

# Consecuencias de malnutrición sobre la función inmunitaria

## Orientaciones de las intervenciones

### Introducción

En lo que concierne a los problemas de la malnutrición, la OMS ha retenido cuatro enfermedades de carencias prioritarias que son:

- la Malnutrición-Proteino-Energética (MPE), por carencia en proteínas y/o energía;
- las anemias nutricionales, por carencia esencialmente en hierro y/o en folatos (o Vit. B9);
- el bocio endémico consecutivo a la carencia de yodo;
- la Xeroftalmía consecutiva a la carencia de Vit. A.

Las incidencias de estas diferentes carencias que están en el cuadro No. 1 (1) datan de 1979; comparan la situación en el mundo, entre los países desarrollados y los países en vía de desarrollo. En lo que concierne a estos últimos, lamentablemente las cifras deben aumentarse, por una parte a causa de la degradación de la situación económica y de los riesgos climáticos, y por otra parte a causa de la expansión demográfica.

La MPE aparece como una de las patologías más extendidas en los países en vía de desarrollo. La mayor parte de las veces, únicamente las formas más graves llegan al conocimiento del público por la prensa: es el caso por ejemplo de Etiopía, del Sahel, del Nor-Este Brasileño, etc. ...

Sin embargo, esto constituye apenas la parte visible del iceberg. La mayoría de formas de la MPE no tienen esta fotogenia espectacular que provoca la emoción de los países ricos, pero estas formas no conllevan menos consecuencias en términos de morbilidad y de mortalidad infantil. Se estima que de los 500 millones de niños que en el mundo no comen en cantidad suficiente, hay 40.000 que mueren cada día: sólo una minoría muere realmente de hambre, la mayoría muere como consecuencia de la malnutrición, y, según la opinión de todos los especialistas, la consecuencia más frecuente y desde todo punto de vista más grave concierne al ataque de la función inmunitaria; según la OMS, más de 100 millones de niños de cero a cinco años están amenazados por las inmunodeficiencias debidas a la MPE.

Cuadro No. 1

## PREVALENCIA DE LA MALNUTRICION EN EL MUNDO\*

	Regiones "Desarrolladas"		Regiones en curso de "Desarrollo"	
	Prevalencia %	Número personas afectadas (millones)	Prevalencia %	Número personas afectadas (millones)
MPE	3	28	25	434
Anemias (hierro-folatos)	5	54	30	525
Bocio	1	11	10	175
Xeroftalmia	0	0	1	18

\* D.S. MILLER: "Prevalence of nutritional problems in the world". Proc. Nutr. Soc., 38, 197-205, 1979.

Estas cifras son las que interpelan de modo permanente a los investigadores especializados en los problemas de la malnutrición. Lo que importa no es conocer el peso y la talla de los niños y sacar los promedios, sino saber si un niño que tiene un peso o una talla o un desarrollo dados, presenta riesgos de caer enfermo o de morir. A partir de esta reflexión, el equipo de nutricionistas del ORSTOM (Instituto Francés de Investigación Científica para el Desarrollo en Cooperación), que posee una Unidad de Investigación llamada "Enfermedades de la Desnutrición", ha identificado sus orientaciones: son desarrollados dos temas prioritarios: el primero concierne al estudio del ataque y de la restauración de la función inmunitaria en las carencias nutricionales; el segundo, a la epidemiología de la sub-nutrición crónica. Actualmente el equipo trabaja esencialmente en Africa y aquí en América del Sur. La problemática es la siguiente: (Cuadro No. 2): Cómo se puede definir el concepto de las enfermedades de carencias a partir de una parte de sus causas que pueden ser:

- ya sea el déficit o el desequilibrio alimentario, que evidentemente es la causa No. 1;
- ya sea el estado del niño al nacimiento (se conoce por ejemplo que el peso al nacimiento puede influir en el crecimiento futuro del niño);
- ya sea la existencia de infecciones intercurrentes, que entran en el círculo vicioso de la malnutrición;
- ya sea los factores ligados al medio ambiente (es el caso por ejemplo del analfabetismo, o más aún el caso particular de la hipoxia de la altura que existe en la región de los Andes);

**Cuadro No. 2**  
**PROBLEMATICA DE LA INVESTIGACION**

**ETIOLOGIAS:**

- Alimentación
- Nacimientos
- Infecciones
- Medio Ambiente

**DEFINICION DE LOS  
CONCEPTOS DE  
M. P. E.  
Y  
De Anemia  
Nutricional**

**CONSECUENCIAS:**

- Crecimiento
- Defensas inmunes
- Desarrollo Psicomotor
- Actividad Física
- Fertilidad
- Comportamiento
- Mortalidad

