

## Artículo de revisión

# TOXOCARIOSIS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA ARTICULAR

Toxocariosis and inflammatory joint disease

**Gallardo J<sup>1\*</sup>; Medina C<sup>2</sup>; Meza I<sup>2</sup>.**

1\* Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Decanato de Ciencias Veterinarias. Área de Anatomía de los Animales Domésticos. Departamento de Ciencias Básicas. Tel.: (0251) 2592468.

E-mail: jgallardo@ucla.edu.ve

2 Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Decanato de Ciencias de la Salud. Sección de Fisiopatología. Departamento de Medicina.

### RESUMEN

La toxocariosis representa un serio problema epidemiológico en muchos países; es una enfermedad zoonótica donde el ser humano puede infectarse por la ingestión de huevos larvados de *Toxocara canis*, que se encuentran en el suelo contaminado con heces de caninos. Su diagnóstico en el hombre es complicado, por lo que no es muy tomada en cuenta como diagnóstico diferencial en enfermedades humanas; no obstante, se han asociado algunas patologías inflamatorias crónicas como atopia, asma y artritis con la presencia de esta parasitosis. De allí la importancia de analizar la toxocariosis así como su relación con la enfermedad inflamatoria articular en los seres humanos; ya que además, existen dos tipos de artritis cuya gravedad se ha asociado con la presencia de *Toxocara canis*: la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, lo que podría atribuirse a que este parásito induce la secreción constante de una citoquina llamada interleuquina 33, que tiene efectos proinflamatorios mediante la activación de mastocitos, favoreciendo un proceso de lesión de la membrana sinovial que afecta progresivamente la articulación. Resultaría interesante incluir la toxocariosis entre las posibles causas que generan o incrementan la gravedad de la artritis, para orientar la aplicación de un plan terapéutico idóneo en esos pacientes que permita su recuperación exitosa.

**Palabras Clave:** *Toxocara canis*, artritis, enfermedad zoonótica, membrana sinovial, interleuquina, mastocitos.

### ABSTRACT

Toxocariosis is a serious epidemiological problem in many countries; it is a zoonotic disease, humans can become infected by ingestion of *Toxocara canis* infective eggs, which are found in contaminated soil with canine feces. Diagnosis in humans is complicated, so it is not really taken in consideration as a differential diagnosis in diseases human; however, the presence of this parasitosis has been associated with some chronic inflammatory diseases such as atopy, asthma and arthritis. Hence the importance of analyzing the toxocariosis and its relationship with joint inflammatory disease in humans; since besides, exist two types of arthritis whose severity has been associated with the presence of *Toxocara canis*: rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, which could be attributed to that this parasite induces constant secretion of a cytokine called interleukin-33, which has proinflammatory effects by activating mast cells, inducing a process of injury synovial membrane impacting joint progressively. It would be interesting to include toxocariosis, among the possible causes that generate or increase the severity of arthritis, in order to lead implementation of an appropriate treatment in these patients to allow their successful recovery.

**Key Words:** *Toxocara canis*, arthritis, zoonotic disease, synovial membrane, interleukin, mast cell.

## INTRODUCCIÓN

*Toxocara canis* (*T. canis*) es uno de los helmintos intestinales más frecuentemente encontrado en perros, zorros y otros cánidos silvestres, con gran potencial zoonótico para los seres humanos [1]. La prevalencia a nivel mundial de la toxocariosis en el caso de los caninos que son los hospedadores definitivos del parásito [2], oscila alrededor de 36,5% a 84,9% [3, 4, 5, 6]; con respecto al ser humano que se comporta como un hospedador paraténico, diversas investigaciones reportan una seroprevalencia que varía entre 24,17% a 90,12% [7, 8, 9, 10]. En esta especie es imposible realizar el diagnóstico coprológico como en los perros [11], siendo las técnicas de inmunodiagnóstico (ELISA, WB) y moleculares (PCR) las que más se aproximan en la determinación de la parasitosis [2]; debido a esta dificultad en el diagnóstico y a que la toxocariosis no es una enfermedad de denuncia obligatoria [12], la misma no es muy tomada en cuenta como diagnóstico diferencial en enfermedades humanas; a pesar de ello, existen diversas investigaciones y casos reportados en los que se ha estudiado la asociación de enfermedades inflamatorias crónicas como atopia, asma y artritis con la presencia de esta parasitosis [13, 14, 15, 16, 17, 18]. En el caso de la artritis; hay dos tipos cuya gravedad se ha relacionado con la presencia de *T. canis*: la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante [19, 20, 21], lo que podría atribuirse a que este parásito induce la secreción constante de una citoquina llamada interleuquina 33 (IL-33) [22], que tiene efectos proinflamatorios mediante la activación de fibroblastos y mastocitos, estimulando en ellos la secreción de IL-1, IL-6, IL-17 y TNF- $\alpha$ ; como estas enfermedades articulares son patologías que se caracterizan por una fuerte respuesta inflamatoria, la liberación de dicha citoquina por el parásito pudiera ser la causa de la exacerbación de las mismas [23]. Este es un tema que ha sido poco abordado, a pesar de que la artritis es una enfermedad limitante que afecta a más de 46 millones de americanos [24] y siendo la toxocariosis humana cada vez más frecuente debido a que la mayoría de las personas conviven con mascotas caninas [25]; por este motivo, se realiza la siguiente revisión con la finalidad de analizar la toxocariosis y su relación con la enfermedad inflamatoria articular en los seres humanos.

