

EVALUACION DEL ESTATUS NUTRICIONAL DE LOS NIÑOS AUTISTAS: EVALUACION INMUNOLOGICA

MARCOS, A¹.; LOUREDA, M.C., y DIEZ-CUERVO, A².

¹Centro Mixto Instituto de Nutrición y Bromatología.

²Asociaciones Médico Consultoras «Nuevo Horizonte» y «Pauta».

Dirección: Centro Mixto Instituto de Nutrición y Bromatología. Facultad
de Farmacia. UCM.

Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.

SUMARIO

Se ha descrito que los niños autistas tienen unos hábitos de alimentación extraños, que pueden llevar a situaciones de malnutrición clínica o subclínica. Se reconoce que los factores alimenticios desempeñan un importante papel en el mantenimiento de las defensas inmunes. Así, se ha demostrado que la inmunocompetencia es una medida sensible y funcional del estatus nutricional. Desde entonces, se ha descrito que los niños autistas tienen unas defensas excepcionales contra enfermedades infecciosas y a causa de la escasa literatura sobre la relación entre el estatus nutricional y la inmunocompetencia en este síndrome, el objetivo de este trabajo es determinar la evaluación nutricional de los niños autistas estudiando su inmunocompetencia. Los resultados se compararon con los obtenidos del grupo control. El estudio comprendía 20 niños autistas de edades comprendidas entre 4 y 12 años, cuyo diagnóstico se había establecido por medio del DSM IV (Asociación Psiquiátrica Americana, 1994). Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1) con trastornos de alimentación (EDA) (n=9) y 2) sin trastornos de alimentación (NEDA) (n=11). El grupo control comprendía 11 niños sanos (hermanos de los pacientes) de la misma edad y sexo, que no presentaban ningún cuadro médico, psiquiátrico ni neurológico. Se midió la tasa de leucocitos y linfocitos. Los SUBSETS de linfocitos CD2, CD3, CD4, CD8, CD19 y

CD57 se determinaron por citometría de flujo. No se encontraron diferencias en los SUBSETS de linfocitos entre los niños autistas (n=20) y el grupo control, pero tanto el número total como el porcentaje de células CD19 eran más altos en los niños autistas. Sin embargo, cuando se compararon los tres grupos entre sí, sorprendentemente se encontraron los valores más altos de células CD2, NK y CD19 en el grupo con trastornos de alimentación. Los resultados sugieren que, contrariamente a lo que se esperaba, ni el grupo con trastornos de alimentación y el que no presentaba trastornos de alimentación mostraban síntomas de malnutrición, y siendo el grupo de niños autistas con trastornos nutricionales el que presentaba los valores más altos de SUBSETS de linfocitos. Así, podría existir implicación de ciertos mecanismos de defensa en los que los neurotransmisores representarían un importante papel.

INTRODUCCION

Desde el punto de vista de la «sintomatología» nutricional, es importante resaltar el hecho de que el autismo, como síndrome conductual, se caracteriza muy a menudo por un comportamiento anómalo frente a los alimentos (1,2). Esta anomalía del comportamiento puede expresarse de diferentes formas, tales como comportamiento anoréxico y bulímico, o en forma de «selectividad extrema» de la conducta alimenticia, acaso relacionada con la «falta de flexibilidad» y la «insistencia en la reiteración» típicas del autismo (3).

Cuando los niños autistas empiezan a asistir a clase, el comportamiento alimentario anormal inicia una mejora por el tratamiento educacional que recibe, afectándose en menor grado su nutrición que en los años pre-escolares. Otros factores, como el sexo, se relacionan también con la frecuencia e intensidad del trastorno alimentario. Aunque el sexo masculino es más susceptible de padecer autismo, el desequilibrio del comportamiento alimentario es más frecuente e intenso en las niñas (Rivière, datos sin publicar).