**OBJETIVOS:**

- Tratamiento de las Consecuencias
- Orientación de las Intervenciones
- Políticas de la Prevención

Así mismo, ¿cómo se puede definir este concepto de enfermedades de las carencias en función de sus consecuencias?. Estas son, igualmente, múltiples:

- pueden afectar el crecimiento del niño (el niño desnutrido es más pequeño y más delgado);
- sus defensas inmunitarias están debilitadas;
- el desarrollo psicomotor puede ser atacado (este ataque está muy poco evaluado y necesita investigaciones delicadas);
- pueden igualmente ser afectados la actividad física, la fertilidad, el comportamiento y por supuesto la mortalidad.

Esta investigación tiene la finalidad muy precisa de orientar las políticas de las intervenciones, ya sea sobre el plan preventivo (orientando por ejemplo la dietética de los niños de edad pre-escolar), ya sea sobre el plano curativo (proponiendo terapéuticas eficaces para compensar el déficit inmunitario de los desnutridos graves).

### **Nivel y gravedad del ataque de la función inmunitaria**

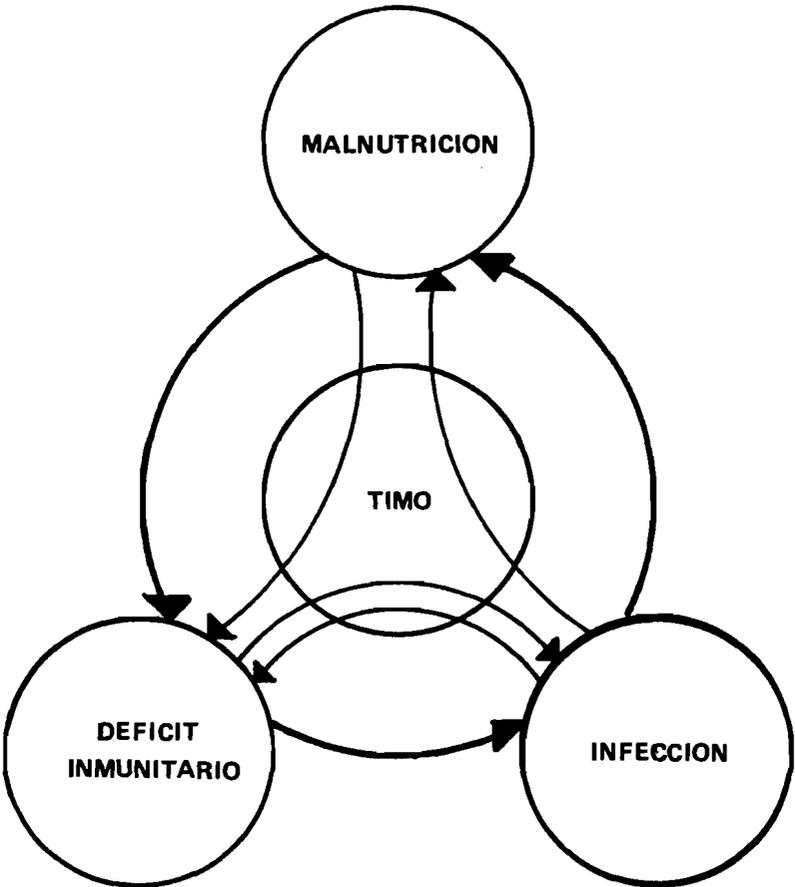
Las investigaciones realizadas estos últimos diez años, y en particular por los investigadores del ORSTOM, han permitido demostrar que una de las consecuencias más graves de la MPE era el disfuncionamiento del sistema inmunitario, que concierne esencialmente a la Inmunidad de Mediación Celular (IMC)(2, 3, 4, 5, 6).