### **Toxocariosis: transmisión, aspectos clínicos y diagnóstico**

La toxocariosis representa un serio problema epidemiológico en muchos países; en los caninos, *T. canis* habita en la luz del intestino delgado [2], se transmite por vía oral, transplacentaria, transmamaria [26] y produce en estos animales síntomas

gastrointestinales, ascitis, retraso del crecimiento e incluso la muerte [12]. En el caso del ser humano, este se infecta por la ingestión de huevos larvados del parásito que se encuentran en el suelo contaminado con heces de caninos [27]; posteriormente la larva de *T. canis* eclosiona del huevo, persiste en su fase infectante L3 migrando vía circulación sistémica a través del tejido somático y ocasiona daño tisular en una gran diversidad de órganos; se ha sugerido que, la distribución de las larvas depende del grado de suministro sanguíneo a cada órgano [28], estas inducen una variedad de síndromes, tales como: larva migrans visceral (caracterizada por fiebre alta, hepatomegalia, asma, artralgia, mialgia, entre otros), larva migrans ocular (que causa coriorretinitis y ceguera), neurotoxocariosis (caracterizada por meningoencefalitis y síntomas relacionados) y toxocariosis encubierta (que ocasiona dolor de cabeza, dolor en los miembros y dolor abdominal, fiebre, linfadenitis, anorexia, entre otros); que afectan seriamente la salud del ser humano [26]. El diagnóstico en el hombre es muy difícil, ya que el parásito no se desarrolla hasta la etapa adulta; esto, aunado a la diversidad de condiciones clínicas relacionadas con los diferentes sitios donde puede alojarse la larva hace que el diagnóstico definitivo sólo se logre mediante biopsias, procedimiento muy invasivo y en ocasiones poco disponible; no obstante, se han creado e implementado técnicas de inmunodiagnóstico (ELISA, WB) y moleculares (PCR) que junto con el estudio epidemiológico del paciente, constituyen un gran apoyo en la determinación de la enfermedad; sin embargo, estas pruebas resultan costosas por lo que su uso es limitado [2].

### **Aspectos inmunopatogénicos de la infección por *Toxocara canis***

La infección por *T. canis* en el ser humano se caracteriza por ser de tipo crónica; como en la mayoría de las helmintiasis, esta infección genera una respuesta inmune predominantemente de tipo Th2 que induce la secreción de citoquinas como: IL-4, IL-5 e IL-13, principalmente. Estas citoquinas promueven la diferenciación de células B y el cambio de clase para la producción de IgG e IgE, con incremento de los niveles en circulación de estos anticuerpos así como los niveles de eosinófilos, basófilos y mastocitos, siendo la eosinofilia una característica marcada de la infección humana por *Toxocara* spp. Todo esto ocurre en presencia de antígenos provenientes de moléculas de superficie o productos de excreción-secreción (ES) de los parásitos; dicha interacción, resulta en el cambio de la respuesta inmune de tipo inflamatoria (Th1) a la de tipo antiinflamatoria (Th2), caracterizada además por la inducción de células T y B reguladoras y de

