

Inmunodeficiencias primarias: informe del Registro Argentino

Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica*

Resumen

Introducción. El Registro Argentino de Inmunodeficiencias Primarias (IDP) se inició en el año 1994 con el propósito fundamental de conocer la epidemiología de estas enfermedades en nuestro medio. **Material y métodos.** Este primer informe incluye a los pacientes diagnosticados entre junio de 1984 y junio de 1999 (15 años). El criterio de clasificación empleado fue el del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias, del cual nuestro país forma parte. Se utilizaron fichas que registran las siguientes variables: 1) información demográfica; 2) diagnósticos que incluyen características clínicas y fenotípicas, defecto molecular, herencia, enfermedad asociada, enfermedad secundaria y enfermedad neoplásica; 3) estado nutricional; 4) calidad de vida; 5) forma de presentación; 6) infecciones padecidas; 7) pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico y 8) tratamiento instituido.

Resultados. Se registró un total de 652 casos. Las inmunodeficiencias de anticuerpos fueron las más frecuentes (n= 492; 75%). Dentro de ellas predominó la deficiencia selectiva de IgA (n= 252). Siguió en frecuencia las deficiencias que asocian otros defectos mayores (n= 69), las asociadas a defectos del fagocito (n= 41), los defectos del fagocito (n= 26), las inmunodeficiencias combinadas (n= 18) y por último, las deficiencias del complemento (n= 6).

El mayor número de casos (74%) provino de la Ciudad de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires. El 95,6% de los pacientes se diagnosticó antes de los 18 años de edad, poniendo de manifiesto que estas enfermedades se presentan predominantemente en la edad pediátrica.

Conclusiones. Seguramente estamos aún en un período de subregistro y subdiagnóstico, pero este esfuerzo ha producido una fructífera colaboración entre profesionales de distintos centros y contribuirá a mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Palabras clave: *inmunodeficiencias primarias, registro.*

Summary

Introduction. The Argentinean Registry for Primary

Immunodeficiencies was initiated in 1994 with the main purpose of obtaining epidemiological data of these diseases in our country.

Material & methods. This first report includes patients diagnosed between June 1984 and June 1999 (15 years). The patients were classified according to the Latin American Group of Immunodeficiencies criteria. The data collection form used for the registry included: 1) patients demographic information; 2) clinical/phenotypic diagnosis, molecular defect, inheritance, associated diseases, secondary disease and malignancy; 3) nutritional status; 4) quality of life; 5) disease presentation; 6) type of infections; 7) immunologic tests for diagnosis and 8) treatment used.

Results. A total of 652 cases were registered. The most frequent disorders were the predominantly antibody defects (n= 492, 75%) and among them, 252 patients had IgA deficiency. The antibody defects were followed in frequency by: other well defined immunodeficiency syndromes (n= 69), immunodeficiencies associated with phagocytic defects (n= 41), phagocytic defects (n= 26), combined immunodeficiencies (n= 18) and complement defects (n= 6).

Only 7 cases of severe combined immunodeficiencies were reported, probably indicating underdiagnosis of this syndrome. Other primary immunodeficiencies might be underdiagnosed, as well.

The age at diagnosis was below 18 years in 95.6% of the cases referred, demonstrating that initial clinical manifestations of these diseases are usually seen in the pediatric age group.

Geographic distribution was heterogeneous. Clearly more cases were registered in Buenos Aires (74%) than in other areas.

Conclusion. The creation of a National Registry for Primary Immunodeficiencies seems to be fundamental not only with epidemiological purposes. This work has already contributed to improve communication between centers taking care of these patients, to facilitate information concerning new primary immunodeficiencies and new diagnostic tests. Finally, it will promote collaboration towards better diagnosis and treatment of these diseases.

Key words: *primary immunodeficiencies, registry.*

* Integrantes del Grupo:

Roberto Craviotto;
Guillermina
Feldman; Vera
Giraudi; Matias
Oleastro; Néstor
Pérez; María Rivas;
Marta Zelazko.

Correspondencia:
Dra. Guillermina
Feldman.
Combate de los Pozos
1881. (1245) Ciudad
de Buenos Aires.

