

DISFUNCIÓN INMUNITARIA EN ANOREXIA NERVIOSA

IMMUNE DYSFUNCTION IN ANOREXIA NERVOSA

Ignacio Jáuregui Lobera¹

¹Instituto de Ciencias de la Conducta (ICC). Sevilla

Correspondencia: Ignacio Jáuregui Lobera, ignacio-ja@telefonica.net

Instituto de Ciencias de la Conducta

C/Virgen del Monte 31, CP: 41011, Sevilla

RESUMEN

En pacientes muy desnutridos con anorexia nerviosa (AN) se reportan menos infecciones virales sintomáticas y una respuesta más pobre a una infección bacteriana que en los controles. También muestran cambios leves del sistema inmunológico aunque la AN se asocia a leucopenia y un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias. Se ha sugerido que disturbios de citoquinas están causalmente relacionados con la sintomatología y la fisiopatología de la AN, aunque se carece de evidencias que apoyen esta afirmación. Por último, debe señalarse que el hambre podría ser el factor relevante para inducir los cambios inmunológicos en AN.

Palabras clave: sistema inmunológico, anorexia nerviosa, infecciones

ABSTRACT

Severely malnourished patients with anorexia nervosa (AN) are reported to show fewer symptomatic viral infections and a poorer response to bacterial infection than controls. They are also reported to show mild immune system changes. AN is usually associated with leucopenia and an increased levels of proinflammatory cytokines. Cytokine disturbances have been suggested to be causally related to AN symptomatology and pathophysiology of AN, although the evidence supporting this assertion is lacking. Immune and cytokine changes in AN do, however, occur in association with a decreased incidence of symptomatic viral infection, decreased. Finally, it must be noted that starvation might be the relevant factor to induce the immunological changes in AN.

Key words: immune system, anorexia nervosa, infections

INTRODUCCIÓN

Junto con la expresión psicopatológica de la anorexia nerviosa (AN) (temor a ganar peso relacionado con la imagen corporal y/o el propio peso), el síndrome de desnutrición constituye el elemento médicamente clave en el devenir de estos pacientes. La presencia de amenorrea, hipotermia, hipotensión, arritmias, osteopenia-osteoporosis, problemas renales, hipercolesterolemia, estreñimiento, etc., así como una no despreciable mortalidad son expresión de la pérdida de peso de los pacientes y la consiguiente desnutrición (1,2).

Son bien conocidos los cambios hormonales que se producen en este trastorno, destacando la hipercortisolemia y el aumento de ACTH. En el LCR se ha encontrado un aumento de CRH y el número de receptores de glucocorticoides en células de la serie blanca parece estar normal o disminuido. A nivel de hormonas tiroideas, hormonas sexuales, HGH y sistema arginina-vasopresina se han detectado diversas modificaciones, cambios todos ellos reversibles con la realimentación de los pacientes (3-5).

Desde el punto de vista hematológico, suelen detectarse leucopenia y anemia, normalmente de poca relevancia. Parece que una hipoplasia de médula ósea (con menor cantidad de grasa y de células hematopoyéticas y su sustitución por una matriz extracelular rica en mucopolisacáridos) podría explicar estos hallazgos y obedecería directamente a la restricción calórica, especialmente de hidratos de carbono (sustrato principal para la médula ósea). La carencia grasa medular jugaría un papel clave en el mantenimiento de las *stem cells* y en la maduración de la serie blanca. La afectación de médula ósea en la AN correlaciona claramente con la reducción de IMC, pérdida de masa

grasa corporal y reducción celular (leucocitos, neutrófilos y hematíes), todo ello reversible con la realimentación (6-12).

Alteraciones inmunitarias en la anorexia nerviosa

Son diversas las anomalías a nivel celular que se han descrito en la AN:

- Disminución del número de leucocitos en sangre periférica.
- Normalidad o descenso en el número de células NK (natural killers) y linfocitos T.
- Aumento de la ratio CD4/CD8 (ocasionalmente se ha comunicado lo contrario).
- Disminución del número de células formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos en sangre periférica.
- Las células T no activadas (“naive”) resultan más vulnerables a la desnutrición y se encuentran disminuidas en proporción a las T de memoria.
- Los linfocitos B se mantienen dentro de la normalidad.

