



Inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas em neutrófilos de cão com hepatopatia fulminante: primeiro relato de caso

[*Blue-green cytoplasmic inclusions in neutrophils of a dog with fulminant liver disease: first case report*]

“Relato de Caso/Case Report”

Penélope Patricio Viviani **de Moura***, Maiara Paifer **Kishida**,
Daiane Cristina Ribeiro Dambroski **Nack**, Maritza Nunes **Severiano**,
Osayanne Fernandes Martins **Lopes**, Ana Paula **Sato**, Rosangela Locatelli **Dittrich**

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR, Brasil.

*Autora para correspondência/Corresponding author: E-mail: pepeviviani@hotmail.com

Resumo

As inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas em neutrófilos são conhecidas na literatura médica como “cristais verdes da morte” uma vez que, apesar de raras, indicam um prognóstico desfavorável e o paciente progride rapidamente para o óbito, especialmente quando associadas a outros indícios laboratoriais de injúria hepática aguda e fulminante. Até o presente momento não há relatos de tais inclusões na literatura veterinária. Os objetivos desse relato são descrever, pela primeira vez, as inclusões em neutrófilos de um cão que veio a óbito dois dias após a observação desse achado e alertar sobre a importância da identificação de tais inclusões na hematologia veterinária. Uma cadela, sem raça definida, de aproximadamente 10 anos de idade, foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná - UFPR/Curitiba-PR após ser resgatada da rua, vítima de atropelamento e permaneceu internada durante oito dias até sua morte. Durante o período de internação foi notado piora progressiva do quadro clínico e laboratorial. Foi observada, durante a avaliação morfológica do esfregaço sanguíneo, a presença de inclusões azul-esverdeadas no citoplasma de neutrófilos. Houve aumento significativo das enzimas hepáticas de extravasamento (alanina aminotransferase - ALT e aspartato aminotransferase - AST) e de colestase (fosfatase alcalina - FA e gama glutamyl transferase - GGT), assim como do lactato sérico, contribuindo à rápida piora do quadro clínico do animal, o que sugere que o achado dessas inclusões pode ser marcador de péssimo prognóstico e está associado à insuficiência hepática fulminante.

Palavras-chave: cão; cristais verdes críticos; inclusões neutrofilicas citoplasmáticas; insuficiência hepática.

Abstract

Blue-green cytoplasmic inclusions in neutrophils have been referred in medical literature as “green crystals of death”, as a rare sign of poor prognosis, since death comes shortly particularly when associated with other laboratory findings of acute liver injury. There are no reports of these inclusions in veterinary literature up to date. The main goals of this case report are to describe for the first time, neutrophilic inclusions in a dog who died two days after the detection and also to warn about the importance of these inclusions’ detection in veterinary haematology. A female, approximately 10 years old stray dog was admitted at *Universidade Federal do Paraná* (UFPR) Veterinary Hospital/Curitiba-PR after was rescued from the streets, victim of automobilistic trauma and remained hospitalized for eight days until its death. During this period, it was noted a progressive worsening of both clinical presentation and laboratory findings. At the morphological analysis of the blood smear, it was found blue-green inclusions within neutrophils cytoplasm. Liver enzymes released by hepatocytes damage (alanine transaminase - ALT and aspartate transaminase - AST) and cholestasis (alkaline phosphatase - ALP and gamma-glutamyl transferase - GGT) were significant increased, as well as serum lactate, contributing to the rapidly worsening of the clinical symptoms. This implies that the detection of these blue-green inclusions may serve as a marker of poor prognosis and may be associated with fulminant hepatic failure.

Keywords: dog; critical green crystals; cytoplasmic neutrophilic inclusions; hepatic failure.

Recebido 22 de junho de 2022. Aceito 26 de outubro de 2022.

DOI: <https://doi.org/10.26605/medvet-v16n3-5063>



Introdução

Inclusões citoplasmáticas refráteis e amorfas, de coloração azul-esverdeada, foram relatadas pela primeira vez em neutrófilos e monócitos de recém-nascido humano com atresia de ducto biliar, por Smith (1967). Harris et al. (2009) observaram essas inclusões em neutrófilos de pessoas com insuficiência hepática aguda devido à overdose por acetaminofeno, acidose láctica e falência múltipla de órgãos após trauma. Outros relatos também descreveram essas inclusões em pacientes com choque séptico associado à infecção por *Escherichia coli* (Jazaerly e Gabali, 2014), acidentes automobilísticos, hepatite isquêmica iatrogênica, pancreatite aguda, infarto agudo de miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva (Hodgson et al., 2015). Recentemente esses cristais foram observados em pessoas com COVID-19 em estado crítico (Cantu et al., 2020; Kritikou-Griva et al., 2021).

