

# TRIPLICE INFEZIONE DA EHRlichia spp., BABESIA spp. ED HEPATOZOON spp. IN UN CUCCILO

## MIXED EHRlichia spp., BABESIA spp. AND HEPATOZOON spp. INFECTION IN A PUPPY

MARIATERESA SASANELLI<sup>1</sup>, PAOLA PARADIES<sup>1</sup>, GEORGE LUBAS<sup>2</sup>, ITALIA MELE<sup>3</sup>,  
DONATO DE CAPRARIIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità e Benessere degli Animali, Facoltà di Medicina Veterinaria di Bari

<sup>2</sup> Dipartimento di Clinica Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa - <sup>3</sup> Libero professionista, Bari

### Riassunto

Viene descritto un caso clinico di triplice infezione da patogeni trasmessi da zecche in un cucciolo di circa 3,5 mesi di età, meticcio, femmina, residente in Puglia. La diagnosi veniva effettuata attraverso la evidenziazione microscopica di inclusi patogeni riferibili a *Babesia spp.*, *Ehrlichia spp.* e *Hepatozoon spp.* L'anemia e la trombocitopenia erano registrati come riscontri persistenti mentre la positività sierologica per *Ehrlichia canis* e l'ipergammaglobulinemia comparivano solo dopo due settimane dalla presentazione del caso, in concomitanza con l'osservazione dei patogeni. Gli autori discutono la atipicità della presentazione clinica e dei riscontri di laboratorio e sottolineano l'importanza di includere sempre le malattie da zecche nella diagnosi differenziale in area endemica.

### Summary

A clinical case of mixed *Babesia spp.*, *Ehrlichia spp.* and *Hepatozoon spp.* infection in a 3,5-month-old cross-breed, female dog from Apulia (Italy) is described. Anaemia and thrombocytopenia were found as persistent findings while hypergammaglobulinemia and *E. canis* IFAT positivity were found on day 16 after referring, when the microorganisms were microscopically detected. The atypical clinical presentation and laboratory features are discussed and the importance to include infections by tick borne pathogens in the differential diagnosis of clinical cases occurring in endemic areas is stressed.

## INTRODUZIONE

La presenza di coinfezione da patogeni trasmessi da zecche nel cane è stata segnalata da diversi autori<sup>1,2,3,4,5</sup> tuttavia sono stati raramente descritti casi clinici riferibili a tale evenienza.<sup>6,7,8,9</sup> Un caso di triplice infezione è riportato in Grecia in un cucciolo in cui veniva riscontrata un'infezione mista da *Ehrlichia canis*, *Hepatozoon canis* e, presumibilmente, *Anaplasma phagocytophilum*.<sup>10</sup> È noto che nel cane l'infezione, naturale o sperimentale, con agenti patogeni trasmessi dalla comune zecca del cane *Rhipicephalus sanguineus* provoca una vasta gamma di alterazioni cliniche e patologiche che possono variare in gravità da forme completamente asintomatiche a forme letali.<sup>11,12</sup> Sperimentalmente, l'infezione concomitante di *E. canis* e *Babesia canis* può risultare in un potenziamento delle manifestazioni patologiche con variabilità nella presentazione clinica.<sup>13</sup> Inoltre è stato riportato che la capacità di resistere all'infezione da *H. canis* è potenzialmente ridotta dalla presenza di infezioni concomitanti o da trattamenti immunosoppressivi.<sup>14</sup>

## CASO CLINICO

### Anamnesi

Scottex, un cucciolo di circa 3,5 mesi di età, meticcio, femmina, del peso di 5,5 kg, è stato condotto a visita presso l'ambulatorio della sezione di Clinica Medica, Dipartimento di Sanità e Benessere degli Animali dell'Università di Bari.

L'anamnesi riferiva che Scottex era arrivato in un canile della provincia di Bari gravemente infestato da zecche e pulci con due fratelli. Era stato sottoposto a trattamento per ecto-endoparassiti e vaccinato. Dopo 15 giorni, mentre i fratelli risultavano in buono stato di salute, Scottex aveva presentato diarrea liquida e disoressia, con crescita stentata. Il veterinario consultato non aveva riscontrato febbre, né alterazioni all'esame fisico ed aveva prescritto una terapia antibiotica (amoxicillina 12,5 mg/kg/bid per os per 8 giorni). Non veniva registrata alcuna risposta al trattamento. Negli ultimi 5 giorni era stato notato un aumento di volume progressivo dell'addome e aggravamento della depressione del sensorio con persistenza della disoressia e diarrea.

