

Avances en el estudio sobre la estrogiloidosis

Ana L. Ruano
Teresa Martín
Javier Pardo
Julio López-Abán
Antonio Muro

Laboratorio
de Inmunología
Parasitaria
y Molecular
Centro
de Investigación
Salmantino
de Enfermedades
Tropicales (CISSET)
Facultad de Farmacia
Universidad
de Salamanca

Correspondencia:
Antonio Muro Alvarez
Parasitología
Facultad de Farmacia
Universidad de Salamanca
Avda. Campo Charro s/n
37007 Salamanca
E-mail: ama@usal.es

Resumen

La estrogiloidosis es una infección parasitaria de amplia distribución mundial, sobre todo en zonas tropicales y sub-tropicales. *Strongyloides* tiene varias especies de las cuales *Strongyloides stercoralis* y *Strongyloides fülleborni* son las únicas que tienen importancia en el hombre. *S. stercoralis* es un helminto de predominio intestinal, aunque puede diseminarse y producir elevada mortalidad en individuos inmunosuprimidos. Estas características son observadas comúnmente en pacientes tratados con corticoides, portadores de neoplasias, transplantados o infectados con el virus HTLV-1. El diagnóstico puede ser difícil, ya que el examen de heces no siempre demuestra la presencia del parásito, el inmunodiagnóstico presenta alta sensibilidad pero baja especificidad y las técnicas moleculares están en estudio. El tratamiento se realiza con gran éxito utilizando ivermectina. La asociación de la parasitosis como infección oportunista en SIDA esta todavía en discusión, así como la caracterización e importancia de moléculas potencialmente protectoras y utilizadas en un futuro como vacunas.

Palabras clave: Estrogiloidosis. *Strongyloides stercoralis*. Revisión.

Summary

Strongyloidosis is a world-wide distributed parasitic infection, mainly present in tropical and subtropical zones. *Strongyloides* includes several species, of which *Strongyloides stercoralis* and *Strongyloides fülleborni* affect man. *S. stercoralis* mainly localizes in the intestine of its host, although it can give rise to a dispersed infection. Strongyloidosis is responsible of high mortality rates in immunosuppressed patients, e.g. patients treated with corticoids, carriers of neoplasias, transplanted or infected with HTLV-1 viruses. Diagnosis of strongyloidosis can be approached by fecal examination or by immunodiagnosis. Nevertheless, these methods lack sensitivity and specificity, respectively. Thus, other molecular technique are under study to improve strongyloidosis diagnosis. Regarding treatment, ivermectin is fully effective. The opportunistic behaviour of this parasitic infection in AIDS patients as well as the characterization and use of potentially protective molecules are still under study.

Key words: Strongyloidosis. *Strongyloides stercoralis*. Review.

Introducción

Las infecciones parasitarias han acompañado la historia de la humanidad, actualmente se conoce mas de 300 especies de helmintos y 70 especies de protozoarios que pueden parasitar al hombre. Los helmintos en particular tienen una prevalencia elevada en la población mundial, especialmente en áreas tropicales y subtropicales¹.

Strongyloides stercoralis fue identificado por primera vez en julio de 1876 en el hospital naval de Toulon por el médico francés Louis Normand al examinar las heces de soldados que habían regresado del servicio militar en la Cochín China².

Características biológicas

S. stercoralis, forma parte del phylum *Nematoda*, Clase *Phasmida*, Orden *Rhabditata*, familia *Strongyloididae*, género *Strongyloides*. Existen 52 especies, la mayoría no patógenas para el hombre. Las dos principales especies que parasitan a las personas son *Strongyloides stercoralis* y *Strongyloides fülleborni* que a su vez presenta dos subespecies *S. fülleborni* y *Strongyloides fülleborni-like*. Se han comunicado además infecciones aisladas en humanos por *S. canis*, *S. cebus*, *S. myopotami*, *S. planiceps* y *S. simiae*. Las principales características morfológicas y estructurales de *S. stercoralis* se describen basándose en los trabajos de Grove³ debiéndose en la práctica diaria diferenciar en sus distintas fases evolutivas de parásitos como las uncinarias: (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) los cuales presentan estructuras muy

similares⁴. Las hembras parásitas habitualmente no se encuentran en heces, solamente se pueden visualizar en infecciones graves. Son transparentes y se sitúan en túneles de la submucosa duodenal y de la primera porción del yeyuno. Son partenogenéticas, no necesitando al macho para generar huevos. En los adultos de vida libre se pueden identificar machos y hembras. Las hembras, siempre de mayor tamaño que los machos, presentan hileras de huevos dentro del útero. Los machos tienen el extremo posterior curvo con dos espículas. Los huevos son expulsados diariamente por la hembra adulta partenogenética, evolucionando rápidamente a larvas rabbitiformes, se les puede observar en la materia fecal de individuos con diarrea intensa o después de la utilización de laxantes. Son elípticos, de pared fina y transparente, miden 50 μm de largo por 30 μm de diámetro y son muy parecidos a los huevos de los ancilostómidos.

