

CONSECUENCIAS DE LA MALNUTRICION SOBRE LA
FUNCION INMUNITARIA - ORIENTACIONES DE LAS INTERVENCIONES

G. PARENTI* - B. JAMBON*

Introducción

En lo que concierne a los problemas de la malnutrición, la OMS ha retenido 4 enfermedades de carencias prioritarias que son:

- la Malnutrición-Proteíno-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 igualmente a causa de la expansión demográfica.

La MPE aparece entonces como siendo una de las patologías más repandidas en los países en vía de desarrollo. Lo más frecuentemente, 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: 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

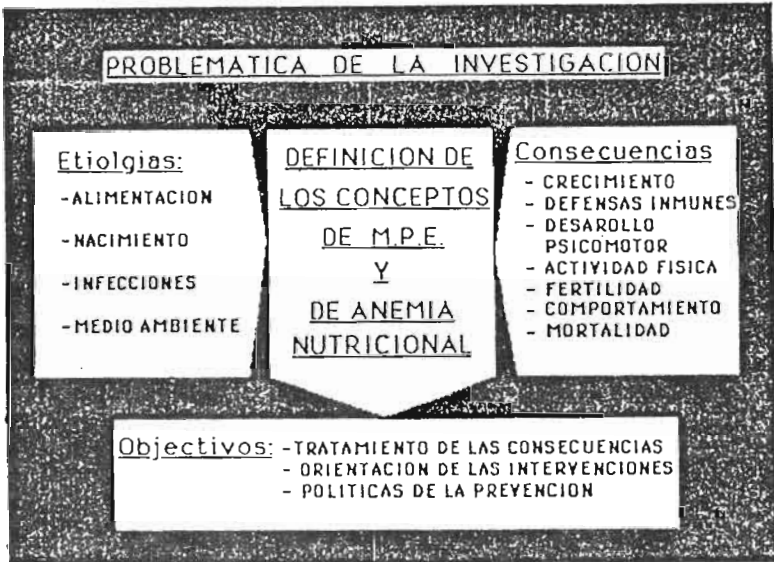
* ORSTOM-Nutrición en el IBBA - Casilla 824 - La Paz - BOLIVIA.

PREVALENCIA DE LA MALNUTRICION
EN EL MUNDO ◦

	<u>Regiones "Desarrolladas"</u>		<u>Regiones en curso de "Desarrollo"</u>	
	Prevalencia %	Nº de personas afectadas (millones)	Prevalencia %	Nº de personas afectadas (millones)
- M.P.E.	3	28	25	434
- Anemias (hierro-folatos...)	5	54	30	525
- Bocio	1	11	10	175
- Xerofteimia	0	0	1	18

◦ D.S. MILLER. Prevalence of nutritional problems in the world.
Proc. Nutr. Soc. (1979), 38, 197-205

cuadro nº 1



cuadro nº 2

40,000 que mueren cada día: sólo una minoría muere realmente de hambre, la mayoría muere como consecuencia de la Malnutrición, y, de 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 0 a 5 años están amenazados por las inmunodeficiencias debidas a la MPE.

Estas cifras son las que interpelan en permanencia a los investigadores especializados en los problemas de la malnutrición. Lo que importa, no es de conocer el peso y la talla de los niños y de sacar los promedios, sino de saber si un niño que tiene un peso o una talla o un desarrollo dado, presenta riesgos de caer enfermo o de morir. Es a partir de esta reflexión que 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: 2 temas prioritarios son desarrollados: el primero concierne el estudio del ataque y de la restauración de la función inmunitaria en las carencias nutricionales; el segundo concierne a la epidemiología de la sub-nutrición crónica. Actualmente el equipo trabaja esencialmente en Africa y aquí en América del Sur. La problemática es pues 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 (es la causa evidentemente Nº 1);
- ya sea el estado del niño al nacimiento (se conoce por ejemplo que el peso del 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 de la analfabetización, o más aún el caso particular de la hipoxia de la altura que existe en la región de los Andes);

