

Sociedad Argentina de Pediatría.  
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

## Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe

### *The Argentinean Registry of primary immunodeficiencies. Second report*

*Grupo de Inmunología Pediátrica\**

#### RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades poco frecuentes, habitualmente diagnosticadas en la edad pediátrica, que comprometen el desarrollo y las funciones del sistema inmunitario.

En 1994 se constituyó el Grupo de Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría que se propuso, entre otros objetivos, mantener un Registro de las inmunodeficiencias primarias, cuyo primer informe se publicó en 2001: comprendía los 652 casos diagnosticados en Argentina entre 1984 y 1999.

Este segundo informe analiza la evolución del Registro, la progresión experimentada en las áreas mayores de diagnóstico y el aporte de la biología molecular, que ha permitido identificar numerosos genes implicados en la etiología de las inmunodeficiencias primarias. El registro incluye 1.319 pacientes a diciembre de 2005; 918 (69,5%) deficiencias humorales, 192 (14,5%) asociadas a otros defectos, 80 (6%) asociadas a defectos del fagocito, 58 (4,3%) defectos del fagocito, 52 (3,94%) defectos celulares y 19 (1,4%) defectos del complemento. Las patologías más diagnosticadas fueron la deficiencia de IgA (42%), la inmunodeficiencia común variable (10%) y la agammaglobulinemia ligada al sexo (8%). El síndrome de DiGeorge y la ataxia-telangiectasia (5% c/u) fueron los trastornos más frecuentes. Se confirmaron diagnósticos por biología molecular en 184 pacientes de todo el país entre 1995 y 2005.

El número de casos anuales se incrementó en general, sin embargo, documentamos subregistro o subdiagnóstico en la mayor parte de las provincias con excepción de Buenos Aires y Santa Fe. Esto muestra la necesidad de elaborar un proyecto más eficiente de difusión y educación para su detección temprana en el futuro.

Con el análisis de los datos volcados al Registro, pretendemos mantener informados a los pediatras del país, reiterando el interés que representa mantener un registro actualizado de las inmunodeficiencias primarias, a través de su participación mediante la comunicación de nuevos casos.

**Palabras clave:** *inmunodeficiencias primarias, registro argentino de inmunodeficiencias primarias.*

#### SUMMARY

Primary immunodeficiencies are a group of infrequent diseases resulting in abnormal development and function of the immune system. They are usually diagnosed in childhood and infancy.

In 1994 a group was constituted at the Argentinean Paediatric Society with the main objective of continuous long-term documentation of primary immunodeficiency diseases. In 2001, a first report of the National Registry for Primary Immunodeficiencies was published. There were 652 cases reported between January 1994 and June 1999.

In the present updated report we analysed the evolution of the Registry in the last 6 years, the changes in frequency of diagnosis of the different entities and the contribution of molecular techniques, allowing us to identify gene abnormalities in this group of diseases. The Registry now includes 1319 patients; 918 (69.5%) humoral defects, 192 (14.5%) associated with major defects, 80 (6%) associated to phagocyte defects, 58 (4.3%) phagocyte defects, 52 (3.94%) cellular defects and 19 (1.4%) complement defects. Selective IgA (42% of cases), common variable immunodeficiency (10%), X-linked agammaglobulinemia (8%), DiGeorge syndrome and ataxia telangiectasia (5% each) were the most frequently reported disorders. A genetically defined defect was identified in 184 patients between 1995 and 2005.

A significant and gratifying increase in the total number of cases reported per year was noticed in the present period. However, with the exception of Buenos Aires and Santa Fe, underregistry and/or underdiagnosis (incidence below 1/10.000 births) is still present in most provinces. More education programs are needed to achieve early diagnosis of primary immunodeficiency diseases in Argentina. With this report we pretend to inform paediatricians all over the country, inviting them to report their patients, and to obtain an useful, nation-wide, bank of data on primary immunodeficiency diseases.