macrófagos de activación alternativa [29]; según estudios realizados en algunas helmintiasis, dicha vía inmunoreguladora podría tener un efecto protector como en el caso de las atopias [30] o también podría ocasionar exacerbación de la patología como en el asma [15] y en la artritis [17], caso particular de *T. canis*. Sin embargo, estas propiedades varían entre las diferentes especies de helmintos y según la carga parasitaria, si el hospedero es accidental o definitivo y si el tipo de infección es aguda o crónica [29]. Recientemente se han identificado las denominadas células linfoides innatas o nuocitos, que producen rápidamente citoquinas Th2 sin requerir la activación de las células dendríticas y probablemente sean las principales responsables de la producción de IL-5 en la toxocariosis; esto se relaciona porque hay estudios donde se ha observado que la eosinofilia en ratones infectados se presenta en dos picos: uno temprano (día 10) y otro tardío (día 21) y si además, esos animales son deficientes en células T CD4+ el pico tardío se encuentra ausente y no así el pico temprano, lo cual indica que este último se genera por la respuesta innata [1]. Se han realizado investigaciones adicionales que revelan nuevos conocimientos inmunopatológicos durante la infección temprana por *T. canis* en ratones; observándose que en la respuesta Th2 además de las citoquinas ya mencionadas, se incrementan los niveles de IL-33, IL-6 e IL-17; de ellas resalta el hecho de que la IL-33 se mantiene elevada en todos los animales incluso hasta el día 14 post infección, que fue el último día evaluado en ese trabajo [22]. El nivel incrementado de estas interleuquinas, pudiera explicar por qué *Toxocara* spp es capaz de exacerbar enfermedades inflamatorias, a diferencia de otros helmintos que proporcionan una mejoría en ellas [29]. Para el caso de la artritis donde predominan las respuestas de tipo Th1 y Th17 [31]; se conoce que, entre los mecanismos inducidos por la IL-33 en la inflamación articular está la activación de mastocitos [32] que prácticamente son los primeros sensores en responder e iniciar una potente respuesta proinflamatoria mediante la liberación de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y leucotrienos, que a su vez inducen vasodilatación, permeabilidad incrementada de la microvasculatura y reclutamiento de células inflamatorias al tejido articular lesionado [33]; así mismo, dicha citoquina estimula las células T CD4+ que conducen a la producción de IL-5 e IL-13, estas incrementan la activación de células B y la producción de inmunoglobulinas, lo cual empeora el proceso de inflamación por deposición de complejos antígeno-anticuerpo. Además en presencia de IL-33 ocurre el reclutamiento de neutrófilos a la articulación, bien sea por atracción directa o por estimulación de la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en macrófagos y sinoviocitos [32]. Con respecto a la respuesta Th17, su función se ha asociado a procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes, inducidos principalmente por

el efecto proinflamatorio de la IL-17; esta se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades como la artritis, ya que potencia la actividad de IL-1 y TNF- $\alpha$  y promueve la destrucción del cartílago articular [31].

### Artritis reumatoide y toxocariosis

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune caracterizada por erosión y daño de las articulaciones [34] y en la que se presenta una respuesta inflamatoria crónica con producción abundante de citoquinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-8, IL-15 y TNF- $\alpha$ ; además, existe abundante evidencia que confirma la participación esencial de la IL-33 en esta patología, se ha informado en diversos estudios que la interrupción de la vía de señalización IL-33/ST2 mediante la administración del receptor señuelo sST2, reduce la infiltración celular en las articulaciones, la hiperplasia sinovial y la erosión articular, porque se inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias como: IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  [35]. En un modelo experimental de artritis inducida por colágeno en ratones, se demostró la respuesta incrementada de IL-33 por activación de los mastocitos, células que expresaron alta densidad de receptores ST2 en su membrana; así mismo, varios autores observaron que ratones deficientes en mastocitos, fueron completamente resistentes a la inducción de la artritis [32]; en otras investigaciones se han encontrado niveles incrementados de IL-33 en el suero de individuos que presentan dicha patología [36]. Todo esto, aunado a la demostración de la presencia de IL-33 y ST2 en la sinovia de pacientes con artritis reumatoide ha despertado un gran interés en el rol que tiene este complejo en la patogénesis de la enfermedad [32]. Por otro lado, existen diversos estudios en Brasil y Francia que demuestran una asociación positiva entre la infección por *T. canis* y la presencia de artritis en seres humanos; en los casos descritos se presentan individuos (adultos y niños) con síntomas de inflamación en una o varias articulaciones del cuerpo (tobillos, rodillas, muñecas), así como eosinofilia y altos niveles de anticuerpos anti-*Toxocara canis* en sangre; en esos pacientes se pudo observar resolución incompleta de los síntomas al ser tratados solo con fármacos analgésicos y antiinflamatorios (paracetamol, indometacina, corticoides), pero al recibir dosis de antihelmínticos efectivos contra toxocariosis humana (tiabendazol, ivermectina, dietilcarbamazina), hubo resolución rápida de los síntomas sin recurrencia y remisión clínica y de laboratorio [16, 17, 19]. En el caso de la toxocariosis infantil, los autores del trabajo describen el caso como una imitación de la artritis idiopática juvenil y de la leucemia, por lo que recomiendan que la toxocariosis deba ser siempre considerada como diagnóstico diferencial en pacientes con artritis y eosinofilia [17]. En un estudio más amplio realizado en Turquía cuyo objetivo fue investigar la

