

Inclusiones azul-verdosas en neutrófilos y monocitos: ¿resultados de riesgo crítico?

Blue-green inclusions in neutrophils and monocytes: critical risk findings?

José Luis Huerto-Aguilar^{1,a} , Doritha Lyzett Martos-Fustamante^{1,a} 

Filiación y grado académico

¹ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú.

^a Médico especialista en patología clínica.

Contribución de los autores

H-AJL: recojo de datos, resumen, palabras clave, introducción y metodología

M-FDL: recojo de datos, resumen, palabras clave, introducción y metodología.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 03-08-2023

Aceptado: 19-09-2023

Publicado en línea: 25-09-2023

Citar como

Huerto-Aguilar J, Martos-Fustamante DL. Inclusiones azul-verdosas en neutrófilos y monocitos: ¿resultados de riesgo crítico?. Rev Peru Cienc Salud. 2023; 5(3):245-50. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.424>

Correspondencia

José Luis Huerto Aguilar
Cel.: 965 266 908
E-mail: joluhuag@gmail.com

RESUMEN

Determinar si la presencia de inclusiones azul-verdosas en neutrófilos y monocitos debe considerarse como un resultado de riesgo crítico (RRC). Se realizó una revisión de artículos científicos publicados entre 2017 y 2023 para evaluar si la presencia de inclusiones azul-verdosas concuerda con la definición de RRC. El hallazgo de inclusiones azul-verdosas se ha relacionado con un elevado riesgo de mortalidad a corto plazo y suele asociarse con un daño hepático severo. No obstante, también se ha reportado en pacientes clínicamente estables. Las inclusiones azul-verdosas deben valorarse en función de la condición clínica del paciente y en conjunto con otros resultados de laboratorio. No podemos afirmar que la presencia aislada de estas inclusiones pueda considerarse un RRC.

Palabras clave: laboratorio; sangre, neutrófilos; monocitos; mortalidad (Fuente: DeCS - BIREME).

ABSTRACT

To determine whether the presence of blue-green inclusions in neutrophils and monocytes should be considered a critical risk result (CRR). A review of scientific articles published between 2017 and 2023 was performed to assess whether the presence of blue-green inclusions matches the definition of CRR. The finding of blue-green inclusions has been associated with an elevated risk of short-term mortality and is usually associated with severe liver damage. However, it has also been reported in clinically stable patients. Blue-green inclusions should be assessed based on the patient's clinical condition and in conjunction with other laboratory findings. We cannot state that the isolated presence of these inclusions can be considered a CRR.

Keywords: laboratory; blood; neutrophils; monocytes; mortality (Source: MeSH - NLM).

INTRODUCCIÓN

Las inclusiones azul-verdosas, también llamadas "inclusiones verde-azuladas", "inclusiones verdosas" o "cristales verdes de la muerte", son inclusiones cristalinas que aparecen con muy poca frecuencia en neutrófilos y monocitos, las cuales se han asociado con daño hepático severo y elevada mortalidad ⁽¹⁾. En este sentido, se plantea la posibilidad de que el hallazgo de inclusiones azul-verdosas se considere como un resultado de riesgo crítico.

El término "resultados de riesgo crítico" (RRC) ha sido propuesto por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés) para designar resultados de laboratorio que indican un riesgo de muerte inminente o daño orgánico grave y que, por lo tanto, requieren ser reportados inmediatamente para recibir actuación médica de urgencia ⁽²⁾. También se han utilizado, durante años, denominaciones alternativas como "valores críticos" o "valores de pánico".

A nivel local, el laboratorio de hematología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren ha propuesto RRC para valores numéricos en hemogramas automatizados y, asimismo, para hallazgos morfológicos en el frotis de sangre periférica ⁽³⁾. Estos últimos incluyen la presencia de elementos celulares patológicos, como promielocitos anómalos, células plasmáticas o incluso bacterias. Dado que las inclusiones azul-verdosas son detectables en el frotis de sangre periférica, sería

plausible que éstas se incorporen en las listas de RRC de los laboratorios de hematología.