La larva rabbitiforme es móvil, incapaz de invadir a través de la mucosa o de la piel intacta. Anatómicamente tiene un extremo anterior romo, cavidad bucal corta y esófago que desemboca en el ano en el extremo posterior, se puede observar un primordio genital nítido lo que le diferencia de la larva de ancilostómidos^{5,6}. La larva filariforme (L3) es muy móvil y tiene capacidad invasiva. En el extremo anterior dispone de una estructura en forma de estilete. El esófago es largo y se prolonga hasta la parte media del cuerpo, terminando su extremo posterior en forma de muesca, hecho diferencial con las larvas infectivas de ancilostómidos finalizando en forma de gancho⁴⁻⁶. En la Figura 1 se visualizan diferentes fases de *Strongyloides venezuelensis*, ciclo biológico que mantenemos en nuestro laboratorio

El ciclo biológico (Figura 2) se inicia con la penetración a través de la piel intacta de las larvas filariformes en estado infectivo (L3). Posteriormente pasan por el tejido celular subcutáneo, ingresando en un capilar venoso y migrando por el torrente circulatorio hacia el corazón derecho y pulmones, atravesando sus capilares y alvéolos. Durante este proceso sufren una muda a larvas L4. Ascenden por el árbol bronquial superior, ayudadas por el mecanismo de expulsión de los cilios, hasta llegar a la traquea, laringe y faringe, donde son deglutidas, permitiendo su llegada al intestino delgado. Allí alcanzan su madurez, encontrándose parásitos adultos en los túneles que forma en la submucosa del duodeno, yeyuno e ileon. Los huevos son liberados, transformándose rápidamente en larvas rabbitiformes que son eliminadas con las heces. Ocasionalmente las larvas rabbitiformes pueden transformarse dentro del propio intestino a L3 filariformes posibilitando de esta manera la

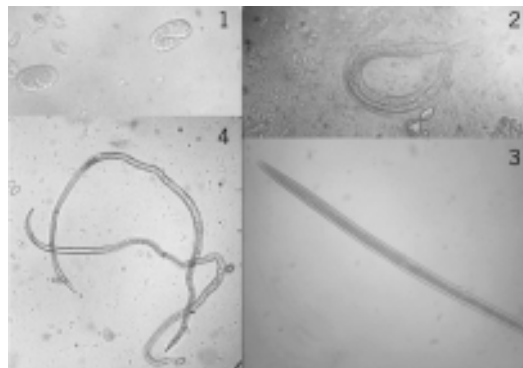


Figura 1.
Fases biológicas del ciclo vital de *Strongyloides venezuelensis*:
1. Huevos embrionados
2. Larva L1 (rabbitiforme)
3. Larva L3 (filariforme)
4. Parásito adulto (hembra partenogenética)

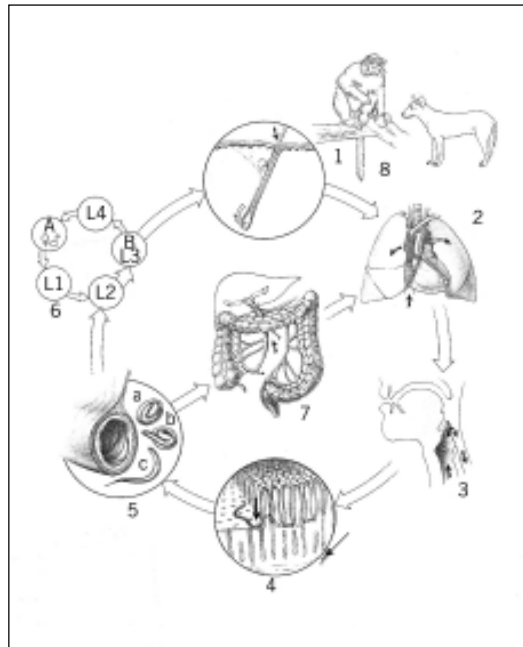
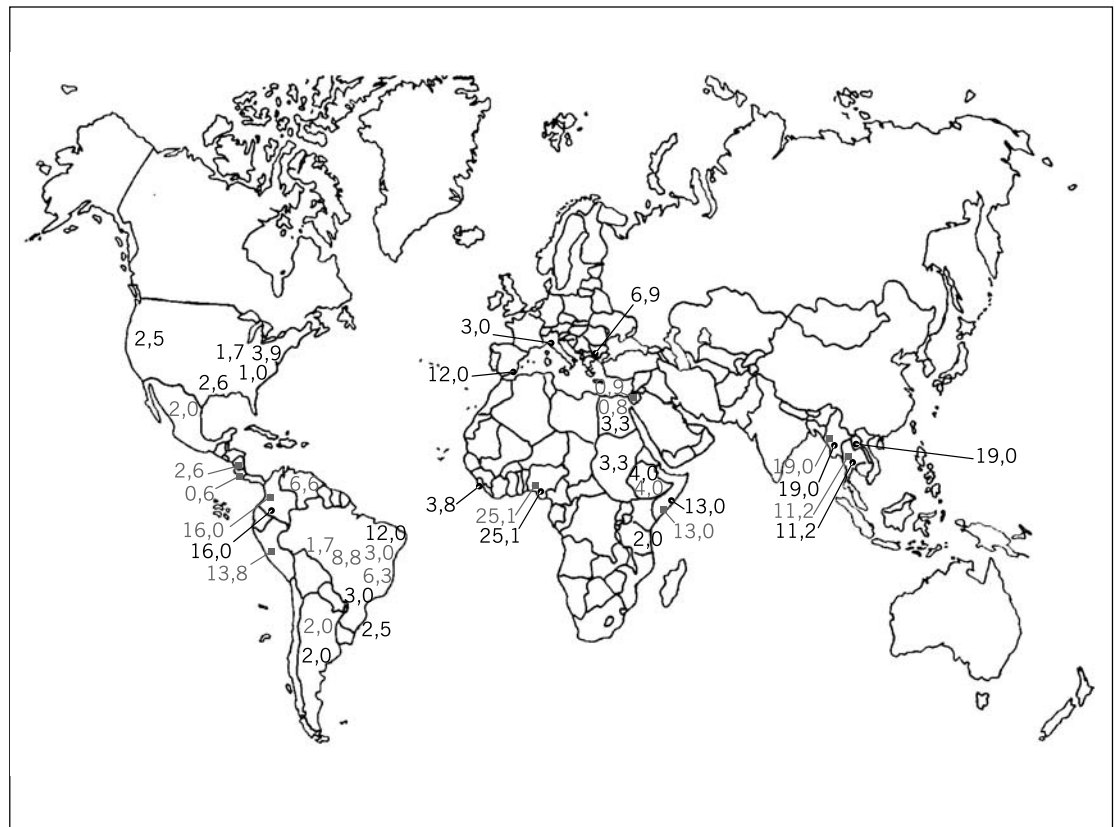


