

RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS FEBRERO 1993/SEPTIEMBRE 1995

N. Matamoros Florí y J. Milà Llambí

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

El Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) fue creado en 1993. Los casos registrados hasta septiembre de 1995 han sido 963. Las inmunodeficiencias remitidas han sido diagnosticadas siguiendo los criterios de la OMS.

La contribución de las distintas inmunodeficiencias al REDIP en orden de mayor a menor, han sido en primer lugar la deficiencia de IgA (348) y la inmunodeficiencia variable común (192), seguidas por la inmunodeficiencia severa combinada (53), la deficiencia de CI inhibitor (49), la agammaglobulinemia ligada al sexo (44) y con un número similar de diagnósticos la deficiencia de subclases de IgG y la enfermedad crónica granulomatosa. Estos datos son superponibles a los obtenidos por el registro europeo de inmunodeficiencias (ESID).

La contribución de las distintas comunidades autónomas del país ha presentado variaciones importantes en relación al número de casos remitidos. Llama la atención el amplio periodo de tiempo que existe en términos generales entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico en inmunodeficiencias con procedimientos diagnósticos sencillos como la deficiencia de IgA.

Palabras clave: España. Inmunodeficiencias primarias. Registro

RESULTS OF THE SPANISH REGISTER FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES (REDIP): FEBRUARY 1993/SEPTEMBER 1995

The Spanish Register for Primary Immunodeficiencies (REDIP) was organized in 1993. Nine hundred sixty three cases of primary immunodeficiencies (PID) were registered up to september 1995. PID diagnosis was made according to the World Health

Organization criteria. REDIP primary aim was to know Spain Pid's epidemiology.

The most frequent disorders were IgA deficiency (348) and common variable immunodeficiency (CVI) (192), followed by severe combined immunodeficiency (53), CI inhibitor deficiency (49), X-linked agammaglobulinemia (44) and at the same levels IgG subclass (44) deficiency and chronic granulomatous disease (40).

Compared with data reported by ESID (European Society for Immunodeficiencies) obtained from the European Registry, no differences were found; the incidence of autoimmunity and cancer were similar to that observed in others registers.

Important differences in the number of cases submitted from different country areas were found; surprisingly the delay between first clinical symptoms and diagnosis was important, even in immunodeficiencies with very easy diagnostic procedure as IgA deficiency.

Key words: Primary immunodeficiencies. Register. Spain.

Abreviaturas: ESID: Registro Europeo de inmunodeficiencias. OMS: Organización Mundial de la Salud. REDIP: Registro Español de Inmunodeficiencias primarias.

INTRODUCCION

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades que aparecen como consecuencia de alteraciones congénitas del sistema inmune y cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son los procesos infecciosos de repetición que se caracterizan por una inusual gravedad o frecuencia. Hasta hace pocos años las IDP se asociaban por lo general a un pronóstico pobre y su incidencia era baja.

Los avances en el conocimiento del sistema inmune al que las IDP han contribuido de forma importante y de las técnicas de biología molecular han permitido avanzar en el conocimiento de las alteraciones causantes de algunas IDP y aumentar no sólo el número de

Correspondencia y separatas:

Dra. Nuria Matamoros Florí
Servicio de Inmunología
Hospital Son Dureta
0714 Palma de Mallorca
Tel: 971 17 55 00. Fax: 971 23 83 09

pacientes diagnosticados sino describir nuevas patologías. El diagnóstico de las IDP se rige por la clasificación que actualizada cada 2 años realiza un grupo de expertos patrocinados por la OMS¹.

El establecimiento en la década de los ochenta de los primeros registros nacionales de pacientes con IDP, en países como Dinamarca, Italia, Japón, Suecia y uno restringido a la comunidad catalana en nuestro país, ha sido fundamental para conocer los primeros datos epidemiológicos de este tipo de patologías²⁻⁶.

