

# CAPÍTULO 18

## *Hepatozoon canis*

*Diego F. Eiras, Franca Mastrantonio  
y María Victoria Vázquez*

### Clasificación

**Phylum:** Apicomplexa

**Clase:** Conoidasida

**Subclase:** Coccidiasina

**Orden:** Eucoccidiorida

**Familia:** Hepatozoidae

La hepatozoonosis canina es una enfermedad parasitaria sistémica transmitida por garrapatas y producida por protozoarios del género *Hepatozoon*. En los perros domésticos se describen habitualmente dos especies: *Hepatozoon canis*, reportada en regiones tropicales, subtropicales y templadas a nivel mundial y *H. americanum* descrita en el sur de Norteamérica<sup>14</sup> (O'Dwyer et al., 2011). En Argentina, los primeros hallazgos de *H. canis* se encuentran hacia fines de la década de 1990 y hasta el momento no se ha reportado la presencia de otra especie en caninos domésticos (Eiras et al., 2007). En el presente capítulo se realiza una revisión de la hepatozoonosis canina producida por *H. canis*.

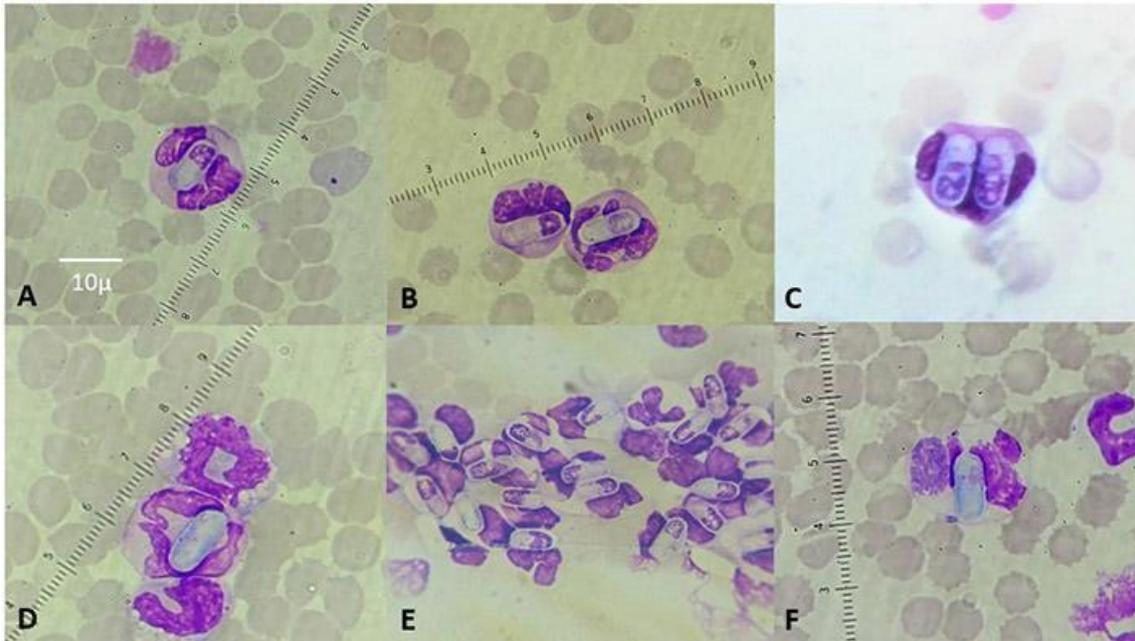
### Morfología

En el perro, las formas parasitarias circulantes se denominan **gamontes** y se reconocen en los extendidos sanguíneos teñidos con coloraciones habituales para sangre (e.g. May Grünwald-

---

<sup>14</sup> En 1997, se reconoció a *H. americanum* como especie diferente y responsable de la hepatozoonosis canina americana, una severa enfermedad musculoesquelética debilitante en la que el vector involucrado es *Amblyomma maculatum* (Vincent-Johnson et al., 1997). A diferencia de *H. canis*, se encuentran formas tisulares en el músculo esquelético y la parasitemia suele ser escasa (menos del 0,1 % de los leucocitos) (Baneth, 2011). En Sudamérica se han reportado algunos hallazgos de genotipos filogenéticamente emparentados con *H. americanum* en caninos silvestres y domésticos (Criado-Fornelio et al., 2006; Gomes et al., 2016; Millán et al., 2019).

Giemsa). Se describen como cuerpos ovales de 11  $\mu\text{m}$  x 5  $\mu\text{m}$  ubicados en el citoplasma de los neutrófilos y monocitos sanguíneos comprimiendo el núcleo celular y desplazándolo hacia la periferia (James, 1905; Waner et al., 1994; Baneth et al., 2003; Eljadar et al., 2013). En ocasiones pueden observarse dos gamontes en una misma célula, la cápsula sola sin el gamonte y la coinfección de gamontes y mórulas de *Ehrlichia canis* en la misma célula (Baneth et al., 2015) (Fig. 1).

