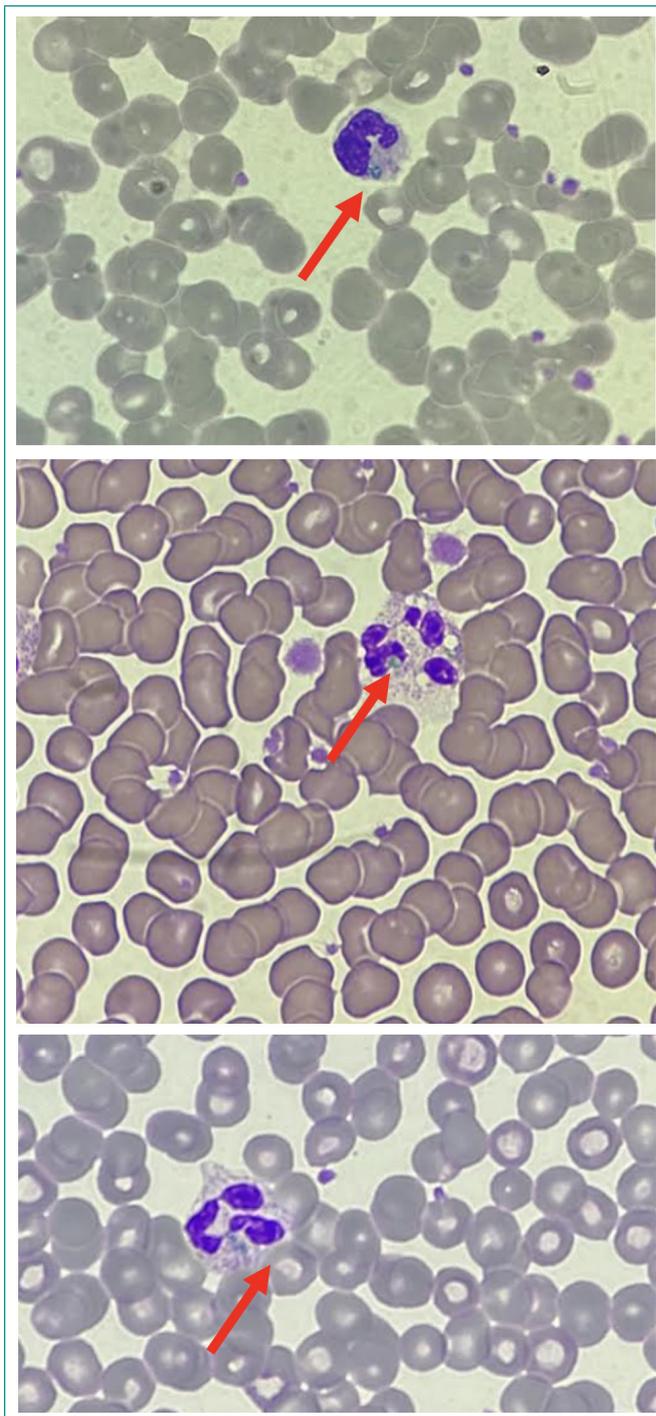


Figura 3. Frotis de sangre periférica con inclusiones verde azuladas en neutrófilos a 100X.

Bioquímica urgente			
Prueba	Analítica inicial	Analítica tras 48h	Valores de referencia
Glucosa	112	197	74 - 106 mg/dL
Creatinina	0,47	0,51	0,50 - 0,90 mg/dL
Sodio	142	145	135 - 145 mEq/L
Potasio	4,59	3,73	3,50 - 5,30 mEq/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	11	769	3 - 32 U/L
Alanina aminotransferasa (ALT)	6	856	10 - 33 U/L
Fosfatasa alcalina (FA)	78	567	40 - 129 U/L
Lactato deshidrogenasa (LDH)	86	374	135 - 214 U/L
Bilirrubina total	1,03	3,41	< 1,20 mg/dL
Bilirrubina directa	-	2,24	< 0,30 mg/dL
Proteína C reactiva (PCR)	34,7	94,3	< 5,0 mg/dL
Lactato arterial	-	1,80	0,50 - 2,20 mmol/L
Coagulación urgente			
Actividad de Protrombina	94,6	67,3	70,00 - 110,00 %
INR	1,02	1,20	
Tiempo de tromboplastina	30,8	27,8	22,00 - 34,00 seg
Hemograma urgente			
Leucocitos	6,72	6,57	4,00 - 11,00 x 10 ³ /μL
Hemoglobina	13,8	15,7	12,0 - 16,0 g/dL
Frotis de sangre periférica	-	Se observaban inclusiones leucocitarias de aspecto verde azuladas en neutrófilos, compatibles con «cristales verdes de la muerte». Se amplió perfil hepático para su valoración.	

Tabla 1. Resultados analíticos del Laboratorio de Urgencias. Analítica inicial y a las 48 horas de la primera visita de la paciente en el servicio de Urgencias.

Se realizaron también pruebas microbiológicas entre las que destacaba una antigenuria en orina positiva para neumococo. Desde Urgencias se inició tratamiento intravenoso con ceftriaxona 2 g y azitromicina 500 mg.

La paciente ingresó en planta de Medicina Interna para continuación de cuidados. En las primeras 48 horas, la paciente presentó empeoramiento clínico, con aparición de encefalopatía y bajo nivel de conciencia, a pesar de la mejoría del perfil hepático (AST 88 U/L, ALT 343 U/L, FA 324 U/L, LDH 117 U/L). Dada la situación clínica, se decidió adecuación del esfuerzo terapéutico a petición de la familia, retirando la antibioterapia a los 2 días desde su inicio y priorizando medidas de confort. La paciente finalmente falleció a los 10 días.