**Key words:** *primary immunodeficiency diseases, national registry for primary immunodeficiencies.*

#### \* Grupo de Inmunología Pediátrica:

*Dres. Néstor Pérez (Hospital IAEP S M Ludovica, La Plata y CIC Pcia. de Buenos Aires); Diana Liberatore (Hospital Italiano. Ciudad de Buenos Aires); Matías Oleastro (Hospital Prof. Dr. Juan P Garrahan SAMIC. Ciudad de Buenos Aires); Liliana Bedzrodnik (Hospital Dr. Ricardo Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires); Sergio Rosenzweig (Hospital Prof. Dr. Juan P Garrahan SAMIC. Ciudad de Buenos Aires); Claudio Cantisano (Hospital Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires); Miguel Galicchio (Hospital de Niños Vilela. Rosario); Silvia Danielian (Hospital Prof. Dr. Juan P Garrahan SAMIC. Ciudad de Buenos Aires); Alejandro Lozano (Hospital Provincial de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba); Marta Zelazko (Hospital Prof. Dr. Juan P Garrahan SAMIC. Ciudad de Buenos Aires).*

Correspondencia:

Dr. Néstor Pérez

disaper@netverk.com.ar

**INTRODUCCIÓN**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades que afectan el sistema inmunitario. Son poco frecuentes, pero su estudio ha permitido mejorar el conocimiento del sistema inmunológico, de su desarrollo y sus funciones. En los últimos años, numerosos trabajos de investigación han contribuido a una mayor comprensión de los defectos inmunológicos involucrados en las IDP, al descubrimiento de los genes responsables en más de 100 de ellas y a desarrollos en su diagnóstico y tratamiento, lo que permitió disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.<sup>1-3</sup>

La prevalencia de las IDP en la población general no se conoce claramente. Los datos obtenidos de registros de diversos países son muy variables, pero en Europa se ha estimado una media de 25 casos en  $1 \times 10^6$  de la población, y la incidencia mínima estimada es de 1 cada  $10^4$  nacidos vivos.<sup>4</sup>

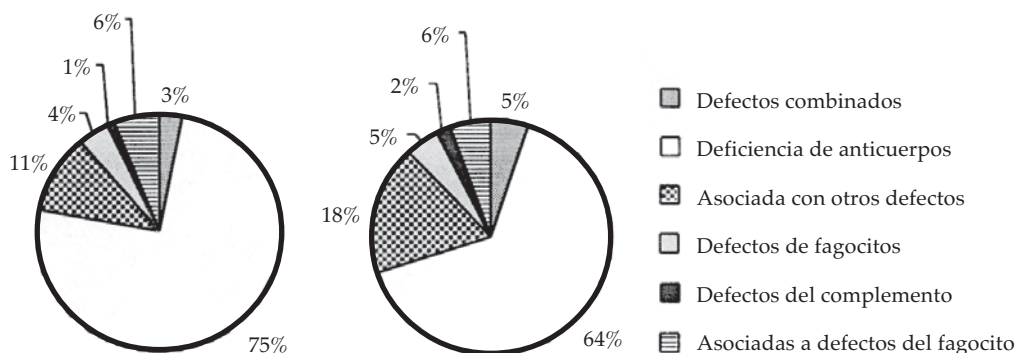
En 1994, con el objeto de conocer la epidemiología de los déficit inmunitarios primarios en nuestro país, profesionales de varios hospitales que se ocupaban del diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, acordaron una forma común de comunicar los casos de inmunodeficiencias asistidos por cada centro en los 10 años precedentes: se originó así el Registro Nacional de IDP. Simultáneamente, se constituyó el grupo de Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) que se propuso: llevar adelante el Registro y difundir el conocimiento de las IDP a los pediatras de todo el país, producir información objetiva para presentar a las autoridades sanitarias, favorecer el intercambio y la realización de trabajos colaborativos y estimular la creación de grupos de autoayuda para pacientes y padres. El registro y la modalidad de recolección de datos fueron difundidos por la SAP para recibir

informes de todo el país durante los siguientes años. En 2001 se publicó un primer informe que comprendía entonces once años de registro retrospectivo (enero 1984-diciembre 1994) y cuatro y medio prospectivos (enero 1995-junio 1999) de las IDP diagnosticadas en Argentina. Al 30 de junio de 1999 incluía 652 casos.<sup>5</sup> Hasta ese momento, los pacientes se incluían con criterios diagnósticos basados en las manifestaciones clínicas y el fenotipo inmunológico.

La identificación en los últimos años de numerosos genes implicados en la etiología de las IDP permite su diagnóstico de certeza, considerado definitivo según los criterios publicados por los grupos europeo (ESID) y panamericano (PAGID) de inmunodeficiencias.<sup>6</sup> Las técnicas de biología molecular que permiten identificar mutaciones en estos genes se desarrollaron en el Hospital Garrahan desde 1995 y se ofrecieron a todos los pacientes del país que lo requirieran. Los resultados de estos estudios no fueron incluidos en las fichas de registro hasta el año 2000, razón por la que no fueron presentados en el informe precedente.