Colaboraron con la confección del Registro:

Liliana Bezrodnik, Cecilia Baresse (Hospital Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires); Diana Liberatore (Hospital Italiano, Ciudad de Buenos Aires); Carlos Riganti, Claudio Cantisano (Hospital Pedro de Elizalde, Ciudad de Buenos Aires); Sergio Rosenzweig (Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires); C. Centeno, Emilio Garip (Hospital de Niños, Córdoba); Miguel Maxit (Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata); Angela Gallardo (Hospital Notti, Mendoza); René Clays (Hospital Centenario, Rosario); Miguel Galicchio (Hospital de Niños Vilela, Rosario); Patricia Pendino (Hospital Eva Perón, Rosario); J. Bozzola (Ciudad de Buenos Aires).

INTRODUCCION

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades que resultan de una o más anormalidades del sistema inmunológico, determinadas genéticamente en su mayoría. La característica común a todas ellas es la aumentada susceptibilidad a las infecciones.

En los últimos años se ha realizado un gran avance en la identificación de nuevas inmunodeficiencias y en la caracterización de los defectos moleculares de muchas de ellas, permitiendo diagnósticos más precisos. Este hecho, junto a la difusión actual de los conocimientos de inmunología clínica, han permitido un mayor reconocimiento de estas entidades haciendo que los casos informados acerquen la estimación de su incidencia a 1 por cada 10.000 nacimientos.¹

En los primeros años de la década de 1980, varios países informaron sus primeros registros de IDP.^{2,3} A mediados de los años 90 resurgió el interés por conocer la epidemiología de estas entidades.^{4,5}

Nuestro Registro local en la Argentina fue iniciado en 1994. La razón del mismo fue conocer la frecuencia de estas patologías, su distribución geográfica y la distribución relativa según diagnósticos. Además, se propuso establecer redes de comunicación en todo el país orientadas a mejorar la metodología diagnóstica y las pautas de tratamiento, unificar criterios diagnósticos, promover trabajos colaborativos, implementar servicios de interconsultas clínicas y de laboratorio y, por último, promover la creación de grupos de apoyo o de autoayuda para pacientes y familiares.

Aquí ofrecemos el primer informe del análisis de los datos obtenidos de este Registro.

Población

Se incluyeron aquellos pacientes, tanto pediátricos como adultos, con IDP acorde a la clasificación del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID)*⁶ que incluye todas las categorías

diagnósticas de la clasificación del grupo de expertos de la OMS,⁷ cuyo diagnóstico fuera realizado en el período comprendido entre junio de 1984 (10 años previos al inicio del registro) y junio de 1999.

MATERIALES Y METODOS

Para la recolección de datos se emplearon fichas. En un principio se utilizó una ficha en la cual se registraba procedencia, fecha de nacimiento, sexo, diagnóstico, edad al mismo, antecedentes familiares, datos clínicos, de laboratorio y tratamiento.⁸ Al adherir al Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias, se optó luego por la ficha desarrollada por éste, diseñada con el objetivo fundamental de pasar la información a una base de datos computarizados, similar para toda la región. La misma contiene: 1) información demográfica; 2) diagnósticos que incluyen características clínicas y fenotípicas, defecto molecular, herencia, enfermedad asociada, enfermedad secundaria y enfermedad neoplásica; 3) estado nutricional; 4) calidad de vida; 5) forma de presentación; 6) infecciones padecidas; 7) pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico y 8) tratamiento instituido.

La clasificación fenotípica de LAGID contiene las siguientes categorías diagnósticas: 1) deficiencias combinadas (celulares y humorales); 2) deficiencias predominantes de anticuerpos; 3) deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a otros defectos mayores (como los síndromes de ataxia telangiectasia y de Wiskott Aldrich, entre otros); 4) inmunodeficiencias asociadas con defectos del fagocito; 5) defectos del sistema fagocítico y 6) defectos del complemento.

Se utilizó para el análisis de los datos almacenados la versión 6.03 de Epi-Info distribuido por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.

RESULTADOS

Seiscientos cincuenta y dos pacientes con inmunodeficiencias primarias han sido incorporados al Registro Argentino de IDP en el período comprendido entre junio de 1994 y junio de 1999. Entre junio de 1998 y junio de 1999 se identificaron 50 casos nuevos de 117 registrados en ese año. Del total

* LAGID: Latin American Group of Immunodeficiencies. El Grupo Latinoamericano decidió su nominación en inglés al modo del europeo y del panamericano que también eligieron este idioma (ESID, European Society of Immunodeficiencies; PAGID Panamerican Group of Immunodeficiencies).

de casos registrados, el 63,6% de los pacientes correspondieron al sexo masculino.