Este déficit inmunitario es uno de los elementos claves del famoso círculo vicioso de la malnutrición: el niño desnutrido se defiende mal, lo que lo sensibiliza a las infecciones (de las cuales las más corrientes son las diarreas, el sarampión, la tuberculosis, las neumopatías, las parasitosis, etc. ...). Estas infecciones ocasionan una anorexia y un catabolismo creciente lo que agrava aún el grado de malnutrición, y este círculo vicioso, frecuentemente interrumpido por el deceso del niño, se cierra así. El **TIMO**, órgano clave del IMC, tiene una función central en este proceso (Cuadro No. 3): en efecto, reacciona muy precozmente a una degradación del estado nutricional. Esta sensibilidad del timo, conocida desde hace 140 años, había permitido además calificarlo de "barómetro del estado nutricional"(7), lo que había sido olvidado por ignorar su papel exacto!. Eso ocasiona, en efecto, en el infante atacado de MPE una inmunodepresión de mediación celular que corresponde a un déficit funcional de los linfocitos T (timodependientes) cuya maduración está bajo la dependencia de factores linfo-diferenciadores, como el F.T.S. (Factor Tímico Serológico), segregados por el epitelio tímico(8, 9, 10).

Se ha podido demostrar que este agotamiento de las hormonas tiroideas es la primera consecuencia de la MPE, lo que ocasiona en un segundo tiempo las modificaciones histológicas que conducen a la involucreción Tímica(11, 12).

Por lo tanto, este estudio del ataque del timo se revela particularmente pertinente, tanto desde un punto de vista fundamental (para una mejor comprensión de los mecanismos que conducen a la inmunodepresión) como aplicado a la investigación de las soluciones terapéuticas—die-

**Cuadro No. 3**  
**EL ROL CENTRAL DEL TIMO EN EL CIRCULO VICIOSO**  
**DE LA MALNUTRICION**



téticas y/o medicamentosas específicas del riesgo vital en que se incurre.

La orientación de las investigaciones sobre la malnutrición hacia una aproximación de tipo terapéutico, solución que ya es de previsión razonable en el estado actual de los conocimientos (se conoce bien, por ejemplo, los efectos inmunorestauradores del zinc(13) y de ciertas hormonas tiroideas, como la Timulina que es el "F.T.S.-Zn" en los déficits inmunitarios primarios del niño(14, 15, 16), lleva de manera evidente a considerar el aspecto ético de las investigaciones, pero también a hacerse esta pregunta: ¿El objetivo de las investigaciones en nutrición debe todavía limitarse a emitir proposiciones encaminadas al mejoramiento general de los recursos y condiciones de higiene alimentarias, cuya realización, para el médico de campo confrontado a la triste realidad de la malnutrición infantil, depende lamentablemente más del desarrollo socio-económico de los países concernidos que de los votos piadosos de los nutricionistas?. ¡Por supuesto que no!

Sin negar que la solución final para este escándalo de la humanidad que constituye el hambre en el mundo, es esencialmente de orden político-económico, no podemos contentarnos con esperar esta solución ideal que, en el estado actual de las cosas, corre el riesgo de hacerse esperar todavía varios decenios.

Recordemos que actualmente 40.000 niños mueren cada día como consecuencias de la MPE y que una investigación orientada para la elaboración de tratamientos específicos del déficit inmunitario inducido por la desnutrición permitiría obtener soluciones racionales para disminuir esta hecatombe.

### **Métodos de estudio aplicables para evaluar el ataque de la función inmunitaria**

Parece asombroso que una consecuencia tan grave y tan evidente permanezca tan poco estudiada. En realidad, la exploración de la función inmunitaria y en particular del IMC requiere de técnicas complejas y sus resultados no siempre son fáciles de interpretar; es el caso por ejemplo de los tests de transformación linfoblástica o TTL. Para evitar estas dificultades técnicas y para tener una aproximación más realista y más aplicada, nuestro equipo ORSTOM ha trabajado en la preparación de nuevas técnicas y puede proponer actualmente "herramientas" a la vez más simples y más específicas.

- La primera técnica se refiere a la dosificación de una de las hormonas tiroideas esenciales que es el FTS o Factor Tiroideo Serológico.

El FTS es un nonapéptido de peso molecular muy bajo (920 Daltons) y cuya concentración en el suero sería en el individuo normal solamente de 50 picogramos/ml (evaluación hecha a partir de una dosificación biológica). Gracias a la inmunonefeletría, cuyo principio está basado en la dispersión luminosa de un rayo laser por partículas en suspen-