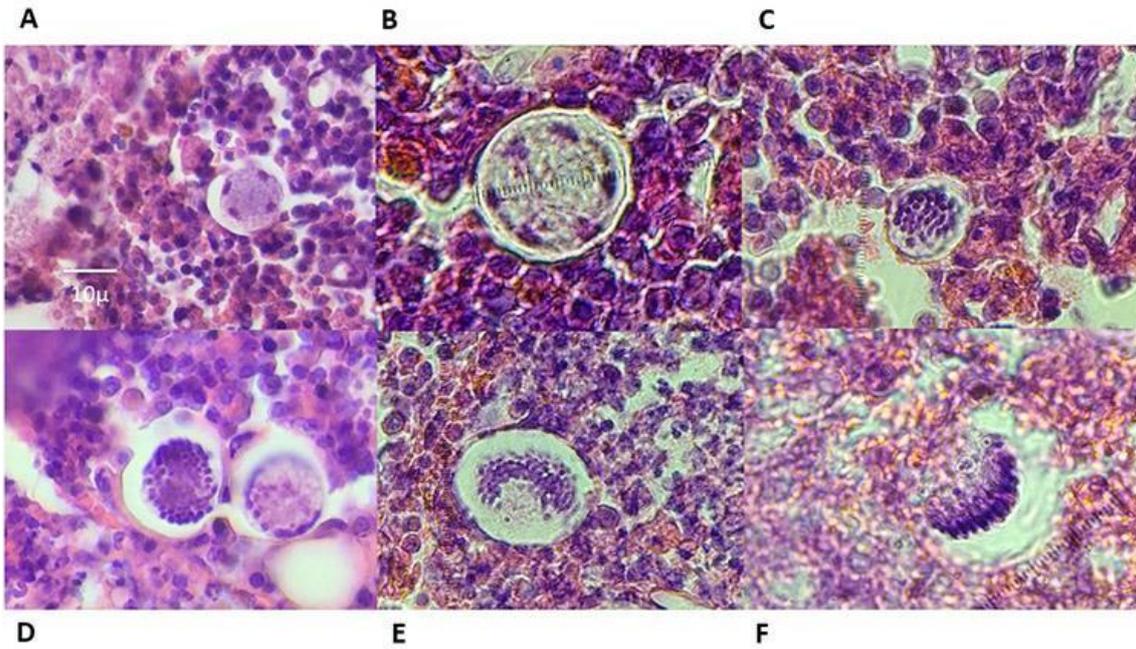


**Figura 1.** Gamontes de *Hepatozoon canis* en extendidos sanguíneos coloreados (Objetivo 100 X). (A y B) Gamontes intraleucocitarios. (C) Se observan 2 gamontes en una misma célula. (D) Se observa solo la cápsula del gamonte. (E) Se aprecia una elevada parasitemia. (F) La célula se encuentra co-infectada con una mórula de *Ehrlichia canis*.

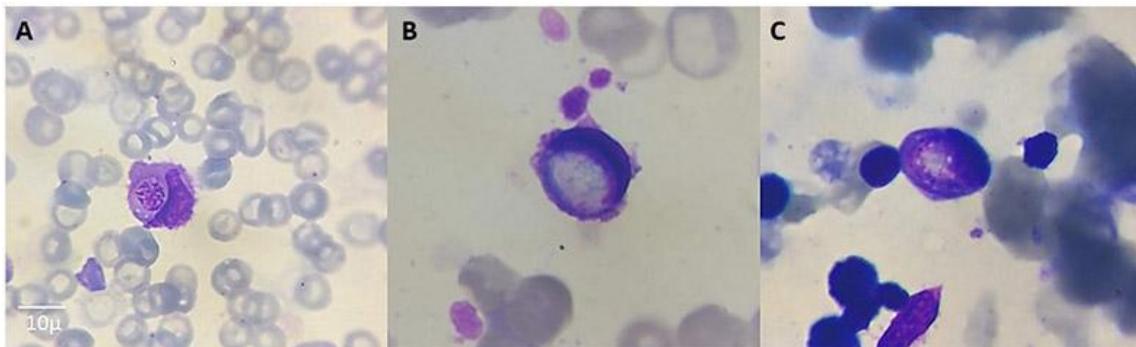
Los **merontes** tisulares son estructuras redondeadas o ligeramente ovales de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  de diámetro que se encuentran en los órganos hemolinfáticos del mismo hospedador. Pueden hallarse dos tipos diferentes de merontes, los que contienen de 20 a 30 **micromerozoítos** dispuestos alrededor de una estructura central formando la imagen típica en rayo de rueda, denominados **micromerontes** y los que contienen hasta 4 **macromerozoítos** de mayor tamaño, llamados **macromerontes** (Fig. 2). Ambos tipos de merontes coexisten en el mismo animal y no representan estrictamente diferentes momentos evolutivos de la infección. Pueden observarse en biopsias o cortes histopatológicos de los órganos afectados teñidos con hematoxilina y eosina. Es posible la observación de merontes en distintos grados de maduración o evolución a partir de extendidos de parénquima medular teñidos con May Grünwald-Giemsa y tomados mediante aspiración de médula ósea (Baneth et al., 2007) (Fig. 3).

Fueron descritos **quistes monozoicos** presentes en los tejidos de los perros infectados tanto dentro como fuera de las células. Poseen forma ovalada de alrededor de 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, conteniendo un solo zoíto en su interior. Se ha propuesto una relación entre estos quistes con el mecanismo de transmisión predador-presa de cierta relevancia epidemiológica en otras

especies de *Hepatozoon*. Se desconoce si son análogos a los quistes musculares descritos en *H. americanum* (O'Dwyer et al., 2004; Baneth et al., 2007).



**Figura 2.** Merontes de *Hepatozoon canis* en corte histopatológico de linfonódulo hepático (Objetivo 100 X). (A y B) Macromerontes. (C, D, E y F) Micromerontes.



**Figura 3.** Merontes de *Hepatozoon canis* en extendidos de médula ósea coloreados (Objetivo 100 X). (A) Meronte temprano. (B y C) Merontes en desarrollo.

Los **ooquistes** maduros o **esporocistos** libres pueden ser observados en preparaciones frescas obtenidas del líquido hemocelomático de las garrapatas. Pueden encontrarse uno o varios ooquistes por garrapata infectada, miden 200 a 300  $\mu\text{m}$  y están formados por alrededor de 50 hasta más de 100 esporocistos que contienen a su vez 7 a 8 **esporozoítos** cada uno (Baneth et al., 2007).