En 1992 se iniciaron las primeras actuaciones encaminadas a crear un Registro de Inmunodeficiencias Primarias en nuestro país. En primer lugar, se diseñó una base de datos capaz de almacenar la información que se obtuviera a través de una encuesta que fue remitida entre febrero y marzo de 1993 a un total de 154 hospitales públicos o concertados de todo el Estado español. En dicha encuesta se recogían las iniciales del paciente, la edad, el sexo y el tipo de inmunodeficiencia que padecía, de acuerdo con la clasificación de la OMS.

Además se recogían datos analíticos de interés para confirmar la inmunodeficiencia, la fecha de inicio de los síntomas, la del diagnóstico y la presencia de historia familiar relacionada con la inmunodeficiencia.

Las características de los hospitales y los servicios médicos contactados en cada uno de ellos quedan recogidos en la *Tabla 1*.

En marzo de 1995 se realizó un nuevo envío a todos los servicios médicos que habían participado en el Registro, ampliándolo a aquellos de los que se conocía tenían relación con estos pacientes pero no habían participado. En este segundo contacto, se informaba sobre el número y tipo de inmunodeficiencias recogidas, los centros participantes y se incluía una nueva encuesta parcialmente modificada con el fin de homologarla a la diseñada por el Registro Europeo de Inmunodeficiencias Primarias; este Registro Europeo inició su funcionamiento en enero

Tabla 1. Cobertura inicial de la encuesta

Hospitales	n	Servicios contactados	Total encuestas
Total	154		874
>500 camas	70	M. interna, Alergia, Digestivo, Pediatría, Inmunología, Hematología, Neumología, Dermatología, Reumatología	
200-500	39	M. interna, Pediatría, Hematología, Dermatología, Neumología, Reumatología	
<200 camas	45	M. interna, Pediatría	

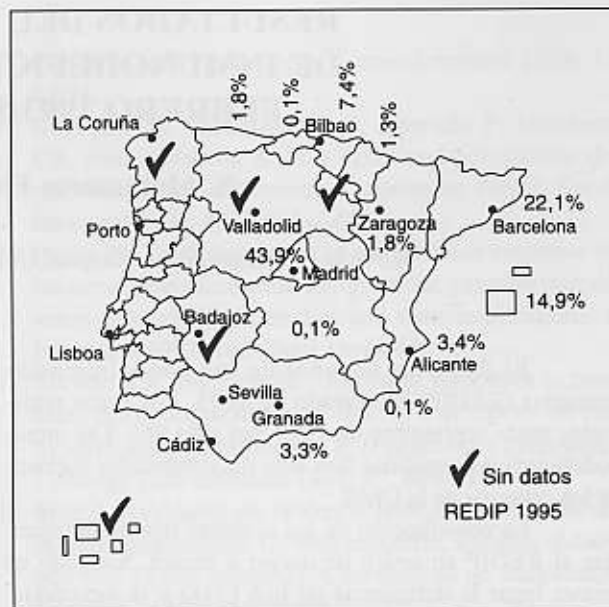


Fig. 1. Porcentaje de respuestas. Contribución al REDIP 95.

de 1994 y en enero de 1995 comenzó la inclusión de pacientes pertenecientes al REDIP (*Anexo 1*).

RESULTADOS

Con el fin de realizar una primera valoración de los resultados obtenidos, se realizó el análisis de las encuestas recibidas hasta septiembre de 1993, es decir en un periodo de 7 meses⁷.

Se contabilizaron un total de 766 encuestas remitidas desde 24 hospitales, de estos el 65% tenían mas de 500 camas; los servicios médicos participantes clasificados de más a menos según el número de encuestas remitidas fueron los de inmunología, pediatría y alergia. Por comunidades autónomas (CA) destacan por su contribución al REDIP y en orden decreciente las de Madrid, Cataluña y Baleares (*Fig. 1*).

Se ha podido constatar que algunos hospitales de las comunidades de Madrid y Cataluña (Barcelona) actúan como centros de referencia, por lo que los estudios epidemiológicos que se realicen deberán tener en cuenta esta peculiaridad, que queda recogida en la encuesta.