sión en un medio, nuestro equipo está a punto de proponer la primera dosificación cuantitativa de esta hormona: la técnica utilizada es un modelo a escala reducida (aproximadamente al 1/1000) de la inhibición de la aglutinación (Cuadro No. 4): las micropartículas sintéticas de aproximadamente 1000 Angstroms están recubiertas del antígeno, aquí el FTS, de manera covalente, lo que provoca una unión inseparable; éstas son puestas en presencia de los anticuerpos aglutinantes obtenidos por hiperinmunización en el animal; la aglutinación que resulta de la formación de los inmunocomplejos produce la desviación del rayo laser. La medida del antígeno libre (que corresponde aquí al FTS circulante) descansa sobre la inhibición de esta aglutinación: un exceso de antígeno consume el anticuerpo y la aglutinación que se reducirá así se manifestará por una desviación más débil; existe una relación matemática estricta entre la disminución de la señal y la cantidad de antígeno libre para dosificar. Si bien la técnica puede parecer relativamente compleja, el equipo es simple, los reactivos son estables y poco costosos, y sobre todo ofrece un carácter específico y una sensibilidad inigualados. Además, la aplicación de la técnica es simple, lo que permite considerar su utilización en los países que ofrecen un entorno de laboratorio relativamente rudimentario. Los ingenieros del equipo ORSTOM trabajan precisamente sobre un tipo de aparato adaptable a las condiciones de campo, pudiendo aplicarse esta técnica para otras dosificaciones que necesitan actualmente un equipo muy pesado como la Radio-Immunología (RIA); debido a su polivalencia, su espectro de utilización va desde las proteínas de fuerte concentración (albúmina, transferrina, etc. ...) hasta las sustancias hormonales (hormonas tiroideas, tiroideas, etc. ...).

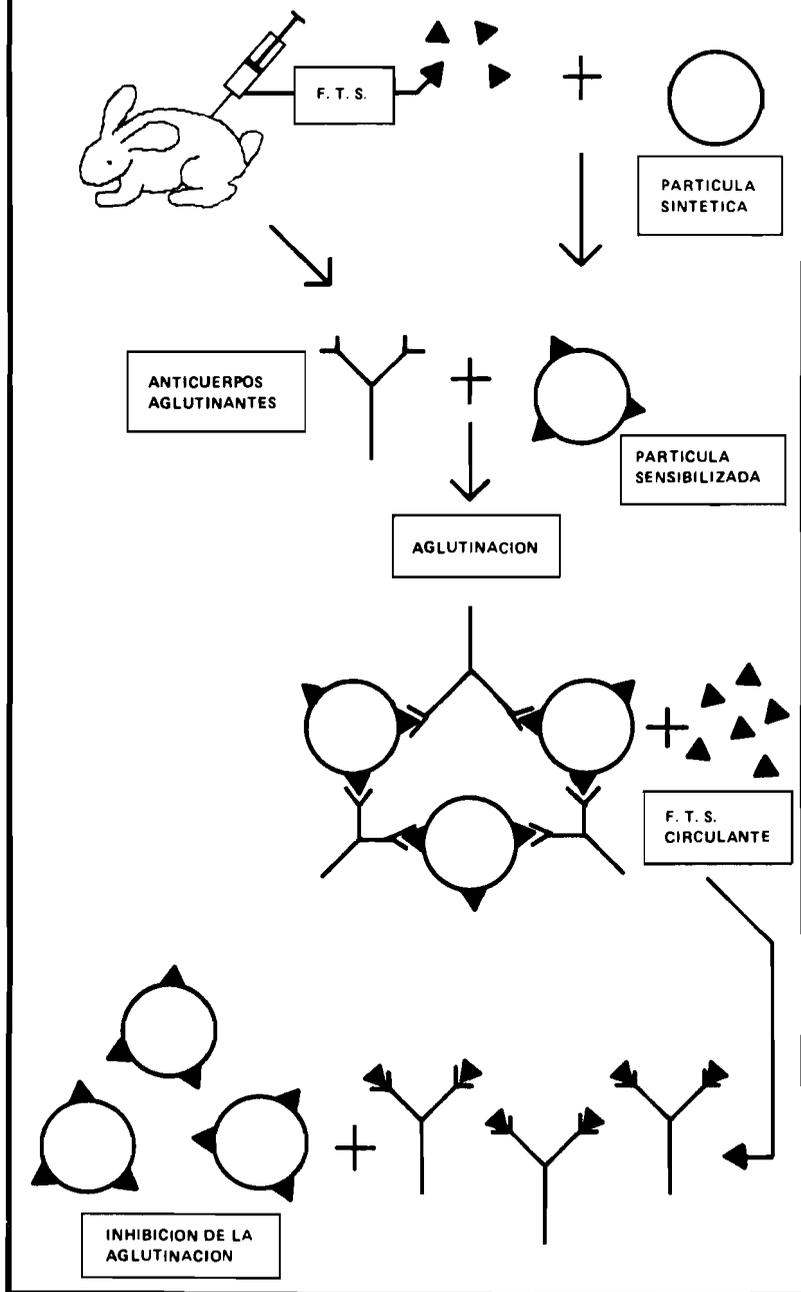
- Una segunda técnica ha sido aplicada, por primera vez, con el fin de estudiar la anatomía del timo in vivo en el niño: es la Ecografía.