seroprevalencia de *T. canis* en pacientes con artritis reumatoide; se observó 35,6% de seropositividad en ellos a diferencia del grupo control que no sufría la enfermedad y que presentó solo 8,3% de seroprevalencia para dicho parásito [37]. A pesar de la evidente relación que se ha observado en estos casos entre la toxocariosis y la artritis, no existen investigaciones completas que comprueben de manera indiscutible el hecho, así como las causas que lo justifiquen; sin embargo, es posible que esa asociación esté relacionada con la inducción temprana de la secreción de IL-33, IL-6 e IL-17 en esta parasitosis. Se requieren más estudios al respecto que permitan aclarar cuál de las respuestas inmunes (Th1 o Th2) domina y en qué momento o si por el contrario ambas respuestas coexisten durante la enfermedad [22].

### Espondilitis anquilosante y toxocariosis

La espondilitis anquilosante es una enfermedad caracterizada por inflamación, erosión ósea y formación de sindesmofito; se han realizado diversos estudios acerca del mecanismo de desarrollo de esta patología pero pocos que la relacionen con los niveles de IL-33 en suero. Sin embargo, en éstos se ha observado que en pacientes con dicha patología, los niveles de IL-33 son más elevados que incluso en los pacientes con la enfermedad inactiva; además, los niveles de esa citoquina se correlacionan positivamente con los niveles de IL-13, IL-4, IL-17 y TNF- $\alpha$  en suero. Así mismo, se ha observado que la IL-33 induce la migración de neutrófilos en pacientes con espondilitis anquilosante, explicando su posible asociación [35]. Con respecto a la relación de esta patología y la toxocariosis en seres humanos, se han llevado a cabo algunos estudios en México que la demuestran; en uno de ellos se determinó la presencia de parásitos en pacientes con enfermedades reumáticas, encontrándose que la frecuencia de anticuerpos para *T. canis* en pacientes con espondilitis anquilosante fue más elevada que en personas sanas, mientras que no se observaron diferencias en el caso de los demás parásitos evaluados: *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides* y *Trichinella spiralis* [20]. En otro estudio donde se investigó la relación entre anticuerpos para *T. canis* y discapacidad de la espondilitis anquilosante humana, se detectó seropositividad para el parásito en 25% de los pacientes con la patología, existiendo una correlación estadísticamente significativa; además, se corroboró la no existencia de reactividad cruzada con *Ascaris lumbricoides*, ya que solo un paciente con la enfermedad fue positivo para este parásito [21]. En una investigación cuyo objetivo fue determinar la presencia de anticuerpos contra *T. canis* en pacientes con espondilitis anquilosante y uveítis anterior no granulomatosa; se detectó una seroprevalencia elevada (38%) de anticuerpos para este parásito en los

pacientes con espondilitis y uveítis asociadas, lo que sugiere una toxocariosis asintomática crónica en dichos pacientes, que a su vez podría estar asociada con la patogénesis de la enfermedad reumatoide [18]. De forma similar al caso de la artritis reumatoide, se hacen necesarios estudios más complejos y a gran escala que puedan confirmar todas estas observaciones; además, teniendo en cuenta que es muy posible que la relación espondilitis anquilosante-toxocariosis esté basada principalmente en la producción de IL-33, sería de gran interés llevar a cabo más trabajos relacionados con el tema que así lo confirmen.