Figura 2.
Ciclo biológico de *Strongyloides stercoralis*:
1. Entrada de larva L3 por piel intacta
2. Llegada de larva L3 a los pulmones
3. Paso de larva L3 hacia el árbol bronquial y al aparato digestivo;
4. Parásito adulto en las vellosidades intestinales
5. Producción de huevos a) huevo b) huevo larvado c) larva rabbitiforme
6. Ciclo heterogónico en el medio ambiente A) diferenciación sexual B) larva L3 infectiva
7. Auto infección por penetración de larva L3 en mucosa colónica o perianal
8. Otros hospedadores además del hombre

autoinfección, al introducirse en la mucosa colónica o en la piel perianal. De forma habitual esta transformación a larvas filariformes ocurre en el medio externo, durante un máximo de 2 semanas^{1,2}, estando preparadas para penetrar en un nuevo hospedador (ciclo homogónico o directo). Por otro lado, las larvas rabbitiformes pueden mudar en el medio externo hasta adultos de vida libre. Éstos, son nematodos del suelo que se alimentan de materia orgánica. Las hembras son fecundadas y producen huevos que se desarrollan hasta larvas L3 infectivas, las cuales iniciarán un nuevo ciclo cuando penetren en un nuevo hospedador (ciclo heterogónico o indirecto)³.

Debido a que los huevos eclosionan rápidamente, liberando larvas rabbitiformes, en la parasitosis por

Figura 3.
Prevalencias
de *S. stercoralis*
en población general (■)
y en inmunodeprimidos
(●)



S. stercoralis generalmente no se observan huevos en las heces, a no ser que se presenten cuadros diarreicos importantes. Al contrario, en otras especies de estrogiloides como *S. ratti* o *S. venezuelensis* (modelos experimentales de infección) siempre se encuentran huevos en material fecal, pudiendo diferenciarse huevos no embrionados y huevos donde se puede observar la larva móvil (huevos larvados)^{6,7}.

Situación epidemiológica

Se estima que entre ochenta y cien millones de personas que habitan zonas templadas del planeta se encuentran infectadas por *S. stercoralis*⁸. En la Figura 3 se muestra la situación epidemiológica mundial, tanto en población general como en personas inmunodeprimidas. *Stuerchler*⁹ realizó una clasificación epidemiológica definiendo tres tipos de regiones en función de la prevalencia de estrogiloidosis; regiones en donde la infección ocurre de forma esporádica, con una prevalencia global menor del 1%,

regiones endémicas con prevalencia entre 1-5% y regiones hiperendémicas con prevalencia superior al 5%. Todas las áreas agrupadas como hiperendémicas están situadas en los trópicos. En estos países la infección se da sobre todo en niños.