Esta técnica a la vez simple y no agresiva ha permitido medir la talla del timo en aproximadamente 500 niños africanos presentando diferentes estados nutricionales(17). Existe una excelente correlación entre el espesor del timo y el grado de malnutrición (Cuadro No. 5). Esta misma correlación había sido observada en niños fallecidos cuyo timo había sido extraído durante una autopsia (Cuadro No. 6). La posibilidad de estudiar así fácilmente in vivo el timo y su evolución, proporcionó una nueva herramienta que puede servir de indicador de la MPE.

### **Resultados prácticos que podemos esperar de esta investigación**

Estas dos nuevas técnicas permiten estudiar, por una parte, el funcionamiento del timo por la dosificación de una de sus hormonas esenciales, el FTS y, por otra, el estado anatómico del timo mismo por la ecografía. Podemos así cuantificar más exactamente este ataque tiroideo y evaluar su capacidad de recuperación durante la rehabilitación nutricional. Una de las resultantes del mal funcionamiento del timo es la no madura-

**Cuadro No. 4**  
**DOSIFICACION DEL F.T.S. POR INMUNONEFELEMETRIA**



ción de los linfocitos periféricos: en efecto, se observa en la MPE un aumento muy sensible del porcentaje de los Timocitos o linfocitos nulos con relación a los linfocitos totales (Cuadro No. 7). Se ha podido probar in vitro que estos timocitos maduran con las hormonas tóxicas y en particular bajo el efecto del FTS. Existiría, pues, una posibilidad terapéutica para compensar in vivo el déficit inmunitario del niño gravemente desnutrido, por la administración del FTS cuya fabricación está ya asegurada, esto con el fin de hacerle pasar la etapa durante la cual su sensibilidad aumentada a las infecciones pone su vida en peligro. Pero el objetivo es poder actuar esencialmente a nivel de prevención; algunos nutrimentos, como el Zinc, el Hierro, algunas vitaminas (A, C, E ...), algunos aminoácidos esenciales tienen, aún aisladamente, una acción sobre la inmunidad y en particular sobre la función tóxicas(18, 19, 20, 21, 22, 23, 24). Las posibilidades de acción podrán situarse a nivel de dietética de los niños. Sería realista por ejemplo proponer un complemento en Zinc, si probáramos que sólo éste pudiera compensar este disfuncionamiento inmunitario.

En este sentido, la investigación, y en particular sobre la malnutrición, es ante todo una investigación para el desarrollo, y con este espíritu han sido establecidos los programas de investigación desarrollados actualmente en Bolivia, que implican cuatro etapas:

**Cuadro No. 5**

**COEFICIENTES DE CORRELACION ENTRE EL  
ESPESOR DEL TIMO Y LOS PARAMETROS  
ANTROPOMETRICOS**

	ESPESOR DEL TIMO	
	Coef. de Cor.	Grado de Significación
<b>o/o Peso/Edad</b>	<b>r = 0,710</b> . . . . .	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>o/o Talla/Edad</b>	<b>r = 0,521</b> . . . . .	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>o/o Peso/Talla</b>	<b>r = 0,734</b> . . . . .	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>o/o Perímetro brachial</b>	<b>r = 0,643</b> . . . . .	<b>p &lt; 0,001</b>