La capacidad que tiene el trastorno alimentario del autista para afectar su nutrición es al menos de la misma entidad que la capacidad que tiene la nutrición para incidir sobre su conducta alimentaria. Cuando el comportamiento implica un trastorno alimentario, puede dar lugar a situaciones clínicas o subclínicas de malnutrición. Por ello, es probable que se desarrolle un sistema «feedback» entre la nutrición y el comportamiento alimentario anormal en muchos casos (4).

No hay una clara evidencia de que los niños autistas necesiten un aporte más elevado de determinados nutrientes. Tampoco se conoce

la significación que pueda tener ese comportamiento alimentario anormal de estos pacientes, o si los autistas tienden a seleccionar ciertos nutrientes y alimentos o rehúyen otros. De hecho, no se ha dedicado especial atención sobre la incidencia del trastorno alimentario de los autistas y por ende sobre la nutrición, como parte integral de la salud del niño autista (5).

Aunque Rimland, ya en 1973 (6), fue el responsable de debatir sobre el posible papel de los factores nutricionales en autismo, no hay evidencia alguna para apoyar un tipo de tratamiento en autismo que esté relacionado bien con la etiología o bien que tenga una base nutricional (4). Además, no está claro que los niños autistas sufran secuelas como consecuencias de posibles deficiencias nutricionales.

Por otra parte, está ampliamente reconocido el importante papel que juegan los factores dietarios en el mantenimiento de la defensa inmune, ya que la malnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia secundaria en el mundo, afectando principalmente la inmunidad celular desde el comienzo de su instauración en el organismo (7). Dependiendo del grado de malnutrición se han podido observar distintas alteraciones inmunológicas, que pueden ser o no clínicamente aparentes. Si estas alteraciones son de tipo subclínico sólo se evidencian mediante tests muy específicos (8, 9). De hecho, los tejidos de defensa y linfoides pueden estar afectados no sólo en patologías sino también en situaciones aparentemente normales. Por ello, el estudio inmunológico empieza a ser una herramienta muy valiosa para evaluar la función inmune en situaciones nutricionales alteradas (10).

Dado que la bibliografía es escasa en lo que se refiere a las interrelaciones entre el estado nutricional y la inmunocompetencia en autismo, y puesto que el estudio de la inmunocompetencia se ha señalado recientemente como una medida sensible y funcional del estado nutricional (11, 12), el objetivo de este trabajo fue profundizar en el conocimiento de la situación nutricional de niños autistas mediante la valoración de su inmunocompetencia.

SUJETOS Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en 40 niños autistas de edades comprendidas entre cuatro y doce años. El diagnóstico fue realizado de acuerdo con el DSM-IV (13). Los pacientes con autismo fueron divididos en dos grupos dependiendo de su comportamiento alimentario: 1) con trastornos alimentarios (EDA) ($n = 9$, 5 niños y 4 niñas), y 2) sin trastornos alimentarios (NEDA) ($n = 31$, 6 niñas y 25 niños).

El grupo control estaba formado por 11 niños sanos (6 niñas y 5 niños) (CG) pertenecientes a la misma familia de los pacientes (hermanos) y de las mismas características en cuanto a edad y sexo. Ninguno de ellos padecía trastorno médico, psíquico o neurológico y se encontraban sin medicación en el momento del estudio.

Tanto los padres de los niños a los que se les tomó la muestra (autistas y controles), como los profesionales que se hicieron cargo de los pacientes dieron consentimiento firmado acerca de las pruebas a realizar, una vez conocida la naturaleza de las mismas. Se siguieron los procedimientos de acuerdo con la Declaración de Helsinki, actualizada en Tokio (Japón) en 1975 y revisada en 1983.

METODOLOGIA

Las muestras de sangre se tomaron tras 12-15 horas de ayuno. El conteo de leucocitos y linfocitos fue valorado por métodos analíticos de rutina (Coulter Counter, Hialeah, Florida).