Este segundo informe pretende analizar la evolución del registro en general, el tipo de progresión experimentado en cada una de las áreas mayores de diagnóstico y el aporte de la biología molecular como herramienta de estudio. También comparamos la frecuencia con que las distintas entidades fueron comunicadas en cada período y las eventuales modificaciones ocurridas en la edad al momento del diagnóstico y en las áreas de procedencia de los pacientes. Con un adecuado análisis de los datos volcados al Registro pretendemos informar a los pediatras del país sobre su evolución, reiterarles la invitación a participar mediante la comunicación de pacientes e intensificar líneas de acción que permitan una mayor difusión y trascendencia nacional a su actividad.

FIGURA 1. Distribución de casos en cada una de las áreas mayores de diagnóstico en ambos períodos



**CARACTERÍSTICAS DEL INFORME**

Se incluyeron los casos comunicados al Registro en el período junio 1999- diciembre 2005, según las mismas categorías diagnósticas del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias (LAGID)<sup>7</sup> que en el período anterior (1984-1999). Las áreas mayores de diagnóstico incluyen: 1. Inmunodeficiencias celulares y combinadas, 2. Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos, 3. Inmunodeficiencias

asociadas a otros defectos, 4. Inmunodeficiencias asociadas a defectos del fagocito, 5. Deficiencias del fagocito, 6. Deficiencias del complemento.

Se analizaron todas las fichas con los mismos datos utilizados en el primer informe. Brevemente, éstas contienen: 1. Información demográfica; 2. Diagnóstico clínico, fenotípico y molecular si lo hubiera; 3. Herencia y enfermedades asociadas o secundarias; 4. Estado nutricional; 5. Calidad de vida; 6. Forma y

TABLA 1. Número de casos por fenotipo en cada período de observación

	1984-1999	1999-2005	Total
<b>Defectos inmunitarios combinados</b>			
Déficit combinados graves (SCID)	11	21	32
Otras	7	13	20
<b>Deficiencias de anticuerpos</b>			
Agammaglobulinemia ligada a X (XLA)	68	32	100
Síndrome de Hiper IgM	17	3	20
Inmunodeficiencia común variable (CVID)	82	45	127
Déficit de subclases de IgG	43	6	49
Déficit de IgA	252	309	561
Déficit en la formación de anticuerpos con inmunoglobulinas normales	1	20	21
Hipogammaglobulinemia transitoria	26	3	29
Otros	3	8	11
<b>Asociada a otros defectos</b>			
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	14	27	41
Ataxia-telangiectasia	38	28	66
Síndrome de Nijmegen	2	1	3
Síndrome de DiGeorge	4	59	63
Síndrome ICF*	1	-	1
Síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLP)	1	1	2
Candidiasis mucocutánea crónica	9	7	16
<b>Asociada con defectos del fagocito</b>			
Síndrome de Hiper IgE	19	28	47
Síndrome de Chediak-Higashi	15	8	23
Asplenia	4	3	7
Otros	3	-	3
<b>Defectos del fagocito</b>			
Enfermedad de Kostman	1	-	1
Enfermedad granulomatosa crónica (CGD)	25	27	52
Síndrome de Schwachman	-	5	5
<b>Defectos del complemento</b>			
Déficit de C4	1	-	1
Déficit de C2	-	1	1
Inhibidor de C1	5	8	13
Déficit de factor I	-	3	3
Otros	-	1	1

\*ICF (Immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies).

edad de presentación e infecciones padecidas; 7. Pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico y 8. Tratamiento recibido.

Se utilizó el programa EPI INFO versión 6.03 para la base de datos y cálculos estadísticos.