Cuadro No. 6

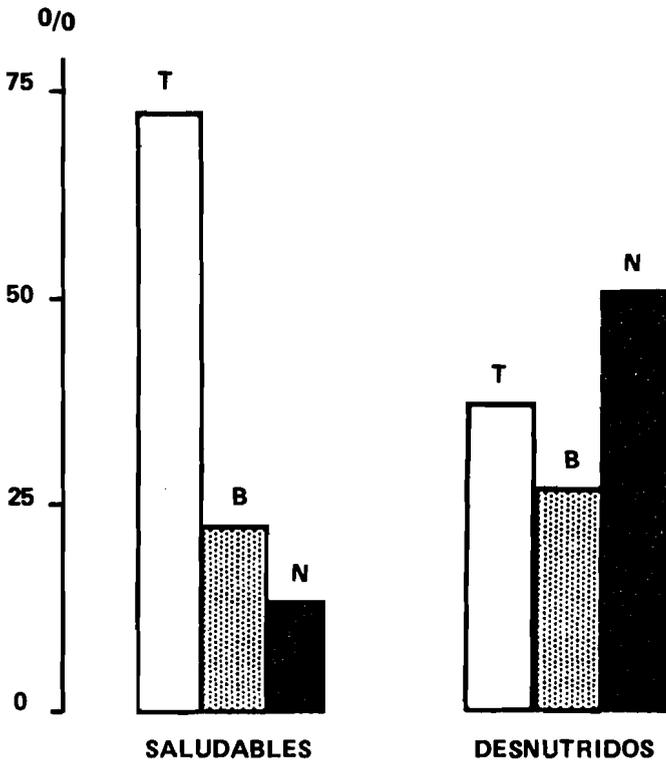
## ESTADO DEL TIMO EN NIÑOS FALLECIDOS CON MALNUTRICION

	Desnutrición Moderada (18)	Marasmo (15)	Kwashiokor (11)	Kwashiokor Marasmigo (14)
Peso o/o de la normalidad	68,5	17,1	19,7	10,3
Fibrosis o/o	21,9	49,7	60,7	60,6
F.T.S. o/o de la normalidad	51,6	15,8	21,7	12,5

COEFICIENTES DE CORRELACION ENTRE LA  
CONCENTRACION DEL F.T.S. EN EL TIMO Y  
LOS PARAMETROS ANTROPOMETRICOS

	CONCENTRACION DEL F.T.S.	
	Coef. de Cor.	Grado de significación
o/o Peso/Talla	$r = 0,59$ .....	$p < 0,01$
o/o Peso/Edad	$r = 0,48$ .....	$p < 0,001$
o/o Talla/Edad	NS	

**Cuadro No. 7**  
**POBLACIONES LINFOCITARIAS**  
**En niños desnutridos\***



\* R. K. CHANDRA - Interactions of Nutrition, infection and Immune Response.  
Acta Paed. Scand (1979) - 68: 137 - 144

**La primera etapa** trata de "los efectos de la MPE grave y de la rehabilitación nutricional sobre el timo y su función".

Esta primera parte de la investigación, en la que se comparan los niños bien nutridos con los niños atacados de la MPE grave, antes y en el curso de su rehabilitación nutricional, en medio hospitalario y luego en su familia, tiene como propósito determinar, en función de los niveles del ataque tífico que se constatarán, las capacidades de recuperación funcional de este órgano y determinar el límite más allá del cual la realimentación "clásica" podría ser ineficaz.

**La segunda etapa** trata de "los efectos de la altitud sobre el timo y su función en los niños testigos y gravemente desnutridos".

La falta de oxígeno ligada a la altitud puede ocasionar, a más del stress, un déficit energético en el nivel celular; va a compararse el estado del timo y su función en diferentes niveles de altitud, con el fin de determinar si la altitud constituye o no un factor agravante de la MPE en lo que concierne al ataque tífico.

**La tercera etapa** va a tratar de "los efectos de las dietéticas infantiles sobre el timo y su función" con las "herramientas" anteriormente descritas y a estudiar el nivel del funcionamiento del timo según las dietas: la atención se enfocará prioritariamente en los nutrientes ya conocidos por tener un efecto sobre la inmunidad.

**La cuarta etapa** va a tratar de "los efectos del sinergismo Desnutrición-Infeción sobre la función inmunitaria tipodependiente, con una aplicación en el caso de la enfermedad de Chagas".

Recordemos que en efecto las consecuencias fisiopatológicas graves y frecuentemente mortales de esta afección que son las cardiopatías y las dilataciones orgánicas digestivas, están ligadas, entre otros, a la existencia de un estado de auto-inmunidad(25, 26) cuyo origen remontaría al déficit inmunitario severo, principalmente de la IMC, aparecido en la mejoría de la fase aguda de la enfermedad(27, 28, 29). Recientemente, la experimentación animal ha permitido demostrar que este ataque de la IMC estaba ligado a un defecto de producción de la interleukina 2 (I 2) por los linfocitos T helper(30).

Pero sabemos también que la maduración de estos linfocitos depende de las hormonas tíficas y por consiguiente del estado nutricional.

Es importante, por lo mismo, estudiar en las zonas de endemia donde la infección tiene lugar generalmente en los niños, el efecto agravante sobre el sistema inmunitario que podría tener la MPE en el niño chagásico. Esto con el objetivo final de hacer beneficiar a estos pequeños pacientes con alto riesgo, de medidas terapéuticas (dietéticas y/o suplementarias), considerando no solamente el parásito sino también la restauración de las funciones inmunitarias.