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

- ellas 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 una finalidad muy precisa que es la 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) o 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 conducidas estos últimos 10 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 a 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, que es lamentablemente frecuentemente interrumpido por el deceso del niño, se cierra así. El TIMO, órgano clave del IMC tiene un rol central en este proceso (Cuadro Nº 3): en efecto, reacciona muy precozmente a una degradación del estado nutricional. Esta sensibilidad del timo, por tanto conocida desde hace 140 años, había además permitido de calificarlo de "barómetro del estado nutricional"(7), lo que había sido olvidado al ignorar su rol exacto! Eso ocasiona en efecto, en el joven niño atacado de M.P.E. una inmunodepresión de mediación celular correspondiendo a un déficit funcional de los linfocitos T (timodependientes) cuya maduración esta 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 tímicas es la primera consecuencia de la MPE, lo que ocasiona en un segundo tiempo las modificaciones histológicas que conducen a la involución tímica (11-12).

Este estudio del ataque del timo se revela pues particularmente pertinente, tanto desde un punto de vista fundamental (para una mejor comprensión de los mecanismos que conducen a la inmunodepresión) que aplicado (para la investigación de las soluciones terapéuticas-dietéticas y/o medicamentosas-específicas del riesgo vital incurrido).

La orientación de las investigaciones sobre la malnutrición hacia una aproximación de tipo terapéutico, solución que es desde ahora razonable de entrever en el estado actual de los conocimientos (se conoce bien, por ejemplo, los efectos inmunorestauradores del zinc (13) y de ciertas hormonas tímicas, como la Timulina que es el "F.T.S.-Zn" en los déficits inmunitarios primarios del niño (14-15-16), lleva evidentemente 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 visando al mejoramiento general de los recursos y condiciones de higiene alimentarias, cuya realización, lamentablemente para el médico de campo confrontado a la triste realidad de la malnutrición infantil, depende a la evidencia más del desarrollo socio-económico de los países concernidos que de los votos piadosos de los nutricionistas? Por supuesto que no!

Entonces sin negar que la solución final a este escándalo de la humanidad que es el hambre en el mundo, es esencialmente de orden político-económico, no podemos contentarnos de 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 M.P.E. y que una investigación orientada para la elaboración de tratamientos específicos del déficit inmunitario inducido por la desnutrición permitiría de obtener soluciones racionales para disminuir esta hecatombe!

Métodos de estudios 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 cuyos resultados no son siempre fáciles de interpretar: es el caso por ejemplo de los

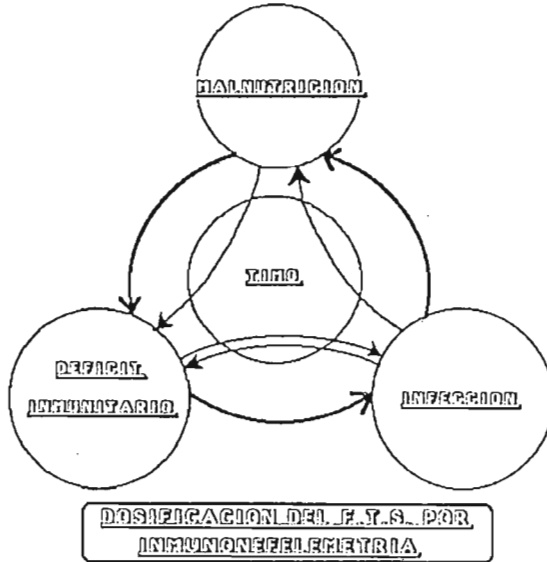
tests de transformación linfoblástica o TTL. Es entonces a la vez para evitar estas dificultades técnicas y para tener una aproximación más realista y más aplicada, que nuestro equipo ORSTOM ha trabajado en la preparación de nuevas técnicas y puede proponer actualmente "herramientas" a la vez más simples y más específicas.