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 22/01/2007 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 06/07/2007”.

## Esame fisico

Scottex presentava stato di nutrizione scadente (2/5 BCS), sensorio depresso, mucose apparenti pallide, temperatura corporea di 39°C, frequenza cardiaca di 180 battiti/min, frequenza respiratoria di 24 atti/min, tempo di riempimento capillare di 2 secondi. All'auscultazione del torace veniva rilevato un lieve sforzo espiratorio, in assenza di rantoli. La succussione dell'addome, notevolmente disteso, risultava positiva. Si procedeva a prelievo di sangue per la valutazione dei parametri ematochimici, ad esame ecografico dell'addome, a prelievo di un campione di urina per cistocentesi e di un campione di feci per l'esame parassitologico e virologico.

## Esami di laboratorio e strumentali

L'esame emocromocitometrico rivelava linfopenia, monocitosi, trombocitopenia ed anemia normocitica-normocromica grave non rigenerativa (Tab. 1, colonna I). La valutazione microscopica dello striscio di sangue periferico e del buffy-coat permetteva di osservare la presenza di macroplastrine e di lieve policromasia, in assenza di patogeni ematici circolanti.

Il profilo biochimico (Tab. 2, colonna I) mostrava grave ipoproteinemica con ipoalbuminemia e ipoglobulinemia, lieve aumento di ALT, AST, ALKP, Amilasi, Urea, Fosforo e Bilirubina totale. I lievi incrementi di ALKP e fosforo risultavano compatibili per un animale in fase di crescita. L'elettroforesi delle proteine sieriche (Tab. 3, colonna I) rivelava aumento percentuale delle frazioni  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta_1$ . L'esame chimico-fisico delle urine, di colore giallo intenso, mostrava peso specifico 1038, pH 6, bilirubina 2+ e l'osservazione microscopica del sedimento evidenziava la presenza di rare cellule epiteliali. L'ecografia dell'addome evi-

denziava il versamento addominale e una netta iperecogenicità epatica con lieve aumento di volume dell'organo e con flusso portale maggiore di 26 cm/sec; si osservava inoltre milza ipoecogena, di dimensioni normali e una peristalsi intestinale aumentata. Si procedeva alla centesi addominale ecoguidata con prelievo di una quota di liquido incolore classificato come trasudato puro all'esame citochimico. L'esame coprologico era negativo per parassiti intestinali, ugualmente negativa la ricerca per parvovirus mediante PCR. Il riscontro di anemia e piastrinopenia, in presenza di alterazioni elettroforetiche aspecifiche, giustificava la ricerca di anticorpi anti-*E. canis*. Il test di immunofluorescenza indiretta (IFAT) per il quale si utilizzava l'antigene fornito dai laboratori Rhone-Merieux (Lione, Francia) risultava negativo.

L'insieme dei riscontri clinici (dimagrimento, depressione, diarrea, tachicardia, succussione positiva), strumentali (ascite, iperecogenicità epatica con ipertensione portale all'eco addome) e di laboratorio (anemia normocitica-normocromica grave non rigenerativa, piastrinopenia, elevazione degli enzimi epatici e bilirubina totale) facevano considerare la patologia epatica con ipertensione portale ed ascite secondaria l'ipotesi diagnostica più compatibile con Scottex.

## Decorso

Scottex veniva ricoverata, sottoposta a terapia antibiotica (amoxicillina-ac. clavulanico 20 mg/kg/bid per os) e alimentata con dieta controllata formulata con nutrienti iperdigeribili. Per ridurre la pressione addominale causa di disagio respiratorio venivano aspirati per centesi circa 300 ml di liquido. Dopo una settimana le feci miglioravano in consistenza fino al ritorno alla normalità e contemporaneamente rientrava l'ascite, ma compariva una sintomatologia febbrile (39,4°C) con tosse produttiva. L'esame radiografico del to-