Procedencia del paciente (Gráfico 1): Sobre el total de 652 casos comunicados, en 526 (80,67%) se identificó la procedencia geográfica. El 77% provino de la provincia de Buenos Aires y Ciudad de Buenos Aires, región a la cual corresponde el 46% de la población total del país, según datos ofrecidos por el Instituto Nacional de Estadística y Censos al 30 de junio de 1999.⁹ Le siguen en frecuencia los procedentes de las provincias de Santa Fe (8,9%), Mendoza (3,6%) y Entre Ríos (2,7%). Otras provincias han comunicado pocos casos hasta el momento.

Entidades: Las inmunodeficiencias comunicadas con mayor frecuencia fueron las deficiencias predominantes de anticuerpos (n= 492; 75%), seguidas por las que asocian otros defectos mayores (n= 69; 11%), las asociadas a defectos del fagocito (n= 41; 6%), los defectos del fagocito (n= 26; 4%), las inmunodeficiencias combinadas (n= 18; 3%) y, por último, las deficiencias del complemento (n= 6; 1%) (Gráfico 2 y Tabla 1).

Es de destacar que la categoría de inmunodeficiencias combinadas de la clasificación incluye las formas severas de inmunodeficiencia combinada (IDCS) a la que correspondieron 7 de los 18 pacientes comunicados.

Entre las deficiencias predominantes de anticuerpos, la deficiencia de IgA ha sido la más frecuente (n= 252), seguida por la inmu-

nodeficiencia común variable (n= 82) y la agammaglobulinemia ligada al sexo (n= 68). Continuaron en orden de frecuencia, la ataxia telangiectasia (n= 38), la deficiencia de subclases de IgG₂ aisladas (n= 26), la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (n= 26), la enfermedad granulomatosa crónica (n= 25), el síndrome de hiper-IgE (n= 19), las deficiencias combinadas (n= 18), el síndrome de hiper-IgM (n= 17), el síndrome de Wiskott Aldrich (n= 14), el síndrome de Chediak Higashi (n= 15), las deficiencias de IgG₂ asociadas a deficiencia de IgA (n= 13) y el resto, según se detalla en la Tabla 1.

Edad al diagnóstico: Sobre un total de 546 registros evaluables para este ítem, 519 correspondieron a menores de 18 años (95,6%). De estos 519, el 28% se diagnosticó en los 2 primeros años de vida (145 pacientes); el 43% entre los 2 y 6 años (224 pacientes); el 22% entre los 7 y 12 años y el 7% entre los 13 y 18 años (37 pacientes). Es de remarcar que casi 3/4 de los pacientes se diagnosticaron antes de los 6 años de edad.

En las tres inmunodeficiencias más frecuentes, la edad de presentación de los síntomas y la edad al diagnóstico en años, fue de 3,3 y 7,4, respectivamente, para la deficiencia de IgA, de 5 y 10,2 para la inmunodeficiencia común variable y de 1,4 y 3,2 para la agammaglobulinemia ligada a X (Tabla 2). La demora en arribar al diagnóstico para estas patologías fue de 4,1 años para la deficiencia de IgA; 5,2 años para la inmunodeficiencia común variable y de 1,8

GRÁFICO 1. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Pacientes según región. N= 526.

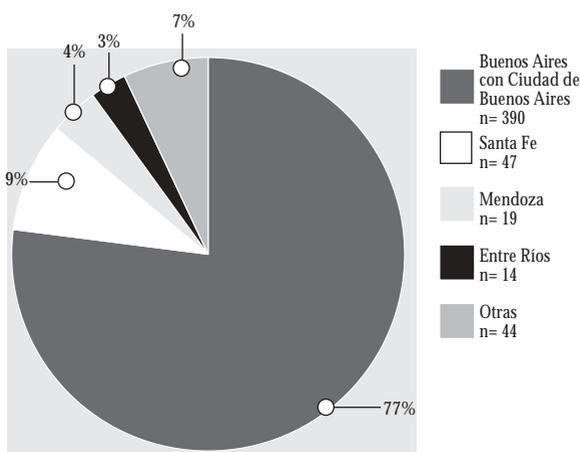
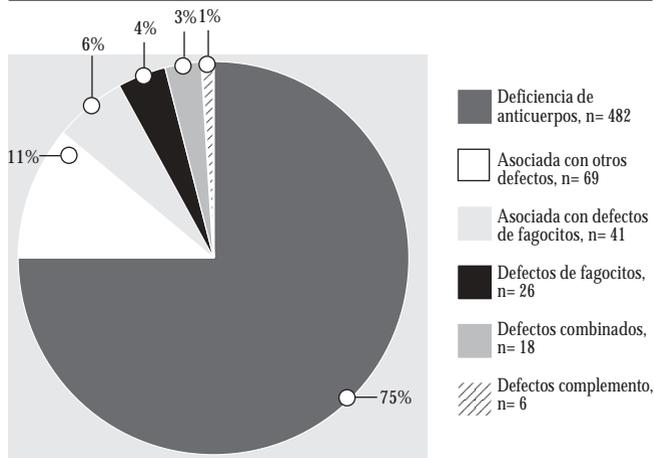