En lo relativo al diagnóstico molecular, dado que las fichas no permiten la inclusión de todos los diagnósticos moleculares y que los resultados no habían sido incluidos en el informe precedente, los datos se obtuvieron directamente del laboratorio de Biología Molecular del Hospital Garrahan y se comunican aquí todos los pacientes diagnosticados en ambos períodos. Los genes en los que actualmente pueden buscarse anomalías son los mencionados en la *Tabla 3* y, además, los genes de la cadena alfa del receptor de IL7 (asociado a una inmunodeficiencia combinada grave), de CXCR4,

asociado al Síndrome WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, myelokathesis) y de UNG (uracil-DNA glicosylase), asociado a una forma recesiva de síndrome de Hiper IgM. Exceptuando los correspondientes a enfermedad granulomatosa crónica (realizados en el Hospital R. Gutiérrez), el resto de los estudios moleculares fueron realizados en el laboratorio de Inmunología del Hospital Garrahan.

## PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

El Registro Nacional de Inmunodeficiencias Primarias incluye, a diciembre de 2005, 1.319 pacientes. Cincuenta y dos (3,94%) presentan defectos celulares, 918 (69,5%) humorales, 192 (14,5%) asociados a otros defectos, 80 (6%) asociados a defectos del fagocito, 58 (4,3%) defectos del fagocito y 19 (1,4%) defectos del complemento. Seiscientos cincuenta y dos casos fueron relevados hasta 1999 y 667 fueron comunicados en los últimos 6 años y medio. En la *Tabla 1* se incluyen los casos comunicados para cada patología en los dos períodos, y en la *Figura 1* los porcentajes de cada una de las áreas mayores en ambos períodos, que muestran su relativa conservación.

Dado que se comparan períodos de distinta duración, se incluye en la *Figura 2* la incidencia anual de algunas de las entidades más frecuentes, lo que permite apreciar con mayor facilidad la progresión experimentada en cada una. Se observó un aumento en la frecuencia de comunicación en casi todas las patologías siendo máxima para la deficiencia de IgA y el síndrome de DiGeorge. Sólo las deficiencias en subclases de IgG y la hipogammaglobulinemia transitoria mostraron una disminución en el número de casos.

Los casos de Síndrome de DiGeorge registrados en el segundo período provienen en su mayoría (66%) de un solo Centro (Hospital Garrahan) que comunicó toda su casuística junta en los años 2003 y 2004, es decir, que no refleja un aumento en el número de casos diagnosticados por año. Cabe destacar que están incluidos en este Registro, todos los casos con delección 22q11 y clínica de síndrome velocardiofacial con compromiso inmunológico o sin él.

## EDAD AL DIAGNÓSTICO

La mediana de la edad al diagnóstico en el total de casos no se modificó significativamente y fue de 4 años en el primer período y de 4,8 años en el segundo (p 0,16 Kruskal-Wallis). Tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre los dos períodos para la mayor parte de las patologías XLA (p 0,47), SCID (p 0,78), CGD (p 0,47) e Hiper IgE (p 0,15)

TABLA 2. Casos anuales estimados y comunicados según el número de nacimientos por provincia de origen

Provincia de origen	Nac/ año*	estimados/ año**	registrados/ año
Buenos Aires	313.023	31	30,5
Catamarca	7.372	0,7	0,22
Chaco	25.543	2,5	0,27
Chubut	8.492	0,8	0,45
Córdoba	57.567	5,7	3,54
Corrientes	22.020	2,2	0,5
Entre Ríos	23.475	2,3	1
Formosa	13.535	1,3	0,27
Jujuy	13.709	1,3	0,22
La Pampa	5.534	0,5	0,18
La Rioja	8.608	0,8	0,09
Mendoza	30.562	3	1,8
Misiones	26.775	2,6	0,54
Neuquén	10.138	1	0,22
Río Negro	10.689	1	0,22
Salta	27.307	2,7	0,54
San Juan	14.785	1,4	0,27
San Luis	8.751	0,8	0,36
Santa Cruz	4.708	0,4	0,09
Santa Fe	55.518	5,5	6,2
Santiago del Estero	16.417	1,6	0,72
Tierra del Fuego	2.179	0,2	0,13
Tucumán	29.480	2,9	0,5

\* Datos del año 2004. Fuente: Estadísticas vitales. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Diciembre 2005.

\*\* Casos esperables por año para una incidencia de inmunodeficiencias de 1/10.000 nacimientos.

(datos no mostrados). Los diagnósticos realizados en edad pediátrica (menores de 18 años) constituyen el 96,1% del total y los de los adultos sólo el 3,9% del total, sin diferencias significativas entre los dos períodos considerados.