## Ciclo biológico

En el ciclo de *H. canis* intervienen los caninos como hospedadores intermediarios y las garrapatas de la especie *Rhipicephalus sanguineus*<sup>15</sup>, como hospedadores definitivos (Fig. 4). En el perro se desarrolla la etapa de reproducción asexual denominada merogonia, mientras que en la garrapata sucede la etapa de reproducción sexual o gametogonia y la posterior formación de ooquistes esporulados (maduros) o esporogonia.

Los perros se infectan por la ingestión de garrapatas durante el rascado o aseo del pelaje, incorporando de esta manera los ooquistes maduros, que son las formas infectantes alojadas en la cavidad celomática o hemocele (Christophers, 1912; Smith, 1996). También ha sido descrita la vía de transmisión transplacentaria, de menor importancia epidemiológica (Murata et al., 1993). Una vez en la luz del intestino del perro, se produce la liberación de los esporocistos y esporozoítos. Estos últimos atraviesan la pared intestinal diseminándose por vía hematogena o linfática e invadiendo múltiples células y tejidos. Los órganos más afectados son el bazo, médula ósea, nódulos linfáticos, hígado, riñones y pulmón (O'Dwyer, 2011). En estos sitios se desarrolla la merogonia cuyo resultado es la aparición de los dos tipos de merontes mencionados previamente. Los macromerontes liberan unos pocos macromerozoítos. Los micromerontes producen muchos micromerozoítos. En ambos casos los merozoítos liberados invaden nuevas células y desarrollan más merontes. Luego de varias generaciones asexuales, los micromerozoítos invaden el citoplasma de neutrófilos y monocitos formando gamontes circulantes, proceso que se conoce como gamontogonia. Los primeros gamontes aparecen en la sangre 28 a 43 días post-infección (Baneth et al., 2007).

El ciclo continúa cuando las garrapatas ingieren sangre infectada de un perro parasitémico. Los gamontes se liberan de la célula hospedadora en el intestino de la garrapata para transformarse en gametas (gametogénesis). Las gametas se fecundan mediante un particular proceso de alineamiento denominado sicigia. Los ooquistes formados luego de la fusión de las gametas penetran la pared del intestino e inician la esporogonia en el hemocele (Baneth et al., 2007). En esta localización se forman los ooquistes maduros y se mantienen sin migrar a otras localizaciones como las glándulas salivares o los ovarios del artrópodo, permaneciendo infectantes hasta ser ingeridos por un hospedador adecuado (Christophers, 1912). De esta manera se completa el ciclo del parásito con una duración total de unos 80 días, dependiendo en gran parte de la duración del ciclo de los hospedadores definitivos. Las garrapatas se infectan generalmente en estado de ninfa y transmiten la infección como adultos<sup>16</sup> luego de mudar en el suelo, lo que se conoce como transmisión transestadial (Christophers, 1912; Baneth et al., 2007; O'Dwyer et al.,

<sup>15</sup> Se demostró que *Amblyomma ovale* es un vector potencial de la infección (Forlano et al., 2005; Rubini et al., 2009). También fue reportada la presencia de ooquistes de *H. canis* en *Rhipicephalus microplus*, sugiriendo que podría jugar algún rol en la transmisión en algunas zonas (de Miranda et al., 2011).

<sup>16</sup> En *A. ovale* se ha observado que solo los adultos llevan a cabo la transmisión de *H. canis* de manera intraestadial (Rubini et al., 2009).

2011). Más recientemente, se ha demostrado que en *R. sanguineus* existe también la transmisión transestadial de la larva a la ninfa, ya que las ninfas desarrollan ooquistes maduros cuando se infectan siendo larvas y que no se produce transmisión transovárica (Giannelli et al., 2013).

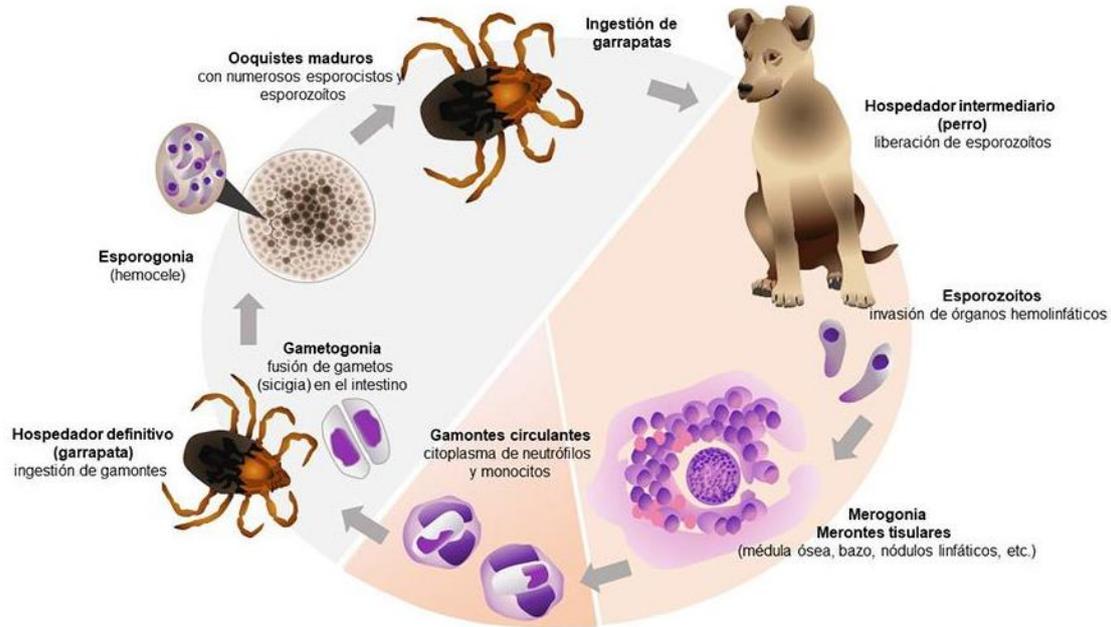


Figura 4. Ciclo de vida de *Hepatozoon canis*.