En Europa la estrogiloidosis sigue siendo endémica en algunos países como Rumania (prevalencia 6,9%)¹⁰ o en el norte de Italia (prevalencia 3%)¹¹. Si bien en la mayoría de los países, la estrogiloidosis es una enfermedad esporádica y la mayor parte de los casos son importados. Un ejemplo de esto es Francia en el que sobre una serie de 1900 casos reportados en 1985, sólo el 1% eran casos autóctonos^{12, 13}.

En España al igual que en el resto de Europa la mayoría de los casos son esporádicos y con frecuencia importados. Sin embargo en la comunidad de Murcia y en la de Valencia todavía la estrogiloidosis sigue presentando un carácter endémico- hiperendémico con una prevalencia en esta última próxima al 12%^{14,15}. Los factores asociados con la estrogiloidosis autóctona en esta zona fueron la edad avanzada, las labores agrícolas y el hábito de mantenerse descalzo durante el trabajo.

Interacción parásito-hospedador

La interacción entre el *S. stercoralis* y el hospedador puede ocurrir a tres niveles: cutáneo, pulmonar e intestinal. En la piel, la entrada de las larvas L3 filariformes se acompaña de la secreción de una metaloproteasa con actividad elastasa (proteína de 40 kDa), que degrada la matriz dérmica extracelular favoreciendo la penetración en la piel². Posteriormente, la larva migra hasta llegar a vasos linfáticos y sanguíneos, alcanzando una velocidad de hasta 10 cm/h¹⁶. En el pulmón no se conoce profundamente la interacción parásito-hospedador. Creemos, que al igual que ocurre con otras nematodosis que atraviesan el pulmón, mecanismos inmunológicos en los que intervienen macrófagos alveolares y sus mediadores inflamatorios, deben tener un papel decisivo en la defensa frente a *S. stercoralis*^{2,17,18}. Algunos autores han apuntado que las larvas de *Strongyloides* pueden no tener la ruta pulmonar clásica como única vía de migración del parásito en su recorrido hacia el intestino¹⁹, constituyendo un posible mecanismo de evasión parasitaria al acortar su exposición a mecanismos de defensa tisular. En el intestino, es conocido el papel de las células cebadas en la defensa contra *Strongyloides*. Estudios en modelos experimentales sugieren la necesidad de poseer la subunidad γ en los receptores de alta afinidad Fc α RI. Animales experimentales carentes de esta subunidad, presentan una mayor intensidad de la infección²⁰. Un hecho clave en los mecanismos patogénicos que se producen a este nivel se debe a los procesos de invasión parasitaria. Se han descrito mecanismos que impiden la adhesión a las células epiteliales y la posterior invasión de las hembras a la mucosa intestinal. Entre ellos figuran, la disminución de proteínas facilitadoras de la adhesión al epitelio secretadas por el parásito²¹ y la secreción de sustancias por mastocitos (heparina, condroitin sulfato A y E) que son neutralizantes de moléculas secretadas por el parásito (proteína de 42 kDa que se une a heparina)²².

Hay que reseñar que la respuesta inmune efectora Th₂ debe jugar un papel decisivo en los mecanismos de defensa parasitaria. Varios hechos experimentales y clínicos apoyan esta hipótesis. En primer lugar el carácter protector de la IgG humana frente a *S. stercoralis*²³, ratificado por la experiencia clínica en pacientes adultos infectados con hipogammaglobulinemia que persiste la infección a pesar de los múltiples tratamientos realizados. En segundo lugar, se ha visto como ratones con sobre-expresión de IL-5 presentan intensa eosinofilia que consigue matar rápidamente a larvas de *Strongyloides*²⁴. En este sentido, se ha demostrado que pacientes co-infecta-

dos con el HTLV-1 presentan respuestas predominantemente Th₁, reduciendo la respuesta efectora Th₂, con disminución de IL-5 y IgE específicas frente a *Strongyloides*. Esta disminución de la respuesta Th₂ favorece el desarrollo de hiperinfección con consecuencias fatales para los pacientes^{25,26}.

También se cree que el sistema del complemento puede actuar como defensa primaria contra la migración del parásito, facilitando la adhesión a la superficie larvaria²⁷.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes infectados por *Strongyloides stercoralis* permanecen asintomáticos durante años. La única manifestación de la enfermedad en estos pacientes puede ser la presencia de eosinofilia, hecho que ocurre hasta en el 82% de los casos²⁸.

Cuando presentan manifestaciones clínicas, estas pueden ser cutáneas, respiratorias y/o intestinales (Figura 4). De las manifestaciones cutáneas, la más característica es la *larva currens*, patognomónica de esta parasitosis. Los pacientes presentan una lesión cutánea serpinginosa de varios centímetros de tamaño, localizada en nalgas o cintura y que a diferencia del síndrome de larva cutánea migrans, se mueve varios centímetros por hora y suele desaparecer en 1 o 2 días²⁹. Más frecuente sin embargo es la aparición de un exantema urticariforme inespecífico. Ocasionalmente se ha descrito un exantema generalizado similar al aparecido en las toxicodermias³⁰.