### CASOS COMUNICADOS SEGÚN PROVINCIA DE ORIGEN

Considerando el total de 1.319 casos comunicados en ambos períodos, la provincia y la ciudad de Buenos Aires han registrado el número de casos esperable de acuerdo con la incidencia aceptada en la bibliografía de 1/10.000 nacimientos (*Tabla 2*). Se documentaron aumentos notables en el número de casos provenientes de Córdoba (de 2 a 76 pacientes) y Santa Fe (de 47 a 90 pacientes) entre ambos períodos, y Santa Fe es la única provincia que tiene en total más casos que los esperados por año. El

resto de las provincias ha mantenido, o variado muy poco, su representación en el Registro Nacional, con una incidencia inferior a la esperada (subregistro y/o subdiagnóstico).

### BIOLOGÍA MOLECULAR

Se confirmaron diagnósticos por biología molecular, es decir, se hicieron diagnósticos definitivos en 184 pacientes de todo el país entre 1995 y 2005 (*Tabla 3*).

Como puede observarse, se realizaron diagnósticos definitivos en todas las categorías diagnósticas reconocidas: deficiencias combinadas, deficiencias humorales, del fagocito, etc. En el caso de XLA, el 83% de los pacientes registrados del país tienen el defecto molecular caracterizado, para WAS el 80%. En los casos de SCID, el porcentaje es menor (52%) debido seguramente a que los pacientes fallecieron antes de que se tuviera acceso a esta metodología diagnóstica.

En la tabla, puede llamar la atención que se ha confirmado el diagnóstico molecular en pacientes con entidades como ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome), NEMO (nuclear factor-kappaB essential modulator) (una variedad de displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia), y mutaciones de la vía interferón gamma/IL12 (caracterizadas por susceptibilidad a infección por micobacterias). Estas patologías se describieron en los últimos años y no están incorporadas entre los diagnósticos fenotípicos posibles de la ficha para registro que utilizamos. En la misma *Tabla 3*, es posible observar más diagnósticos moleculares que fenotípicos, por ejemplo para XLP. Esto se debe a otra limitación de la modalidad del Registro, que no permite incorporar datos de seguimiento de los pacientes. En este caso, la diferencia se debe a la confirmación por biología molecular del diagnóstico de XLP en un paciente con diagnóstico previo de CVID.

### COMENTARIOS

Las IDP son enfermedades poco frecuentes que predisponen a infecciones recurrentes, crónicas, graves y oportunistas, al desarrollo de manifestaciones de autoinmunidad y a una mayor frecuencia de enfermedades malignas. Se han descrito más de 150 entidades; en muchas de ellas aún se desconoce el defecto genético que las origina. La sospecha debe surgir de los datos clínicos, en función de la presencia de infecciones recurrentes o de evolución tórpida, los antecedentes familiares y ocasionalmente por la asociación con características fenotípicas particulares, como las telangiectasias en la

TABLA 3. Pacientes con diagnóstico molecular en relación con el total de casos registrados

	Pacientes diagnosticados	Pacientes registrados
SCID	15	34
• Cadena gamma común	11	
• RAG 1	2	
• Artemis	2	
Agammaglobulinemia ligada a X	83	100
Síndrome de Hiper IgM	13	20
• Deficiencia de CD40 ligando	10	
• Síndrome AID	3	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	33	41
Síndrome XLP	3	2
CGD	19	46
• Ligada a X	18	
• Autosómica recesiva	1	
Síndrome de Nijmegen	1	3
Hipoplasia cartilago-pelo	3	5
Disqueratosis congénita	2	4
Cadena $\alpha$ del receptor de INF-	1	
Cadena $\beta$ del receptor de IL12	4	
NEMO	2	
ALPS	6	

SCID (severe combined immunodeficiency).

RAG (recombinase activating gene).

AID (activation-induced cytidine deaminase).

XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome).

CGD (Chronic granulomatous disease).

INF $\gamma$  (Interferon gamma).

NEMO (nuclear factor- kappaB essential modulator).

ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome).

ataxia-telangiectasia (A-T), o el eczema y microplaquetas en el síndrome de Wiskott-Aldrich. El hecho de ser enfermedades poco frecuentes hace que difícilmente se las incluya en los diagnósticos diferenciales de los pediatras y clínicos generales; sin embargo, su reconocimiento temprano es muy importante, para instaurar el tratamiento adecuado que en muchos casos puede reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes y en algunos otros obtener su curación.