## Patogenicidad, sintomatología y tratamiento

La hepatozoonosis canina por *H. canis* es una enfermedad sistémica, crónica y en general subclínica en caninos inmunocompetentes, indicando la presencia de perros infectados asintomáticos con capacidad infectante (Baneth & Weigler, 1997; Mundim et al., 2008; Otranto et al., 2011). El desarrollo de hepatozoonosis clínica, así como el pronóstico, dependerá del nivel de parasitemia que indica de manera indirecta la tasa de multiplicación de las formas asexuales (merontes) en los tejidos. Una parasitemia elevada (>800 gamontes/ $\mu$ l) se encuentra generalmente asociada con cuadros clínicos más severos. Las parasitemias bajas (<100 gamontes/ $\mu$ l) cursan normalmente con manifestaciones clínicas escasas o inaparentes (Baneth & Weigler, 1997; Vezzani et al., 2017). La edad y la presencia de enfermedades concomitantes, así como el estado inmune del animal, también son importantes para el desarrollo de hepatozoonosis clínica. Los animales de menos de 4-6 meses de edad o gerontes, terapias inmunosupresoras y la presencia de otras patologías favorecen la aparición de la enfermedad clínica. Es posible encontrar asociación con otros agentes infecciosos como *Toxoplasma gondii*, *Babesia* spp., *Leishmania* spp., *Ehrlichia* spp., *Dirofilaria immitis*, Parvovirus canino y Distemper canino (Baneth et al., 1997; Gondim et al., 1998; Gavazza et al., 2003; Vezzani et al., 2017).

La multiplicación activa de los merontes tisulares induce la ruptura de células y los nuevos merozoítos liberados invaden otras células produciendo una marcada reacción inflamatoria en

los diferentes órganos afectados. Los merozoítos también se diferencian a gamontes circulantes, elevando la parasitemia. El nivel de actividad merogónica tisular explica la mayoría de las lesiones y signos además de la mayor o menor concentración de formas parasitarias en la sangre (Baneth et al., 2003; Baneth et al., 2007). El curso de la enfermedad es usualmente prolongado, con períodos de remisión aparente y posteriores recaídas (Vignau et al., 2005; Eiras et al., 2007).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, depresión, debilidad, anorexia, pérdida de peso, linfadenomegalia, esplenomegalia, palidez de las mucosas, descarga nasal y ocular mucopurulenta, dolor a la palpación muscular, postración y diarrea (Gavazza et al., 2003; Voyvoda et al., 2004; Mundim et al., 2008; Gomes et al., 2010; Chhabra et al., 2013).

Puede verse afectado también el aparato locomotor, principalmente debido a periostitis con diversos grados de claudicación. Más raramente puede aparecer poliartritis (Marchetti et al., 2009; Bitton et al., 2012). En Argentina se ha reportado un caso de poliartritis en un perro, con merontes en las membranas articulares junto a un infiltrado mononuclear y con ausencia de lesiones óseas. En este caso el animal presentaba dolor muy marcado en del hombro, codo, rodilla y cadera (Iveli et al., 2015).

La hepatozoonosis es considerada una enfermedad parasitológicamente incurable, pero en la mayoría de los casos, tratable desde el punto de vista clínico (Vignau et al., 2005; Baneth, 2011). El tratamiento debe centrarse en 3 objetivos: I) erradicar de manera efectiva las garrapatas del paciente infectado; II) prevenir o controlar la sintomatología y III) mantener al animal sin parasitemia. No existe hasta el momento un protocolo de tratamiento efectivo para eliminar la infección. Desde hace muchos años se han utilizado con respuestas muy variadas, diversas drogas como dipropionato de imidocarb y toltrazuril, así como también antibióticos que poseen cierto efecto coccidicida como doxiciclina, clindamicina, trimetoprima-sulfonamidas, así como también la utilización de terapias combinadas con estos compuestos. Si bien los tratamientos no logran la destrucción total del parásito en los tejidos, muchas veces se alcanza la remisión clínica y reducción o eliminación de la parasitemia (Baneth, 2011; Eiras & Scodellaro, 2012; Guendulain et al., 2017). Los perros que remiten clínicamente y consiguen eliminar la parasitemia, deben ser reevaluados hematológicamente durante toda la estación de garrapatas o bien cuando se observen recaídas clínicas debido a la propia biología del parásito y la baja eficacia para su completa eliminación con los tratamientos conocidos hasta el momento. La terapia debe tener en cuenta el tratamiento sintomático y las posibles infecciones con otros agentes patógenos transmitidos por la misma especie de garrapata (Eiras et al., 2007; Eiras & Scodellaro, 2012; Vezzani et al., 2017).

## Epidemiología

El parásito se encuentra distribuido mundialmente y en mayor medida en regiones tropicales, lo que concuerda con la distribución del vector. La bibliografía menciona prevalencias muy variadas dependiendo de la región geográfica y de la técnica de diagnóstico utilizada (Baneth, 2011).

En Argentina, la enfermedad fue descrita por primera vez en 1998 (Silva et al., 1999) y la caracterización molecular fue realizada en 2007 (Eiras et al., 2007). Durante más de veinte años se han documentado hallazgos en las provincias de Buenos Aires, Salta, Mendoza, Santa Fe, San Luis, Entre Ríos, Córdoba, Corrientes, La Pampa, Chubut, Chaco, La Rioja y Tucumán (Silva, 1999; Alonso et al., 2009; Aubert et al., 2011; Linares et al., 2011; Ruiz et al., 2011; Varisco et al., 2013; Adagio et al., 2014; Bazzalo & Pertile, 2014; Van Muylem, 2014; Vidal et al., 2015; Brunel & Cainzos, 2018; Castillo et al., 2020; Ittermann & Ruiz, 2020).