As inclusões azul-esverdeadas são raramente observadas no sangue periférico de pessoas, mas quando presentes estão associadas à lesão tecidual grave, principalmente em casos de injúria hepática fulminante com aumento sérico das transaminases, e são marcadores de prognóstico ruim e iminência de morte (Patel et al., 2017). Devido a maioria dos pacientes progredir rapidamente para a morte, essas inclusões ficaram conhecidas como “cristais verdes da morte” (Soos et al., 2019; Cantu et al., 2020), termo que deve ser evitado por razões éticas, e substituído por “inclusões verdes críticas” (Hodgson et al., 2015). Por ser achado raro, é comum não ser relatado pelo desconhecimento e pela semelhança com outras inclusões neutrofílicas, como corpúsculos de Döhle e inclusões hereditárias como as observadas na síndrome de Chediak-Higashi em pessoas (Smith, 1967).

Apesar do número crescente de publicações referentes à presença das inclusões em neutrófilos de pessoas, até o momento, não foram encontrados relatos da presença dessas inclusões azul-esverdeadas em neutrófilos de animais. O objetivo desse relato é descrever, pela primeira vez, as inclusões em neutrófilos de cão que veio a óbito dois dias após a observação desse achado e alertar sobre a importância da identificação das inclusões na hematologia veterinária.

Descrição do caso

No dia 29 de novembro de 2021 foi atendida no Hospital Veterinário (HV) da Universidade

Federal do Paraná - UFPR/Curitiba-PR uma cadela sem raça definida (SRD) de 10 anos, resgatada no dia anterior e vítima de atropelamento. Foi relatada hiporexia, decúbito lateral, eventualmente decúbito esternal, anúria, constipação e que o animal apresentou episódios de vômitos durante a noite. Ao exame físico inicial o animal encontrava-se alerta, foram verificadas lesões de pele em membro pélvico direito e tumor de mama ulcerado. A paciente foi internada para controle de dor sob suspeita de fraturas múltiplas e para estabilização de parâmetros vitais. Foi realizado exame de imagem e constatou-se fratura de pelve e no tórax a presença de nódulos sobrepostos aos campos pulmonares caudais. Foram coletadas amostras de sangue em tubos com EDTA K2 (BD Vacutainer®) e sem anticoagulante, para hemograma e exames bioquímicos. Os esfregaços sanguíneos foram corados com a técnica de coloração segundo May-Grumwald-Giemsa (Newprov®).

Durante a internação foram prescritos dipirona (25mg kg⁻¹/TID, intravenoso - IV), metadona (0,2 mg kg⁻¹/TID, intramuscular - IM) e ondansetrona (0,5mg kg⁻¹/BID, IV).

Os valores hematológicos e bioquímicos utilizados como referência foram Hughes (2000), Jain (1993), Kaneko et al. (2008) e Brooks et al. (2022).

Os valores hematológicos e bioquímicos estão apresentados a seguir, nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Os resultados referem-se ao período de internação de oito dias.

No dia zero (0), dia de admissão no HV, verificou-se leucocitose (31.800 leucócitos mm⁻³), neutrofilia e desvio à esquerda regenerativo (28.302 segmentados mm⁻³ e 3.318 bastonetes mm⁻³). Foram observados 6% de neutrófilos tóxicos com basofilia e vacuolização citoplasmáticas, granulação tóxica e corpúsculos de Döhle. Nos exames bioquímicos verificou-se leve aumento da fosfatase alcalina (FA), com valor de 177 UI L⁻¹.

No dia 1, foi realizada ultrassonografia abdominal e foi constatado fígado com ecogenicidade difusamente reduzida, linfadenomegalia ilíaca e peritonite concomitante.