En junio de 1995 se realizó una segunda valoración de los datos acumulados en el REDIP. El total de inmunodeficiencias registradas fue de 874 y el número de hospitales participantes 29.

El grado de participación de los distintos servicios médicos y comunidades autónomas se ha mantenido sin variaciones respecto a la primera valoración. Tampoco ha sufrido variación la contribución en cifras porcentuales de los distintos tipos de inmunodeficiencias

ANEXO I. REDIP. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias

Paciente (iniciales, nombre, apellido)	Fecha de nacimiento	<input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer
Médico	Tel.	Fax
Dirección	
Centro de procedencia del paciente	
Inicio síntomas (Fecha)		Fecha diagnóstico
Muerte: <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		Fecha muerte

Deficiencias de anticuerpos

- Agammaglobulinemia (IgM g/l, IgG g/l, IgA g/l)*
 - Ligada a X
 - Autosómica recesiva
 - Esporádica
- Inmunodeficiencia variable común (IgM g/l, IgG g/l, IgA g/l)*
 - Asociada a timoma
 - Asociada a déficit de transcobalamina II
 - Otras (especificar)
- Síndrome de hiper-IgM (IgM g/l, IgG g/l, IgA g/l)*
 - Ligado X
 - Autosómico recesivo
 - Esporádico
- Deficiencia de clases de inmunoglobulinas (IgM g/l, IgG g/l, IgA g/l)*
 - Asociada a déficit de subclases de IgG (especificar)
- Deficiencia de subclases de inmunoglobulinas
 - Subclases de IgG (IgG1 g/l, IgG2 g/l, IgG3 g/l, IgG4 g/l)*
 - Subclases de IgA (IgA1 g/l, IgA2 g/l)*
 - Asociada a delección de genes
- Deficiencia de cadenas ligeras de inmunoglobulinas
- Deficiencia de anticuerpos específicos (especificar)

Deficiencias de células T y combinadas (células T y B)

- Ausencia de células T con células B normales o aumentadas
 - Inmunodeficiencia combinada severa ligada a X (deficiencia de la cadena γ y de IL-2R)
 - Autosómica recesiva
 - Esporádica
- IDCS autosómica recesiva (ausencia de células T y B)
- Otras formas de IDCS/IDC (especificar)
- Deficiencia de receptor de célula T (especificar)
- Anomalia de DiGeorge
- Ataxia telangiectasia
- Otros síndromes de rotura cromosómica (especificar)
- Deficiencia en la expresión de HLA (especificar)
- Deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)
- Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP)
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de Omenn
- Disgenesia reticular
- Enanismo de miembros cortos
- Candidiasis mucocutánea crónica

remitidas y clasificadas según los criterios de la OMS.

El número más importante de pacientes remitidos pertenece al grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, de las que más de la mitad son deficiencias selectivas de IgA; en segundo lugar, y con una cifra muy inferior, se encuentran las inmunodeficiencias de células T y combinadas. Con valores inferiores o iguales al 7% se sitúan las deficiencias del sistema del complemento, otras inmunodeficiencias bien definidas, las deficiencias del sistema mononuclear fagocítico así como las deficiencias clasificadas como "otras inmu-

nodeficiencias" y que engloban cuadros de reciente descripción (Fig. 2).

La comparación de estos datos con los obtenidos por los registros realizados en otros países no presenta diferencias significativas. En todo caso, llama la atención una contribución algo superior de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos al REDIP, un 71% del total de encuestas remitidas, frente al 54% del registro japonés o el 46% del sueco (Fig. 3). Estos datos indican posiblemente un número de diagnósticos por debajo de su incidencia real, de inmunodeficiencias de más difícil

ANEXO I. (Continuación)

Deficiencias del sistema mononuclear-fagocítico × 10⁶/l)* (al diagnóstico)

Neutropenia primaria (número de neutrófilos × 10⁶/l)* (al diagnóstico)

Enfermedad de Kostmann

Otras (especificar)