Los estudios epidemiológicos realizados en el país revelan que la hepatozoonosis canina es endémica, con una prevalencia general de 2,3% y una tendencia creciente en el área metropolitana de Buenos Aires (Vezzani et al., 2017). Durante los meses cálidos del año, la parasitemia se incrementa junto a la presencia de garrapatas y el número de casos clínicos. La infección es más prevalente en cachorros, machos y perros mestizos (Gavazza et al., 2003; Mundim et al., 2008; Scodellaro, 2015; Vezzani et al., 2017).

## Diagnóstico y observación

El antecedente de la presencia de garrapatas junto a las manifestaciones clínicas como fiebre persistente, debilidad, pérdida de peso y convivencia con animales infectados son motivos para evaluar la presencia de hepatozoonosis y otras enfermedades de transmisión vectorial.

La principal herramienta diagnóstica y de seguimiento del paciente es el hemograma. El hallazgo más frecuente es la anemia normocítica y normocrómica no regenerativa junto a un leucograma inflamatorio (generalmente leucocitosis neutrofílica con desvío a la izquierda). En algunas ocasiones el recuento total de leucocitos está dentro de los valores de referencia, pero puede observarse neutrofilia, con o sin desvío a la izquierda y en ocasiones desvío a la izquierda sin neutrofilia. La leucopenia puede observarse en unos pocos pacientes. En algunos casos puede haber monocitosis y/o eosinofilia y trombocitopenia. Los hallazgos bioquímicos se caracterizan generalmente por hiperproteïnemia con hiperglobulinemia e hipoalbuminemia. Las anormalidades hematológicas están en relación con la parasitemia del paciente (Gavazza et al., 2003; Mundim et al., 2008; Chhabra et al., 2013; Vezzani et al., 2017).

En el diagnóstico anatomopatológico se pueden observar alteraciones macroscópicas como esplenomegalia y linfadenomegalia. Las lesiones microscópicas, a su vez, incluyen infiltración celular junto con destrucción tisular dando como resultado hepatitis, neumonía y glomerulonefritis (Baneth & Weigler, 1997; Baneth et al., 2003; Baneth, 2011).

La radiografía como método complementario se utiliza en casos de claudicación a fin de evaluar las alteraciones óseas debido a proliferación perióstica, sobre todo en las extremidades posteriores (Murata et al., 1991; Baneth & Weigler, 1997; Marchetti et al., 2009).

El diagnóstico parasitológico directo se realiza mediante microscopía óptica, donde se observan gamontes intracitoplasmáticos dentro de los neutrófilos y monocitos. A partir de una muestra

de sangre con anticoagulante EDTA se realizan extendidos finos que se dejan secar y se colorean con tinciones de rutina como May Grunwald-Giemsa o Diff-Quik (Fig. 1). Es recomendable utilizar sangre sin anticoagulante si se va a realizar el extendido en el momento de la extracción. Un resultado negativo a la observación microscópica con signología compatible puede deberse a que las formas parasitarias no siempre son detectables en la sangre debido a parasitemia muy baja o a la misma fluctuación de la parasitemia en los perros infectados (Baneth et al., 2003; Eiras et al., 2007). Se ha descrito el aumento de la sensibilidad diagnóstica mediante la realización de frotis coloreados de capa leucocitaria (*buffy coat*) obtenida luego de la centrifugación del tubo microhematocito (Otranto et al., 2011).

En la citología de médula ósea es posible la detección de gamontes y merontes en diferentes estados de formación y podría ser de utilidad en los casos donde la microscopía sanguínea resulta negativa (Fig. 3). Se ha descrito también el diagnóstico accidental a través de la citología o histopatología de muestras evaluadas por otras causas donde se observan gamontes que provienen de la sangre o merontes en los cortes histopatológicos (Baneth et al., 2007; Ruiz et al., 2013).

Las técnicas moleculares como la amplificación del gen 18S de ARNr mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) realizadas a partir de sangre o médula ósea son de utilidad en el diagnóstico individual o en estudios epidemiológicos debido a su alta sensibilidad, permitiendo detectar a los animales con muy baja o nula parasitemia. Mediante la secuenciación del amplificado obtenido por PCR, es posible la comparación con otras secuencias en el GenBank para estudios de identidad y caracterización molecular mediante análisis filogenético (Karagenc et al., 2006; Otranto et al., 2011; Modrý, 2017).

Para el diagnóstico serológico, se han utilizado técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Ésta última detecta anticuerpos reactivos contra antígenos solubles de los gamontes de *H. canis* con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 97% (Baneth et al., 1998; Gonen et al., 2004). La seroconversión se detecta entre la primera y la cuarta semana post-infección y los anticuerpos permanecen detectables durante varios meses. Si bien los estudios en algunas regiones pueden arrojar resultados con alta tasa de seropositividad en la población canina, la serología se utiliza actualmente como herramienta epidemiológica y no para el diagnóstico de hepatozoonosis en el paciente individual (Eiras et al., 2011).

## Referencias

- Adagio, L., Miguel, M., Meder, A., Rio, F., Giménez, M., Hierro, J., Vaquero, P., Lattanzi, D., Mengelle, P., Petteta, L., Mariani, E., Pallezza, J., Bertoldi, G., & Wheeler, J. (2014). Hepatozoonosis canina. Primeros 4 casos documentados en la Ciudad de General Pico, Provincia de La Pampa, Argentina. *Ciencia Veterinaria*, 16(2), 9-22. Recuperado de: <https://cerac.unlpam.edu.ar/index.php/veterinaria/article/view/1718>.

