

ZAZIE: UN CASO DI IPERPROTEINEMIA ED INSUFFICIENZA RENALE DA LEISHMANIA INFANTUM TRATTATO CON PLASMAFERESI

Segnalamento

Zazie, cane meticcio maschio, peso di 28 kg, 8 anni di età.

Motivo della visita

Viene portato a visita a Febbraio 2020 per lieve abbattimento, disoressia, vomito saltuario (una volta al giorno ogni due/tre giorni), dimagrimento, lesioni cutanee, PU/PD, zoppia intermittente prevalentemente localizzata secondo la proprietaria sull'anteriore destro.

Anamnesi

- la proprietaria di Zazie è una ragazza che viaggia molto per lavoro ed il cane si sposta con Lei in queste trasferte. Durante tali spostamenti il cane vive prevalentemente all'esterno;
- regolarmente vaccinato;
- regolarmente trattato con antiparassitari ad uso topico (Imidacloprid e Permetrina o Imidacloprid e Moxidectina o Deltametrina a seconda delle circostanze);
- verso la fine del 2015 è risultato positivo per Ehrlichia Canis e curato con Doxiciclina a 10 mg/kg PO SID per 21 giorni;
- a metà settembre del 2019 ritorna a visita per abbattimento, inappetenza, vomito saltuario e lesioni cutanee: fatti i dovuti accertamenti, Zazie risulta positivo per Leishmania Infantum con titolo anticorpale 1:1280 ed un principio di insufficienza renale (crea 2.14 mg/dl; urea 98 mg/dl; P 13,7 mg/dl). In questa sede viene consigliata alla proprietaria l'ospedalizzazione del cane per iniziare fluidoterapia, trattamento sintomatico con gastroprotettori, integratori renali e adeguata terapia per la Leishmaniosi; ma questa opzione viene immediatamente rifiutata dalla stessa per un'imminente partenza. A questo punto viene impostata una terapia per OS con Maropitant (1 mg/kg SID), ranitidina (2 mg/kg BID), allopurinolo (15 mg/kg BID), miltefosina (2 mg/kg BID per 28 giorni), Renal P polvere (3 misurini grandi da aggiungere al pasto diviso in due-tre razioni a seconda del numero dei pasti e della compliance del paziente), dieta renale commerciale. Diciamo alla proprietaria di tenerci aggiornati circa la situazione di Zazie.

Circa 2 mesi dopo la Signora ci ricontatta dall'estero riferendo che le condizioni del cane sono peggiorate e che si era reso necessario un ricovero per adeguato sostegno terapeutico: durante questa fase la miltefosina era stata sostituita con l'antimoniato di meglumina (100 mg/kg SC SID); il resto della terapia era rimasto invariato.

- alla fine di febbraio la proprietaria rientra in Italia e riporta Zazie a visita.

Esame clinico

- alla visita Zazie si presenta abbattuto e dimagrito (alla prima visita il cane pesava circa 32 Kg; alla data della visita di febbraio, 28 Kg), con BCS $\frac{3}{4}$;
- mucose pallide;
- normotermico;

- polso frequente e duro;
- auscultazione cardiopolmonare nella norma;
- ortopnoico;
- disidratazione 7%;
- iperteso (sistolica 209; diastolica 132; media 149)
- lesioni cutanee di tipo eritematoso-crostose localizzate prevalentemente sulla regione dorsale di entrambe le mani ed i piedi;
- gonfiore e dolenzia della regione del carpo destra.

Problemi principali

- abbattimento;
- inappetenza;
- vomito;
- ipertensione;
- mucose pallide;
- zoppia di terzo grado anteriore destra.

Piano diagnostico

- emocromo;
- profilo renale;
- IFI Leishmania;
- profilo coagulativo.