Determinación de las subpoblaciones linfocitarias: Se incubaron 100 μ l de sangre total con 10 μ l del anticuerpo monoclonal apropiado (Coulter Clone, Coulter Corporation, Hialeah, Florida) a 4° C durante 10 min. para evaluar las siguientes subpoblaciones linfocitarias: CD2 (linfocitos T totales), CD3 (linfocitos T maduros), CD4 (linfocitos T-helper), CD8 (linfocitos T citotóxicos/supresores), CD19 (linfocitos B) y CD57 (células «natural killer») por citometría de flujo. A continuación se procesaron las muestras mediante el sistema Q-prep, utilizando una solución lisante de glóbulos rojos, un estabilizador de glóbulos blancos y un fijador para mantener la integridad de la muestra (14). La fluorescencia de las subpoblaciones se analizaron con un citómetro FACSTAR PLUS DUAL LASER (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA). Los resultados se analizaron mediante un software apropiado.

Estadística: Todos los resultados fueron expresados como media \pm DS. Las comparaciones entre los controles y todos los niños autistas fueron llevadas a cabo mediante el test de la t de Student. Cuando se compararon los tres grupos: controles, autistas con desórdenes alimentarios (EDA) y autistas sin desórdenes alimentarios (NEDA), entre sí se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). El análisis estadístico fue realizado en un programa de computador SAS y los valores con probabilidad inferior a 0,05 se consideraron significativos (15).

Tabla 1. Parámetros antropométricos en controles y niños autistas.

	CONTROLES		NIÑOS AUTISTAS	
	CG (n = 11)	EDA (n = 9)	NEDA (n = 31)	
Edad (años)	7,63 ± 3,18	6,50 ± 1,75	8,21 ± 2,70	
Talla (cm)	129,31 ± 20,37	122,44 ± 12,09	133,41 ± 17,69	
Peso (kg)	30,68 ± 11,26	23,55 ± 4,82	32,20 ± 12,23	
IMC (kg/m ²) *	17,48 ± 2,73	15,60 ± 1,16 ^a	17,43 ± 2,42 ^b	
PI (%) *	91,62 ± 10,72	90,83 ± 14,20 ^a	94,61 ± 11,18 ^b	

* ANOVA (diferencias significativas, p < 0,05).

Superíndices distintos indican diferencias significativas (t de Student, p < 0,05).

Tabla 2. Valores porcentuales de los parámetros antropométricos en controles y niños autistas.

	CONTROLES		NIÑOS AUTISTAS			
	CG (n = 11)		EDA (n = 9)		NEDA (n = 31)	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas
Talla (cm)	82	85	80	82	90	87
Peso (kg)	93	90	50	60	85	63
IMC (kg/m ²)	65	63	35	30	65	60

Tabla 3. Valores absolutos de leucocitos, linfocitos y subpoblaciones linfocitarias en controles y niños autistas.

	CONTROLES		NIÑOS AUTISTAS	
	CG (n = 11)	EDA (n = 9)	NEDA (n = 31)	
Leucocitos ⁽¹⁾	7210 ± 1970	9240 ± 3430	7510 ± 2090	
Linfocitos ^{(1) *}	2807 ± 822 ^a	3700 ± 1744 ^b	2982 ± 782	
CD2 ^{(1) *}	2188 ± 581	2723 ± 1207 ^a	2133 ± 526 ^b	
CD3 ⁽¹⁾	1874 ± 566	2195 ± 1056	1991 ± 647	
CD4 ⁽¹⁾	1041 ± 268	1248 ± 588	1089 ± 320	
CD8 ⁽¹⁾	723 ± 347	704 ± 344	755 ± 315	
CD19 ^{(1) *}	326 ± 134 ^a	645 ± 494 ^b	401 ± 118 ^a	
CD57 ^{(1) *}	217 ± 141	305 ± 133 ^a	193 ± 93 ^b	

⁽¹⁾ células/mm³.

* ANOVA (diferencias significativas, p < 0,05).

Superíndices distintos indican diferencias significativas (t de Student, p < 0,05).