**Cuadro No. 8  
RESUMEN  
ATAQUE DE LA FUNCION INMUNITARIA  
EN LA M.P.E.**

**CAUSAS**

- Carencias en Proteinas y/o Energía
- Carencias Específicas:
  - Zinc
  - Hierro
  - Vit. A.C.E.
  - A.A.E.
- Infecciones

**TIMO  
F.T.S.  
  
LINFOCITOS  
NO  
MADURADOS**

**POSIBILIDADES DE INTERVENCIONES**

- Medios Curativos
  - Hormonas timicas (F.T.S., TP5. . . etc)
  - Inmunoestimulantes
  - Nutrientes inmuorestaurentes
- Medios Preventivos
  - Dieta infantil específica
  - Educación
  - Producción agrícola

**RESULTADOS ENFOCADOS: Disminución de la morbilidad infecciosa y de la mortalidad en los niños**

## Conclusión

En conclusión, este tema y estos proyectos están motivados por el hecho de poder proponer soluciones concretas y realistas. De ninguna manera la ayuda alimentaria solucionará el problema del hambre en el mundo. Luego, ¿qué es lo que puede proponerse teniendo en cuenta los contextos y los ecosistemas locales?. Ha sido descrito (Cuadro No. 8) en resumen el ataque de la función inmunitaria que es el primer factor causa de mortalidad: ésta se traduce principalmente por un ataque del timo y de su función. Las causas de ésto son diversas, pero resultan esencialmente de la alimentación deficitaria o desequilibrada e igualmente de ciertas infecciones intercurrentes, tales como la parasitosis por ejemplo. Una vez mejor conocidas estas causas, se podrán proponer las intervenciones, ya en el nivel curativo en los casos más graves, o sobre todo en el nivel preventivo tomando en cuenta los contextos locales. Demasiados proyectos de intervención en el sector de la malnutrición resultan en fracasos por falta de conocimientos; la investigación puede y debe suministrar los elementos necesarios para orientarlos mejor y volverlos más eficaces.

## BIBLIOGRAFIA

1. MILLER, D.S.: "Prevalence of Nutritional problems in the world", Proc. Nutr. Soc., 38, 197-205, 1979.
2. MAIRE, B.; PARENT, G.: "Nutrition et défenses immunitaires", Journées Métabolisme, 1-17, París, Janvier, 1980.
3. PARENT, G.; JAMBON, B.; CAMUS, D.; CAPRON, A.: "Dénutrition protéique et réponse immune chez le brûlé", 1er. Symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation, Lyon, Abril, 1981.
4. JAMBON, B.; ZEIGLER, O.; AKIMWOLERE, A.; MAIRE, B.; DUHEILLE, J.: "Relations entre l'atteinte fonctionnelle du thymus et le peuplement lymphocytaire des ganglions lymphatiques mésentériques chez l'enfant décédé en état de malnutrition", Cahiers de Nutrition et Diététique, 3, 185, 1985.
5. SMYTHE, P.; SCHONLAND, M.; BRERETON-STILES, C.G.; COOVADIA, H.M.; GRACE, H.J.; LOENING, W.E.K.; MAFOYANE, A.; PARENT, M.A.; VOS, G.: "Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition", Lancet, 2, 939, 1971.