En cuanto a la función inmunitaria, se ha descrito una menor actividad de las células NK, deficiente citotoxicidad de linfocitos T, normalidad o reducción de la adherencia de granulocitos y de la quimiotaxis de los neutrófilos, y aumento de la agregación plaquetaria. La respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada se ha descrito normal, disminuida y aumentada.

También se han comunicado anomalías en mediadores solubles como por ejemplo disminución del las proteínas del sistema complemento. Sin embargo

las pruebas de coagulación, niveles de albúmina e inmunoglobulinas no suelen verse alterados

Todo lo anterior parece indicar la existencia de una moderada afectación de la función inmunitaria en estos pacientes y no siempre hay acuerdo en cuanto al grado y sentido de la correlación de estas anomalías con el IMC, no obstante lo cual, con normalización de dicho IMC las citadas alteraciones se normalizan. Al margen de muchos sesgos metodológicos, capaces por sí mismos de llevar a resultados discrepantes, hay que destacar que los pacientes con AN pueden sufrir (y suelen hacerlo) una serie de estresores capaces *per se* de alterar la función inmune: ansiedad, depresión y una enorme diversidad de sucesos vitales (13-18).

Desnutrición proteico-energética (DPE), anorexia nerviosa e inmunidad

La DPE se asocia a una reducción del número de linfocitos T, subconjuntos de linfocitos T, actividad NK, inmunidad humoral, función complemento, fagocitosis, hipersensibilidad retardada cutánea y respuestas linfoproliferativas a mitógenos (factores estimulantes de división celular). Al igual que la AN, la DPE se asocia a una reducción de la ingesta, hipercortisolemia y un aumento de la producción de citokinas (polipéptidos con actividad hormonal) inflamatorias por parte de células mononucleares de sangre periférica. Pero hay alguna diferencia importante entre AN y DPE: la presencia de enfermedades infecciosas graves está aumentada en la DPE mientras que las alteraciones inmunitarias en la AN no pasan de ser leves o moderadas. En la base de esta diferencia puede haber razones nutricionales. Mientras en la DPE

hay severa restricción de la ingesta proteica, en la AN dicha ingesta suele estar preservada (la reducción es considerablemente mayor para grasas y carbohidratos). Es bien conocido que en el funcionamiento del sistema inmune el papel de las proteínas es mucho más relevante que el de otros macronutrientes (19,20).

Citokinas en anorexia nerviosa

En cuanto a los niveles de citokinas (tanto espontáneo como post-estimulación) sólo hay una clara conclusión: se han comunicado normalidad, descenso e incrementos, es decir hay una clara inconsistencia de resultados. Hay dos hallazgos de interés en este punto:

- La expresión mRNA de la IL6 está elevada
- La expresión mRNA del TNF- α está elevada

La diferencia en estos cambios radica en que mientras la elevación relacionada con IL6 se normaliza con la ganancia de peso, la elevación correspondiente al TNF- α se mantiene. Esto último podría contribuir al mantenimiento de posteriores alteraciones metabólicas. IL6, TNF- α e IL1 β son citokinas proinflamatorias que suprimen la ingesta de alimentos y agua experimentalmente. Además, en diversos estados de caquexia (VIH/SIDA, cáncer) el TNF- α juega un papel fundamental. En cuanto a IL6, tiene una actividad supresora del apetito. No obstante en el caso de la AN, esto no explica la reducción de la ingesta de los pacientes. No hay, al menos inicialmente, una reducción-supresión de apetito en la AN.