Esami richiesti	Referti	Unità	Cane	Gatto
-----------------	---------	-------	------	-------

Emocromo			Valori Ematologici Normali	
ERITROCITI	4,65	10 ⁶ /ml	5,5-7,9	5,3-9,9
EMATOCRITO	32,1	%	37-55	26-48
EMOGLOBINA	10,6	g/dl	12-18	10-15
MCV (Volume Corp. Medio)	69	10 ³ /ml	60-76	39-55
MCH (Emoglobina Corp. Media)	22,8	µg/GR	10-27	12,0-17,0
MCHC (Conc. Em. Corp. Media)	33,1	g/dl	30-38,0	30,0-36,0
RETICOLOCITI		%	0,1-1,5	0-1
LEUCOCITI	10,2	10 ³ /ml	6-16	5-18
NEUTROFILI		%	60-75	40-75
NEUTROFILI NS		%		
LINFOCITI		%	12-30	20-55
MONOCITI		%	3-10	2-4
EOSINOFILI		%	0-6	1-3
BASOFILI		%	0-1	0-1
PIASTRINE	281	mm ³	240-400	250-600
MPV (Volume Piastrinico medio)	8,2	10 ² /ml	4,9-7	11-18
NEUTROFILI		10 ³ /µl	3,0-11	2,5-11,5
NEUTROFILI NS		10 ³ /µl	0-0,3	0-0,3
LINFOCITI		10 ³ /µl	1,0-4,8	1,5-7,0
MONOCITI		10 ³ /µl	0,1-1,1	0-0,8
EOSINOFILI		10 ³ /µl	0,1-1,25	0-1,5
BASOFILI		10 ³ /µl	<0,1	<0,1

Stima Piastrinica Adeguata
 Inadeguata

Aggregati Presenti
 Assenti

Analisi richiesti	Risultato	Unità	Riferimento
UREA - AZOTEMIA	81	↑ (mg/dl)	10 45
CREATININA	1.9	↑ (mg/dl)	< 1,4 (IRIS/2016)
SDMA (Dimetilarginina simmetrica)	21	↑ (µg/dl)	< 14 IRIS (2016)
SODIO	145	(mEq/L)	138 155
POTASSIO	4,5	(mEq/L)	3,6 5,6
CLORO	117	(mEq/L)	105 118
CALCIO TOTALE	9,1	(mg/dl)	8,4 11,5
FOSFORO	6,0	(mg/dl)	4,5 8,5 Età<1anno
		(mg/dl)	2,5 5,3 Adulto
ALBUMINA	2,0	↓ (gr/dl)	2,5 3,7
PROTEINE	5,1	• (mg/dl)	18 44 CSF
		(g/dl)	> 2,5 Essudati
		(g/dl)	5,3 7,7 Siero
PROTEINURIA	204	↑ (mg/dl)	< 30
CREATINURIA	90	(mg/dl)	80 429
PU/CU (Rapp. Proteinuria/Creatinuria)	2,27	•	< 0,2 (IRIS/2016)
		•	0,2 0,5 Border line (IRIS/2016)

ANTICORPI ANTI - LEISHMANIA (IgG)

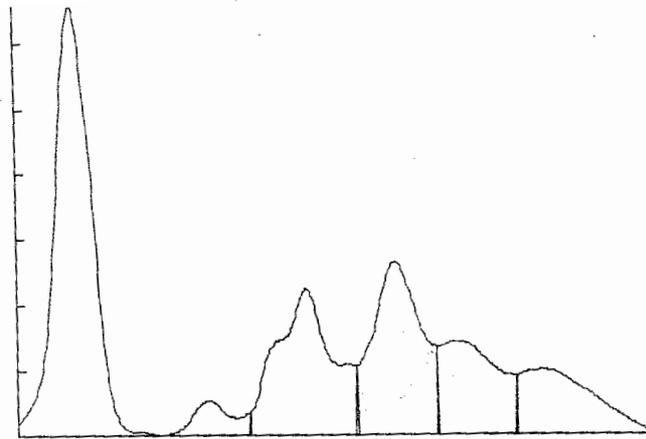
(IFI eseguita su *L. infantum* promastigote ottenuta mediante coltura "in home" (BURC 03/02/03 n° 5). Diluizione di base: 1:40 - Titoli compresi tra 40 - 160, in assenza di sintomatologia, vanno controllati periodicamente)

LEISHMANIA INFANTUM (IgG)	PRESENTI TITOLO	*	
	>=1:1280		
DENSITA' (Urino, rifratt.)	1020	↓	> 1030 IRIS 2016

COAGULAZIONE

(L'attendibilità del risultato è dipendente dalla corretta modalità di prelievo e conservazione del campione, nonché dall'utilizzo di provette idonee)

PT TEMPO DI PROTROMBINA (Quick)	11,5	(sec)	7,5 11,5
PTT TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE	15,0	(sec)	< 20
FIBRINOGENO	412	↑ (mg/dl)	100 380