Difundir el Registro Argentino de las IDP y estimular la sospecha y el diagnóstico de estas entidades fue uno de los objetivos que motivaron su creación. En este trabajo, en que presentamos una actualización de los datos acumulados, vemos que en los últimos 6,5 años se ha registrado una cantidad de pacientes superior a la de los 15,5 años precedentes (667 contra 652); es decir, que en el último período se registraron más del doble de casos por año, lo que nos permite ser optimistas en cuanto a los progresos verificados al respecto. Creemos que la inclusión de estos temas, a través de distintos tipos de presentaciones en los últimos Congresos Argentinos de Pediatría, ha comenzado a acercar estas patologías al quehacer cotidiano de los pediatras; sin embargo, la probabilidad de subregistro y subdiagnóstico en la mayoría de las provincias de nuestro país es todavía muy fuerte. Esto sugiere la necesidad de implementar programas de divulgación más eficientes para los pediatras de todo el país. Asimismo, el porcentaje muy bajo de adultos diagnosticados, nos obliga a pensar en proyectos de difusión para los médicos clínicos en general. Es de destacar, y muy probablemente sirva como modelo, la situación en Córdoba y Santa Fe que aumentaron sustancialmente el número de comunicaciones. Esto se debe seguramente a hechos concretos, como el comienzo de la comunicación de casos por parte de un grupo consolidado en Córdoba y la formación de un profesional en Santa Fe que permitió la creación de un área específica de atención para las inmunodeficiencias primarias en un Hospital Público.

Los datos presentados muestran que, en nuestro país, los defectos de la inmunidad humoral son los más frecuentes, constituyen el 69,5% del total de casos y han mostrado un aumento entre ambos períodos producido especialmente por el aumento de casos con deficiencia de IgA, deficiencia mucho más frecuente (prevalencia de 1/200 a 1/1.000) y más fácil de diagnosticar que el resto de las IDP. Por un lado, el dosaje ponderal de las inmunoglobulinas, único requisito de laboratorio para este diagnóstico, es una técnica ampliamente difundida

de realización sencilla; por otro lado, los pacientes con estos defectos sobreviven más tiempo, aún sin diagnóstico, y por consiguiente dan más oportunidades a los médicos intervinientes para sospecharlos y diagnosticarlos.

A la deficiencia de IgA, que constituye el 42% del total de casos, le siguen en frecuencia la CVID (10%), XLA (8%), A-T y síndrome de DiGeorge (5% cada una), CGD (4%), inmunodeficiencias combinadas (3%) y porcentajes inferiores para todas las otras entidades.

Si comparamos nuestra distribución de frecuencias con las de otros registros publicados, apreciamos que en la mayor parte de ellos, predominan las deficiencias de anticuerpos. En el europeo constituyen el 67%,<sup>8</sup> en el de EE.UU. el 80%,<sup>9</sup> 68% en el español,<sup>10</sup> y 70,8% en el australiano.<sup>11</sup> Sin embargo, a diferencia del nuestro, en los registros con mayor número de casos, como el europeo, el estadounidense y el iraní,<sup>12</sup> el diagnóstico más frecuente es el de CVID y no el de deficiencia pura de IgA. Es posible que esto se deba, en gran parte, al mayor número de pacientes adultos que contienen esos registros. En el Registro Latinoamericano, que reúne datos de 12 países, y del que formamos parte, la deficiencia de IgA es la entidad más comunicada, al igual que en el nuestro.<sup>13</sup>

La disminución importante de los déficit de subclases de IgG que observamos entre ambos períodos y el aumento de los casos comunicados de defectos en la respuesta de anticuerpos con inmunoglobulinas normales, pueden probablemente considerarse como relacionados. Es probable que estudiar la respuesta a las infecciones o las vacunaciones, que representa la expresión más fidedigna de un buen funcionamiento del área humoral de la respuesta inmunitaria, haya reemplazado en la exploración de los pacientes a la medición de las subclases de IgG, jerarquizando la prueba funcional por sobre la cuantificación.

El aumento de los casos anuales diagnosticados de defectos combinados graves, incompatibles con la vida sin tratamiento después del año de edad y el de otros defectos graves, como la CGD y WAS, que requieren tratamiento temprano para disminuir la morbilidad y eventualmente curarse, es alentador y da cuenta de una mejoría en la sospecha global de los déficit inmunitarios en general.