El objetivo del estudio fue aclarar si el hallazgo de inclusiones azul-verdosas debe considerarse como un resultado de riesgo crítico e incluirse en las listas de RRC para su reporte inmediato.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos publicados en los principales buscadores académicos, en un periodo que abarcó desde 2017 hasta 2023. Se incluyeron publicaciones electrónicas con código DOI (identificador de objeto digital) y también publicaciones en revistas electrónicas que cuenten con ISSN (Número Internacional Normalizado de Publicaciones Seriadas). Se consideraron artículos en español y en inglés. Se excluyeron los trabajos publicados en la categoría de "imágenes médicas", "galería fotográfica" o similares, dado que estos últimos suelen reproducir de manera muy sucinta los hallazgos de la bibliografía disponible hasta el momento (ver Figura 1).

Por tratarse de una revisión de la literatura reciente no se trató directamente con pacientes y tampoco se utilizó información médica ni fotografías de pacientes. En consecuencia, no fueron requeridos formatos de consentimiento informado o declaraciones de privacidad. De igual modo, no

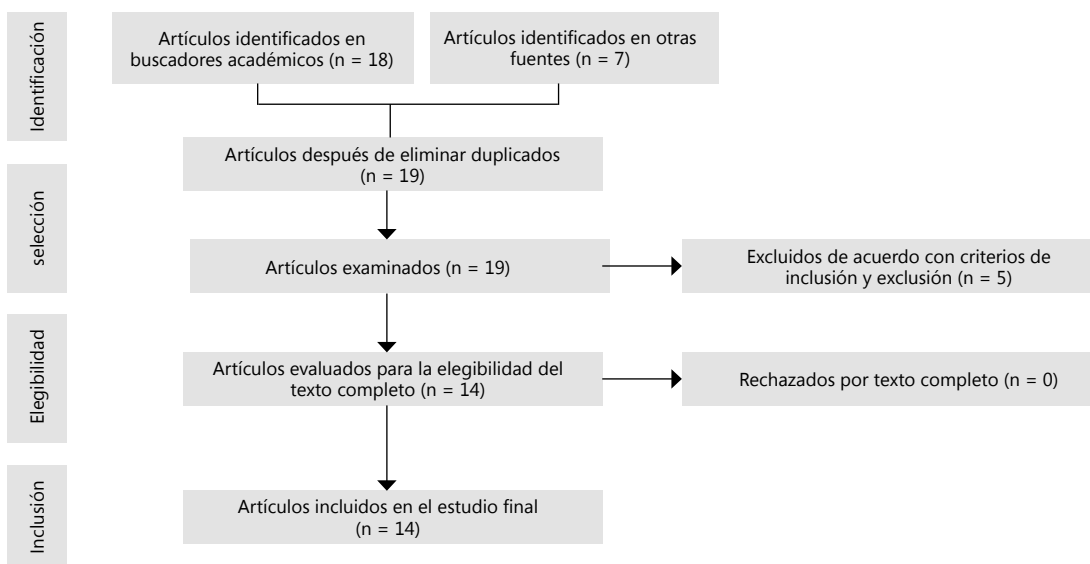


Figura 1. Flujo de la revisión bibliográfica

se consideró necesario contar con un permiso del Comité de Ética del Hospital Nacional Alberto Sábogal Sologuren.

RESULTADOS

Inclusiones azul-verdosas: descripción y relevancia clínica

Las inclusiones azul-verdosas son hallazgos muy inusuales en sangre periférica, los cuales se presentan en el citoplasma de neutrófilos y, con menor frecuencia, en monocitos⁽¹⁾. Su composición no es del todo clara, pero parecen estar conformados por depósitos de productos biliares como la biliverdina o por pigmentos intracelulares como la lipofuscina^(1,4). Se ha postulado que la lipofuscina de las inclusiones azul-verdosas proviene de células parenquimales hepáticas necróticas, en pacientes con falla hepática aguda secundaria a daño por hipoxia⁽⁴⁾. Tanto la biliverdina como la lipofuscina serían fagocitadas por neutrófilos y monocitos, dando lugar a inclusiones múltiples de color verde-azulado⁽¹⁾.