	(%)	(g/dl)	(%)
Albumine:	* 36,2	1,85	43,6 - 62,0
Alfa 1-globuline:	3,17	0,16	3,1 - 5,6
Alfa 2-globuline:	* 19,0	0,97	5,0 - 15,9
Beta 1-globuline:	* 19,1	0,97	4,5 - 11
Beta 2-globuline:	12,1	0,62	5,2 - 15
Beta totali:	* 31,2	1,59	9,7 - 26,1
Gamma globuline:	10,4	0,53	6,0 - 16,0

NOTE:

Ottenuti i risultati degli esami eseguiti su Zazie la **diagnosi** è stata di **insufficienza renale cronica, stadio ottavo con iperproteinemia da Leishmania Infantum.**

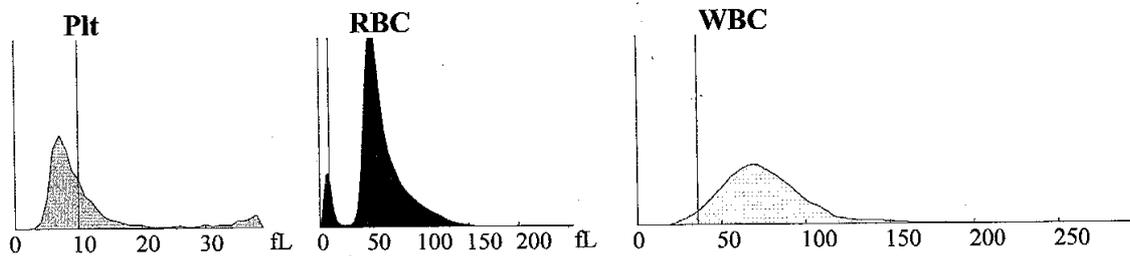
Piano terapeutico

- ricovero e **fluidoterapia** per tre giorni;
- **Maropitant** 1 mg/kg SID SC;
- **Cefazolina** 30 mg/kg EV BID;
- **Antimoniato di meglumina** 50 mg/Kg SC in due somministrazioni giornaliere;
- **Tramadolo** 1 mg/kg EV BID;
- **Amlodipina** 0,1 mg/kg PO SID;
- al secondo giorno di terapia il cane ha ripreso gradualmente a mangiare e alla terapia per via parenterale è stato aggiunto: **allopurinolo** (15 mg/kg BID), **Renal P polvere** (3 misurini grandi da aggiungere al pasto diviso in due-tre razioni a seconda del numero dei pasti e della compliance del paziente), **dieta renale** commerciale e casalinga;
- **trasfusione** al terzo giorno di ricovero;
- 1 trattamento di **plasmaferesi** al quarto giorno di ricovero; i risultati qui di seguito:

EMOCROMO			
TEST	RISULTATO		RIFERIMENTO
WBC-Leucociti	7.4	K/uL	6.0 - 16.0
RBC-Eritrociti	5.69	M/uL	5.50 - 7.90
Hgb-Emoglobina	8.1 L	g/dL	12.0 - 18.0
Hct-Ematocrito	37.7	%	37.0 - 55.0
MCV-Volume corpuscolare med.	66	fL	60 - 76
MCH-Contenuto emoglobinico med.	14.2	Pg	10.0 - 27.0
MCHC-Conc. emoglobinica med.	21.5 L	g/dL	30.0 - 38.0
RDW-Ampiezza distrib. RBC C.V	12.1	%	12.0 - 16.0
Plt-Piastrine	308	K/uL	240 - 400
MPV-Volume piastrinico medio	7.0 H	fL	4.9 - 7.0
Pct-Piastrinocrito	0.217	%	0.150 - 0.300
PDW-Ampiezza distrib. Plt C.V	6.7	%	-

FORMULA LEUCOCITARIA				
TEST	RIS%	RIF.	RIS K/uL	RIF.
Lin-Linfociti				
Mon-Monociti				
Neu-Neutrofil				
Eos-Eosinofili				
Bas-Basofili				
Med-Medie Cellule				

Osservazioni:

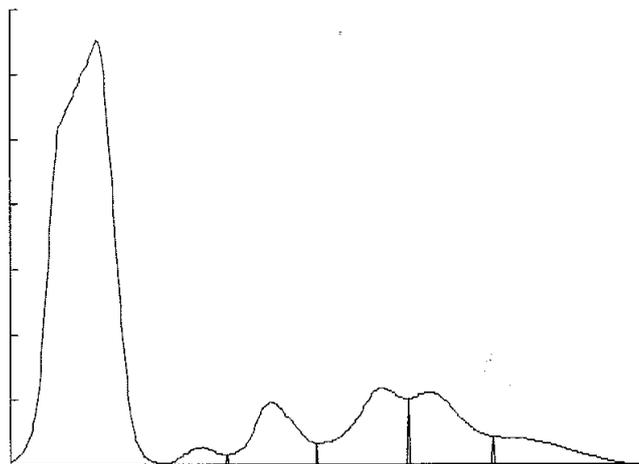


L'analista

Analisi richieste	Risultato	Unità	Riferimento
UREA - AZOTEMIA	66	(mg/dl)	10 45
CREATTININA	1,2	(mg/dl)	< 1,4 (IRIS/2016)
SDMA (Dimetilarginina simmetrica)	11,8	(µg/dl)	< 14 IRIS (2016)
SODIO	146	(mEq/L)	138 155
POTASSIO	3,9	(mEq/L)	3,6 5,6
CLORO	113	(mEq/L)	105 118
CALCIO TOTALE	9,2	(mg/dl)	8,4 11,5
FOSFORO	4,1	(mg/dl)	4,5 8,5 Età<1anno Adulto
ALBUMINA	3,0	(gr/dl)	2,5 3,7
PROTEINE	5,2	(mg/dl)	18 44 CSF
		(g/dl)	> 2,5 Essudati
		(g/dl)	5,3 7,7 Siero
PROTEINURIA	166	(mg/dl)	< 30
CREATINURIA	154	(mg/dl)	80 429
PU/CU (Rapp. Protcinuria/Creatinuria)	1,08		< 0,2 (IRIS/2016) 0,2 0,5 Border line (IRIS/2016)
DENSITA' (Urine, rifratt.)	1032		> 1030 IRIS 2016

QUADRO PROTEICO

	Risultato	Valori attesi
Proteine Totali (gr/dl):	5,20	5,3 - 7,7
Rapporto A/G:	* 1,85	0,6 - 1,3



	(%)	(g/dl)	(%)
Albumine:	* 64,9	3,37	43,6 - 62,0
Alfa 1-globuline:	* 1,56	0,08	3,1 - 5,6
Alfa 2-globuline:	7,5	0,39	5,0 - 15,9
Beta 1-globuline:	10,7	0,56	4,5 - 11
Beta 2-globuline:	10,4	0,54	5,2 - 15
Beta totali:	21,1	1,10	9,7 - 26,1
Gamma globuline:	* 4,9	0,26	6,0 - 16,0

Evoluzione clinica

Dopo il trattamento di plasmateresi, conclusosi senza alcuna complicazione, Zazie è rimasto ricoverato in clinica per altre 24 ore ed è apparso immediatamente migliorato dal punto di vista della sintomatologia.



Date le esigenze della proprietaria è stato successivamente dimesso con la raccomandazione di ripetere dopo una settimana gli accertamenti e con la seguente terapia:

- **Pantoprazolo** 1 mg/kg SID PO per 15 giorni;
- **Cefazolina** 30 mg/kg PO BID per 10 giorni;
- **Antimoniato di meglumina** 50 mg/Kg SC in due somministrazioni giornaliere per 2-4 mesi e comunque fino a normalizzazione del quadro elettroforetico;
- **Tramadolo** 1 mg/kg PO BID;
- **Allopurinolo** 15 mg/kg BID PO per a vita;
- **Amlodipina** 0,1 mg/kg PO BID;
- **Renal N polvere** 3 misurini grandi da aggiungere al pasto diviso in due-tre razioni a seconda del numero dei pasti;
- **Dieta renale** commerciale e/o casalinga.

Discussione e conclusioni

Il caso clinico di Zazie è l'esempio classico e più volte visto di insufficienza renale cronica associata a Leishmaniosi da *Leishmania Infantum*: il danno renale conseguente a tale infezione viene considerato la principale causa di morte in questi pazienti (1,2).