Defecto en la adhesión leucocitaria

LAD I (deficiencia en LAF-1)

LAD II (deficiencia en Sialil Lewis X)

Síndrome de Chediak-Higashi

Enfermedad granulomatosa crónica

Ligada a X

Autosómica (especificar subcomponente)

Inmunodeficiencia con albinismo parcial

Anesplenia congénita

Otras (especificar)

Deficiencias de complemento

C1q C1r C1s C2 C3 C4 C5 C6 C7 C8 C9 Properdina

Factor B Factor D Deficiencia de C1 inhibidor esterasa

Deficiencia de C3b inactivador

Otras

Síndrome linfoproliferativo ligado a X

Síndrome hiper IgE (síndrome de Job) (IgE kU/l)* (al diagnóstico)

Deficiencia de interleucinas (especificar)

Deficiencia de receptor de interleucinas (especificar)

Otras (especificar)

Tratamiento

Sustitutivo con gammaglobulinas (indique el actual)

Intravenosa Intramuscular Subcutánea

Con linfocinas

IFN-γ

IL-2

G-CSF

Otras (especificar)

Trasplante

Trasplante de médula ósea

Otros (especificar)

Otros (especificar)

Historia familiar de inmunodeficiencias o autoinmunidad

No Sí (especificar)

.....

.....

Firma: Fecha:

*En el momento del diagnóstico.

reconocimiento que las deficiencias de anticuerpos.

Otros datos de interés que se han obtenido como consecuencia de la puesta en marcha del REDIP son, entre otros, los que hacen referencia a la edad media de los pacientes con inmunodeficiencias primarias que es de 11 años, con una mediana de 5 años. Las patologías asociadas más frecuentes han sido de mayor a menor incidencia las infecciones de repetición en un 89% de los casos, la enfermedad autoinmune en un 6,9% y las neoplasias en un 2,4%.

Entre los tratamientos correctivos aplicados a estos pacientes destacan el trasplante de médula ósea en 35 casos, 31 en afectados de inmunodeficiencia combina-

da grave, dos en deficiencias del sistema mononuclear fagocítico y una no clasificable. El tratamiento con gammaglobulina intravenosa se está aplicando a 293 pacientes, de los cuales un 70% padecen deficiencias predominantemente de anticuerpos y el 30% restante inmunodeficiencias principalmente combinadas graves en las que constituye una terapia coadyuvante.

CONCLUSIONES

El número de encuestas recibidas en el periodo marzo de 1993-junio de 1995 demuestra que el REDIP ha

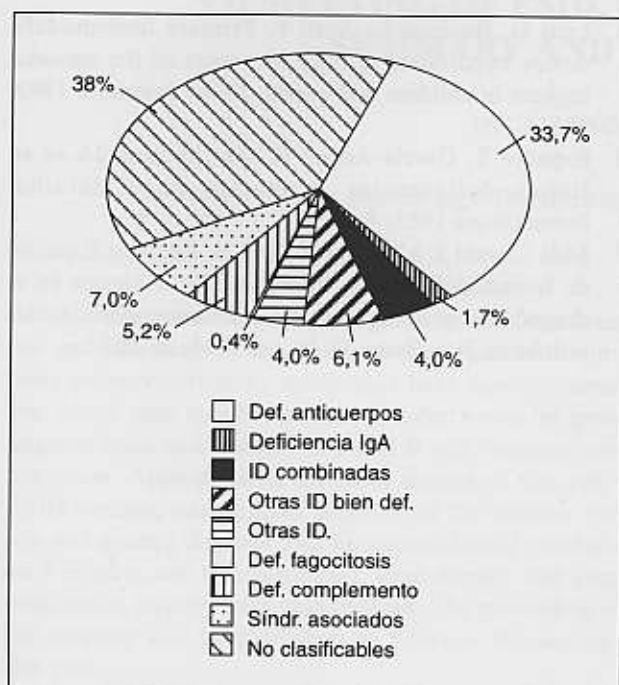


Fig. 2. Distribución de las inmunodeficiencias primarias según Clasificación OMS. REDIP 95.