En la categoría de SCID, se han diagnosticado por estudio molecular defectos en la cadena gamma común del receptor de interleukinas, de RAG1 (gen de activación de la recombinación) y de Artemis (Tabla 3). También se incorporaron pacientes con diagnóstico de deficiencia de expresión de antígenos

de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y de deficiencia de adenosina desaminasa (datos no mostrados). A pesar del aumento entre ambos períodos en los diagnósticos de SCID, estos constituyen el 3% del total de casos, porcentaje muy inferior al de Europa (11%), Irán (11%) y Latinoamérica (9,5%).<sup>8,12,13</sup>

Las edades al diagnóstico no han mostrado la disminución esperable si pensamos que ha habido en los últimos años una mejoría en la sospecha global de los déficit inmunitarios. No se han observados cambios significativos entre los períodos. Para algunas patologías es probable que el cambio no ocurra porque ya estamos realizando los diagnósticos en las edades en que se hacen con mayor frecuencia en otros centros del mundo. Por ejemplo para XLA, en Italia la media de edad al diagnóstico es de 3,5 años<sup>14</sup> y en EE.UU. el 50% de los pacientes se diagnostican antes de los 2 años.<sup>15</sup> Nuestra media es de 2,42 años para el primer período y 2,66 para el segundo.

Debemos destacar el número importante de pacientes incorporados al Registro con diagnóstico definitivo confirmado por estudio molecular, para aquellas patologías en que se conoce el gen responsable. En el mundo, no son muchos los países que disponen de este desarrollo para la asistencia de los pacientes; la mayor parte se realizan para estudios de investigación. Es importante recordar que el estudio molecular, aplicado a los familiares del paciente, permite conocer con certeza el estado de

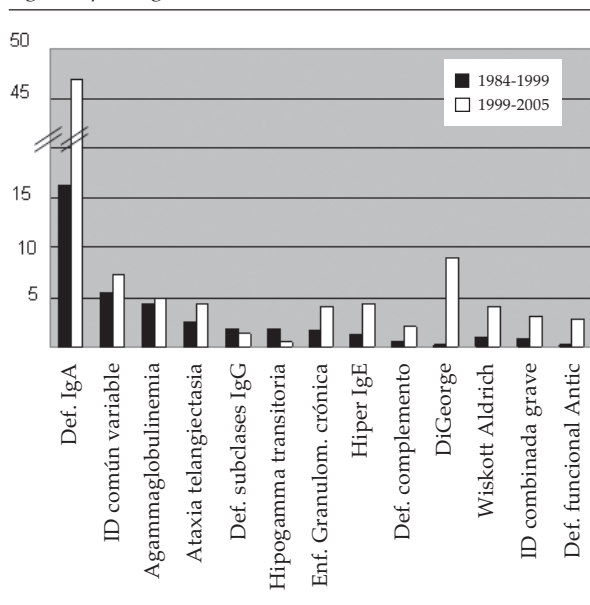
portador de la anomalía y, por consiguiente, posibilita un asesoramiento genético, crítico en las inmunodeficiencias, de gran confiabilidad.

Los avances en el conocimiento de las IDP en los últimos años y las nuevas clasificaciones propuestas,<sup>17-19</sup> hacen que algunas de las entidades recientemente descritas, como por ejemplo las deficiencias de la vía IL12-IFN o el síndrome de WHIM, no se encuentren incluidas en nuestro Registro y también motiva que la ubicación de algunos síndromes no coincida con la última clasificación utilizada por el grupo de expertos de la IUIS.<sup>19</sup> Algunas patologías, como el Chediak Higashi, el ALPS y el XLP, integran una nueva categoría bajo la denominación "Enfermedades por disregulación del sistema inmunitario". Las limitaciones impuestas por el *software*, confeccionado en la base de datos del programa Epi-info, hacen que no se pueda adoptar la nueva clasificación o incluir nuevas categorías diagnósticas generadas por los adelantos en los conocimientos actuales y futuros. Otra limitación importante, como ya mencionamos, es la imposibilidad de incorporar datos de seguimiento que son vitales para conocer la historia natural, el pronóstico y la respuesta al tratamiento de este conjunto de enfermedades. Como consecuencia de todo esto surge la necesidad, que ya se ha planteado en el Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica, de modernizar nuestra base de datos. Esta actualización de la base de datos es lo que se ha propuesto y llevado a la práctica hace 3 años la Sociedad Europea de IDP, cuyo primer informe se publicó recientemente.<sup>8</sup>

Por último, otro de los objetivos iniciales logrado, fue la conformación en marzo del año 2005, de la Asociación de Ayuda al Paciente con Inmunodeficiencia Primaria (AAPIDP; [www.aapidp.com.ar](http://www.aapidp.com.ar)). Está integrada por pacientes adultos y padres de niños con IDP y entre sus principales objetivos se destacan los de lograr mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y crear redes solidarias y de comunicación entre ellos.