Tabella 1  
Variazioni dei parametri ematologici osservati in corso di triplice infezione

	intervalli di riferimento (adulti)	I Giorno 0	II Giorno 8	III Giorno 16	IV Giorno 32
WBC (x10 <sup>3</sup> /l)	6.00-17.0	10.5	12.1	14.1	15.6
RBC (x10 <sup>6</sup> /l)	5.50-8.50	2.84	3.67	4.14	5.45
HGB (g/dl)	12.0-18.0	6.14	7.49	8.67	11.7
HCT (%)	37.0-55.0	17.2	22.2	26.8	33.2
MCV (fl)	60.0-77.0	60.6	60.6	64.7	61.0
MCH (pg)	19.5-24.5	21.6	20.4	20.9	21.5
MCHC (g/dl)	32.0-36.0	35.6	33.7	32.3	35.3
RDW (%)	12.0-16.0	13.0	11.5	12.3	13.3
PLT (x10 <sup>3</sup> /l)	200.0-500.0	70.0	75.0	64.0	207.0
Neutrofili % (x10 <sup>3</sup> /l)	3.00-11.5	76 (7.98)	74 (8.95)	78 (10.99)	70 (10.92)
Linfociti % (x10 <sup>3</sup> /l)	1.00-4.80	3 (0.315)	13 (1.57)	1 (0.14)	23 (3.58)
Monociti % (x10 <sup>3</sup> /l)	0.10-1.30	20 (2.1)	13 (1.57)	20 (2.82)	0
Eosinofili % (x10 <sup>3</sup> /l)	0.10-1.20	1 (0.105)	0	1 (0.14)	7 (1.09)
Basofili % (x10 <sup>3</sup> /l)	0.00-0.10	0	0	0	0
PLT (x10 <sup>3</sup> /l) manuale		90.0	100.0	80.0	212.0
Stima piastrinica		inadeguata	inadeguata	inadeguata	adeguata
Policromasia		+	+	+	-

Tabella 2  
 Profilo biochimico e variazioni di alcuni parametri osservati in corso di triplice infezione

	intervalli di riferimento (adulti)	I Giorno 0	II Giorno 8	III Giorno 16	IV Giorno 32
AST-GOT (U/l)	15-37	84	45		
ALT-GPT (U/l)	15-50	67	42		
ALKP (U/l)	20-105	829	508		
GGT (U/l)	2.0-7.0	3			
CK (U/l)	45-100	27			
LDH (U/l)	0-100	29			
Alfa amilasi (U/l)	350-900	1167			
Urea (mg/dl)	15-45	52.7			
Creatinina (mg/dl)	0.75-1.30	0.7			
Calcio (mg/dl)	8.0-12.0	8.32			
Calcio corretto (mg/dl)	8.0-12.0	10.52			
Fosforo (mg/dl)	2.5-4.7	6.5			
Colesterolo (mg/dl)	110-300	171			
Trigliceridi (mg/dl)	30-95	66.1			
Bilirubina tot. (mg/dl)	0.15-0.26	0.4	0.06		
Glucosio (mg/dl)	75-103	87			
Proteine totali (g/dl)	5.7-7.7	2.9	4.2	5.4	6.1
Albumina (g/dl)	2.6-3.8	1.3	1.8	2.1	3.1

race rivelava la presenza di un quadro interstiziale diffuso del polmone. Gli esami di laboratorio mostravano la persistenza di anemia, piastrinopenia e monocitosi (Tab. 1, colonna II), in assenza di patogeni circolanti. Il tracciato elettroforetico mostrava ancora ipoalbuminemia, ma si evidenziava aumento delle  $\gamma$ -globuline (Tab. 3, colonna II).

Nei giorni successivi venivano registrati rialzi febbrili compresi tra 39,2°C e 39,5°C, con un picco di 40°C e tosse persistente. A due settimane dal ricovero gli esami di laboratorio continuavano ad evidenziare piastrinopenia ed anemia (Tab. 1, colonna III). Il tracciato elettroforetico delle proteine sieriche mostrava ipoalbuminemia e ipergammaglobulinemia conclamata (Tab. 3, colonna III).