6. CHANDRA, R.K.; GUPTA, S.; SINGH, H.: "Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition analysis by monoclonal antibodies", *Nutrition Research*, 2, 21, 1982.
7. SIMON, J.: "A physiological essay on the thymus gland", *Renshaw Ed.*, London, 1845.
8. BACH, J.F.; DARDENNE, M.; PLEAU, J.M.; BACH, M.A.: "Isolation, biochemical characterisation and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in human", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 249, 186, 1975.
9. JAMBON, B.; MONTAGNE, P.; BENE, M.C.; BRAYER, M.P.; FAURE, G.; DUHEILLE, J.: "Immunohistologic localization of facteur thymique sérique (F.T.S.) in human thymic epithelium", *J. Immunol.*, 127, 2055, 1981.
10. SAVINO, N.; DARDENNE, M.: "Thymic hormone containing cells: IV. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymus", *Europ. J. Immunol.*, 14, 987, 1984.
11. JAMBON, B.; ZIEGLER, O.; MAIRE, B.; PARENT, G.; BENE, M.C.; FAURE, G.; PATRIS, A.: "Serum thymic factor (F.T.S. content of the thymus in undernourished Senegalese Children", *Marker Protein in Inflammation*, 2, 453, 1984.
12. JAMBON, B.; ZIEGLER, O.; DUHEILLE, J.: "Fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus et malnutrition protéino-énergétique", *A paraître Colloques I.N.S.E.R.M.*, 1986.
13. GOLDEN, M.H.N.; JACKSON, A.A.; GOLDEN, B.E.: "Effect of Zinc on thymus of recently malnourished children", *Lancet*, 2, 1057, 1977.
14. BENE, M.C.; FAURE, G.; BORDIGONI, P.; COUPE, B.; JAMBON, B.; OLIVE, D.; DUHEILLE, J.: "Stimulation in vitro par le F.T.S. des lymphocytes sanguins d'enfants atteints de déficits immunitaires", *Seminaire d'Immunologie et d'Hématologie, Département de Pédiatrie, Hopital des Enfants Malades, Paris, 7 Mai, 1981.*
15. BORDIGONI, P.; FAURE, G.; BENE, M.C.; DARDENNE, M.; BACH, J.F.; OLIVE, D.: "Improvement of cellular immunity and Ig A production in immunodeficient children after treatment with serum thymic factor (F.T.S.)", *Lancet*, 2, 293, 1982.

16. FAURE, G.; BORDIGONI, P.; BENE, M.C.; OLIVE, D.; DU-HEILLE, J.: "Thymic factor therapy of primary T-lymphocyte immunodeficiencies", Sereno Symposium on Thymic Factor Therapy, London, 25-27, april, 1983.
17. RICARD, D.: "Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical", These pour le Doctorat en Médecine, Fac. de Tours, 1985.
18. BEISEL, W.R.; EDELMAN, R.; NAUSS, K.; SUSKIND, R.M.: "Single nutrients effects on immunologic functions", JAMA, 245, 1, 1981.
19. GOLDEN, M.H.N.; HARLAND, P.S.; GOLDEN, B.E.; JACKSON, A.A.: "Zinc and immunocompetence in protein caloric malnutrition", Lancet, I, 1226, 1978.
20. HORROBINE, D.F.; MANKU, M.S.; OKA, M.; MORGAN, R.O.; CUNNANE, S.C.; ALLY, L.; CHAYUR, T., SCHWEITZER, M.; KARMALI, R.A.: "The nutritional regulation of T Lymphocyte function", Med. Hypothesis, 5, 969, 1979.
21. DE OLIVEIRA, A.; CRUZ, E.: "Avitaminosis E and the thymus", Rev. Española de Fisiología, 33, 69, 1977.
22. WATSON, R.R.; MOHS, M.E.: "Determination of requirements for nutrients with critical roles in lymphocyte functions: Zinc and Vitamin A (Editorial)", Nutr. Res., 4, 951, 1984.
23. CHEVALIER, P.; ASCHKENASY, A.: "Hematological and immunological effects of excess dietary leucine in the young rat", Am. J. Clin. Nutr., 30, 1645, 1977.
24. ASCHKENASY, A.: "Prevention of the immunodepressive effects of excess dietary leucine by isoleucine and valine in the rat", J. Nutr., 109, 1214, 1979.
25. JOSKOWICZ, M.: "Maladie de Chagas et autoimmunité", Médecine/Sciences, 1, 412, 1985.
26. FRADELIZI, D.; HAREL-BELLAN, A.; CHATENOU, L.: "Le rôle des interleukines dans l'auto-immunité (Editorial)", La Presse Médicale, 13, 713, 1984.
27. BURGESS, D.E.; HANSON, W.L.: "Trypanosoma cruzi: The T-cell dependence of primary immune response and the effects of

- depletion of T-cells and Ig-bearing Cells on immunological memory", *Cell. Immunol.*, 52, 176, 1980.
28. KIERSZENBAUM, F.; PENKOWSKI, M.M.: "Thymus-dependant control of host defense mechanism against *Trypanosoma cruzi* infection", *Infect. Immunity*, 24, 177, 1979.
  29. HUDSON, L.: "Trypanosoma cruzi: The immunological consequences of infection", *J. Cell. Biochem.*, 21, 299, 1983.
  30. HAREL-BELLAN, A.; JOSKOWICZ, M.; FRADELIZI, D.; EISEN, H.: "Modification of T-cell proliferation and inteleukine 2 production in mice infected with *Trypanosoma cruzi*", *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 80, 3466, 1983.