Las manifestaciones respiratorias suelen aparecer los primeros días post-infección como consecuencia de la migración larvaria, apareciendo infiltrados pulmonares con eosinofilia intensa. Algunos autores han promulgado que *S. stercoralis* pudiera ser un

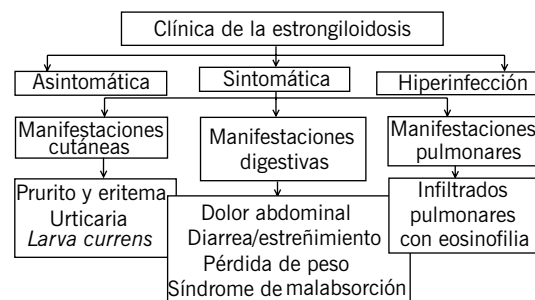


Figura 4.
Manifestaciones clínicas de la estrogiloidosis humana

agente causal de enfermedad bronquial (EPOC y asma). Dos hechos han contribuido a esta hipótesis, la respuesta inflamatoria bronquial provocada por migración larvaria (con infiltrado de eosinófilos y IgE)³¹ y la disminución de reactivaciones bronquiales en pacientes infectados tras tratamiento antiparasitario³². Sin embargo, ninguno de los estudios realizados refieren que pacientes infectados y tratados mejoren la función respiratoria³³.

Las manifestaciones intestinales de la estrogiloidosis son inespecíficas y los pacientes pueden o no presentar dolor abdominal leve, diarrea intermitente o menos frecuentemente estreñimiento asociado a mal estado general con debilidad y pérdida de peso. La capacidad que posee *Strongyloides stercoralis* para realizar su ciclo homogónico dentro del hospedador, se denomina auto-infección y es la principal característica que separa a este parásito de otros helmintos. Esta característica es responsable de la persistencia de la infección en pacientes inmunocompetentes por largos periodos de tiempo³⁴.

Finalmente en situaciones de inmunosupresión, larvas rhabditiformes de *S. stercoralis* mudan rápidamente a larvas filariformes, con diseminación masiva de estas, constituyendo el síndrome de hiperinfección³⁵. La clínica de estos pacientes se caracteriza por dolor abdominal generalizado asociado con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con distress respiratorio y posible evolución a meningitis y posterior shock séptico³⁶. Los factores predisponentes en el desarrollo de este síndrome son el tratamiento inmunosupresor fundamentalmente con esteroides³⁷ y la co-infección con el HTLV-1²⁵. Otros factores como la malnutrición calórico proteica, infección por VIH³⁸ o la inmunosupresión en pacientes transplantados también han sido considerados^{39,40}.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación de la estrogiloidosis se establece al detectar larvas de *Strongyloides stercoralis* en heces y/o fluido duodenal. En pacientes con hiperinfección también se aísla frecuentemente en lavado bronco-alveolar y líquido pleural. Sin embargo, dada las similitudes morfológicas entre las larvas de estrogiloides y las de ancilostómidos, es preciso siempre realizar métodos de tinción (Iugol, Ziehl Nielsen u otros) según las características ya detalladas. Además hay que tener en cuenta que mientras que los ancilostómidos excretan huevos por las heces, *S. stercoralis* habitualmente produce larvas rhabditiformes. No obstante, cuando existe duda

en la diferenciación, se suele realizar cultivo mineral (con carbón vegetal o vermiculita durante 24 horas) con el propósito de analizar morfológicamente las larvas obtenidas y diferenciar los estrogiloides de los ancilostómidos. Es de resaltar que el simple y único examen de heces puede resultar negativo hasta en el 70% de los casos^{6,41}.

La obtención de muestras de fluido duodenal mediante aspirado o biopsia presenta una alta sensibilidad, aunque tiene como principal desventaja su carácter cruento y por tanto de escasa utilidad en el cribaje diagnóstico. La extracción de contenido duodenal mediante Entero-test es un método relativamente sencillo y su utilidad en el diagnóstico de la estrogiloidosis ha quedado demostrada⁴².

El análisis de muestras de heces presenta la ventaja inicial de la facilidad en la obtención de la muestra. Sin embargo, la inspección directa de una sola muestra tiene una sensibilidad inferior al 30%, aumentando al 50% con exámenes repetidos. Los métodos de concentración de larvas permiten mejorar el rendimiento diagnóstico. Los más empleados son los métodos de concentración en formalina-éter y los de migración larvaria. Estos últimos están basados en la capacidad migratoria de las larvas rhabditiformes cuando las heces frescas son introducidas en un medio líquido (técnica de Baermann, Harada-Mori)⁴³⁻⁴⁴ o sólido (agar enriquecido). En trabajos comparativos se demostró que la técnica de concentración en placa de agar era la que presentaba el mejor rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad superior al 95%⁴⁵.

Otros métodos de diagnóstico directo como la detección de coproantígenos mediante ELISA de captura han demostrado su utilidad en la infección experimental por *Strongyloides ratti*⁴⁶. En la actualidad no hay estudios sobre el diagnóstico molecular por PCR en la estrogiloidosis.