El hallazgo de inclusiones azul-verdosas se considera muy poco frecuente; hasta 2021 solo se habían reportado 81 casos en la literatura científica, lo cual hace que su identificación sea difícil y, a veces, omitida por los profesionales de laboratorio⁽⁵⁾. De igual modo, no cuentan con una denominación estandarizada, y se utilizan nombres como "inclusiones azul-verdosas", "inclusiones verdosas", "cristales verdes de la muerte", "inclusiones críticas",

entre otras^(1,4,5). Esto puede complicar aún más el reporte del hallazgo.

A pesar de la falta de consenso en su nomenclatura, diversas publicaciones describen a las inclusiones azul-verdosas de manera similar: cuerpos de forma circular o "en bloque" y de tamaño variable, con bordes poco definidos, aspecto "tosco", color verde, verde brillante o azul-verdoso, refringentes o refráctiles^(5,6). Usualmente, una célula presenta múltiples inclusiones azul-verdosas en su citoplasma; estas pueden acompañarse de vacuolas, granulaciones tóxicas o cuerpos de Dohle⁽⁶⁾. Por lo general, las inclusiones azul-verdosas se han descrito en frotis de sangre periférica teñidos con colorante Wright o Giemsa, principalmente en neutrófilos y, con menor frecuencia, en monocitos⁽⁶⁾.

Por lo general, cuando estas inclusiones se detectan solo logran observarse en un porcentaje muy bajo: Yang et al. mencionan un rango entre 1 % y 10 % del total de neutrófilos⁽⁶⁾, mientras que Courville et al. indican un rango inferior al 1 % del total de neutrófilos y monocitos⁽⁷⁾.

La aparición de inclusiones azul-verdosas se ha documentado, primordialmente, en pacientes en estado crítico con falla hepática, usualmente atribuida a *shock*, sepsis o intoxicación por paracetamol, concurrente con una elevación en las transaminasas, seguida de un rápido deterioro clínico y un desenlace fatal en el transcurso de 2 a

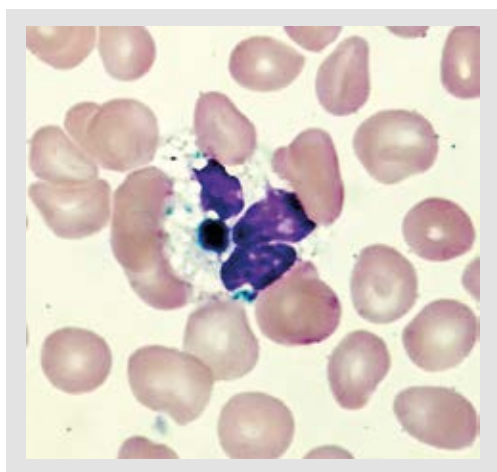


Figura 2. Neutrófilo con inclusiones azul-verdosas⁽¹⁵⁾

* Múltiples inclusiones azul-verdosas, con bordes poco definidos, contorno irregular y tamaño variable, en el citoplasma de un neutrófilo segmentado. Tinción Wright. Aumento 100X.

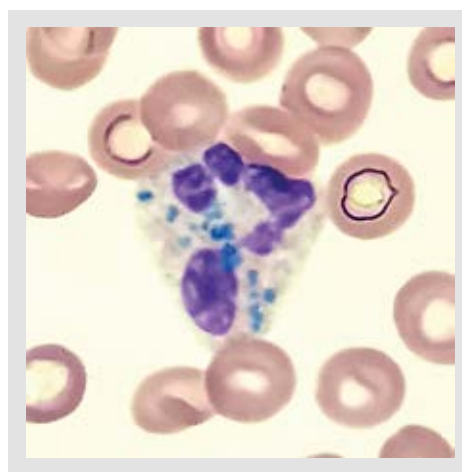


Figura 3. Neutrófilo con inclusiones azul-verdosas⁽¹⁶⁾

* Una muy prominente inclusión azul-verdosa, de borde poco definido, en el citoplasma de un neutrófilo segmentado. Se acompaña de vacuolas intracitoplasmáticas. Tinción Wright. Aumento 100X.