Il meccanismo patogenetico associato alla malattia renale prevede la deposizione di immunocomplessi con conseguente glomerulonefrite (mesangioproliferativa o membrano proliferativa), nefrite tubulo-interstiziale e occasionalmente amiloidosi renale (1,3,4). Rilievi di laboratorio caratteristici di questa malattia multifattoriale sono anemia, ipoalbuminemia, ipergammaglobulinemia, iperazotemia, aumento di creatinina e fosforo, proteinuria (5).

La plasmaferesi (TPE: therapeutic plasma exchange) viene ad oggi considerata una valida opzione terapeutica per quelle condizioni nelle quali la patogenesi è associata alla presenza di molecole o sostanze con un elevato peso molecolare (> 15,000 D), un lento periodo di formazione ed una distribuzione prevalentemente intravascolare (6), come gli immunocomplessi da *Leishmania*.

Semplificando il discorso sulla tecnica che è alla base della TPE, il passaggio del sangue del paziente attraverso un apposito filtro permette l'estrazione e l'eliminazione del plasma e della "sostanza" incriminata, con proporzionale rimpiazzo con plasma refrigerato o albuminata (14, 15).

In medicina veterinaria l'impiego della plasmaferesi è descritto anche per altre condizioni: Lupus Eritematoso Sistemico, Myastenia Gravis, Anemia e Trombocitopenia Immunomediata, Sindrome da Iperviscosità (HVS) (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

In studi recenti (16, 17) è stato visto che i pazienti affetti da Leishmaniosi con elevato titolo anticorpale (come Zazie) dovrebbero essere sottoposti a diverse sedute successive di plasmaferesi. È stato osservato che è controproducente abbassare troppo rapidamente la concentrazione di immunocomplessi circolanti: le IgG hanno una vita media di circa 21 giorni, un peso molecolare di circa 180,000 Da e si distribuiscono per un 50% nel sangue e per il

restante 50 % nello spazio extravascolare; motivo per il quale più rapidamente le “estriamo” più rapidamente si sposteranno dallo spazio extravascolare a quello intravascolare, perpetuando il danno renale (18).

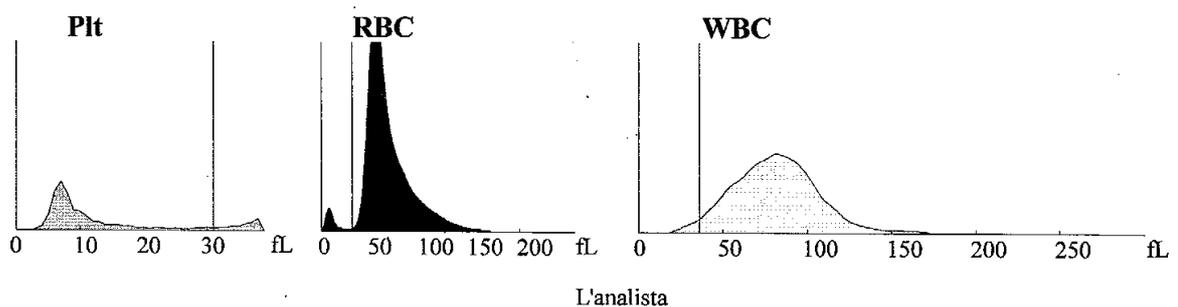
Nel nostro caso, le esigenze lavorative ed economiche della proprietaria hanno permesso l'esecuzione di un singolo trattamento di plasmaferesi, che si è sicuramente accompagnato ad un miglioramento del quadro sintomatologico ed elettroforetico.

Dopo circa 5 mesi, Zazie è ritornato a visita e sono stati ripetuti tutti gli accertamenti del caso:

EMOCROMO				
TEST	RISULTATO		RIFERIMENTO	
WBC-Leucociti	10.8	K/uL	6.0 - 16.0	
RBC-Eritrociti	6.54	M/uL	5.50 - 7.90	
Hgb-Emoglobina	10.8 L	g/dL	12.0 - 18.0	
Hct-Ematocrito	46.0	%	37.0 - 55.0	
MCV-Volume corpuscolare med.	70	fL	60 - 76	
MCH-Contenuto emoglobinico med.	16.5	Pg	10.0 - 27.0	
MCHC-Conc. emoglobinica med.	23.4 L	g/dL	30.0 - 38.0	
RDW-Ampiezza distrib. RBC C.V	12.7	%	12.0 - 16.0	
Plt-Piastrine	243	K/uL	240 - 400	
MPV-Volume piastrinico medio	10.2 H	fL	4.9 - 7.0	
Pct-Piastrinocrito	0.247	%	0.150 - 0.300	
PDW-Ampiezza distrib. Plt C.V	10.0	%	-	