Aunque se han desarrollado test cutáneos⁴⁷, la mayoría de los métodos de diagnóstico indirecto se basan en la detección de anticuerpos, no estando aún disponibles de forma comercial. Las técnicas más empleadas han sido la hemaglutinación y el ELISA indirecto, presentando esta última un mejor rendimiento diagnóstico⁴⁸. Se han utilizado distintos antígenos crudos y purificados tanto de larvas de *S. stercoralis* como de *S. ratti* y *S. venezuelensis*. La mayoría de los estudios realizados con ELISA con antígenos crudos tienen una sensibilidad superior al 90% con una especificidad que oscila entre el 40-96%^{49,50} presentando principalmente reacciones cruzadas con ascariosis, filariosis tropicales y esquistosomosis. El Western-Blot permite mejorar la especificidad del ELISA, detectando grupos

proteicos específicos de la infección por *S. stercoralis*⁵⁰. El empleo de antígenos purificados y recombinantes (r31 kDa, 5a y 12a) para el inmunodiagnóstico de estrogiloidosis permiten aumentar la especificidad, manteniendo una alta sensibilidad⁵⁰.

Tratamiento

El tratamiento de elección se realiza con ivermectina en monodosis con 0,2 mg/kg vía oral. Como tratamiento de segunda elección se puede utilizar tiabendazol, con dosis de 25-50 mg/kg/día repartidos en dos dosis durante 3-5 días. La dosis máxima diaria de este fármaco es de 3 g⁵²⁻⁵³.

En pacientes con hiperinfección por *S. stercoralis*, la aparición de un íleo paralítico, puede interferir la absorción de los antihelmínticos orales. El empleo de ivermectina por vía rectal o parenteral ha demostrado una buena eficacia en el manejo de estos pacientes⁵⁴. Finalmente hay que reseñar que dada la gravedad de este síndrome es preciso disponer de medidas de soporte vital que incluya tratamiento antibiótico de amplio espectro cubriendo gérmenes intestinales, fundamentalmente enterobacterias y anaerobios.

Desarrollo de vacunas

En el momento actual no existe una vacuna eficaz contra la estrogiloidosis y además muy pocos trabajos se han llevado a cabo para conseguirla. En los años 80 se realizaron con resultados esperanzadores inmunizaciones en modelos experimentales utilizando larvas L3 irradiadas de *S. ratti*⁵⁵. Posteriormente, sólo el grupo del Departamento de Microbiología e Inmunología de la Universidad de Thomas Jefferson (Philadelphia, USA) ha realizado trabajos de protección frente a *S. stercoralis*, demostrando que ratones inmunizados con vermes vivos y con antígenos larvarios o proteínas aisladas de estos inducen una respuesta protectora Th₂⁵⁶⁻⁵⁸.

Conclusiones y perspectivas

Como consecuencia de la revisión realizada, existen algunos datos que debemos resaltar:

- Actualmente la estrogiloidosis es una enfermedad emergente en España derivada del incre-

mento de la inmigración y del turismo internacional.

- Existen aún importantes lagunas sobre los mecanismos patogénicos de la estrogiloidosis. Deberíamos realizar más esfuerzos en este sentido. Nuestro grupo de investigación está estudiando el papel que el óxido nítrico puede tener en esta infección.
- No existen datos epidemiológicos ni clínicos que avalen que la estrogiloidosis sea una parasitosis oportunista en la infección VIH.
- Es imprescindible disponer de mejores métodos de diagnóstico que eviten la falta de sensibilidad y especificidad de los actuales.
- A pesar del tratamiento eficaz con ivermectina, sería de gran interés hacer más esfuerzos en la búsqueda de vacunas protectoras contra esta enfermedad. Hasta el momento no se ha encontrado una vacuna válida para combatir esta y otras helmintosis, debido principalmente a la enorme complejidad antigénica que tienen estos parásitos y a los diferentes mecanismos de evasión que ponen en marcha.

Agradecimientos

Ana Lucía Ruano Nieto es becaria de la Fundación Carolina. Este trabajo ha sido financiado por RICET/ FIS Ref.: CO3/04

Bibliografía

1. Cox FEG. History of human Parasitology. *Clin Microb Review* 2002;15:595-612.
2. Globe DI. *A History of Human Helminthology*. CAB international, Wallingford, Reino Unido 1990:543-70.
3. Grove DI. Human Strongyloidiasis. *Adv Parasitol* 1996;38:251-309.
4. Little MD. Comparative morphology of six species of Strongyloides (Nematoda) and redefinition of the genus. *J. Parasitology* 1966;52:69-84.
5. Hammond M, Robinson R. Endoreplication in the ovary, testis, and intestine of Strongyloides stercoralis. *J Parasitol* 1994;80:905-10.
6. Pereira ND, Melo AL, Genaro O. *Strongyloides stercoralis*. En: Parasitología Humana; Editorial Atheneu 10ma edición. Sao Paulo. 2000:247-56.
7. Siddiqui AA, Berk SL. *Diagnosis of Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:1040-47.