No dia 3 foi realizada mastectomia regional para exérese do nódulo ulcerado. Durante a monitoração pós-operatória foi realizada alimentação via sonda nasogástrica e tratamento com dipirona (25mg kg⁻¹/TID, IV), metadona (0,2mg kg⁻¹/TID, IM), ondansetrona (1mg kg⁻¹/TID, IV), omeprazol (1mg kg⁻¹/BID, IV),

gabapentina (13mg kg⁻¹/BID, via oral - VO), enrofloxacin (5mg kg⁻¹/BID, IV), ceftriaxona (30mg kg⁻¹/BID, IV), sucralfato (1g comprimido/BID, VO) e troca de curativos no membro pélvico direito e na ferida cirúrgica, a cada 12 horas.

No dia 7, as alterações hematológicas foram anemia não regenerativa com 7 a 8 policromatófilos por campo, presença de 15

metarrubrócitos e 2 rubrócitos em 100 leucócitos, anisocitose moderada e raros corpúsculos de Howell-Jolly; leucocitose severa (56.200 mm⁻³), neutrofilia (41.588 segmentados mm⁻³) com desvio à esquerda regenerativo (10.116 bastonetes mm⁻³), 31% de neutrófilos tóxicos, com basofilia e vacuolização citoplasmáticas e corpúsculos de Döhle.

Tabela 1. Valores hematológicos de uma cadela, SRD, realizado no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HV UFPR, Campus de Curitiba, PR, de 29 de novembro a 07 de dezembro de 2021 (período de internação).

Parâmetros hematológicos	Período de Internação				Valores de referência*
	0	2	7	8	
Eritrócitos (x10 ⁶ mm ⁻³)	5,45	4,25	3,04	2,63	6,0 a 8,30
Hemoglobina (g dL ⁻¹)	12,9	10,1	7,9	6,9	14,2 a 20,0
Hematócrito (%)	38	28	27	23	62 a 71
VCM (U ³)	69,72	65,88	88,82	87,45	60,0 a 77,0
CHCM (g dL ⁻¹)	33,95	36,07	29,26	30	33,0 a 37,0
Leucócitos (/mm ³)	31800	19400	56200	12014	6000 a 14300
Neutrófilos bastonetes (/mm ³)	318	15520	10116	1321	0 a 300**
Neutrófilos segmentados (/mm ³)	28302	970	41588	9611	3400 a 9500
Linfócitos (/mm ³)	1908	1552	2810	720	1500 a 4000
Monócitos (/mm ³)	318	776	0	240	200 a 900
% inclusões verdes/100 leucócitos	0	0	7	6	0
Plaquetas (/mm ³)	90000	260000	200000	Agregados	220000 a 480000

*Valores de referência adaptados de Brooks et al. (2022) e **Jain (1993)

Tabela 2. Valores bioquímicos séricos de uma cadela, sem raça definida (SRD), realizado no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV- UFPR), Campus de Curitiba, PR, de 29 de novembro a 07 de dezembro de 2021, durante o período de internação.

Parâmetros bioquímicos	Período de Internação				Valores de referência*
	0	2	7	8	
AST (UI/L)	NR	NR	NR	1768	23,0 a 66,0
ALT (UI/L)	90	65,2	6150	1249	21,0 a 102,0
FA (UI/L)	177	234,4	649	1306	20,0 a 156,0
Bilirrubina total (mg dL ⁻¹)	NR	NR	3,25	8,06	0,10 a 0,50
Bilirrubina indireta (mg dL ⁻¹)	NR	NR	1,40	3,79	0,01 a 0,49
Bilirrubina direta (mg dL ⁻¹)	NR	NR	1,85	4,27	0,06 a 0,12
GGT (UI L ⁻¹)	NR	NR	26,4	28,4	1,2 a 6,4
Lactato (mmol L ⁻¹)	NR	1,3	6,3	5,9	0,3 a 2,5**
Proteína total (g dL ⁻¹)	5,6	5,5	5,6	4,4	5,4 a 7,1
Albumina (g dL ⁻¹)	2,7	2,6	2,6	2,2	2,6 a 3,3
Globulina (g dL ⁻¹)	2,9	2,9	3	2,2	2,7 a 4,4
Creatinina (mg dL ⁻¹)	3,5	1,1	0,4	1,9	0,5 a 1,5
Ureia (mg dL ⁻¹)	198	95,2	86	175	30,0 a 60,0

*Valores de referência adaptados de Kaneko (2008) e **Hughes (2000). AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. GGT: gama glutamil transferase. NR: não realizado

Em 7% dos neutrófilos foram observadas múltiplas inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas refráteis, de formato irregular como ilustrado na Figura 1.