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades que casi siempre traducen un defecto genético del sistema inmunitario. Pese a ser de baja incidencia en la población general, estos "experimentos de la naturaleza" han permitido, a través de su estudio y caracterización, un mejor conocimiento del desarrollo y las funciones del sistema inmunitario. La creación y mantenimiento de un registro nacional de IDP constituye una valiosa herramienta para mejorar su diagnóstico, pronóstico y terapéutica. ■

FIGURA 2. Número de pacientes diagnosticados por año en algunas patologías seleccionadas



## Agradecimiento

Agradecemos a todos los profesionales que contribuyeron con la atención y la notificación de sus pacientes haciendo posible este trabajo, y particularmente a: Natalia Basile, Andrea Bernasconi, Adolfo Blanco, César Bozzola, Roberto Craviotto, Daniela Digiovanni, Guillermina Feldman, María Isabel Gaillard, Ángela Gallardo, Fernando Luis Gambarte, Emilio Garip, Alejandra Ginaca, Vera Giraudi, Andrea Gómez Raccio, Silvia Krasovec, Ofelia Miño, Julio Orellana, Alicia Ornani, Rubén Pas, Laura Pérez, Carlos Riganti, María Eva Rivas, Jorge Rossi, Adriana Roy, Bárbara Rupretch, Víctor Skrie y Judith Yancoski.

## BIBLIOGRAFÍA

- Buckley R. Primary Immunodeficiency diseases: Dissectors of the immune system. *Immunol Rev* 2002; 185:206-219.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333:431-440.
- Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders: General considerations. En: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA eds. *Immunodeficiency Disorders in Infants and Children*. Filadelfia: WB Saunders; 2004. págs. 289-355.
- Primary Immunodeficiencies in Europe: Euro PID presentation, January 2005. Chapel H, Notarangelo L, Ludgate S. Disponible en: <http://www.Esid.org>. Consultado: 2-8-07.
- Grupo de trabajo de Inmunología Pediátrica. Inmunodeficiencias primarias: informe del Registro Argentino. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99: 263-268.
- Conley M, Notarangelo L, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999; 93:190-197.
- Grupo Latinoamericano de inmunodeficiencias primarias. Boletín. Ficha para el Registro. Disponible en: <http://www.lagid.lsuhs.edu/>. Consultado: 2-8-07.
- Eades-Perner A, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007; 147:306-312.
- Immunodeficiency Foundation. Primary immunodeficiency in America. The first national survey of patients and specialists. Disponible en: [http://www.primaryimmune.org/pid/patient\\_survey](http://www.primaryimmune.org/pid/patient_survey). Consultado: 2-8-07.
- Matamoros F, Mola Llambi J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndromes in Spain: First report of the National Registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17:333-339.
- Bumgart K, Britton W, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of primary immunodeficiencies disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 415-423.
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, et al. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: Update from the Iranian primary immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006; 26(6):519-32.
- Leiva L, Zelazco M, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007; 27(1):101-8. Epub. 2006.
- Plebani A, Soresina AR, Rondelli R, et al. and the Italian Pediatric Group for XLA- AIEOP. Clinical, immunological and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104:221-230.
- Winkelstein J, Marino M, Lederman H, et al. X-linked agammaglobulinemia. Report on a United States Registry of 201 patients. *Medicine* 2006; 85:193-202.
- Applying Public Health Strategies to primary immunodeficiency diseases. A potential approach to genetic disorders. *MMWR Recommendations and Reports*. January 16, 2004/53 (RR01);1-29.
- Rosen F, Eibl M, Roifman C, et al. Report of a IUIS Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 118(Suppl I):1-28.
- Chapel H, Geha R, Rosen F, et al. IUIS Primary Immunodeficiencies Classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2003; 132:9-15.
- Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies. Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:883-896.