3 días^(1,4,6). Se han detectado también en pacientes con acidosis láctica y falla multiorgánica⁽⁴⁾. No se ha establecido hasta la actualidad una tasa de mortalidad para pacientes con inclusiones azul-verdosas. Los porcentajes de mortalidad varían entre el 30 % y el 65 % según distintas fuentes⁽⁸⁾. De igual modo, sabemos que las inclusiones azul-verdosas pueden identificarse en pacientes con un curso clínico favorable^(8,9).

DISCUSIÓN

Limitaciones en la identificación e interpretación clínica de las inclusiones azul-verdosas

La bibliografía disponible acerca de las inclusiones azul-verdosas es escasa y se limita a reportes de casos, cohortes pequeñas y estudios retrospectivos⁽⁸⁾. Esta limitación en la información disponible puede dificultar la toma de decisiones relacionadas con el hallazgo de estas inclusiones en sangre periférica.

Así mismo, la poca información disponible es discrepante en cuanto a las tasas de mortalidad. Se han reportado tasas tan altas como 56 %⁽⁶⁾ o incluso 65 %⁽¹⁰⁾, pero también tasas menores, cercanas a 30 %⁽⁷⁾. A esto se añade la dificultad de que las distintas tasas de mortalidad no siempre son comparables, dado que no todas se calculan dentro del mismo rango de días. Una tasa de mortalidad temprana de 31 %, por ejemplo, se calculó "durante el periodo inicial de hospitalización", lapso que abarcó hasta 32 días⁽⁷⁾. En cambio, la tasa de mortalidad del 65 % no se calculó a partir del día inicial de hospitalización, sino a partir del día de detección de las inclusiones⁽¹⁰⁾. En este último caso, 13 pacientes fallecieron, de los cuales 12 (92 %) fallecieron dentro de las 72 horas posteriores a la detección de inclusiones azul-verdosas.

A pesar de que los casos reportados son pocos y de que existe discrepancia en las tasas de mortalidad, los criterios morfológicos de las inclusiones azul-verdosas son muy similares en las distintas publicaciones: un color que varía entre el verde brillante y el azul, bordes poco definidos, refringencia (capacidad para refractar la luz), tamaño variable y, usualmente, presencia de múltiples inclusiones en el citoplasma celular. Esta uniformidad de criterios morfológicos facilitaría el entrenamiento de los profesionales de laboratorio clínico para reconocer efectivamente las inclusiones.

No obstante, hay hallazgos morfológicos leucocitarios que podrían confundirse con inclusiones azul-verdosas, como los cuerpos de Dohle, inclusiones por agentes infecciosos o por agentes terapéuticos (amiodarona, colchicina, etc.), lo que podría originar confusión en observadores no entrenados⁽⁷⁾.

Otra limitación es que las inclusiones azul-verdosas sólo se identifican en menos del 10 % de neutrófilos en los frotis de sangre periférica y, así mismo, su presencia en monocitos es extraordinaria^(6,7). Por este motivo, el hallazgo podría pasar desapercibido por observadores que no estén entrenados para su reconocimiento o que no conozcan su relación con el estado clínico del paciente. Nuevamente, se respalda la recomendación de entrenar a los profesionales de laboratorio clínico para la identificación de estas estructuras.

Consideraciones para el reporte y correlación clínico-patológica de las inclusiones azul-verdosas

La correlación clínico-patológica puede definirse como una asociación entre los resultados de laboratorio y las manifestaciones clínicas del paciente. Es un paso clave para la toma de decisiones clínicas, terapéuticas y para la indicación de nuevos exámenes de soporte diagnóstico. Algunos resultados de laboratorio se asocian con mortalidad o lesión grave inminente, y reciben el nombre de "valores críticos" o resultados de riesgo crítico (RRC).