Solo a questo punto all'esame microscopico degli strisci di sangue periferico e del buffy-coat, colorati con May Grunwald-Giemsa, sono state osservate morule di *Ehrlichia*

spp. in monociti e linfociti (Fig. 1), gamonti di *Hepatozoon* spp. nei neutrofili (Fig. 2) e forme riconducibili a *Babesia* spp. all'interno dei globuli rossi (Fig. 3). È stata quindi ripetuta la ricerca di anticorpi verso *E. canis* mediante IFAT, che ha dato esito positivo, con titolo di 1:160. Alla luce della loro morfologia e localizzazione nelle cellule circolanti i patogeni riscontrati sono stati ritenuti compatibili con *E. canis*, *H. canis* e *B. canis*. Con la diagnosi finale di ehrlichiosi monocitica, babesiosi ed hepatozoonosi canina si somministrava doxiciclina monoidrato per via orale alla dose di 10 mg/kg/die per 6 settimane e imidocarb dipropionato per via sottocutanea alla dose di 3 mg/kg. La tosse è migliorata gradualmente fino a completa scomparsa dopo circa 15 giorni e il cucciolo non presentava più alcuna anomalia. Gli esami di laboratorio fornivano dati decisamente confortanti con miglioramento dell'anemia e conta piastrinica nella nor-

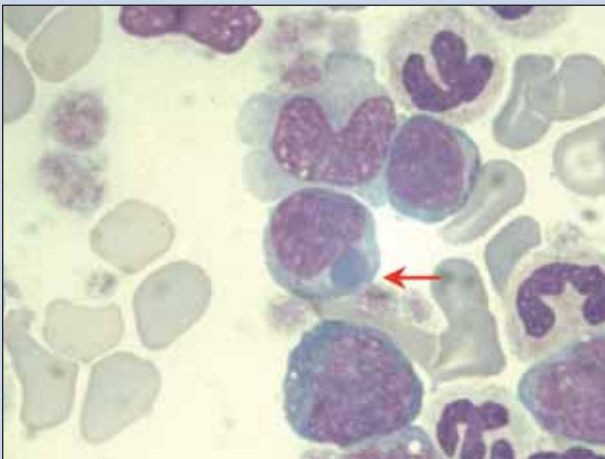


FIGURA 1.

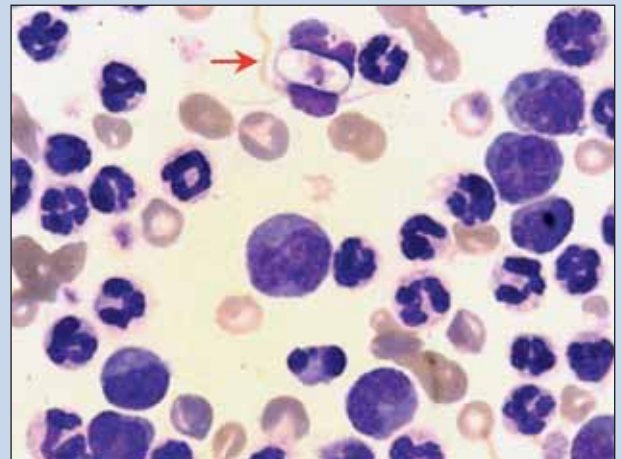
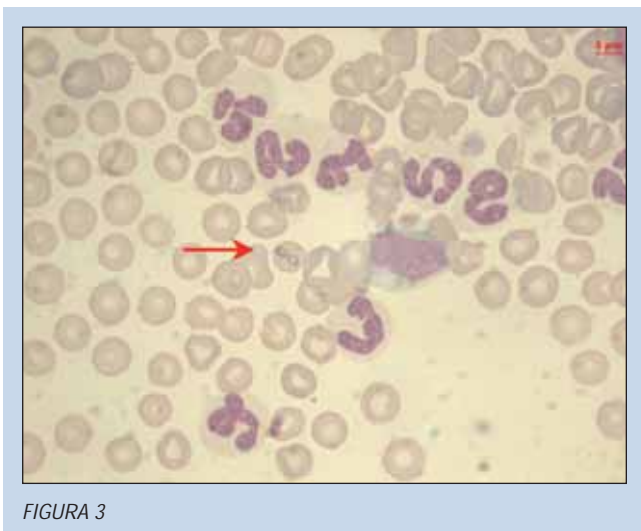


FIGURA 2.