Las citokinas proinflamatorias son mediadores de la inflamación e inducen la liberación de proteínas de fase aguda (por ejemplo la proteína C

reactiva). Así, por ejemplo, se han estudiado los niveles plasmáticos de neopterinina (marcador de IFN- γ , indicador de activación de macrófagos), hallándose elevados en AN. Sin embargo este “signo” de activación macrofágica no es coherente con otros resultados que han mostrado un descenso en los niveles de proteína C reactiva u otros en los que se ha observado una correlación entre niveles de proteínas y elevación del nivel de IL6 en plasma. Con respecto a otras citocinas (IL2, IL2R, IL3, etc.) los resultados son inconsistentes y en algunos casos discrepantes. Lo que sí parece repetirse es la normalización de las anomalías observadas con la recuperación ponderal (21-27).

Adipocitokinas en anorexia nerviosa

En la AN se produce una reducción de reservas de grasa con alteraciones en las adipocitokinas circulantes (péptidos activos con propiedades compartidas con las citocinas). Las hormonas derivadas de la grasa, leptina, adiponectina y resistina, comparten un efecto supresor del apetito, afectan a la acción de la insulina y median la regulación a largo plazo del peso corporal y el balance energético.

Leptina

En la AN se han observado menores niveles de leptina y de IGF-1, así como niveles incrementados del receptor soluble de leptina. Esto último se ha relacionado con los elevados niveles de cortisol, mientras que los niveles de leptina guardan relación con el IMC y el porcentaje de grasa corporal. En cuanto a subtipos de trastornos alimentarios, los menores niveles se dan en la AN restrictiva, no tan descendidos en la AN purgativa y normales en bulimia

nerviosa. Igual patrón, pero a la inversa, sucede con los niveles séricos del receptor soluble de leptina.

Adiponectina

Sus niveles plasmáticos se han visto aumentados en la AN y positivamente correlacionados con la sensibilidad a la insulina. En cuanto a subtipos de TCA, los niveles están más elevados en AN restrictiva que en AN purgativa, siendo normales en BN.

Resistina

No se han descrito diferencias entre TCA y controles.

En resumen, parece que los cambios son mayores a medida que se agrava la restricción alimentaria. Con la ganancia de peso se van corrigiendo los niveles de leptina y adiponectina. Estos cambios se han relacionado con la clínica de la AN, su desarrollo, mantenimiento e incluso pronóstico, así como con un posible efecto supresor del apetito. Con relación a esto último hay datos que no lo hacen muy probable:

- Bajos niveles de leptina deberían desinhibir y no suprimir el apetito.
- La elevación de la leptina durante la recuperación sí debería disminuir el apetito.
- En AN se ha observado una correlación positiva entre niveles de leptina y hambre-apetito.
- En AN se ha observado una correlación negativa entre niveles de leptina y saciedad-restricción.

- En pacientes recuperados de una AN se ha observado una falta de correlación entre niveles de leptina y deseo de comer.

Los cambios en citokinas observados en la AN se han sugerido como un elemento capaz de influir en los cambios hematológicos y complicaciones infecciosas de los pacientes (28-35).

Alteraciones en citokinas y restricción dietético-nutricional

El hecho de que la mayoría de las alteraciones observadas en la AN se normalicen con la recuperación ponderal lleva a pensar en la desnutrición como la causa de dichas alteraciones. En la DPE, las infecciones y parasitosis suelen ser la causa de las alteraciones observadas en las citokinas, lo que no es probable en la AN. La translocación bacteriana (TB) es un conocido proceso que sí podría explicar tales cambios en la AN. La TB se produce por una alteración física de la barrera mucosa intestinal. Alterada esta barrera, algunas bacterias pueden abandonar el tracto intestinal para emigrar a zonas extraintestinales tales como el sistema linfático mesentérico, hígado, bazo, riñones o torrente sanguíneo. Esta TB puede producirse en diversas situaciones clínicas como la DPE, depresión inmunitaria, alteraciones de la microbiota intestinal, baja ingesta de fibra, severo estrés físico (quemaduras, cirugía), etc. La TB puede producirse también con la nutrición parenteral y suele revertir con la enteral. La DPE, depresión inmunitaria u ocasional uso de nutrición parenteral son fenómenos cercanos a la AN. En los pacientes con AN suele haber además un retraso del vaciado gastrointestinal, mal funcionamiento del colon, ocasional dilatación gástrica o disfunción hepática. En cualquiera de esas condiciones o con varias de ellas es probable la TB. Con ella se producen