GRÁFICO 2. Registro argentino de IDP. Frecuencia fenotípica. Casuística hasta junio 1999. N= 652.



años para la agammaglobulinemia ligada al sexo.

Los casos de adultos comunicados fue-

ron 27 (4% del total de casos registrados) con edades comprendidas entre 18 y 70 años al momento del diagnóstico. Las patologías prevalentes en este grupo etario fueron la deficiencia común variable (n= 16) y la deficiencia de IgA (n= 8). Los tres casos restantes correspondieron a un síndrome de hiper-IgE, un síndrome linfoproliferativo ligado al sexo y una deficiencia de C1 esterasa. Estas fueron notificadas por escasos servicios de la Ciudad de Buenos Aires y Mar del Plata.

DISCUSION

La puesta en marcha y desarrollo de un Registro Nacional de Inmunodeficiencias Primarias tiene objetivos más amplios que el conocimiento de la epidemiología de estas enfermedades, solamente. En nuestro caso, ha estimulado el intercambio productivo entre especialistas y pediatras clínicos que se ocupan del cuidado de este tipo de pacientes y nos muestra que la tarea de difusión de esta actividad debe intensificarse especialmente en algunas regiones de nuestro país (*Gráfico 1*).

La distribución por edades en el momento del diagnóstico que hemos observado, con el 95,6% de los pacientes diagnosticados antes de los 18 años, pone claramente de manifiesto el hecho sabido de que estas enfermedades se presentan fundamentalmente en la edad pediátrica. Sin embargo, es importante reconocer que el escaso registro de pacientes adultos puede deberse a que no se han establecido suficientes contactos con clínicos y especialistas para motivarlos a participar en este emprendimiento, lo que resulta también crítico al momento de transferir estos pacientes para su asistencia en servicios de adultos.

En cuanto al predominio del sexo masculino, nuestros datos coinciden con los de otros registros. Esto se debe a que muchas de las deficiencias comunicadas, como la agammaglobulinemia, el síndrome de Wiskott Aldrich y la inmunodeficiencia con hiper-IgM, entre otras, tienen herencia ligada al cromosoma X.

Como en otros registros, los déficit predominantes de anticuerpos son los más frecuentes. En el nuestro representan el 75% de los casos, porcentaje algo mayor al

TABLA 1. Número de casos por fenotipo registrados hasta junio de 1999

Fenotipo	Número	Porcentaje
<i>Deficiencias combinadas</i>		
Inmunodeficiencias combinadas severas	4	0,61
Linfocitos T y B ausentes	2	0,30
Linfocitos T ausentes o bajos con linfocitos B normales	5	0,76
Linfocitos T y B normales o cercanos a lo normal	1	0,15
Inmunodeficiencia celular con Ig y Ac normales	2	0,30
Otro	4	0,61
<i>Deficiencia predominante de anticuerpos (Ac)</i>		
Agammaglobulinemia ligada al sexo	68	10,42
Síndrome de hiper-IgM	17	2,60
Inmunodeficiencia común variable	82	12,57
Deficiencia de subclase IgG ₂	26	3,98
Deficiencia de subclase IgG ₂ /Defic. IgA	13	1,99
Deficiencia de subclases IgG ₂ /IgG ₄	2	0,30
Deficiencia de subclases IgG ₂ /IgG ₄ /Defic. IgA	1	0,15
Deficiencia de subclase IgG ₃	1	0,15
Deficiencia de IgA	252	38,65
Deficiencia de anticuerpos con Ig normales	1	0,15
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	26	3,98
Otro	3	0,46
<i>Deficiencias celulares y de Ac asociadas con otros defectos mayores</i>		
Síndrome de Wiskott Aldrich	14	2,14
Ataxia telangiectasia	38	5,82
Síndrome de Nijmejen	2	0,30
Síndrome ICF	1	0,15
Anomalia de DiGeorge	4	0,61
Síndrome linfoproliferativo ligado al sexo	1	0,15
Candidiasis mucocutánea crónica	9	1,38
<i>Inmunodeficiencias asociadas con defectos de fagocitos</i>		
Hiperinmunoglobulinemia E	19	2,91
Síndrome de Chediak Higashi	15	2,30
Hiposplenía congénita o hereditaria	4	0,61
Otro	3	0,46
<i>Defectos del sistema fagocítico</i>		
Enfermedad de Kostmann	1	0,15
Enfermedad granulomatosa crónica	25	3,83
<i>Defectos congénitos del complemento</i>		
Deficiencia de inhibidor C1	5	0,76
Deficiencia de C4	1	0,15
Total	652	100