Tabella 3  
Variazioni dei tracciati elettroforetici osservati in corso di triplice infezione

intervalli di riferimento (adulti)	I Giorno 0	II Giorno 8	III Giorno 16	IV Giorno 32
Alb (%) 49.00-55.00	36.02	36.29	34.48	54.73
Alfa 1 (%) 2.40-4.70	10.43	8.50	5.95	4.26
Alfa 2 (%) 5.30-8.50	11.46	12.66	5.49	7.76
Beta1 (%) 8.00-15.50	18.95	12.65	14.76	10.67
Beta 2 (%) 8.00-15.00	11.85	11.25	9.80	11.63
Gamma (%) 10.00-15.00	11.29	18.65	29.52	10.95
Prot tot (g/dl) 5.4-7.1	2.90	4.20	5.40	6.10
A/G 0.6-1.3	0.56	0.57	0.53	1.21



ma (Tab. 1, colonna VI). Le proteine totali erano 6,1 g/dl e l'albumina 3,1 g/dl, con tracciato elettroforetico normale (Tab. 3, colonna IV). Scottex è stata a questo punto dimessa mantenendo la terapia con doxiciclina.

## DISCUSSIONE

Alla luce del riscontro della triplice infezione è possibile ipotizzare che la storia clinica di Scottex sia stata influenzata dalla presenza dei patogeni già nella fase di prima presentazione. È noto infatti che la variabilità dei segni clinici è spesso legata all'azione concomitante di più patogeni.<sup>15,16</sup> È stato inoltre riportato per i singoli patogeni che gli animali giovani risultano più suscettibili e presentano manifestazioni più evidenti e gravi.<sup>17</sup>

È possibile quindi ipotizzare che la diarrea, associata ai segni clinici sistemici di depressione e anoressia, sia derivata dall'azione combinata dei patogeni riscontrati. La diarrea viene infatti riconosciuta come segno gastroenterico ati-

pico in corso di babesiosi<sup>18</sup> e una diarrea acquosa è stata descritta come uno dei primi segni clinici in cani infettati sperimentalmente con *Hepatozoon* spp.<sup>19</sup> Anche l'ascite è stata descritta come manifestazione atipica di babesiosi e di ehrlichiosi, sebbene nel nostro caso sia verosimile ascriverla all'ipoproteinemica e all'aumentato flusso portale.

L'iperbilirubinemia rilevata il giorno della presentazione potrebbe essere ascrivibile al danno epatico legato alla moltiplicazione di *H. canis* (merogonia) e/o all'infezione da *E. canis*<sup>20</sup> e/o ad una componente emolitica indotta da una specie di *Babesia* moderatamente patogena<sup>15</sup> o a una eritropoiesi inefficace. La valutazione del midollo osseo, il cui prelievo non è stato autorizzato dal proprietario, potenzialmente avrebbe potuto consentire la diagnosi in fase iniziale e fornire informazioni aggiuntive per l'interpretazione delle alterazioni ematologiche. La piastrinopenia è riconosciuta come segno costante in corso di ehrlichiosi<sup>12</sup> ma anche di babesiosi. L'anemia normocitica-normocromica poteva essere il risultato dell'azione concomitante di *E. canis* e *Babesia* spp. Nell'ehrlichiosi è riconosciuta un'anemia non rigenerativa;<sup>12</sup> diversamente nelle forme acute di babesiosi è attesa una anemia rigenerativa.<sup>21</sup> È stato tuttavia riferito che in corso di duplice infezione non è possibile vedere i segni di rigenerazione sugli eritrociti come risposta all'emolisi perché la capacità ematopoietica dell'ospite è compromessa dalla presenza di *E. canis*.<sup>22</sup>

La piastrinopenia e l'anemia persistenti rappresentano elementi chiave per la diagnosi. Tuttavia la trombocitopenia è stata considerata non specifica per rivelare l'infezione da *E. canis*<sup>23</sup> e non ne viene consigliato l'utilizzo per effettuare una diagnosi presuntiva di infezione anche in un'area geografica ad alta prevalenza di malattia. La negatività sierologica in fase di presentazione è giustificabile considerando che durante la fase acuta di infezione il cucciolo poteva non aver ancora sviluppato anticorpi rilevabili all'IFAT<sup>24,25</sup>. Ugualmente, l'assenza di ipergammaglobulinemia iniziale può essere legata all'infezione relativamente recente<sup>26,27</sup>. L'ipoproteinemica e l'ipoalbuminemia, inizialmente osservate,

possono invece essere riconducibili a diversi fattori: l'anorexia e il diminuito apporto di nutrienti, la perdita di sangue, la diminuita produzione per la concomitante malattia epatica.<sup>20</sup> L'ipergammaglobulinemia, riscontrata nel decorso della malattia, è ascrivibile sia allo stimolo antigenico dovuto all'infezione da *E. canis*, come già segnalato<sup>26,27</sup>, sia allo stimolo combinato quale risultato della triplice infezione.