FORMULA LEUCOCITARIA				
TEST	RIS%	RIF.	RIS K/uL	RIF.
Lin-Linfociti				
Mon-Monociti				
Neu-Neutrofil				
Eos-Eosinofili				
Bas-Basofili				
Med-Medie Cellule				

Osservazioni:

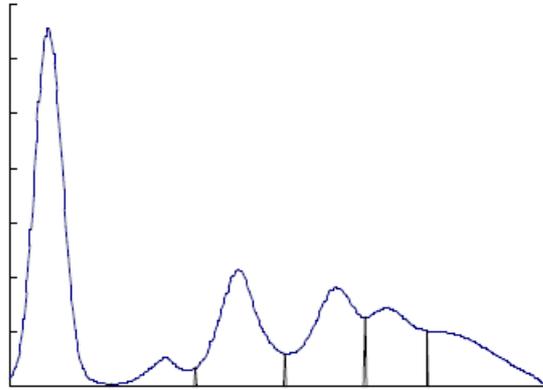


Analisi richieste	Risultato	Unità	Riferimento
UREA - AZOTEMIA	53	↑ (mg/dl)	10 45
CREATININA	1,2	(mg/dl)	< 1,4 (IRIS/2016)
SDMA (Dimetilarginina simmetrica)	15	↑ (µg/dl)	< 14 IRIS (2016)
SODIO	144	(mEq/L)	138 155
POTASSIO	4,6	(mEq/L)	3,6 5,6
CLORURO	116	(mEq/L)	105 118
CALCIO TOTALE	9,0	(mg/dl)	8,4 11,5
FOSFORO	4,6	(mg/dl)	4,5 8,5 Età<1anno (mg/dl) 2,5 5,3 Adulto
ALBUMINA	2,9	(g/dl)	2,5 3,7
PROTEINE	5,5	• (mg/dl) 18 44 CSF • (g/dl) > 2,5 Essudati (g/dl) 5,3 7,7 Siero	
PROTEINURIA	164	↑ (mg/dl)	< 30
CREATINURIA	253	(mg/dl)	80 429
PU/CU (Rapp. Proteinuria/Creatinuria)	0,65	• < 0,2 (IRIS/2016) • 0,2 0,5 Border line (IRIS/2016)	
DENSITA' (Urine, rifratt.)	1035	>	1030 IRIS 2016

Il Responsabile

Analisi richieste	Risultato	Unità	Riferimento
ANTICORPI ANTI - LEISHMANIA (IgG)			
(IFI eseguita su L. infantum promastigote ottenuta mediante coltura "in home" (BURC 03/02/03 n° 5). Diluizione di base: 1:40 - Titoli compresi tra 40 - 160, in assenza di sintomatologia, vanno controllati periodicamente)			
LEISHMANIA INFANTUM (IgG)	PRESENTI TITOLO	*	
	1:1280		

QUADRO PROTEICO		
	Risultato	Valori attesi
Proteine Totali (gr/dl):	5,50	5,3 - 7,7
Rapporto A/G:	0,59	0,6 - 1,3



	(%)	(g/dl)	(%)
Albumine:	* 37,3	2,05	43,6 - 62,0
Alfa 1-globuline:	3,78	0,21	3,1 - 5,6
Alfa 2-globuline:	* 17,5	0,97	5,0 - 15,9
Beta 1-globuline:	* 16,4	0,90	4,5 - 11
Beta 2-globuline:	12,8	0,70	5,2 - 15
Beta totali:	* 29,2	1,61	9,7 - 26,1
Gamma globuline:	12,2	0,67	6,0 - 16,0

I risultati mostrano che il singolo trattamento di TPE non è stato sufficiente a normalizzare il quadro elettroforetico, ma il danno renale è stato contenuto con successo grazie al trattamento di plasmateresi eseguito ed alla terapia impostata dopo le dimissioni del paziente.