### Toxocariosis, mastocitos e interleuquina 33 en artritis

En la toxocariosis humana, la migración de las larvas del parásito por diferentes tejidos del organismo, ocasiona pequeños túneles de lesiones traumáticas, inflamatorias y necróticas [26]; generalmente las células necróticas liberan su contenido intracelular que es referido como alarmas o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), los cuales son reconocidos por el sistema inmune desencadenando una respuesta inflamatoria. Recientemente se ha descrito que las células necróticas activan específicamente mastocitos a través de la liberación de la alarma IL-33 [38]; esta citoquina, como un miembro de la familia de la IL-1 está involucrada en la inflamación; al unirse a su receptor ST2 y a la proteína accesoria de IL-1R, activa la señalización mediante el reclutamiento de IRAK, IRAK4, MyD88 y TRAF6, lo que conduce a la activación del NF- $\kappa$ B y de las MAP quinasas [34]. El receptor ST2 es expresado por varias células inmunes, incluso células de tipo Th2, mastocitos, basófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y B [39], así como neutrófilos [40]; mientras que, la IL-33 es ampliamente expresada en varios tejidos pero se restringe a células musculares lisas, epiteliales, fibroblastos, células dendríticas y macrófagos. Existe evidencia reciente que demuestra su contribución en la patogénesis de la artritis reumatoide [41]; esto se explica debido a que una vez liberada, la IL-33 se une a su receptor ST2 en los mastocitos, activa estas células e induce la artritis a través de los siguientes mecanismos: 1) estimulación directa de los mastocitos, que secretan citoquinas inflamatorias como: IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  y además se degranulan y liberan mediadores lipídicos que favorecen la artritis, 2) estimulación de las células Th17 secretoras de IL-17 que contribuyen al proceso inflamatorio, y 3) estimulación de las células T CD4+ que secretan IL-5 e IL-13, e incrementan la activación de células B y la producción de IgG e IgE; los anticuerpos igualmente exacerban la inflamación articular porque pueden inducir la degranulación de los mastocitos y la formación de complejos inmunes [38, 42]. Esta producción anormal de anticuerpos, citoquinas y mediadores inflamatorios conduce a la

proliferación de células inmunes y neovascularización dentro de la articulación afectada así como a la hiperplasia de las células que forman la membrana sinovial; lo que induce a un proceso de destrucción articular y periarticular progresivo, que finaliza con la pérdida de cartílago y hueso [32].

### CONCLUSIONES

La infección por *T. canis* se produce con mucha frecuencia en especies diferentes a sus hospedadores definitivos (caninos), como es el caso de los seres humanos. Una vez que ocurre el daño en las células, principalmente en fibroblastos y queratinocitos debido a la migración de la larva del parásito en los tejidos; se liberan señales de peligro endógenas entre las que destaca la citoquina IL-33, que actúa como alarma siendo reconocida inmediatamente por los receptores ST2 de la membrana de los mastocitos, desencadenándose el proceso inflamatorio. Esto, permite concluir que la toxocariosis mediante la liberación de la IL-33, puede ocasionar una exacerbación de la respuesta inflamatoria en patologías como la artritis y favorecer un proceso de lesión de la membrana sinovial que conduce a la afectación progresiva de la articulación; por lo cual resultaría interesante incluirla en las posibles causas que generan o incrementan la gravedad de ese tipo de enfermedades inflamatorias crónicas, con la finalidad de orientar la aplicación de un plan terapéutico idóneo en esos pacientes que permita una recuperación exitosa de los mismos. Se recomienda realizar una mayor cantidad de investigaciones que generen conocimientos más específicos que confirmen la asociación que existe entre artritis y toxocariosis.