- la primera técnica concierne 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 (esta evaluación siendo 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 suspensión 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 Angstrom están recubiertas del antigene, aquí el FTS, de manera covalente, lo que provoca una unión insecable; 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 antigene libre (que corresponde aquí al FTS circulante) descansa sobre la inhibición de esta aglutinación: un exceso de antigene consume el anticuerpo y la aglutinación que así se reducirá, se manifestará por una desviación más débil; existe una relación matemática estricta entre la disminución de la señal y la cantidad de antigene libre para dosificar. Si 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 puesta en marcha de la técnica es simple, lo que permite de 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 tal 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...).

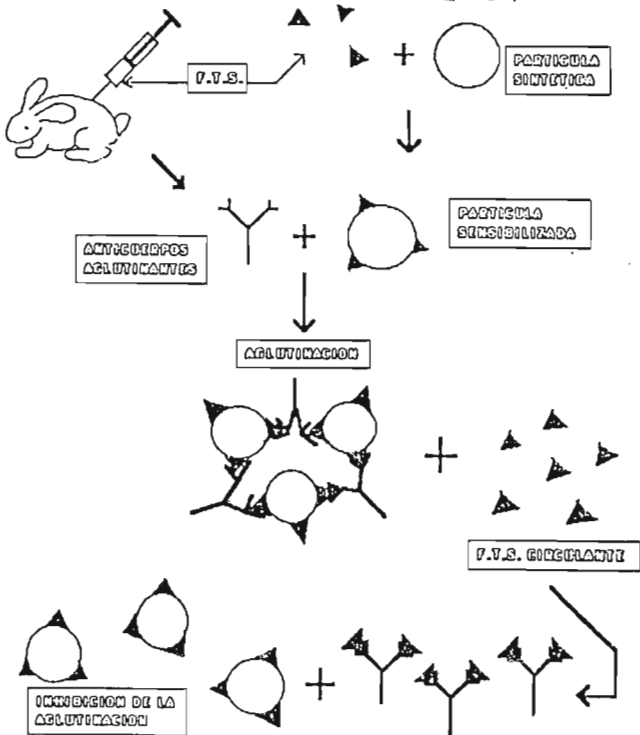
**EL ROL GENERAL DEL TIPO EN EL
CIRCULO VICIOSO DE LA MALNUTRICION**

- cuadro 3 -



**DOSIFICACION DEL F.V.S. POR
INMUNOELECTRIA**

- cuadro 4 -



- 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 de 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 pues 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 parte el estado anatómico del timo mismo por la ecografía. Podemos así cuantificar más exactamente este ataque tímico y evaluar su capacidad de recuperación durante la rehabilitación nutricional. Una de las resultantes del mal funcionamiento del timo es la no maduración 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). Ha podido ser probado in vitro que estos timocitos maduran con las hormonas tímicas y en particular bajo el efecto del FTS. Existiría entonces aquí una posibilidad terapéutica para compensar in vivo el déficit inmunitario del niño gravemente desnutrido, por la administración del FTS cuya fabricación está desde ahora 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 de poder actuar esencialmente al nivel de la 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 tímica (18-19-20-21-22-23-24). Las posibilidades de acción podrían situarse entonces a nivel de la dietética de los niños. Sería realista por ejemplo de proponer un complemento en Zinc, si probáramos que ya solo él pudiera compensar estedisfuncionamiento inmunitario.

Es en este sentido, que la investigación, y en particular la investigación sobre la malnutrición es antes que todo una investigación para el

COEFICIENTES DE CORRELACION

ENTRE EL ESPESOR DEL TIMO

Y LOS PARAMETROS ANTROPOMETRICOS

Cuadro n° 4

	Espesor del timo	
	Coef. de Cor.	Grado de Significacion
% Peso/Edad	r = 0,710	p < 0,001
% Talla/Edad.....	r = 0,521	p < 0,001
% Peso/Talla.....	r = 0,734	p < 0,001
% Perimetro brachial.....	r = 0,643	p < 0,001