estimuladores inmunitarios como endotoxinas bacterianas/lipopolisacáridos (LPS). En diversos experimentos se ha comprobado que estos LPS y la propia TB inducen la síntesis y liberación de citokinas proinflamatorias y estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), algo similar a lo que ocurre en la AN. Junto a esta TB, otros elementos podrían contribuir a las alteraciones inmunitarias en la AN: infecciones no diagnosticadas, malestar físico, estrés. Todo ello es capaz de inducir el incremento de IL1 β e IL6 (36-44).

¿Hay un proceso inflamatorio en la AN?

La anómala producción de citokinas podría sugerir un proceso inflamatorio en la AN y dar explicación al proceso fisiopatológico observado en este trastorno. Las citokinas proinflamatorias pueden activar el eje HHA y la elevación del cortisol (lo cual también es observable en otros procesos patológicos, algunos de ellos comórbidos con la AN con mucha frecuencia). Causa o hecho paralelo, estas alteraciones se asocian a la AN y pueden tener relación directa con la deprivación nutricional. También se ha sugerido que algunos inicios de AN vayan precedidos de algún proceso infeccioso capaz de provocar los citados cambios. Algunos estudios han encontrado la presencia de ciertos anticuerpos en la AN (por ejemplo IgM anti α -MSH, oxitocina y vasopresina e IgG anti vasopresina). Podría haber pues una disfunción autoinmune del sistema melanocortina. La α -MSH es un péptido de melanocortina relacionado con el control del apetito y el sistema melanocortina regula la ingesta y el peso corporal. En resumen, un proceso inflamatorio podría causar un ataque autoinmune contra neuronas α -MSH/ACTH y mantener la enfermedad al menos en un subgrupo de pacientes. No queda claro, hasta el

momento, si el ataque autoinmune es específico de la AN o del inicio de la misma.

En la infancia se describieron los “paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus” (PANDAS). En algunos pacientes con AN se han encontrado anticuerpos antimiocardio y un marcador de fiebre reumática (D8/17) relacionaría la AN con PANDAS. EL 81% de pacientes con PANDAS-AN son positivos para D8/17 y presentan un incremento de linfocitos B asociados a D8/17 en sangre periférica. De nuevo, el inicio de la AN podría venir precedido de alguna infección, en este caso bacteriana. LO que sí parece evidente es que, sin ser específicos de AN, los cambios señalados parecen guardar estrecha relación con la desnutrición de los pacientes (45-52).

Enfermedad infecciosa, disfunción inmune, AN

La presencia de infecciones clínicas en la AN es baja. Puede que el mantenimiento de la población de linfocitos B y su función, la elevada producción de anticuerpos antiinfluenza, las citokinas, las respuestas alteradas de fase aguda a la infección y el cortisol y/o leptina tengan que ver con ello. Pero no hay estudios de infecciones virales subclínicas o asintomáticas. Por otro lado, en algunas enfermedades autoinmunes (por ejemplo esclerosis múltiple) también han menos infecciones virales clínicas, lo que no significa “ausencia de infección” sino “ausencia de síntomas”. La expresión, por ejemplo en la esclerosis múltiple, podría ser un cuadro de síntomas neurológicos en lugar de un síndrome infeccioso típico. Algo similar podría suceder en la AN. La presencia de infecciones severas es más frecuente en pacientes crónicos

gravemente desnutridos (en ellos es más frecuente la antes citada TB) En el resto hay una baja presencia de infecciones clínicas (se ha atribuido a la leucopenia, resultado de la DPE) (53-57).