de la mayoría de los de otras procedencias.¹⁰

En lo que respecta a las deficiencias T o celulares, debe tenerse en cuenta que en esta categoría se incluyen, siguiendo la modalidad utilizada por ESID, las deficiencias asociadas a otros defectos, lo que explica una diferencia de sólo 5% entre el registro europeo y el nuestro, aun cuando el porcentaje de deficiencias combinadas en nuestro registro es muy bajo.

Es probable que la preponderancia franca de deficiencias de anticuerpos en nuestros datos se deba a la facilidad de diagnosticarlos en la mayoría de los laboratorios sólo con el dosaje de inmunoglobulinas, aun cuando este dato aislado es insuficiente para precisar tales diagnósticos. Seguramente contribuye también el subdiagnóstico de las otras deficiencias.

En relación a la frecuencia relativa de algunas entidades de este grupo, merece destacarse que la incidencia de agammaglobulinemia ligada a X de 10,42% es mayor que la observada en el resto de los países miembros de LAGID y en la del Registro Español, en el que representa sólo el 4,6% de los casos. En cambio, la frecuencia de la inmunodeficiencia común variable, con 12,57%, es inferior a la esperada. Chile y Uruguay informaron valores de alrededor de 16% y en España, un 19,9%.^{4,5}

La deficiencia selectiva de IgA, incluyendo la que asocia deficiencia de subclases de IgG, supera el 40% de las entidades comunicadas en este Registro, siendo de esta forma la más frecuente de todas y representando algo más de la mitad de las deficiencias de anticuerpos de nuestro país.

Como puede observarse en la *Tabla 2*, la agammaglobulinemia ligada a X tiene una media de edad al diagnóstico de 3,3 años, aun cuando la media de comienzo de las infecciones ronda el año de edad. Esta dilación entre el comienzo de los síntomas infecciosos es aún mayor para la IDCV. El retardo en el diagnóstico es un alerta para la comunidad médica pediátrica para no demorar el pedido de dosajes de inmunoglobulinas en pacientes que padecen infecciones recidivantes, que son inusualmente graves o que se hacen crónicas, porque este dato pone sobre la pista de la necesidad de estudios posteriores para confirmar o des-

cartar el diagnóstico. Este hecho es fundamental, sabiendo que el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento previenen la producción de daño tisular irreversible, cambiando la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

Las IDCS (7 casos) fueron las que se diagnosticaron más tempranamente. El escaso número de pacientes registrados con esta patología habla claramente de un subdiagnóstico. Estos niños mueren por lo general antes de los 2 años de edad por infecciones por gérmenes gramnegativos, virus, parásitos o micobacterias sin un diagnóstico inmunológico.

La eficacia de un Registro de Inmunodeficiencias requiere, como es obvio, de una sagaz detección de los pacientes y una correcta comunicación de los casos que contemple toda la información solicitada en las fichas. La falta de información completa hace no evaluables a muchos pacientes para algunas variables, como por ejemplo, edad de comienzo de síntomas o manifestaciones clínicas en la presentación, lo que sin duda empobrece los resultados y dificulta el análisis de los datos.

Tenemos la certeza de estar aún en un periodo de subregistro. Incluso los centros que más participan no han comunicado todos los casos y muchos centros en el país y pediatras individuales no se han interesado suficientemente como para comunicar a sus pacientes. Es notable que el 74% de los casos comunicados provinieron de Ciudad de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires. Aun cuando esta región concentra el 46% de la población total, el resto del país no tiene una representación proporcional. Es una tarea que consume tiempo adicional al ya escaso que tienen nuestros colegas, pero este esfuerzo alre-

Tabla 2. Edades en la presentación clínica y al diagnóstico.