As alterações nos parâmetros bioquímicos do dia 7 foram elevação acentuada da alanina aminotransferase (ALT), FA e gama glutamil transferase (GGT) de 6150 UI L⁻¹, 649 UI L⁻¹ e

26,40 UI L⁻¹, respectivamente, indicando necrose hepática e colestase. Foi verificado aumento da bilirrubina total (3,25 mg dL⁻¹), sendo 1,85 mg dL⁻¹ a bilirrubina direta (conjugada) e 1,40 mg dL⁻¹ a bilirrubina indireta (não conjugada), indicando comprometimento da função hepática. O lactato sérico também estava elevado (6,30 mmol L⁻¹).

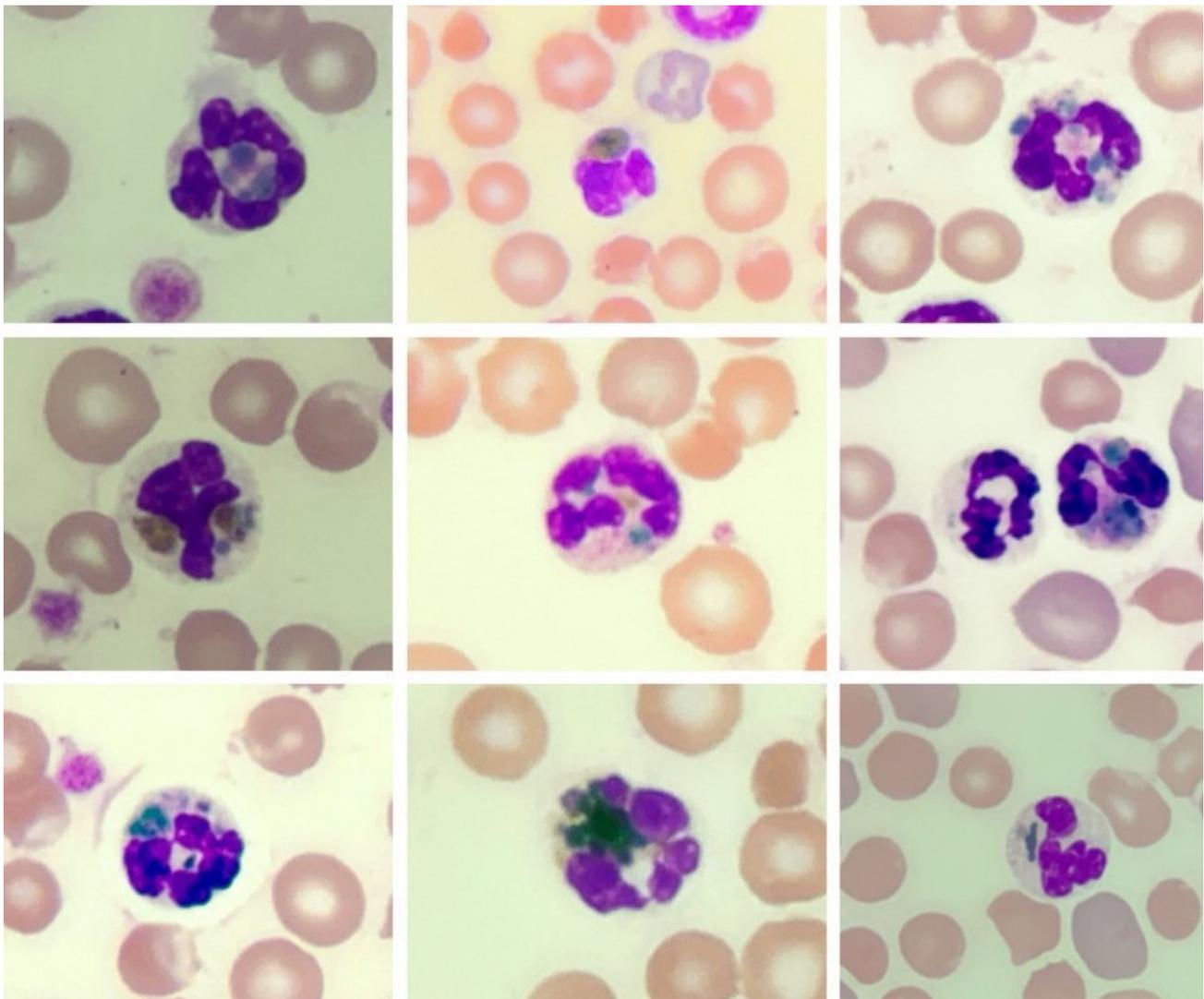


Figura 1. Inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas irregulares no citoplasma de neutrófilos de cão com hepatopatia. Sangue periférico; coloração de May-Grunwald-Giemsa (Objetiva de 100 X).

No dia 8, devido a piora do quadro clínico, caracterizado por taquipneia, apatia e prostração não responsiva ao ambiente com redução do nível de consciência, algia abdominal acentuada e em região pélvica, a paciente foi transferida para a UTI sob suspeita de sepse. Além do tratamento em andamento, foi realizado bolus de glicose a 50% ($0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IV}$) para controle de hipoglicemia (estava 18 mg dL^{-1}) e foi iniciada infusão contínua de norepinefrina ($0,1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) após constatada pressão arterial sistêmica em 70 mmHg . Todos os parâmetros vitais foram monitorados a cada hora. Foram realizados radiografia de tórax e ultrassom abdominal para identificar o foco séptico. A radiografia revelou o aparecimento de padrão broncoalveolar compatível com broncopneumonia com atelectasia pulmonar passiva e hepatomegalia. A ultrassonografia revelou hepatoesplenomegalia, ambos com ecogenicidade reduzida e parênquima heterogêneo,

ausência de fluxo vascular esplênico sugerindo quadro de infarto/obstrução vascular secundário a trombose e peritonite difusa com presença de efusão peritoneal leve de origem infecciosa/inflamatória.