- Alonso, M. & Barcos, M. (2009). Hepatozoonosis canina: primer caso en Provincia de Salta. *Revista Veterinaria del Noroeste Argentino (InfoNOA)*, 21, 19.
- Aubert, S. R., Crosa, P. A., Serrano, D., & Rossanigo, C. E. (2011). Canine Hepatozoonosis: a case in San Luis (Argentina). 23 rd. International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. p. 221. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/publication/265785503\\_CANINE\\_HEPATOZOONOSIS\\_A\\_CASE\\_IN\\_SAN\\_LUIS\\_Argentina](https://www.researchgate.net/publication/265785503_CANINE_HEPATOZOONOSIS_A_CASE_IN_SAN_LUIS_Argentina).
- Baneth, G. (2011). Perspectives on canine and feline hepatozoonosis. *Veterinary Parasitology*, 181(1), 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.04.015>.
- Baneth, G., Harrus, S., Gal, A., & Aroch, I. (2015). Canine vector-borne co-infections: *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* in the same host monocytes. *Veterinary Parasitology*, 208(1-2), 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.12.013>.
- Baneth, G., Mathew, J. S., Shkap, V., Macintire, D. K., Barta, J. R., & Ewing, S. A. (2003). Canine hepatozoonosis: Two disease syndromes caused by separate *Hepatozoon* spp. *Trends in Parasitology*, 19(1), 27-31. [https://doi.org/10.1016/s1471-4922\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/s1471-4922(02)00016-8).
- Baneth, G., Samish, M., & Shkap, V. (2007). Life Cycle of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Adeleorina: Hepatozoidae) in the Tick *Rhipicephalus sanguineus* and Domestic Dog (*Canis familiaris*). *Journal of Parasitology*, 93(2), 283-299. <https://doi.org/10.1645/GE-494R.1>.
- Baneth, G., Shkap, V., Samish, M., Pipano, E., & Savitsky, I. (1998). Antibody response to *Hepatozoon canis* in experimentally infected dogs. *Veterinary Parasitology*, 74(2-4), 299-305. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(97\)00160-x](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(97)00160-x).
- Baneth, G., & Weigler, B. (1997). Retrospective Case-Control Study of Hepatozoonosis in Dogs in Israel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(6), 365-370. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00482.x>.
- Bazzalo, V., & Pertile, C. N. (2014). Un caso Hepatozoonosis asociada a Leishmaniasis en la Provincia de Corrientes. *Veterinaria Argentina XXXI* (311). Recuperado de: <https://www.veterinariargentina.com/revista/wp284/wp-content/uploads/HEPATOZOONOSIS-y-Leishmaniasis-Bazalo-090114.pdf>.
- Bitton, E., Bibring, U., Bruchim, Y., & Baneth, G. (2012). Hepatozoonosis in A dog with skeletal and joint involvement: A case report and review of the literature. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 67(2), 120-126.
- Brunel, R. A., & Cainzos, R. P. (2018). Frecuencia de hemoparásitos en caninos y felinos en la ciudad de Resistencia (Chaco) en un periodo comprendido entre diciembre 2016 y marzo 2018. Memorias del XVIII Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina (AVEACA). Buenos Aires. 4 y 5 de octubre, p. 168. Recuperado de: <https://aveaca.org.ar/wp-content/uploads/2019/04/CN-2018-Proceeding.pdf>.
- Castillo, P. N., Ríos, M. V., Narmona, M. D., Córdoba, P. A., & Campregher, D. N. (2020). Hepatozoonosis: reporte de casos en la ciudad de La Rioja, Argentina. *Veterinaria Argentina XXXVII* (382). Recuperado de: <https://www.veterinariargentina.com/revista/2020/02/hepatozoonosis-reporte-de-casos-en-la-ciudad-de-la-rioja-argentina/>.

- Chhabra, S., Uppal, S. K., & Singla, L. D. (2013). Retrospective study of clinical and hematological aspects associated with dogs naturally infected by *Hepatozoon canis* in Ludhiana, Punjab, India. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(6), 483-486. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60100-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60100-8).
- Christophers, S. R. (1912). The development of *Leucocytozoon canis* in the tick with a reference to the development of Piroplasma. *Parasitology*, 5(1), 37-48. <https://doi.org/10.1017/S0031182000000068>.
- Criado-Fornelio, A., Ruas, J. L., Casado, N., Farias, N. A. R., Soares, M. P., Müller, G., Brum, J. G. W., Berne, M. E. A., Buling-Saraña, A., & Barba-Carretero, J. C. (2006). New molecular data on mammalian *Hepatozoon* species (apicomplexa: adeleorina) from Brazil and Spain. *Journal of Parasitology*, 92(1), 93-99. <https://doi.org/10.1645/GE-464R.1>.
- de Miranda, R. L., de Castro, J. R., Olegário, M. M. M., Beletti, M. E., Mundim, A. V., O'Dwyer, L. H., Eyal, O., Talmi-Frank, D., Cury, M. C., & Baneth, G. (2011). Oocysts of *Hepatozoon canis* in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* collected from a naturally infected dog. *Veterinary Parasitology*, 177(3-4), 392-396. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.01.044>.
- Eiras, D. F., Basabe, J., Scodellaro, C. F., Banach, D. B., Matos, M. L., Krimer, A., & Baneth, G. (2007). First molecular characterization of canine hepatozoonosis in Argentina: evaluation of asymptomatic *Hepatozoon canis* infection in dogs from Buenos Aires. *Veterinary Parasitology*, 149(3-4), 275-279. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.07.010>.
- Eiras, D.F., Basabe J., Scodellaro C.F., Fontanarrosa M.F., Vezzani D., Mekuzas Y., Gonen L., & Baneth G. (2011). Epidemiología de la Hepatozoonosis canina en Buenos Aires (Argentina) durante el período 2002-2008. Boletín de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico (AAVLD). 1(1). Recuperado de: <https://www.aavld.org.ar/boletin/Boletin%201-2011.pdf>.
- Eiras, D. F., & Scodellaro, C.F. (2012). Evolución de la parasitemia en perros naturalmente infectados con *Hepatozoon canis* y tratados con Toltrazuril. Memorias del XII Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina (AVEACA), Buenos Aires, 22, 23 y 24 de agosto. p. 241. Recuperado de: <https://aveaca.org.ar/wp-content/uploads/2019/04/CN-2012-Proceeding.pdf>.
- Eljadar, M. S. M., Singla, L. D., Mustafa, R. A. A., & Uppal, S. K. (2013). Morphometric variations in gametocytes of *Hepatozoon canis* from naturally infected dogs. *Journal of Parasitic Diseases*, 37(1), 143-147. <https://doi.org/10.1007/s12639-012-0149-5>.
- Forlano, M., Scofield, A., Elisei, C., Fernandes, K. R., Ewing, S. A., & Massard, C. L. (2005). Diagnosis of *Hepatozoon* spp. in *Amblyomma ovale* and its experimental transmission in domestic dogs in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 134(1-2), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.05.066>.
- Gavazza, A., Bizzeti, M., & Papini, R. (2003). Observations on dogs found naturally infected with *Hepatozoon canis* in Italy. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 154(8-9), 565-571.