Inmunodeficiencias	Presentación clínica			Diagnóstico		
	n	Media (años)	Rango (años)	n	Media (años)	Rango (años)
Agammaglobulinemia ligada a X	40	1,4	0,01-0,5	40	3,3	0,17-8
Inmunodeficiencia común variable	52	5	0,5-42	52	10,2	0,75-43
Deficiencia de IgA	148	3,3	0,08-40	148	7,4	2-57

dedor del tema ha producido una fructífera comunicación de los profesionales de los diversos centros. Se efectúan interconsultas entre ellos, se complementan estudios de laboratorio, se intercambia información, se discuten diagnósticos de difícil encuadre y se ha generado, por último, una atmósfera de camaradería y emulación que eleva el nivel general de la inmunología pediátrica y posibilita una mejor actuación frente a nuestros pacientes.

Además del subregistro, existe sin duda, como ya mencionamos, el subdiagnóstico que, aun cuando no puede ser evaluado, se puede inferir. Si la incidencia global de las inmunodeficiencias fuera la que estiman en la actualidad Mary Ellen Conley y Richard Stiehm¹ de 1/10.000 nacimientos, sería posible suponer que con una cifra de 650.000 a 724.000 nacidos vivos por año (datos de 1994 y 1999), 65 a 72 niños nacen cada año afectados por algún tipo de inmunodeficiencia. En este sentido, recordemos que de los 652 casos de nuestro Registro, 50 nuevos pacientes han sido diagnosticados en el lapso comprendido entre junio de 1998 y junio de 1999.

En lo que hace a las IDCS, podemos inferir que el subdiagnóstico es mayor. Si tomamos como ejemplo Francia, con una incidencia de 1/75.000 nacimientos, lo esperable sería 8 a 10 nuevos casos por año.

Sabemos que muchos de estos casos no se diagnostican, son identificados tardíamente o mueren en los primeros años de vida a raíz de patologías infecciosas sin haberse sospechado la existencia de una inmunodeficiencia. Es posible que aún no induzcan suficientemente a la sospecha diagnóstica la candidiasis oral o dérmica persistente o recurrente, la diarrea crónica, la falta de ganancia ponderal o no se tome en consideración un recuento repetido de linfocitos inferior a 2.000/mm³ en los primeros años de vida o la muerte inexplicada de hermanos en edades tempranas.

Es de destacar, sin embargo, que los 652 casos de IDP recolectados en estos cinco años de registro son altamente halagüeños y estimulantes si los comparamos con otros

países latinoamericanos o incluso algunos europeos que, con una población mayor a la nuestra, no tienen proporcionalmente mayor número de casos registrados. No descartamos que problemas más o menos similares a los nuestros se presenten en los otros países.

Por último, entendemos que este primer informe es sólo el comienzo de una tarea que abre muchas puertas para actividades futuras como son la promoción del diagnóstico precoz de estas enfermedades, dar a conocer nuevas entidades y actualizar las modalidades terapéuticas de las IDP, informar a las autoridades sanitarias del país, promover el desarrollo de trabajos colaborativos entre distintos centros del país y estimular la formación de grupos informativos y de autoayuda de padres y familiares de los pacientes. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Conley ME, Stiehm ER. Immunologic disorders in infants and children. En: Stiehm ER (4th ed.) Philadelphia: WB Saunders, 1996: 201-252.
2. Hayakaway Iwata T, Yata J, Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndromes in Japan. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndromes. *J Clin Immunol* 1981; 1: 31-39.
3. Luzi G, Businco L, Aiuti F. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: A report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol* 1983; 3: 316-320.
4. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain. First report of the National Register in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17: 333-339.
5. Zelazko M y col. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: First report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998; 18: 161-166.
6. LAGID (Latin American Group of Immunodeficiencies): www.boletin-lagid.Usme.edu/registro
7. Primary immunodeficiency diseases. Report of WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (suppl 1): 1-28.
8. Subcomisión de Inmunodeficiencias Primarias. Sociedad Argentina de Pediatría. Aproximación al diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Arch.argent.pediatr* 1996; 94: 337-344.
9. INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo): www.indec.mecon.ar/sinopsis
10. ESID (European Society of Immunodeficiencies): Registro Europeo de Inmunodeficiencias: www.uta.fi/int/bioinfo