No dia 8 observou-se piora da anemia não regenerativa com queda do hematócrito de 27% para 23% e diminuição de todos os demais parâmetros eritrocitários em relação ao dia anterior, com 2 a 3 policromatófilos por campo e presença de 22 metarrubrócitos e 12 rubrócitos em 100 leucócitos. Verificou-se leucocitose ($12014 \text{ leucócitos mm}^{-3}$ com $120 \text{ metamielócitos mm}^{-3}$, $1321 \text{ bastonetes mm}^{-3}$ e $9611 \text{ segmentados mm}^{-3}$) caracterizando neutrofilia com desvio à esquerda degenerativo. Foram observados 4% de neutrófilos tóxicos apresentando basofilia e vacuolização citoplasmáticas e corpúsculos de Döhle e a presença de 6% de neutrófilos com cristais

citoplasmáticos verdes e refráteis, semelhantes aos observados no dia 7 (Figura 1).

As alterações bioquímicas séricas do dia 8 foram elevação acentuada de todas as enzimas hepáticas, incluindo as transaminases (ALT e aspartato aminotransferase - AST) de 1249 UI L⁻¹ e 1768 UI L⁻¹ respectivamente, FA de 1306 UI L⁻¹, GGT de 28,40 UI L⁻¹. Verificou-se aumento das bilirrubinas em cerca de 50% com relação ao dia anterior, de 8,06 mg dL⁻¹ da bilirrubina total, 4,27 mg dL⁻¹ da fração direta e 3,79 mg dL⁻¹ da indireta. O lactato sérico permaneceu elevado (5,9 mmol/L).

No dia 8, devido a piora do quadro clínico, foi iniciada suplementação de oxigênio por máscara facial. Após uma hora a paciente entrou em angústia respiratória seguida de parada cardiorrespiratória. Foram realizados três ciclos de manobras de reanimação cardiopulmonar, sem sucesso, ocorreu o óbito do animal.

Discussão

Na cadela do presente relato sugere-se a associação entre a presença das inclusões azul esverdeadas nos neutrófilos com a falência hepática aguda e o óbito a curto prazo, conforme observado em pessoas (Hodgson et al., 2015; Patel et al., 2017; Vicente-Steijn et al., 2020). Os resultados laboratoriais do presente relato são compatíveis com insuficiência hepática fulminante, confirmando a associação encontrada na literatura entre essas inclusões e insuficiência hepática aguda (Hodgson et al., 2015) secundária à injúria hepática isquêmica. Destaca-se a magnitude e rapidez da elevação das transaminases, alcançando 5 a 10 vezes os valores basais em 48 horas. No presente caso a ALT teve elevação de mais de 90 vezes o limite superior do valor de referência em cinco dias e a elevação da AST foi > 15 vezes.