Discusión

Las inclusiones verde azuladas, también conocidas como «cristales verdes de la muerte», presentes en el citoplasma de los neutrófilos, son un hallazgo patológico infrecuente en pacientes críticos.

La literatura es escasa y limitada a casos clínicos o series de casos, aunque todas coinciden en ser un hallazgo predictor de mal pronóstico. La tasa de mortalidad asociada varía entre un 30-68 % en las primeras 48-72 horas en función de las series^{1,3,7}, siendo de hasta el 100% en una serie de 6 pacientes con COVID-19⁸. Por ello, dicho hallazgo debe ser comunicado por parte del Laboratorio^{1,2,4,7}, permitiendo así al médico responsable establecer una monitorización más estrecha^{6,7} e identificar de manera precoz el potencial fallo multiorgánico que pueda desarrollar el paciente⁵. En nuestro caso, en respuesta a la petición de la familia de limitar medidas activas dada la situación basal, no se implementó dicha monitorización.

A pesar de no disponer de una causa etiológica conocida para el desarrollo de estas inclusiones, la mayoría de las publicaciones establecen como potencial desencadenante causas infecciosas o inflamatorias. El presente caso apoya dichas hipótesis, dado el diagnóstico de infección neumocócica en nuestra paciente, representando el primer caso publicado hasta la actualidad secundario a *Streptococcus pneumoniae*.

La escasez de casos publicados en la bibliografía consultada probablemente sea secundaria a varios factores. Uno de ellos es que las inclusiones están presentes en un porcentaje muy bajo del total de neutrófilos, no siendo identificadas mediante métodos rutinarios^{2,4}. Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de la revisión al microscopio de la extensión de sangre periférica, ya que esta práctica es muy poco frecuente en ausencia de sospecha de patología de la serie blanca, roja o plaquetaria.

Otro factor importante es la correcta diferenciación con las vacuolas citoplasmáticas, las granulaciones tóxicas y en especial con los cuerpos de Döhle^{2,5,6}, siendo estos unos cuerpos ovalados y grisáceos presentes en pacientes con procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes que, a diferencia de los «cristales verdes de la muerte», no poseen birrefringencia.

El valor clínico de los «cristales verdes de la muerte» ha sido muy discutido entre los diferentes autores. Nuestro caso clínico respalda la literatura publicada y considera la presencia de inclusiones verde azuladas como un predictor de mortalidad en pacientes con fallo hepático agudo.

No obstante, son necesarios más estudios que permitan conocer la verdadera naturaleza de las inclusiones e incidencia en la población.

Conclusiones

Hasta el momento, tras la revisión de la literatura disponible, se trata del primer caso que describe la presencia de inclusiones citoplasmáticas verde azuladas en una paciente con una infección neumocócica. Su identificación no es frecuente ya que están presentes en un número muy reducido de neutrófilos y debe incluir el diagnóstico diferencial con otras inclusiones citoplasmáticas.

La experiencia del profesional del Laboratorio responsable del análisis de la extensión de sangre periférica será determinante para la correcta identificación. Es imperativo que sea conocedor de su existencia y de las implicaciones pronósticas y diagnósticas de este hallazgo, ya que pueden suponer la primera prueba para realizar una búsqueda proactiva de pacientes con un potencial fallo multiorgánico. Se debe comunicar de manera urgente este resultado al equipo médico responsable de los pacientes.

Aunque el significado clínico de las inclusiones verde azuladas no ha sido aclarado y son necesarios más estudios, la alta mortalidad asociada hace considerarlo como un marcador añadido de mal pronóstico en pacientes en estado crítico, siendo la comunicación entre los servicios responsables y de Laboratorio clave para el manejo de estos pacientes.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Soos MP, Heideman C, Shumway C, Cho M, Woolf A, Kumar C. Blue-green neutrophilic inclusion bodies in the critically ill patient. *Clin Case Rep*. 2019; 7(6): 1249-1252. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2196> (último acceso nov. 2024).
2. Rivera AS, Valdelvira MG, Elia Martínez MA, Martí ÁF, Benito GM. Inclusiones azul-verdosas en los neutrófilos acompañadas de fallo hepático como señal de muerte inminente. *Adv Lab Med*. 2022; 3(3): 299-302. doi: <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0001> (último acceso nov. 2024).
3. Huerto Aguilar JL, Martos Fustamante DL. Inclusiones azul-verdosas en neutrófilos y monocitos: ¿resultados de riesgo crítico? *Revista de salud UDH*; 5(3): 191-196. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.424> (último acceso nov. 2024).
4. Haberichter KL, Crisan D. Green neutrophilic inclusions and acute hepatic failure: clinical significance and brief review of the literature. *Ann Clin Lab Sci*. 2017; 47(1): 58-61. Accesible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/47/1/58.long> (último acceso nov. 2024).
5. Harris VN, Malysz J, Smith MD. Green neutrophilic inclusions in liver disease. *J Clin Pathol*. 2009; 62(9): 853-4. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.064766> (último acceso nov. 2024).
6. Yang J, Gabali A. Green neutrophilic inclusions: current understanding and review of literature. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25(1): 3-6. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000392> (último acceso nov. 2024).
7. Wozniak PS, Rampon GL. Green cytoplasmic neutrophilic inclusion bodies in a patient with aspiration pneumonia and bowel perforation. *Cureus*. 2023; 15(7): e41318. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41318> (último acceso nov. 2024).
8. Cantu MD, Towne WS, Emmons FN, Mostyka M, Borczuk A, Salvatore SP, et al. Clinical significance of blue-green neutrophil and monocyte cytoplasmic inclusions in SARS-CoV-2 positive critically ill patients. *Br J Haematol*. 2020; 190(2): e89-e92. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16882> (último acceso nov. 2024).