### BIBLIOGRAFÍA

- [1] Maizels R. *Toxocara canis*: Molecular basis of immune recognition and evasion. *Vet Parasitol* 2013; 193:365-374.
- [2] Chia-Kwung F, Chien-Wei L, Yu-Chieh Ch. Factors affecting disease manifestation of toxocarosis in humans: Genetics and environment. *Vet Parasitol* 2013; 193:342-352.
- [3] Llanos M, Condori M, Ibañez T, Loza M. Parasitosis entérica en caninos (*Canis familiaris*) en el área urbana de Coroico, Nor Yungas Departamento de La Paz, Bolivia. *J Selva Andina. Res Soc* 2010; 1(1):37-49.
- [4] Cazorla D, Morales P. Parásitos intestinales de importancia zoonótica en caninos domiciliarios de una población rural del estado Falcón, Venezuela. *Bol Malariol San Amb Enero-Julio* 2013; LIII (1):19-28.
- [5] Huerto E, Fonseca A, Dámaso B. Prevalencia de enteroparásitos zoonóticos en perros (*Canis familiaris*)

y el nivel de cultura ambiental orientado a mascotas en Huánuco. *Ágora Rev Cient* 2015; 2(2):233-239.

[6] García L, López M, Laffont H, Bojanich M, Martín U. Seroprevalencia de *Toxocara canis* en perros de las ciudades de Corrientes y Esperanza (Argentina). *Rev vet* 2014; 25(2):131-134.

[7] Suárez O, Atencio A, Carruyo M, Fernández P, Villalobos R, Rivero Z et al. Parasitosis intestinales y tisulares y su relación con la eosinofilia en una comunidad indígena Yukpa de la Sierra de Perijá. *Estado Zulia. Ksmera* 2013; 41(1):27-41.

[8] Gallardo J, Camacho S. Infección por *Toxocara canis* y factores de riesgo en niños de la comunidad Agua Azul, estado Yaracuy. *Salud Arte Cuidad* 2012; 5(1):21-27.

[9] Espinoza Y, Vildózola H, Jiménez S, Roldán W, Huapaya P, Villar C et al. Prevalencia estimada de toxocariosis humana en la Región Lima. *An Facmed* 2016; 77(1):21-24.

[10] Henríquez A. Seroprevalencia de toxocariosis en habitantes de San Juan, municipio Sucre, estado Sucre. Tesis de grado. Universidad de Oriente Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias Departamento de Bioanálisis. 2013. Disponible en: URL:[http://ri.bib.udo.edu.ve/bitstream/123456789/3588/1/TESIS\\_AH.pdf](http://ri.bib.udo.edu.ve/bitstream/123456789/3588/1/TESIS_AH.pdf) 4/7/16

[11] García G, De Lima P, Mendonca M, Nunes A, McBride A, Scaini C et al. Human toxocariosis: current advances in diagnostics, treatment and interventions. *Trends Parasitol* 2014; 30(9):456-464.

[12] Macpherson C. The epidemiology and public health importance of toxocariosis: A zoonosis of global importance. *Int J Parasitol* 2013; 43:999-1008.

[13] Silva M, Amor A, Santos L, Galvão A, Oviedo A, Silva E et al. Risk factors for *Toxocara* spp. seroprevalence and its association with atopy and asthma phenotypes in school-age children in a small town and semi-rural areas of Northeast Brazil. *ACTROP* 2016; 3916:1-7.

[14] Kanobana K, Vereecken K, Junco R, Sariego I, Rojas L, Bonet M et al. *Toxocara* seropositivity, atopy and asthma: a study in Cuban schoolchildren. *Trop Med Int Health* 2013; 18(4):403-406.

[15] Lingling L, Wei G, Xiao Y, Dandan W, Hui B, Sini Z et al. Asthma and toxocariosis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2014; 113(2):187-192.

[16] Bellanger A, Bamoulid J, Millon L, Chalopin J, Humbert P. Rheumatoid purpura associated with toxocariosis. *Can Fam Physician* 2011; 57:1413-1414.

[17] Viola G, Giacomini M, Franca C, Sallum A, Jacob C, Silva C. Poliartrite crónica como manifestação isolada da toxocaríase. *Rev Bras Reumatol* 2014; 133:1-3.

[18] Jiménez F, García J, Ríos R, Zonana A, Tapia R, Villanueva N. Isolation of IgG antibodies to *Toxocara* in ankylosing spondylitis patients with acute anterior uveitis. *Korean J Ophthalmol* 2014; 28(3):207-212.