Na literatura veterinária, até o presente, não foram encontrados relatos de animais com inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas em neutrófilos. Entretanto, esses cristais foram observados em neutrófilos de pessoas doentes em estado crítico e denominados informalmente de “cristais da morte” (Soos et al., 2019). A presença dos cristais foi associada à falência hepática aguda e ao aumento no risco de mortalidade a curto prazo. Os riscos de mortalidade são maiores quando o paciente tem acidose láctica (Harris et al., 2009; Hodgson et al., 2015; Patel et al., 2017; Soos et al., 2019; Cantu et al., 2020).

A origem das inclusões é a lesão hepatocelular, bem descrita em pessoas, por Hodgson et al. (2015). Os autores relataram elevação das transaminases em 19/20 casos, com picos médios de ALT e AST de 2024 u/l, 2900 U L⁻¹ respectivamente e elevação de bilirrubina total com um pico médio de 4,74 mg dL⁻¹. Assim como o anterior e como diversos outros trabalhos que relatam elevação das transaminases associada a observação das inclusões azul-esverdeadas (Harris et al., 2009; Patel et al., 2017; Soos et al., 2019), o presente relato confirma essa mesma hipótese, considerando que durante o período de internação a ALT teve o pico máximo de 6150 U L⁻¹, a atividade da AST mensurada foi de 1768 U L⁻¹ e a bilirrubina total atingiu o valor máximo de 8,06 mg dL⁻¹.

Apesar da patogênese das inclusões azul-esverdeadas neutrofilicas ainda não ser totalmente compreendida, sugere-se que a origem seja da lipofuscina, um depósito de pigmento amarelo composto de resíduos de lipídeos da digestão lisossomal (Terman e Brunk, 2004), liberado por células parenquimatosas hepáticas necrosadas durante injúria isquêmica. O pigmento é fagocitado por macrófagos e células de Kupffer (Kanel e Korula, 2005) dando origem a um pigmento semelhante a lipofuscina e aparecendo como inclusões azul-esverdeadas nos neutrófilos e raramente nos monócitos, no sangue periférico (Hodgson et al., 2015).

Outro achado laboratorial consistente com a presença de tais inclusões é a acidose láctica, que piora consideravelmente o prognóstico devido a elevação do risco de morte (Harris et al., 2009; Hodgson et al., 2015; Cantu et al., 2020). No estudo de Hodgson et al. (2015) foi observada mortalidade de 100% em pacientes com lactato > 5,0 mmol L⁻¹. Cantu et al. (2020) também relataram mortalidade a curto prazo em 100% dos pacientes, com elevações das transaminases, ácido láctico e LDH, associados a detecção das inclusões no sangue periférico. No presente caso, o lactato sérico estava elevado no dia anterior (6,3 mmol L⁻¹) e dia do óbito da cadela (5,9 mmol L⁻¹), corroborando os relatos anteriores. A acidose láctica pode ser explicada pela hipoperfusão tecidual devido à alta demanda de oxigênio tecidual secundária a necrose hepática (Hodgson et al., 2015).

Os achados hematológicos que demonstram a piora do animal e a gravidade do caso são a piora da anemia e da resposta leucocitária descrita pela inflamação severa.

No dia 0 verificou-se anemia não regenerativa na cadela, quadro que permaneceu durante o internamento. O valor do hematócrito diminuiu de 38% (dia 0) para 23% (dia 8). Não foi observado aumento do número de policromatófilos, conseqüentemente, houve piora da anemia. A anemia do presente caso é não regenerativa (normocítica normocrômica) e a possível causa é a inflamação, relatada por Silva et al. (2014) em cadelas com neoplasia mamária e por Chikazawa e Dunning (2016) como “anemia de doença inflamatória” e considerada causa comum de anemia na medicina veterinária. Na inflamação ocorre aumento da liberação das citocinas e conseqüentemente, aumento da hepcidina, proteína de fase aguda da inflamação. A hepcidina afeta o metabolismo do ferro, causando diminuição da disponibilidade do ferro à medula óssea realizar a eritropoese (Chikazawa e Dunning, 2016).