ESTADO DEL TIMO EN NIÑOS

FALLECIDOS CON MALNUTRICION

Cuadro n° 5

	DESNUTRICION MODERADA (18)	KARASMO (15)	KWASHIORKOR (11)	KWASHIORKOR KARASMO (14)
PESO % de la normalidad	68,5	17,1	19,7	10,3
FIBROSIS %	21,9	49,7	60,7	60,6
F.T.S. % 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

Cuadro n° 6

	CONCENTRACION DEL F.T.S.	
	Coef. de Cor.	Grado de significacion
% Peso/Talla	r = 0,59.....	p < 0,01
% Peso/Edad	r = 0,40.....	p < 0,001
% Talla/Edad	NS	

desarrollo, y es con este espíritu que han sido establecidos los programas de investigación desarrollados actualmente en Bolivia y que implican 4 etapas:

La 1era 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 donde serán comparados los niños bien nutridos a los niños atacados de la M.P.E. grave, antes y en el curso de su rehabilitación nutricional, en medio hospitalario luego en su familia, tiene como propósito de determinar, en función de los niveles del ataque tímico que se constatarán, las capacidades de recuperación funcional de este órgano e, igualmente, determinar el límite más allá del cuál la realimentación "clásica" podría comprobarse ineficaz.

La 2ª 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, además del stress, un déficit energético en el nivel celular; se va a comparar 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 tímico.

La 3ª 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.

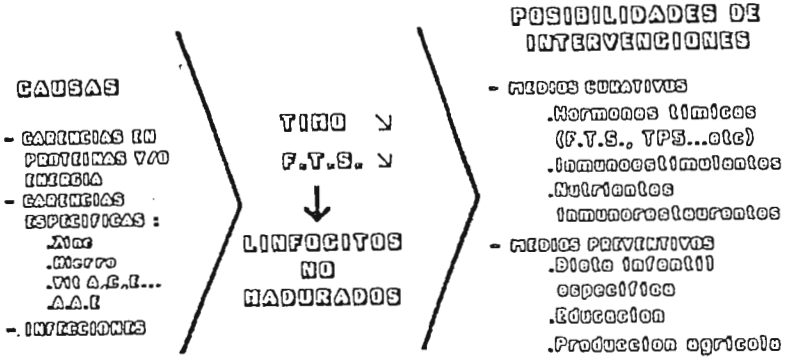
La 4ª etapa va a tratar de los "Efectos del sinergismo Desnutrición-Infección sobre la función inmunitaria timodependiente, con una aplicación en el caso de la enfermedad de Chagas".

Recordemos que en efecto las consecuencias fisiopatológicas graves y frecuentemente mortales de esta afección que son las cardiopatías y las dilataciones orgánicas digestivas, estarían ligadas, entre otros, a la existencia de un estado de auto-inmunidad (25-26) cuyo origen remontaría al déficit inmunitario severo, principalmente de la I.M.C., aparecido en la mejoría de la fase aguda de la enfermedad (27-28-29). Recientemente, la experimentación animal ha permitido de mostrar que este ataque de la I.M.C.

RESUMEN

ATAQUE DE LA FUNCIÓN
INMUNITARIA EN LA M.P.R.

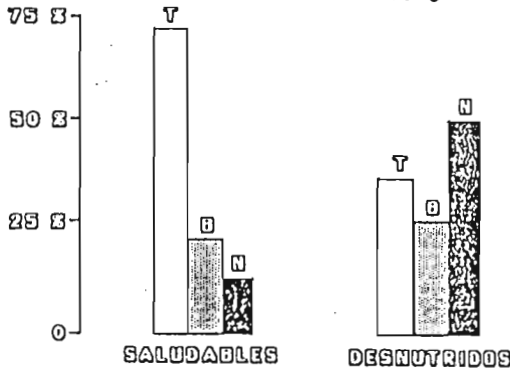
- cuadro 7 -



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

POBLACIONES LINFOCITARIAS
EN NIÑOS DESNUTRIDOS ^U

CUADRO 8



^U R.K. CHANDRA - Interactions of Nutrition, Infection and Immune Response. Acta Paed. Scand. (1979) - 68: 137-144

estaba ligado a un defecto de producción de la interleukina 2 (Il 2) por los linfocitos T helper (30).