CONCLUSIONES

Se ha propuesto que en la AN habría una respuesta inflamatoria inducida por infección involucrando citokinas. No obstante parece más plausible pensar en ello no como una relación causal sino como un efecto de la desnutrición.

Los cambios en las citokinas provocados por la desnutrición estarían causados por la TB. Como ya se indicó, muchos elementos habituales en la AN inducen dicha TB. Con el “escape” bacteriano del tubo intestinal se pondría en marcha una respuesta inflamatoria. Patologías médicas asociadas, psicopatología, ejercicio excesivo y estrés en estos pacientes pueden originar también esa disfunción de citokinas.

REFERENCIAS

1. Brown J, Mehler P, Harris R. Medical complications occurring in adolescents with anorexia nervosa. *West J Med* 2000;172:189–193.
2. Costin C. *The eating disorder sourcebook. A comprehensive guide to the causes, treatments and prevention of eating disorders.* Los Angeles: Lowell House, 1997.
3. Gold PW, Gwirtsman HE, Avgerinos PC et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa: pathophysiological mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986;314:1335–1342.

4. Kontula K, Andersson LC, Huttunen M, Pelkonen R. Reduced level of cellular glucocorticoid receptors in patients with anorexia nervosa. *Horm Metab Res* 1982;14:619–620.
5. Krassas GE. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003;1:46–54.
6. Mant MJ, Faragher BS. The hematology of anorexia nervosa. *Br J Haematol* 1972;23:737–749.
7. Lampert F, Lau B. Bone marrow hypoplasia in anorexia nervosa. *Eur J Pediatr* 1976;124:65–71.
8. Seaman JP, Kjeldsberg CR, Linker A. Gelatinous transformation of the bone marrow. *Hum Pathol* 1978;9:685–692.
9. Vande Berg B, Malghem J, Lecouvet FE, Lambert M, Maldague BE. Distribution of serous-like bone marrow changes in the lower limbs of patients with anorexia nervosa: predominant involvement of the distal extremities. *Am J Roentgenol* 1996;166:621–625.
10. Amrein PC, Friedman R, Kosinski K, Ellman L. Hematological changes in anorexia nervosa. *JAMA* 1979;241:2190–2191.
11. Dexter TM, Allen TD, Lajtha LG. Conditions controlling the proliferation of haematopoietic stem cells in vitro. *J Cell Physiol* 1976;91:335–344.

12. Mehta K, Gascon P, Robbay S. The gelatinous bone marrow (serous atrophy) in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:504–508.
13. Kay J, Stricker RB. Hematologic and immunological abnormalities in anorexia nervosa. *South Med J* 1983;76:1008–1010
14. Mustafa A, Ward A, Treasure J, Peakman M. T-lymphocyte subpopulations in anorexia nervosa and refeeding. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;82:282–289.
15. Nagata T, Kiriike N, Tobitani W, Kawarada Y, Matsunaga H, Yamagami S. Lymphocyte subset, lymphocyte proliferative response and soluble interleukin-2 receptor in anorexia patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:471–474.
16. Vaisman N, Hahn T, Karov Y, Sigler E, Barak Y, Barak V. Changes in cytokine production and impaired hematopoiesis in patients with anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Cytokine* 2004;26:255–261.
17. Chandra RK. Immunocompetence in undernutrition. *J Pediatr* 1972;81:1194–2000.
18. Limone P, Biglino A, Bottino F et al. Evidence for a positive correlation between serum cortisol levels and IL-1 β production by peripheral mononuclear cells in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2000;23:422–427.