No presente relato verificou-se piora da anemia não regenerativa e do quadro clínico do animal, indicando que a anemia deve ser monitorada e pode influenciar no prognóstico da doença. Silva et al. (2014) observaram correlação positiva entre anemia não regenerativa e o avanço da doença em cadelas com neoplasia mamária. Em pessoas, a anemia de doença inflamatória também está associada ao prognóstico reservado, em várias doenças (Chikazawa e Dunning, 2016).

Verificou-se no início desvio à esquerda regenerativo e depois o desvio à esquerda degenerativo no dia do óbito da paciente. Houve diminuição contínua dos parâmetros eritrocitários durante os oito dias do internamento, possivelmente devido à inflamação grave no fígado (necrose e colestase).

Conclusão

O presente relato sugere que inclusões azul-esverdeadas em neutrófilos de cão estão associadas à mortalidade a curto prazo, decorrente de insuficiência hepática fulminante. Houve aumento das enzimas hepáticas de escape e de colestase, e do lactato sérico, contribuindo à rápida piora do quadro clínico do animal. A paciente morreu em menos de 48 horas após a detecção das inclusões, indicando que o achado dos cristais pode ser marcador de prognóstico desfavorável.

Como primeiro relato na medicina veterinária até o presente, este trabalho indica que essas inclusões são observadas em animais em estado crítico e, portanto, seu reconhecimento e relato são de extrema importância para alertar o

clínico sobre a gravidade e possível morte iminente do paciente.

Referências

- Brooks, M.B.; Harr, K.E.; Seelig, D.M.; Wardrop, K.J.; Weiss, D.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 7th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2022. 1456p.
- Cantu, M.D. et al. Clinical significance of blue-green neutrophil and monocyte cytoplasmic inclusions in SARS-CoV-2 positive critically ill patients. **British Journal of Haematology**, 190(2): e89-e92, 2020.
- Chikazawa, S.; Dunning, M.D. A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, 57(7): 348-353, 2016.
- Harris, V.N.; Malysz, J.; Smith, M.D. Green neutrophilic inclusions in liver disease. **Journal of Clinical Pathology**, 62(9): 853-854, 2009.
- Hodgson, T.O. et al. Green neutrophil and monocyte inclusions – time to acknowledge and report. **British Journal of Haematology**, 170(2): 229-235, 2015.
- Hughes, D.E. Lactate measurement: diagnostic, therapeutic, and prognostic implication. In: Bonagura, J.D. **Kirk's current veterinary therapy**. 13th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p.112-116.
- Jain, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 420p.
- Jazaerly, T.; Gabali, A.M. Green neutrophilic inclusions could be a sign of impending death! **Blood**, 123(5): 614-614, 2014.
- Kaneko, J.J.; Harvey, J.W.; Bruss, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6th ed. Elsevier, 2008. 916p.
- Kanel, G.C.; Korula, J. **Atlas of Liver Pathology**. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. 368p.
- Kritikou-Griva E. et al. Green-blue intracytoplasmic inclusions in the bone marrow in severe COVID-19. **Blood Research**, 56(3): 126-126, 2021.
- Patel, N. et al. Green Inclusions in Neutrophils and Monocytes Are an Indicator of Acute Liver Injury and High Mortality. **Acta Haematologica**, 138(2): 85-90, 2017.
- Silva, A.H.C.D. et al. Alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária. **Ciência Animal Brasileira**, 15(1): 87-92, 2014.

- Smith, H. Unidentified inclusions in haemopoietic cells, congenital atresia of the bile ducts and livedo reticularis in an infant: a new syndrome. **British Journal of Haematology**, 13(5): 695-705, 1967.
- Soos, M.P. et al. Blue-green neutrophilic inclusion bodies in the critically ill patient. **Clinical Case Reports**, 7(6): 1249-1252, 2019.
- Terman, A.; Brunk, U.T. Lipofuscin. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 36(8): 1400-1404, 2004.
- Vicente-Steijn, R. et al. Green inclusions in neutrophils: A critical finding that must be reported. **International Journal of Laboratory Hematology**, 42(3): e101-e104, 2020.