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

Es importante entonces de 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 M.P.E. 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 supletorias) visando no solamente el parásito, sino también la restauración de las funciones inmunitarias.

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. Entonces ¿qué es lo que puede proponerse teniendo en cuenta los contextos y los ecosistemas locales? Ha sido descrito (Cuadro Nº 5) 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 esto son diversas, pero resultan esencialmente de la alimentación deficiente o desequilibrada e igualmente de ciertas infecciones intercurrentes, tales como la parasitosis por ejemplo. Una vez siendo mejor conocidas estas causas se podría proponer las intervenciones, ya sea 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 Nutricional problems in the world.
Proc. Nutr. Soc. (1979), 38, 197-205.
2. MAIRE B., PARENT G.
Nutrition et défenses immunitaires.
Journées "Métabolisme". 1-17, PARIS, 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, Avril 1981.
4. JAMBON B., ZIEGLER 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, 1985, 3, 185.
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, 1971, 2, 939.
6. CHANDRA R.K., GUPTA S., SINGH H.
Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition analysis by monoclonal antibodies.
Nutrition Research, 1982, 2, 21.
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 characterisis an biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in human.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 249, 186.
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., 1981, 127, 2055.

10. SAVINO N., DARDENNE M.
Thymic hormone containing cells : IV. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopofetin and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymus:
Europ. J. Immunol., 1984, 14, 987.
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, 1984, 2, 453.
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, 1977, 2, 1057.
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.
Séminaire d'Immunologie et d'Hématologie, Département de Pédiatrie, Hôpital 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, 1982, 2, 293.
16. FAURE G., BORDIGONI P., BENE M.C., OLIVE D., DUHEILLE J.
Thymic factor therapy of primary T-lymphocyte immunodeficiencies.
Serenio 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.
Thèse 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, 1981, 245, 1.

19. GOLDEN M.H.N., HARLAND P.S., GOLDEN B.E., JACKSON A.A.
Zinc and immunocompetence in protein caloric malnutrition.
Lancet, 1978, I, 1226.
20. HORROBINE D.F., MANKU M.S., OKA, M., MORGAN R.O., CUNNANE S.C., ALLY L.,
GHAYUR T., SCHWEITZER M., KARMALI R.A.
The nutritional regulation of T lymphocyte function.
Med. Hypothesis, 1979, 5, 969.
21. DE OLIVEIRA A., CRUZ E.
Avitaminosis E and the thymus.
Rev. Española de Fisiología, 1977, 33, 69.
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., 1984, 4, 951.
23. CHEVALIER P., ASCHKENASY, A.
Hematological and immunological effects of excess dietary leucine in
the young rat.
Am. J. Clin. Nutr., 1977, 30, 1645.
24. ASCHKENASY A.
Prevention of the immunodepressive effects of excess dietary leucine
by isoleucine and valine in the rat.
J. Nutr., 1979, 109, 1214.
25. JOSKOWICZ M.
Maladie de Chagas et autoimmunité.
Médecine/Sciences, 1985, 1, 412.
26. FRADELIZI D., HAREL-BELLAN A., CHATENOD L.
Le rôle des interleukines dans l'auto-immunité (Editorial).
La Presse Médicale, 1984, 13, 713.
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 immuno-
logical memory.
Cell. Immunol., 1980, 52, 176.

28. KIERSZENBAUM F., PIENKOWSKI M.M.
Thymus-dependant control of host defense mechanisms against *Trypanosoma cruzi* infection.
Infect. Immunity, 1979, 24, 177.

 29. HUDSON L.
Trypanosoma cruzi : The immunological consequences of infection.
J. Cell. Biochem., 1983, 21, 299.

 30. HAREL-BELLAN A., JOSKOWICZ M., FRADELIZI D., EISEN H.
Modification of T-cell proliferation and interleukine 2 production
in mice infected with *Trypanosoma cruzi*.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80, 3466.
-