8. Jorgensen T, Montresor A, Savioli L. Effectively controlling strongyloidiasis. *Parasitol Today* 1996;12: 164.
9. Pires ML, Dreyer G. The importance of *Strongyloides stercoralis* revisited. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1993;48:175-82.
10. Panaitescu D, Capraru T, Bugarin V. Study of the incidence of intestinal and systemic parasitoses in a group of children with handicaps. *Roum Arch Microbiol Immunol* 1995;54:65-74.
11. Genta RM, Gatti S, Linke MJ, Cevini C, Scaglia M. Endemic strongyloidiasis in northern Italy: clinical and immunological aspects. *Q J Med* 1988;68:679-90.
12. Magnaval JF, Mansuy JM, Villeneuve L, Cassaing S. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Region Midi-Pyrenees (Southwestern France). *Eur J Epidemiol* 2000;16:179-82.
13. Junod C. Retrospective study of 1,934 cases of strongyloidiasis diagnosed in Paris (1970-1986). I. Geographic origin. *Epidemiology. Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1987;80:357-69
14. Segovia Hernández M, Martínez Toldos C. Clinical significance of *Strongyloides stercoralis* in our environment. *Rev Clin Esp* 2001;201:57-8.
15. Sánchez PR, Guzmán AP, Guillén SM, Adell RI, Estruch AM, Gonzalo IN, Olmos. CR. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM* 2001;94: 357-63.
16. McKerrow JH, Brindley P, Brown M, Gam AA, Staunton C, Neva FA. *Strongyloides stercoralis*: identification of a protease that facilitates penetration of skin by the infective larvae. *Exp Parasitol* 1990;70:134-43.
17. Espinoza E, Pérez Arellano JL, Vicente B, Muro A. Cytoplasmic signalling pathways in alveolar macrophages involved in the production of nitric oxide after stimulation with excretory/secretory antigens of *Toxocara canis*. *Parasite Immunol* 2002;24:535-44.
18. Espinoza E, Muro A, Sánchez Martín MM, Casanueva P, Pérez Arellano JL. *Toxocara canis* antigens stimulate the production of nitric oxide and prostaglandin E2 by rat alveolar macrophages. *Parasite Immunol* 2002;24: 311-19.
19. Schad GA, Aikens LM, Smith G. *Strongyloides stercoralis*: is there a canonical migratory route through the host? *J Parasitol* 1989;75:740-9.
20. Onah DN, Uchiyama F, Nagakui Y, Ono M, Takai T, Nawa Y. Mucosal defense against gastrointestinal nematodes: responses of mucosal mast cells and mouse mast cell protease 1 during primary *Strongyloides venezuelensis* infection in FcRgamma-knockout mice. *Infect Immun* 2000;68:4968-71.
21. Maruyama H, Nawa Y, Ohta N. *Strongyloides venezuelensis*: binding of orally secreted adhesion substances to sulfated carbohydrates. *Exp Parasitol* 1998;89:16-20.
22. Maruyama H, Yabu Y, Yoshida A, Nawa Y, Ohta N. A role of mast cell glycosaminoglycans for the immunological expulsion of intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. *J Immunol* 2000;164:3749-54.
23. Kerepesi LA, Nolan TJ, Schad GA, et al. Human immunoglobulin G mediates protective immunity and identifies protective antigens against larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis* 2004;189:1282-90.
24. Herbert DR, Lee JJ, Lee NA, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. Role of IL-5 in innate and adaptive immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Immunol* 2000;165:4544-51.
25. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 2001;23:503-07.
26. Adedayo AO, Grell GA, Bellot P. Case study: fatal strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:650-51.
27. De Messias JJ, Genta RM, Mohren WD. Adherence of monocytes and polymorphonuclear cells to infective larvae of *Strongyloides stercoralis* after complement activation. *J Parasitol* 1994;80:267-74
28. Román Sánchez P. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *Q J Med* 2001;94:357-63.
29. Lindo JF, Atkins NS, Lee MG, Robinson RD, Bundy DAP. Short report: Long-term serum antibody isotype responses to *Strongyloides stercoralis* filariform antigens in eight patients treated with ivermectin. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:474-6.
30. Ly MN, Bethel SL, Usmani AS, Lambert DR. Cutaneous *Strongyloides stercoralis* infection: an unusual presentation. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S157-60.
31. Silveira MR, Nunes KP, Cara DC, Souza DG, Correa A Jr, Teixeira MM, Negrao-Correa D. Infection with *Strongyloides venezuelensis* induces transient airway eosinophilic inflammation, an increase in immunoglobulin E, and hyperresponsiveness in rats. *Infect Immun* 2002;70:6263-72.
32. Cremades Romero MJ, Pellicer Ciscar C, Menéndez Villanueva R, Ricart Olmos C, Pastor-Guzmán A, Estelles Piera F, Igual Adell R, Gilabert Bonet MJ. *Strongyloides stercoralis* infection in patients with bronchial obstructive pathology. *Arch Bronconeumol* 1997;33:384-8.
33. Wehner JH, Kirsch CM, Kagawa FT, Jensen WA, Campagna AC, Wilson M. The prevalence and response to therapy of *Strongyloides stercoralis* in patients with asthma from endemic areas. *Chest* 1994;106:762-6.
34. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:208-17
35. Gill GV, Beeching NJ, Khoo S, Bailey JW, Partridge S, Blundell JW, Luksza AR. A British Second World War veteran with