La definición de RRC o valores críticos no sólo implica muerte o daño grave inminente, también supone la posibilidad de un acto médico inmediato para salvar la vida del paciente o prevenir el daño catastrófico⁽²⁾. En el caso particular del hallazgo de inclusiones azul-verdosas no se ha determinado una respuesta médica inmediata que prevenga la muerte o la lesión grave a corto plazo.

A diferencia de la mayoría de RRC, que por sí solos sugieren un riesgo inminente para la vida, las inclusiones azul-verdosas deben valorarse en conjunto con otros resultados de laboratorio y en función del estado clínico del paciente. Por ejemplo, en la mayoría de los casos se ha documentado elevación de transaminasas y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), así como lactato y lactato deshidrogenasa (LDH) elevados, lo cual sugiere

una fuerte correlación con falla hepática severa ^(4,5). La mayoría de estos pacientes ya se encuentran en estado crítico, independientemente del hallazgo de inclusiones azul-verdosas en sangre periférica ⁽⁷⁾. La falla hepática aguda, por sí sola, tiene una mortalidad muy alta: entre el 50 % y el 70 % ⁽¹¹⁾, alcanzando valores de hasta el 80 % ⁽¹²⁾. Esto dificulta que la tasa de mortalidad de las inclusiones azul-verdosas pueda tomarse como un resultado aislado.

Otra consideración importante es que la tasa de mortalidad del 65 %, reportada por Hodgson et al. se calculó, en su mayoría, en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Críticos por condiciones graves, como la sepsis ⁽¹⁰⁾. Tina et al. ⁽⁹⁾ señalan que esto es problemático, dado que la sepsis, por sí sola, tiene una mortalidad de hasta 30 % y, además, la hospitalización en unidades de cuidados críticos también se asocia a una elevada mortalidad, independientemente de otros factores. Estudios recientes han calculado la tasa de mortalidad de la sepsis asociada con shock en 34,8 % ⁽¹³⁾ y la tasa de mortalidad total en unidades de cuidados críticos en 16,1 % ⁽¹⁴⁾. Estos resultados robustecen la idea de que la presencia de inclusiones azul-verdosas necesita valorarse en conjunto con parámetros clínicos.

Las inclusiones azul-verdosas también se han detectado en pacientes con desórdenes autoinmunes, daño tisular no hepático, lisis tumoral, inmunosupresión por trasplante, etc ⁽⁸⁾. No obstante, estos casos se han reportado con poca frecuencia, por lo que cabe preguntarse si la patogénesis y la repercusión de las inclusiones azul-verdosas serán las mismas que en el grupo de pacientes críticos con daño hepático.

Mención aparte merece la relación entre mortalidad y acidosis láctica en pacientes con inclusiones azul-verdosas. En ese sentido, se ha reportado una tasa de mortalidad de 100 % en casos con lactato mayor a 5 mg/dL ⁽⁴⁾.

Una limitación importante en la elaboración del presente estudio fue la escasez de artículos y publicaciones disponibles para la revisión bibliográfica, lo cual puede atribuirse a la rareza del hallazgo citomorfológico de inclusiones azul-verdosas. Así mismo, como se ha señalado al inicio de esta sección, los estudios previos son de pequeña escala y su metodología es heterogénea, lo cual podría limitar la comparación de resultados de

diferentes fuentes y, de igual manera, su aplicación para producir recomendaciones generales.

Conclusiones

Las inclusiones azul-verdosas en neutrófilos y monocitos son un hallazgo morfológico muy poco frecuente, comúnmente relacionado con pacientes en estado crítico y daño hepático severo.

La morfología de estas inclusiones es característica y fácilmente identificable en el frotis de sangre periférica. No obstante, existen retos para su reporte correcto: el hallazgo se considera sumamente inusual, sólo se detecta del 1 % al 10 % de los neutrófilos en sangre periférica y, además, hay estructuras similares que podrían confundir al observador. Por tanto, recalamos la importancia de entrenar a los profesionales de laboratorio clínico para la identificación de estas inclusiones.