- Giannelli, A., Ramos, R. A. N., Di Paola, G., Mencke, N., Dantas-Torres, F., Baneth, G., & Otranto, D. (2013). Transstadial transmission of *Hepatozoon canis* from larvae to nymphs of *Rhipicephalus sanguineus*. *Veterinary Parasitology*, 196(1-2), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.017>.
- Gomes, L., Moraes, P. H. G., do Nascimento, L. de C. S., O'Dwyer, L. H., Nunes, M. R. T., Rossi, A. dos R. P., Aguiar, D. C. F., & Gonçalves, E. C. (2016). Molecular analysis reveals the diversity of *Hepatozoon* species naturally infecting domestic dogs in a northern region of Brazil. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 7(6), 1061-1066. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.09.008>.
- Gomes, P. V., Mundim, M. J. S., Mundim, A. V., de Ávila, D. F., Guimarães, E. C., & Cury, M. C. (2010). Occurrence of *Hepatozoon* sp. in dogs in the urban area originating from a municipality in southeastern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 174(1-2), 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.07.020>.
- Gondim, L. F. P., Kohayagawa, A., Alencar, N. X., Biondo, A. W., Takahira, R. K., & Franco, S. R. V. (1998). Canine hepatozoonosis in Brazil: Description of eight naturally occurring cases. *Veterinary Parasitology*, 74(2-4), 319-323. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(96\)01120-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(96)01120-X).
- Gonen, L., Strauss-Ayali, D., Shkap, V., Vincent-Johnson, N., Macintire, D. K., & Baneth, G. (2004). An enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to *Hepatozoon canis*. *Veterinary Parasitology*, 122(2), 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.03.021>.
- Guendulain C, González, G., Babini S, Caffaratti, M., González, P., Bessone A., Soler E., & Tissera M.C. (2017). Evaluación de la eficacia de algunos fármacos para el tratamiento de la hepatozoonosis canina. *Analecta Veterinaria*, 37(1), 7-13.
- Ittermann, M. E., & Ruiz, M. F. (2020). Hallazgo de *Hepatozoon canis* en la ciudad de San Miguel de Tucumán, Argentina. Libro de Actas. VIII Jornada de Difusión de la Investigación y Extensión, Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral (FCV-UNL). Esperanza, Santa Fe. p. 193. Recuperado de: <https://drive.google.com/file/d/1NRynIW7n-Pz1-IDtykYZACqOhPznbEC7/view>
- Iveli, S., Casas, L., Machuca, M., Eiras, D., & Del Amo, A. (2015). Poliartritis asociada a hepatozoonosis canina: descripción de un caso. *Analecta Veterinaria*, 35(4), 25–29. Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/50774>.
- James, S. P. (1905). On a parasite found in the white corpuscles of the blood of dogs. *Scientific Memoirs by officers of the Medical and Sanitary Departments of the Government of India*, 14, 1-13. Recuperado de: <https://digital.nls.uk/indiapapers/browse/archive/75027011>.
- Karagenc, T. I., Pasa, S., Kirli, G., Hosgor, M., Bilgic, H. B., Ozon, Y. H., Atasoy, A., & Eren, H. (2006). A parasitological, molecular and serological survey of *Hepatozoon canis* infection in dogs around the Aegean coast of Turkey. *Veterinary Parasitology*, 135(2), 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.08.007>.
- Linares, C., Biglieri, S., & Mera y Sierra, R. L. (2011). *Hepatozoon canis*: first report for the province of Mendoza, Argentina. Abstracts from XXVIII Annual Scientific Meeting, Sociedad de Biología de Cuyo. Mendoza, Argentina. *BIOCELL* 35(1), A43. Recuperado de: <https://sbcuyo.org.ar/wp-content/uploads/2017/05/XXVIII-Reuni%C3%B3n-Anual-SBC.pdf>.