tenido una buena aceptación entre los profesionales interesados en las inmunodeficiencias primarias. Las encuestas recibidas en los primeros 7 meses de funcionamiento del Registro (marzo-septiembre de 1993), fueron remitidas mayoritariamente y de forma masiva desde los hospitales que tenían previamente una dedicación especial a este tema; el aumento paulatino del número de encuestas que se ha producido posteriormente se debe a la contribución constante de estos mismos centros y a la incorpora-

ción de nuevos hospitales al Registro. Este último dato es una prueba evidente de la implantación que paulatinamente esta consiguiendo el Registro en todo el país.

En múltiples ocasiones el REDIP ha servido, tal como se había propuesto, de fuente de información para aquellos profesionales que lo han solicitado en relación especialmente a métodos diagnósticos, centros de referencia y aplicación de nuevas terapias; así mismo ha servido de estímulo a nuevos grupos de profesionales que se han incorporado tanto en el ámbito clínico como básico al campo de las inmunodeficiencias.

Por último, creemos que los conocimientos sobre las características epidemiológicas de las inmunodeficiencias primarias en España, que se obtengan a través del REDIP, han de redundar en una mejor asistencia médica de estas patologías en nuestro país.

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer la colaboración entusiasta de todos los profesionales que nos han remitido sus pacientes y han hecho posible este Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. Desde su inicio el REDIP esta subvencionado por la Conselleria de Sanitat del Govern Balear.

BIBLIOGRAFIA

1. Primary Immunodeficiency Diseases. Report WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol 1997; 109 (Supl): 1-27.

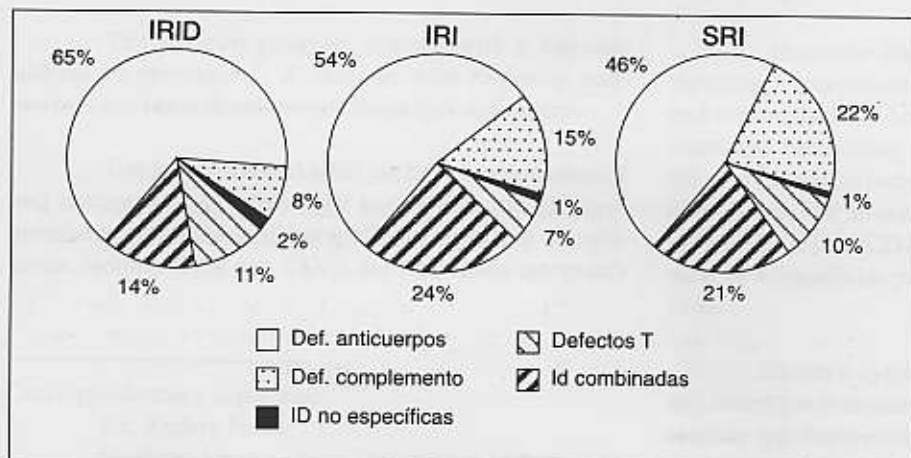


Fig. 3. Distribución de las inmunodeficiencias primarias según Clasificación OMS en otros registros nacionales. IRID (Italia), IRI (Japón), SRI (Suecia).

2. Hayakawa Y, Iwata T, Yata J, Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. 1. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1981; 1: 31-39.
3. Heriel T, Koch Ch. Updating of the danish registry of primary immunodeficiencies. En: Vossen J, Griscelli C, editores. *Progress in immunodeficiency research and therapy* (2ª ed.). Amsterdam: Elsevier, 1986; 329-332.
4. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: Cases among children 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982; 2: 86-92.
5. 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; 4: 316-320.
6. Español T, Garcia-Arumi R, Garcia Sanz JA et al. *Inmunodeficiencias primarias en Cataluña*, *Inmunologia* 1985; 4:50-52.
7. Milà Llambí J, Matamoros Florí N. *Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias*. En: *Avances en el diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias*. Barcelona: JR Prous, 1994; 95-103.