Scottex non ha mostrato la leucocitosi neutrofilica, una caratteristica riferita nei casi di hepatozoonosi canina.<sup>14</sup> L'infezione con *E. canis* potrebbe aver inibito la risposta ematologica, come già riferito in corso di duplice infezione.<sup>6</sup>

La comparsa di tosse e il pattern radiologico interstiziale sono state previamente descritte nelle forme atipiche di babesiosi ed ehrlichiosi.<sup>28,29</sup> Il picco febbrile (40°C) è stato riferito alla moltiplicazione dei patogeni o all'esacerbazione dell'infezione da parte di uno solo dei patogeni.

La negatività microscopica nei campioni iniziali non è da considerarsi eccezionale, vista la difficoltà di evidenziare le morule di *E. canis* sugli strisci,<sup>30,31</sup> l'assenza dei gamonti dal circolo nelle fasi di moltiplicazione attiva di *H. canis* e la riconosciuta parassitemia ciclica per *Babesia* spp. con apparente scomparsa dei patogeni dal circolo.<sup>22</sup>

In seguito alla diagnosi è stata effettuata una ricerca retrospettiva degli emopato geni sugli strisci di sangue e di buffy coat preesistenti e ne veniva confermata la negatività microscopica. È tuttavia possibile considerare che l'utilizzo di metodiche biomolecolari avrebbe potuto svelare precocemente la presenza degli agenti infettivi oltre a consentire una migliore caratterizzazione della triplice infezione in termini di identificazione dei patogeni. La guarigione clinica e il rientro delle alterazioni di laboratorio dopo trattamento specifico suggeriscono che la storia clinica di Scottex sia espressione dell'infezione mista. L'atipicità degli aspetti clinici ed ematologici da noi descritti sottolineano l'importanza di includere le infezioni trasmesse da zecche nella diagnosi differenziale di casi a diversa presentazione clinica in area endemica.

## Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare l'Associazione "l'Arca" di Acquaviva delle Fonti per aver voluto sottoporre il caso alla loro attenzione.

## Parole chiave

*Cane, malattie da zecche, coinfezione, babesiosi, hepatozoonosi, ehrlichiosis.*

## Key words

*Dog, tick born diseases, coinfection, babesiosis, hepatozoonosis, ehrlichiosis.*