Tabla 4. Porcentaje de linfocitos totales y subpoblaciones linfocitarias en controles y niños autistas.

	CONTROLES		NIÑOS AUTISTAS	
	CG (n = 11)	EDA (n = 9)	NEDA (n = 31)	
Linfocitos ⁽¹⁾	39,34 ± 7,14	39,25 ± 8,19	41,10 ± 9,33	
CD2 ⁽¹⁾	77,51 ± 3,64	74,56 ± 6,96	74,95 ± 6,06	
CD3 ⁽¹⁾	67,39 ± 9,80	60,73 ± 11,34	66,72 ± 9,72	
CD4 ⁽¹⁾	37,62 ± 5,65	34,57 ± 6,85	36,74 ± 5,82	
CD8 ^{(1) *}	25,14 ± 6,63 ^a	19,01 ± 2,70 ^b	24,96 ± 5,46 ^a	
CD19 ^{(1) *}	11,44 ± 2,99 ^a	15,50 ± 5,47 ^b	14,20 ± 4,34	
CD57 ⁽¹⁾	8,38 ± 6,91	9,45 ± 4,99	6,73 ± 3,25	
CD4/CD8	1,61 ± 0,55	1,84 ± 0,45	1,57 ± 0,45	
CD2/CD19	7,20 ± 1,88	5,46 ± 2,33	5,89 ± 2,17	

⁽¹⁾ Porcentaje.

* ANOVA (diferencias significativas, p < 0,05).

Superíndices distintos indican diferencias significativas (t de Student, p < 0,05).

RESULTADOS Y DISCUSION

No aparecen modificaciones significativas en cuanto a los parámetros antropométricos (Tabla 1) a excepción del IMC y el porcentaje de PI que son menores en el grupo de niños autistas con desórdenes (EDA) en relación al grupo de pacientes sin desórdenes alimentarios (NEDA), estando todos los sujetos en un rango entre el percentil 3 y el 97 (16).

Es importante destacar el hecho que cuando se estudian los percentiles de los parámetros antropométricos se observan distintos valores dependiendo del grupo estudiado (Tabla 2). Así, para la talla se puede observar que el grupo NEDA alcanza valores más altos (P87-90) que el grupo EDA (P80-82). Respecto al peso corporal, en el caso del grupo control el valor percentil alcanza el mayor nivel (P90-93) en comparación con los niños autistas sin desórdenes (P63-85) y en especial con aquellos pacientes que padecen desórdenes alimentarios (P50-60). Finalmente queda resaltar el hecho de que la variación más notable aparece en el IMC de los pacientes del grupo EDA que se encuentran muy por debajo (P30-35) de los otros dos grupos (P60-65). Estos valores podrían reflejar un estado más deficitario para los pacientes con desórdenes alimentarios, independiente del sexo (16). En cuanto a los leucocitos (Tabla 3 y 4), todos los valores se encuentran dentro del rango normal establecido por Vives (17). Se observa sorprendentemente un valor absoluto de linfocitos totales más elevado en el grupo EDA de niños autistas que en el grupo control, siendo además mayor el número de células T totales (CD2) en el grupo EDA que en el grupo NEDA (Tabla 3).

Puesto que en nuestro caso, no sólo no es menor el número de linfocitos en los niños autistas en comparación con controles, sino que el grupo EDA alcanza los niveles más altos, estos resultados estarían en desacuerdo con los encontrados anteriormente por otros autores, quienes han indicado la existencia de déficits linfocitarios en pacientes autistas. Así, se ha observado una función inmune celular deprimida y una respuesta deficiente de anticuerpos frente a antígenos T-dependientes en niños autistas entre dos y doce años, sugiriendo una mayor susceptibilidad del feto a cualquier ataque viral en un primer estadio de diferenciación inmune (18).