19. Fichter MM, Pirke KM. Effect of experimental and pathological weight loss on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 1986;11:295–305.
20. Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L et al. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1534–1539.
21. Pomeroy C, Eckert E, Hu S et al. Role of interleukin-6 and transforming growth factor- β in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1994;36:836–839.
22. Vaisman N, Hahn T. Tumor necrosis factor- α and anorexia – cause or effect? *Metabolism* 1991;40:720–723.
23. Nova E, Gomez-Martinez S, Morande G, Marcos A. Cytokine production by blood mononuclear cells from in-patients with anorexia nervosa. *Br J Nutr* 2002;88:183–188.
24. Raymond NC, Dysken M, Bettin K et al. Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and obesity. *Int J Eat Disord* 2000;28:293–302.
25. Nagata T, Tobitani W, Kiriike N, Iketani T, Yamagami S. Capacity to produce cytokines during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Psychosom Med* 1999;61:371–377.
26. Kahl KG, Kruse N, Rieckmann P, Schmidt MH. Cytokine mRNA expression patterns in the disease course of female adolescents with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:13–20.

27. Smith JW, Urba WJ, Curti BD et al. The toxic and hematologic effects of interleukin-1 α administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1992;10:1141–1152.
28. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: a review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337–342.
29. Monteleone P, DiLieto A, Castaldo E, Maj M. Leptin functioning in eating disorders. *CNS Spectr* 2004;9:523–529.
30. Misra M, Miller KK, Almazan C et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3486–3495.
31. Shimizu T, Satoh Y, Kaneko N et al. Factors involved in the regulation of plasma leptin levels in children and adolescents with anorexia nervosa. *Pediatr Int* 2005;47:154–158.
32. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 2003;58:22–29.
33. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Martynska L, Chmielowska M. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24:431–434.

34. Haas V, Onur S, Paul T et al. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr* 2005;81:889–896.
35. Modan-Moses D, Stein D, Pariente C et al. Modulation of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1843–1847.
36. Ando T, Brown RF, Berg RD, Dunn AJ. Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R2164–R2172.
37. Dunn AJ, Ando T, Brown RF, Berg RD. HPA axis activation and neurochemical responses to bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Ann NY Acad Sci* 2003;992:21–29.
38. Gatt M, Reddy BS, MacFie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill—evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:741–757.
39. Cruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2006 2006;5:51–56.
40. Pirlich M, Norman K, Lochs H, Bauditz J. Role of intestinal function in cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:603–606.
41. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2368–2374.

42. Calabrese J, Kling M, Gold P. Alterations in immunocompetence during stress, bereavement and depression: focus on neuroendocrine regulation. *Am J Psychiatry* 1987;144:1123–1134.
43. Brambilla F. Social stress in anorexia nervosa: a review of immunoendocrine relationships. *Physiol Behav* 2001;73:365–369.
44. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of enquiry. *Psychol Bull* 2004;130:601–630.
45. Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during viral infection. *Viral Immunol* 2005;18:41–78.
46. Erkut ZA, Endert E, Huitinga I, Swaab DF. Cortisol is increased in post mortem cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: relationship with cytokines and sepsis. *Mult Scler* 2002;8:229–236.
47. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997;159:2994–2999.
48. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:445–452.
49. Graves MC, Mulder DG. Autoimmune disease and the nervous system: biochemical, molecular and clinical update. *West J Med* 1992;156:639–646.

50. Miossec P. Cytokine abnormalities in inflammatory arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1992;6:373–392.
51. Park RJ, Lawrie SM, Freeman CP. Post-viral onset of anorexia nervosa. Br J Psychiatry 1995;166:386–389.
52. Barbouche MR, Levy-Soussan P, Corcos M et al. Anorexia nervosa and lower vulnerability to infections. Am J Psychiatry 1993;150:169–170.
53. Dally P. Anorexia nervosa William. London: Heinemann Medical Books Ltd, 1969; 30–46.
54. Sibley WA. Risk factors in multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW, eds. Multiple sclerosis: clinical and pathogenetic basis. Chapman & Hall, 1997; 141–148.
55. Johnston RT. The virology of demyelinating diseases. Ann Neurol 1994;36:S54–S60.
56. Hughes RAC. Pathogenesis of multiple sclerosis. J R Soc Med 1992;85:373–376.
57. Sibley WA, Foley JM. Infection and immunity in multiple sclerosis. Ann NY Acad Sci 1965;122:457–468.