## Bibliografia

- Donatien A, Lestoquard F: State of the present knowledge concerning rickettsiosis of animals. Arch Inst Pasteur Alger. 15:142-187, 1937.
- du Plessis JL, Fourie N, Nel PW, Evezard DN: Concurrent babesiosis and ehrlichiosis in the dog: blood smear examination supplemented by the indirect fluorescent antibody test, using Cowdria ruminantium as antigen. Onderstepoort J Vet Res. 57(3):151-155, 1990.
- Kordick SK, Breitschwerdt EB, Hegarty BC, et al.: Coinfection with multiple tick-borne pathogens in a walker hound kennel in North Carolina. J Clin Microbiol. 37(8):2631-2638, 1999.
- Suksawat J, Xuejie Y, Hancock SI, et al.: Serologic and molecular evidence of coinfection with multiple vector-borne pathogens in dogs from Thailand. J Vet Intern Med. 15(5):453-462, 2001.
- Zandvliet MM, Teske E, Piek CJ: Ehrlichia and Babesia infections in dogs in The Netherlands. Tijdschr. Diergeneeskd. 129(22):740-745, 2004.
- Gosset KA, Gaunt SD, Aja DS: Hepatozoonosis and ehrlichiosis in a dog. J Am Anim Hosp Ass. 21:265-267, 1984.
- Klag AR, Dumber LE, Girard CA: Concurrent ehrlichiosis and babesiosis in a dog. Can Vet J 32:305-307, 1991.
- Meinkoth JH, Ewing SA, Cowell RL, et al.: Morphologic and molecular evidence of a dual species ehrlichial infection in a dog presenting with inflammatory central nervous system disease. J Vet Intern Med. 12(5):389-93, 1998.
- Tuttle AD, Birkenheuer AJ, Juopperi T, et al.: Concurrent bartonellosis and babesiosis in a dog with persistent thrombocytopenia. J Am Vet Med Assoc. 223(9):1306-1310: 1280-1281, 2003.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Baneth G, et al.: Mixed Ehrlichia canis, Hepatozoon canis, and presumptive Anaplasma phagocytophilum infection in a dog. Vet Clin Pathol. 33(4):249-51, 2004.
- Bradfield JF, Vore SF, Pryor WH: Ehrlichia platys infection in dogs. Lab Ann Sci. 46:565-568, 1996.
- Harrus S, Kass HP, Klement E, Waner T.: Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. Vet Rec. 141:360-363, 1997.
- Matthewman LA, Kelly PJ, Bobade PA et al.: Infections with Babesia canis and Ehrlichia canis in dogs in Zimbabwe. Vet Rec. 133: 344-346, 1993.
- Baneth G, Mathew JS, Shkap C, et al.: Canine hepatozoonosis: two diseases syndromes caused by separate Hepatozoon species. Trends Parasitol. 19(1):27-31, 2003.
- Shaw SE, Day MJ, Birtles RJ, Breitschwerdt EB: Tick-borne infectious diseases of dogs. Trends in Parasitol. 17(2):74-80, 2001.
- Harrus S, Waner T, Bark H, et al.: Recent advances in determining the pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis. J Clin Microbiol. 37(9):2745-2749, 1999.
- Murata T, Inoue M, Tateyama S, et al.: Vertical transmission of Hepatozoon canis in dogs. J Vet Med Sci. 55(5):867-868, 1993.
- Jacobson LS, Clark IA: The pathophysiology of canine babesiosis: new approaches to an old puzzle. Tydskr S Afr Vet Ver. 65(3):134-145, 1994.
- Craig TM: Hepatozoonosis. In: Greene CE ed. Infectious diseases of the dog and cat. II ed. Philadelphia. WB Saunders Co; 458-465, 1998.
- Codner EC, Farris-Smith LL: Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 189:47-50, 1986.
- Irwin PJ, Hutchinson GW: Clinical and pathological findings of Babesia infection in dogs. Aust Vet J. 68:204-209, 1991.
- Ewing SA, Buckner RG: Manifestations of babesiosis, ehrlichiosis and combined infections in the dog. Am J Vet Res. 26(113): 815-828, 1965.
- Macieira Dde B, Messik JB, Cerqueira Ade M., et al.: Prevalence of Ehrlichia canis infection in thrombocytopenic dogs from Rio de Janeiro, Brazil. Vet Clin Pathol. 34(1):44-48, 2005.
- Neer TM: Ehrlichiosis. Canine monocytic and granulocytic ehrlichiosis. In Greene CE (ed.) Infectious diseases of dog and cat. Philadelphia, WB Saunders, 139-154, 1998.
- Neer TM, Breitschwerdt ED, Green RT, Lappin MR: Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious diseases study group of the ACVIM. J Vet Intern Med. 16:309-315, 2002.
- Ristic M, Holland CJ, Khondowe M: An overview of research on ehrlichiosis. Eur J Epidemiol. 7:246-252, 1991.
- Harrus S, Waner T, Avidar Y, et al.: Serum protein alterations in canine ehrlichiosis. Vet Parasitol. 66(3-4): 241-249, 1996.
- Reardon MJ, Pierce KR: Acute experimental canine ehrlichiosis. II. Sequential reaction of the hemic and lymphoreticular system of selectively immunosuppressed dogs. Vet Pathol. 18(3):384-395, 1981.
- Kuehn NF, Gaunt SD: Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis. J Am Vet Med Assoc. 186(4):355-358, 1985.
- Elias E: Diagnosis of ehrlichiosis from the presence of inclusion bodies or morulae of E. canis. J Small An Pract. 33:540-543, 1991.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Billinis C, et al.: Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): a comparison between five methods. Vet Microbiol. 91(2-3):197-204, 2003.