- Marchetti, V., Lubas, G., Baneth, G., Modenato, M., & Mancianti, F. (2009). Hepatozoonosis in a dog with skeletal involvement and meningoencephalomyelitis. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(1), 121-125. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00080.x>.
- Millán, J., Travaini, A., Cevidanes, A., Sacristán, I., & Rodríguez, A. (2019). Assessing the natural circulation of canine vector-borne pathogens in foxes, ticks and fleas in protected areas of Argentine Patagonia with negligible dog participation. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 8, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.11.007>.
- Modrý, D., Beck, R., Hrazdilová, K., & Baneth, G. (2017). A review of methods for detection of *Hepatozoon* infection in carnivores and arthropod vectors. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 17(1), 66-72. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.1963>.
- Mundim, A. V., Morais, I. A. de, Tavares, M., Cury, M. C., & Mundim, M. J. S. (2008). Clinical and hematological signs associated with dogs naturally infected by *Hepatozoon* sp. and with other hematozoa: A retrospective study in Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. *Veterinary Parasitology*, 153(1-2), 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.01.018>.
- Murata, T., Inoue, M., Tateyama S., Taura Y., & Nakama S. (1993). Vertical transmission of *Hepatozoon canis* in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 55(5), 867-868. <https://doi.org/10.1292/jvms.55.867>.
- Murata, T., Shiramizu, K., Hara, Y., Inoue, M., Shimoda, K., & Nakama, S. (1991). First Case of *Hepatozoon canis* Infection of a Dog in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 53(6), 1097-1099. <https://doi.org/10.1292/jvms.53.1097>.
- O'Dwyer, L. H. (2011). Brazilian canine hepatozoonosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria*, 20(3), 181-193. <https://doi.org/10.1590/s1984-29612011000300002>.
- O'Dwyer, L. H., Saito, M. E., Hasegawa, M. Y., & Kohayagawa, A. (2004). Tissue stages of *Hepatozoon canis* in naturally infected dogs from São Paulo State, Brazil. *Parasitology Research*, 94(3), 240-242. <https://doi.org/10.1007/s00436-004-1190-9>.
- Otranto, D., Dantas-Torres, F., Weigl, S., Latrofa, M.S., Stanneck, D., Decapraris, D., Capelli, G., & Baneth, G. (2011). Diagnosis of *Hepatozoon canis* in young dogs by cytology and PCR. *Parasites & Vectors*, 4, 55.
- Rubini, A. S., Paduan, K. S., Martins, T. F., Labruna, M. B., & O'Dwyer, L. H. (2009). Acquisition and transmission of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Hepatozoidae) by the tick *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*, 164(2-4), 324-327. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.05.009>.
- Ruiz, M. F., Zimmermann, R. N., Aguirre, F. O., & Forti, M. S (2013). *Hepatozoon canis* asociado a un tumor venéreo transmisible: singular hallazgo. *Revista Veterinaria Argentina*, 30(306), 1-7. Recuperado de: <https://www.veterinariargentina.com/revista/2013/10/hepatozoon-canis-asociado-a-un-tumor-venereo-transmisible-singular-hallazgo/>
- Ruiz, M. F., Zimmermann, R. N., Bono, M. F., & Peralta, J. C. (2011). Hallazgo de *Hepatozoon canis* en la ciudad de Esperanza, Santa Fe, Argentina. Libro de Resúmenes de la XII Jornadas de Divulgación Técnico Científicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional

- de Rosario (UNR). Jornada Nacional de Divulgación Técnico Científica 2011. (FCV, UNR – UNL). Recuperado de: <http://hdl.handle.net/2133/12584>.
- Scodellaro, C. F. (2015). Estudio retrospectivo de caracterización de la hepatozoonosis canina en Buenos Aires. Especialización en Diagnóstico de Laboratorio. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/51142>.
- Silva, M. C., Rodríguez, M. S., Rosa, A., Pereira, M. E., & Marquez, A. G. (1999). *Hepatozoon canis*: primer caso en Buenos Aires, Argentina. *Revista de Medicina Veterinaria*, 6(80), 489-92.
- Smith, T. G. (1996). The Genus *Hepatozoon* (Apicomplexa: Adeleina). *The Journal of Parasitology*, 82(4), 565-585. <https://doi.org/10.2307/3283781>.
- Van Muylem, B. (2014). Hepatozoonosis canina: Presentación de un caso clínico en un canino, Córdoba, Argentina. Tesis para la obtención del título de posgrado de Especialidad en Clínica de Pequeños Animales, Universidad Católica de Córdoba. Recuperado de: [http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/1537/1/TM\\_VanMuylem.pdf](http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/1537/1/TM_VanMuylem.pdf).
- Varisco, M. B., Stassi, A., Zimmermann, R. N., Widenhorn, N. I., & Ruiz M. F. (2013). Hallazgo de *Hepatozoon canis* en localidades de la Provincia de Entre Ríos, Argentina. Libro de resúmenes de la XIV Jornadas de Divulgación Técnico-Científicas, Jornada Latinoamericana, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Rosario (FCV, UNR). Recuperado de: <http://hdl.handle.net/2133/12586>.
- Vezzani, D., Scodellaro, C. F., & Eiras, D. F. (2017). Hematological and epidemiological characterization of *Hepatozoon canis* infection in dogs from Buenos Aires, Argentina. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 8, 90-93. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2017.02.008>.
- Vidal J. R., Chanampa M. J., Ortiz L. V., & Sanchez L. (2015). Estudio epidemiológico de *Hepatozoon canis* de un refugio canino en Puerto Madryn y evaluación del toltrazuril. Recuperado de: [https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/estudio\\_epidemiologico\\_de\\_hepatozoon\\_canis\\_chub.pdf](https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/estudio_epidemiologico_de_hepatozoon_canis_chub.pdf).
- Vignau, M. L., Venturini, L. M., Romero, J. R., Eiras, D. F., & Basso, W. U. (2005). Hepatozoonosis canina. En: Parasitología práctica y modelos de enfermedades parasitarias en los animales domésticos. (pp.41-43). La Plata. Ed. Vignau M.L.
- Vincent-Johnson, N. A., Macintire, D. K., Lindsay, D. S., Lens, S. D., Baneth, G., Shkap, V., & Blagburn, B. L. (1997). A New *Hepatozoon* Species from Dogs: Description of the Causative Agent of Canine Hepatozoonosis in North America. *J. Parasitol*, 83(6), 1165-1172.
- Voyvoda, H., Pasa, S., & Uner, A. (2004). Clinical *Hepatozoon canis* infection in a dog in Turkey. *Journal of Small Animal Practice*, 45(12), 613-617. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00184.x>.
- Waner, T., Baneth, G., Zuckerman, A., & Nyska, A. (1994). *Hepatozoon canis*: Size measurement of the gametocyte using image analysis technology. *Comparative Haematology International*, 4(3), 177-179. <https://doi.org/10.1007/BF00798361>.