En el mismo sentido, Warren y cols. (19) encuentran un menor número de linfocitos T con un cociente alterado T «helper»/T supresores en 31 pacientes autistas entre tres y veintiocho años. Sin embargo, en nuestro estudio se observa una invariabilidad en todos los grupos estudiados en cuanto al cociente CD4/CD8, índice de estado nutricional (10, 11) capaz de detectar incluso situaciones subclínicas de malnutrición (Tabla 4).

Un hallazgo frecuente en el sistema inmune de pacientes con patología autoinmune es el déficit de determinado tipo de linfocitos denominados T supresores (20), cuya función es mantener la homeostasis inmunológica mediante la prevención de respuestas inmunológicas contra las células de los tejidos.

En cuanto a los estudios clínicos realizados en niños o adultos con malnutrición proteico-energética indican que el número total de linfocitos circulantes está moderadamente disminuido (7). Asimismo, se ha observado en estas condiciones un fallo en la secreción de timopoyetina o factor tímico sérico, imprescindible para la diferenciación linfocitaria en niños malnutridos (21, 22). Este descenso de los linfocitos circulantes tiene lugar fundamentalmente a costa de los linfocitos T, ya que el número total de linfocitos B no parece verse afectado en estados de malnutrición (21).

En condiciones de malnutrición, dentro de las subpoblaciones linfocitarias, las células CD4, denominadas también «helper» por su función de ayuda o colaboración con otras células en los mecanismos de defensa frente a agentes extraños al organismo, son las que disminuyen en mayor grado, mientras que las células CD8 (citotóxicas/supresoras) pueden estar incluso algunas veces relativamente incrementadas (23, 24).

Se ha observado también que la respuesta de proliferación linfocitaria está deprimida frente a distintos mitógenos en los autistas, lo que les haría más susceptibles a posibles infecciones. Parece ser que dichas anomalías del sistema inmune pueden estar directamente relacionadas con el proceso biológico del autismo, o bien ser una causa indirecta del mecanismo patológico (20).

Asimismo se ha encontrado una correlación significativa entre la actividad mitógena de linfocitos y los síntomas de hiperactividad en 16 autistas entre cinco y dieciséis años (25), sugiriéndose la existencia de interferencias entre los sistemas nervioso central e inmune, de manera que ciertas lesiones cerebrales podrían alterar la respuesta inmunitaria. En concreto, el parasimpático parece aumentar la producción de anticuerpos y la citotoxicidad linfocitaria, mientras que la estimulación simpática, por el contrario, disminuye dichas respuestas. Del mismo modo, numerosos autores han observado un defecto en la actividad linfocitaria tanto en malnutrición experimental (26) como en sujetos malnutridos (27). Así, los estudios realizados *in vivo* para medir la inmunidad celular mediante tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, aparecen constantemente disminuidos en el curso de la malnutrición (28).

En cuanto a las células «natural killer», no disminuyen en los niños autistas frente a controles y se observa sobre todo un mayor número en el grupo EDA que en el grupo NEDA (Tabla 3). A dife-

rencia de nuestro resultado, se ha especulado sobre la posibilidad de la existencia de un proceso autoinmune subyacente en los niños autistas, puesto que encuentran una menor actividad de las células «natural killer», que suelen estar asociadas a los procesos autoinmunes (19). Por otro lado, se ha observado una actividad deprimida de las células «natural killer» en malnutrición proteica-calórica, aunque puede ser corregida con una dieta apropiada (29).

El aumento ya citado de linfocitos totales se refleja también en un mayor número de linfocitos B (CD19) en el grupo EDA de autistas que en el resto de niños autistas (sin desórdenes alimentarios) e incluso que en el grupo control (Tablas 3 y 4).

Además, al comparar el grupo control frente a todos los niños autistas mediante el test de la *t* de Student para el cociente CD2/CD19, que se considera también como un buen índice de malnutrición subclínica (CD2/CD19), se observa una disminución significativa del mismo para los pacientes.

El sistema inmune humoral no parece verse afectado en esta patología como indican varios autores. En efecto, no parece observarse modificación alguna en los linfocitos B (19) ni en su función mediante el estudio de la proliferación y síntesis *in vitro* de Ig G e Ig M en respuesta a pokeweed (30).