- [19] Rayes A, Lambertucci J. Human toxocariasis as a posible cause of eosinophilic arthritis. *Rheumatol* 2001; 40:109-110.
- [20] Jimenez F, Camargo A, Gargia J, Zonana A, Alcantara I, Carrillo L et al. A study on parasites in Mexican rheumatic disease patients. *J Egypt Soc Parasitol* 2012; 42(2):271-280.
- [21] Jiménez F, Méndez P, Tapia R, De la Rosa J. Relationship between antibodies to *Toxocara* and the disability of the human ankylosing spondylitis. *Am J Infect Dis* 2015; 11(1):1-6.
- [22] Resende N, Gazzinelli P, Barbosa F, Oliveira L, Nogueira D, Gazzinelli A et al. New insights into the immunopathology of early *Toxocara canis* infection in mice. *Parasit Vectors* 2015; 8:1-11.
- [23] Palmer G y Gabay C. Interleukin-33 biology with potential insights into human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:321-329.
- [24] National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Arthritis and Rheumatic Diseases. Octubre, 2014. Disponible en: URL: [http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Arthritis/arthritis\\_rheumatic.pdf5/7/16](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Arthritis/arthritis_rheumatic.pdf5/7/16)
- [25] Cazorla D, Morales P, Acosta M. Contaminación de suelos con huevos de *Toxocara* spp. (Nematoda, Ascaridida) en parques públicos de la ciudad de Coro, estado Falcón, Venezuela. *Rev Cient, FCV-LUZ* 2007; 17(2):117-122.
- [26] Acha P, Szyfres B. Larva migrans visceral y toxocariasis. En: Organización Panamericana de la Salud, editores. *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. 3 ed. Vol. 3. Washington, D.C; 2003. p. 305-311.
- [27] Gallardo J, Forlano M. Diagnóstico de huevos de *Toxocara* spp. del suelo en parques y plazas públicas de la ciudad de Barquisimeto, estado Lara, Venezuela. *Gaceta Cs Vet* 2015; 20(1):4-9.
- [28] Strube C, Heuer L, Janecek E. *Toxocara* spp infections in paratenic hosts. *Vet Parasitol* 2013; 193:375-389.
- [29] Aranzamendi C, Sofronic L, Pinelli E. Helminths: Immunoregulation and inflammatory diseases. Which side Are *Trichinella* spp and *Toxocara* spp. on?. *J Parasitol Res* 2013; Article ID 329438:1-11.
- [30] Ribeiro L, Valente R, Cavalcante V, Figueiredo C, Fiaccone R, Santos J et al. *Toxocara* seropositivity, atopy and wheezing in children living in poor neighbourhoods in urban latinamerican. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(11):1-9.
- [31] Serrano H. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5(S1):1-5.
- [32] Bicalho R, Macedoa V, Kakehasib A, Melo M. IL33 in rheumatoid arthritis: potential contribution to pathogenesis. *Rev Bras Reumatol* 2016; 288:1-7.
- [33] Enoksson M, Lyberg K, Moller C, Fallon P, Nilsson G, Lunderius C. Mast cells as sensors of cell injury through IL-33 recognition. *J Immunol* 2011; 186:2523-2528.
- [34] Sumei Tang, Heqing Huang, Fanlei Hu, Wei Zhou, Jianping Guo, Huirong Jiang et al. Increased IL-33 in synovial fluid and paired serum is associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2013; Article ID 985301:1-6.
- [35] Lihua D, JieCh, Feili G, Guixiu Sh. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; Article ID 924363:1-5.
- [36] Talabot D, McKeec T, Gindrec P, Basa S, Baetend D, Gabaya C et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(1):32-37.
- [37] Kaplan M, Kamanli A, Kalkan A, Kuk S, Gülkesen A, Ardiçoğlu O et al. Toxocariasis seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2005; 29(4):251-254.
- [38] Lunderius C, Enoksson M, Nilsson G. Mast cells respond to cell injury through the recognition of IL-33. *Front Immunol* 2012; 3(82):1-9.
- [39] Pei Ch, Barbour M, Fairlie K, Allan D, Mu R, Jiang H. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunol* 2013; 141:9-17.
- [40] Verri W, Souto F, Vieira S, Almeida S, Fukada S, Xu D et al. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1697-1703.
- [41] Abdel-Wahab S, Tharwat I, Atta D, El-Sammak A, Atef R. Serum level of interleukin-33 in rheumatoid arthritis patients and its association with bone erosion and interstitial lung disease. *The Egyptian Rheumatol* 2016; 38:99-104.
- [42] Xu D, Jiang H, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser A et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *PNAS* 2008; 105(31):10913-10918.