In particolare, l'utilizzo di **Renal N**, tramite l'apporto dei componenti (fruttoligosaccaridi, polifenoli dell'olio di oliva, Lactobacillus Acidophilus e vitamine) che favoriscono l'attività antiossidante e il mantenimento del normale metabolismo renale e quello di **Renal P**, i cui componenti (sali di calcio e bicarbonato di sodio e chitosano,) si rivelano utili al mantenimento delle normali condizioni metaboliche dell'animale e del corretto equilibrio tra assorbimento intestinale ed escrezione renale di fosforo e calcio, ha certamente favorito il recupero clinico e analitico di Zazie (20)



A dispetto della faccia non particolarmente entusiasta di Zazie alla nostra ultima visita, il cane ha ripreso a mangiare con appetito, non vomita più, le lesioni cutanee sono scomparse e il gonfiore articolare al momento non è presente, con grande soddisfazione della proprietaria.

Bibliografia

1. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol.* 2008; 24:324–30.
2. Koutinas AF, Koutinas CK. Pathologic mechanisms underlying the clinical findings in canine leishmaniasis due to *Leishmania infantum/chagasi*. *Vet Pathol.* 2014; 51:527–38.
3. Costa FA, Goto H, Saldanha LC, Silva SM, Senhorini IL, Silva TC, et al. Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. *Vet Pathol.* 2003; 40:677–84.
4. Solano-Gallego L, Cardoso L, Pennisi MG, Petersen C, Bourdeau P, Oliva G, et al. Diagnostic challenges in the era of canine *Leishmania infantum* vaccines. *Trends Parasitol.* 2017; 33:706–17.
5. Solano-Gallego L, Rodríguez A, Iniesta L, Arboix M, Portús M, Alberola J. Detection of anti-*Leishmania* immunoglobulin G antibodies in urine specimens of dogs with leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003, 10, 849-855.
6. Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange: A technical and operational review. *J Clin Apher* 28: 3-10, 2013.

7. Matus RE, Gordon BR, Leifer CE, Saal S, Hurvitz AI. Plasmapheresis in five dogs with systemic immune-mediated disease. *J Am Vet Med Assoc* 1985, 187, 595-599.
8. Bartges JW, Klausner JS, Bostwick EF, Hakala JE, Lennon VA. Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. *J Am Vet Med Assoc* 1990, 196, 1276-1278.
9. Crump KL, Seshadri R. Use of therapeutic plasmapheresis in a case of canine immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009, 19, 375-380.
10. Matus RE, Schrader LA, Leifer CE, Gordon BR, Hurvitz AI. Plasmapheresis as adjuvant therapy for autoimmune hemolytic anemia in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1985, 186, 691-693.
11. Boyle TE, Holowaychuk MK, Adams AK, Marks SL. Treatment of three cats with hyperviscosity syndrome and congestive heart failure using plasmapheresis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011, 47, 50-55.
12. Lippi I, Perondi F, Ross SJ, Marchetti V, Lubas G, Guidi G. Double filtration plasmapheresis in a dog with multiple myeloma and hyperviscosity syndrome. *Open Vet J* 2015, 5, 108-112.
13. Matus RE, Leifer CE, Gordon BR, MacEwen EG, Hurvitz AI. Plasmapheresis and chemotherapy of hyperviscosity syndrome associated with monoclonal gammopathy in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1983, 183, 215-218.
14. Samtleben W., Rariderson DH, Blumestein M., Habersetzer R., Schmidt B., Gurland HJ: Membrane plasma exchange. Principles and application techniques. *J Clin Apher* 2: 164-169, 1984.
15. Gurland HJ, Iysaght MJ., Samtleben W., Schmidt B. : A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *Int J Artif Organs* 7: 35-38, 1984.
16. Gad Baneth , Gilad Segev, Michal Mazaki-Tovi, Hila Chen and Sharon Kuzi: Renal dialysis and long-term treatment of a dog with kidney disease associated with .canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors* (2018) 11:151.
17. Francesca Perondi, Claudio Brovida, Gianila Ceccherini, Grazia Guidi, Ilaria Lippi : Double filtration plasmapheresis in the treatment of hyperproteinemia in dogs affected by *Leishmania infantum*. *J Vet Sci* 2018, 19(3), 472-476.
18. Ismail N, Kiproff DD, Hakim RM. Plasmapheresis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.). *Handbook of Dialysis*. 4th ed. pp. 276-299, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
19. IRIS Treatment recommendations for CKD in dogs. 2017
20. Roudebush P, et al. An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice* 2010;51:244-252