- disseminated strongyloidiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:382-6.
36. Muro A, Ramajo V, Pérez Arellano JL. Helminthosis en el individuo inmunocompetente III nematodosis En: Pérez Arellano JL, et al. *Guía de Autoformación en Enfermedades Infecciosas*. Madrid: Editorial Panamericana, 1996:1109-27.
 37. Lemos LB, Qu Z, Laucirica R, Fred HL. Hyperinfection syndrome in strongyloidiasis: Report of two cases. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:87-94.
 38. Karp CI, Neva FA. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999;28:947-65.
 39. Palau LA, Pankey GA. Strongyloides hyperinfection in renal transplant recipient receiving cyclosporine: possible *Strongyloides stercoralis* transmission by kidney transplant. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:413-5.
 40. Safdar A, Malathum K, Rodriguez SJ, Husni R, Rolston KV. Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. *Cancer* 2004;100: 1531-6.
 41. Pardo G, Rodriguez R, Campillos MT. Strongyloides stercoralis: Factores de riesgo para estrogiloidosis diseminada. *Med Clin (Barc)* 2003;121:662-4.
 42. Vighi G, Schroeder J, Gallo C, Ortolani C. Enterotest and *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1989;15;2: 156-7.
 43. Lynne LS. *Practical Guide to Diagnostic Parasitology*. Washinton DC: American Society of Microbiology, 1999:46-50.
 44. Siddiqui AA, Koenig NM, Sinensky M, Berk SL. *S. stercoralis*: Identification of antigens in natural human infections from endemic areas of the United States. *Parasitol Res* 1997;83:655-58.
 45. Arakaki T, Iwanaga M, Kinjo F, Saito A, Asato R and Ikeshiro T. Efficacy of agar-plate culture in detection of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol* 1990; 76:425-28.
 46. Nageswaran C, Craig PS, Devaney E. Coproantigen detection in rats experimentally infected with *Strongyloides ratti*. *Parasitology* 1994;108:335-42.
 47. Neva FA, Gam AA, Maxwell C, Pelletier LL. Skin test antigens for immediate hypersensitivity prepared from infective larvae of *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:567-72.
 48. Gam AA, Neva FA, Krotoski WA. Comparative sensitivity and specificity of ELISA and IHA for serodiagnosis of strongyloidiasis with larval antigens. *Am J Trop Med Hyg* 1987;37:157-61.
 49. Machado ER, Ueta MT, de Fatima Goncalves-Pires Mdo R, Alves de Oliveira JB, Faccioli LH, Costa-Cruz JM. *Strongyloides venezuelensis* alkaline extract for the diagnosis of human strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98:849-51.
 50. Dekumyoy P, Somtana K, Jantanawiwat P, Nuamtanong S, Sa-nguankiat S, Nuchfaong S, Janyapoon K, Chindanond D. Improved antigens for IgG-ELISA diagnosis of strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;3:53-9.
 51. Silva LP, Barcelos IS, Passos-Lima AB, Espindola FS, Campos DM, Costa-Cruz JM. Western blotting using *Strongyloides ratti* antigen for the detection of IgG antibodies as confirmatory test in human strongyloidiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 687-91.
 52. Aparicio P, Rodrigues E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2003;2:579-94.
 53. Gann PH, Neva FA, Gam AA. A randomized trial of single- and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J Infect Dis* 1994; 169:1076-79.
 54. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR. Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68: 453-5.
 55. Conder GA, Williams JF. Immunization with infective larvae of *Strongyloides ratti* (Nematoda) exposed to microwave radiation. *J Parasitol* 1983;69:83-87
 56. Abraham D, Rotman HL, Haberstroh HF, et al. *Strongyloides stercoralis*: protective immunity to third-stage larvae in BALB/c ByJ mice. *Exp Parasitol* 1995; 80:297307.
 57. Rotman HL, Schnyder-Candrian S, Scott P, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. IL-12 eliminates the Th-2 dependent protective immune response of mice to larval *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 1997;19: 29-39.
 58. Rotman HL, Yutanawiboonchai W, Brigandi RA, et al. *Strongyloides stercoralis*: eosinophil-dependent immune-mediated killing of third-stage larvae in BALB/cByJ mice. *Exp Parasitol* 1996;82:267-78.