En este sentido, existe la teoría de que los niños autistas podrían estar predisuestos genéticamente a tener un déficit relativo de células linfocitarias T o bien, a que los virus tendrían una predisposición específica para interferir con el timo (que diferencia las células T) aunque nunca con la médula ósea que diferencia las células B (18). En lo que respecta a la funcionalidad de los linfocitos B, se han descrito ciertas alteraciones que aparecen en condiciones de desnutrición (31). Así, se ha observado que la tasa sérica de inmunoglobulinas tiene valores normales o ligeramente aumentados por infecciones concomitantes, por lo que parece existir una síntesis prioritaria de anticuerpos con el fin de asegurar una buena integridad funcional de los linfocitos B en individuos malnutridos.

Conclusión: A pesar de que los parámetros antropométricos podrían reflejar un estado nutricional más deficitario para los pacientes autistas con desórdenes alimentarios, a la vista de los resultados de los parámetros inmunológicos estudiados, no parece existir un estado de malnutrición subclínica. Por el contrario, y sorprendentemente, el grupo de niños autistas con desórdenes alimentarios muestra un aumento de algunos parámetros inmunológicos. Podría ser debido a un solapamiento producido por la actuación anormal sobre el sistema inmune de neurotransmisores, que como es sabido están alterados. Que por lo tanto, mucho que investigar en este campo para aclarar cuáles son los mecanismos que pudieran estar implicados.

BIBLIOGRAFIA

1. WING, L.: «Social, behavioural and cognitive characteristics». En: Rutter, M., Schopler, E., editores. *Autism. A reappraisal of concepts and treatment*. New York: Plenum, 1978; 27-45.
2. WING, L.: *Children Apart*. Washington, D.C.: National Society for Autistic Children, 1979.
3. KANNER, L.: «Autistic disturbances of affective contact». *Nervous Child*, 1943; 2:217-50.
4. RAITEN, D. J.; MASSARO, T. F.: «Nutrition and developmental disabilities: an examination of the orthomolecular hypothesis». En: Cohen, D. J.; Donnellan, A., Paul, R., editores. *Handbook of autism and disorders of atypical development*. New York: Wiley, 1986.
5. RAITEN, D. J.: «Nutrition and Developmental Disabilities. Clinical Assessment». En: Schopler, E., Mesibov, G., editores. *Diagnosis and assessment in autism*. New York: Plenum, 1988; 211-23.
6. RIMLAND, B.: «High dosage levels of certain vitamins in the treatment of children with severe mental disorders». En: Hawkins, D.; Pauling, L., editores. *Orthomolecular Psychiatry*. S. Francisco: WH Freeman, 1973; 513-39.
7. MILLER, K.: «Nutrition and immunity». *Nutr Bull*, 1987; 49:32-40.
8. MARCOS, A.; VARELA, P.; SANTACRUZ, I.; MUÑOZ-VELEZ, A.; MORANDE, G.: «Nutritional status and immunocompetence in eating disorders. A comparative study». *Eur J Clin Nutr*, 1993; 47:787-93.
9. MARCOS, A.; VARELA, P.; SANTACRUZ, I.; MUÑOZ-VELEZ, A.: «Evaluation of immunocompetence and nutritional status in patients with bulimia nervosa». *Am J Clin Nutr*, 1993; 57:65-9.
10. TOJO, R.; REGUEIRO, B. J.: «Evaluation of immunological parameters in malnutrition». En: Fidanza, F., editor. *Nutritional status assessment methodology for individual and populations groups*. Perugia: Perugia University, 1986; 349-54.
11. CHANDRA, R. K.: «Immunocompetence is a sensitive and functional barometer of nutritional status». *Acta Scand Suppl*, 1991; 374:129-32.
12. MARCOS, A.; VARELA, P.; SANTACRUZ, I.: «Nutritional status in non-infected and human immunodeficiency virus-infected asymptomatic drug addicts. Immunological assessment». *Immunol Infect Dis*, 1993; 3:245-8.

13. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV). (1st. ed.). Washington D.C., 1994.
14. BAKER, J. W.: «An innovate lymphocyte preparation system for flow cytometry». *Am Clin Lab*, 1988; 120:320-4.
15. SAS INSTITUTE INC. SAS/STAT User's guide version 6. 4th ed. vol 1, 2. Cary, N. C.: USA:SAS Institute Inc., 1989.
16. HERNANDEZ, M.; CASTELLET, J.; NAVAIZA, J. L.; RINCON, J. M.; RUIZ, I.; SANCHEZ, E., et al.: *Curvas y tablas de crecimiento*. Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Bilbao: Garsí, 1988.
17. VIVES, J. L.: En: *Hematología clínica*. Barcelona: Sans-Sabrafen, 1988.
18. STUBBS, E. G.; CRAWFORD, M. L.; BURGER, D. R.; VANDERBARK, A. A.: «Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children». *J Autism Child Schizo*, 1977; 7:49-55.
19. WARREN, R. P.; MARGARETTEN, N. C.; PACE, N. C.; FOSTER, A.: *Immune abnormalities in patients with autism*. 1986: 189-97.
20. STRELKAUSKAS, A. J.; CALLERI, R. T.; McDOWELL, J.; BOREI, Y.; SCHLOSSMAN, S. F.: «Direct evidence for loss of human suppressor cells during active autoimmune disease». *Proc Nat Acad Sci*, 1978; 75:5150-4.
21. CHANDRA, R. K.: *Nutritional regulation of immunity: an introduction*. Nutrition and immunology. New York: Alan R Liss Inc, 1988: 1-8.
22. WADE, S.; BLEIBERG, F. K.; MOOSE, A., et al.: «Thymulin (Zn-Facteur thymique serique) activity in anorexia nervosa patients». *Am J Clin Nutr*, 1985; 41:275-80.
23. DOWD, P. S.; HEATLEY, R. V.: «The influence of undernutrition on immunity». *Clin Sci*, 1984; 66:241-8.
24. TOMKINS, A. M.: «Protein-energy malnutrition and risk of infection». *Proc Nutr Soc*, 1986; 45:289-304.
25. FERRARI, P.; MARESCOT, M. R.; MOULIAS, R.; BURSZTEJN, C.; DEVILLE-CHABROLLE, A.; THIOLLET, M., et al.: «Etat immunitaire dans l'autisme infantile. Correlations entre état immunitaire, symptômes autistiques et taux de sérotonine». *Encephale*, 1988; 14:339-44.
26. LAMONT, A. G.; GORDON, M.; FERGUSON, A.: «T lymphocyte function in protein deprived mice». *Clin Exp Immunol*, 1988; 72:113-7.
27. VARELA, P.; MARCOS, A.; RIPOLL, S.; REQUEJO, A.; HERRERA, P., y CASAS, A.: «Nutritional status assessment of positive HIV drug addicts». *Eur J Clin Ntr*, 1990; 44:415-8.

28. SUSKIND, R. M.: *Malnourished child*. Nestlé Nutrition Editor. Workshop Series. Vol. 19. New York: Raven Press, 1990.
29. SALIMONU, L. S.; JOHNSON, A. O. K.; WILLIAMS, A. I. O.; ADELEYE, G. I.; OSUNKOYA, B. O.: «Lymphocyte subpopulations and antibody levels in immunized malnourished children». *Brit J Nutr*, 1982; 48:7-14.
30. PLIOPLYS, A. V.; GREAVES, A.; KAZEMI, K.; SILVERMAN, E.: «Autism anti-210K neurofilament immunoglobulin reactivity». *Neurology*, 1989; 39 (Suppl 1): 187.
31. STEIHM, E. R.: «Humoral immunity in malnutrition». *Fed Proc*, 1980; 39:3093-7.