En cuanto a la consideración de las inclusiones azul-verdosas como resultados de riesgo crítico (RRC), debemos tener en cuenta que su asociación con la muerte inminente fue propuesta sobre la base de reportes de casos heterogéneos. Las tasas de mortalidad calculadas, aunque siempre son altas, varían significativamente entre estudios. Así mismo, las tasas de mortalidad no siempre son comparables debido a diferencias metodológicas entre los distintos estudios.

Los estudios sugieren que, a diferencia de la mayoría de RRC, las inclusiones azul-verdosas necesitan ser evaluadas en función de una serie de parámetros clínicos y de laboratorio. Además, no se ha determinado una respuesta médica inmediata para impedir el desenlace fatal en pacientes con este hallazgo.

Por todo lo expuesto, concluimos que la presencia de inclusiones azul-verdosas, aunque ha demostrado ser clínicamente relevante, no debe ser considerada como un resultado de riesgo crítico.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jorge Ruiz Cotrina, patólogo clínico, jefe del Servicio de Hematología, Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en el Callao (Perú), por habernos otorgado las facilidades para llevar a cabo esta revisión y por su constante respaldo durante el desarrollo de nuestro artículo.

REFERENCIAS

- 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* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 Junio 15];3(3):299–302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/almed-2022-0001>
- Lam Q, Ajzner E, Campbell CA, Young A. Critical risk results - an update on international initiatives. *EJIFCC*. 2016 [Consultado 2023 junio 20];27(1):66–76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975218/>
- Huerto Aguilar JL, Villaorduña AM. Critical values for automated hemograms and peripheral blood smears. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 junio 20];22(1):697–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v22i4.4616>
- 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* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 julio 10];7(6):1249–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.2196>
- Ray M, Sharma S, Vazifdar A, Thacker HP, Shah SS. Critical inclusions in neutrophils—Cryptic and elusive entities. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2021 [Consultado 2023 julio 15];64(4):850–1. Disponible en: <https://www.ijpmonline.org/printarticle.asp?issn=0377-4929;year=2021;volume=64;issue=4;page=850;epage=851;aulast=Ray>
- Yang J, Gabali A. Green neutrophilic inclusions: current understanding and review of literature. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 julio 20];25(1):3–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000392>
- Courville EL, Crisman S, Linden MA, Yohe S. Green neutrophilic inclusions are frequently associated with liver injury and may portend short-term mortality in critically ill patients. *Lab Med* [Internet]. 2017 [Consultado 2023 julio 20];48(1):18–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmw064>
- Abraham A, V. Cotta C, Lichtin AE. Green inclusions in neutrophils—a case report and review of literature. *J Hematop* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 julio 20];11(1):1–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12308-017-0312-0>
- Gorup T, Cohen AT, Sybenga AB, Rappaport ES. Significance of green granules in neutrophils and monocytes. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. [Consultado 2023 julio 21];31(1):94–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2017.1391045>
- Hodgson TO, Ruskova A, Shugg CJ, McCallum VJ, Morrison IM. Green neutrophil and monocyte inclusions - time to acknowledge and report. *Br J Haematol* [Internet]. 2015 [Consultado 2023 julio 21];170(2):229–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13434>
- Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 julio 26];18(4):543–52. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.008
- Acharya SK. Acute liver failure: Indian perspective. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2021 [Consultado 2023 julio 26];18(3):143–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.1135>
- Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2020 [Consultado 2023 julio 27];24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
- Gonçalves-Pereira J, Oliveira A, Vieira T, Rodrigues AR, Pinto MJ, Pipa S, et al. Critically ill patient mortality by age: long-term follow-up (CIMbA-LT). *Ann Intensive Care* [Internet]. 2023 [Consultado 2023 julio 27];13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-023-01102-3>
- SpicyMilkBoy (2019). Green neutrophilic inclusions [Fotografía]. Recuperado de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Green_neutrophilic_inclusions.jpg (Publicado bajo licencia Creative Commons.)
- SpicyMilkBoy (2019). Critical green inclusions 2 [Fotografía]. Recuperado de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Critical_green_inclusions_2.jpg (Publicado bajo licencia Creative Commons.)