



**EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOKO
GAIXOTASUN ARRAROEN
ERREGISTROAREN TXOSTENA (RER-CAE)**

**INFORME DEL REGISTRO DE
ENFERMEDADES RARAS DE EUSKADI
(RER-CAE)**

2018



Egileak /Autores: Luis M. Oregi Lizarralde, Luis Javier Echevarría González de Garibay

Edizio eta maquetazio/Edición y Maquetación: M^a Victoria Perianes Vilariño

rer-cae@euskadi.eus

2019ko Maiatza/Mayo de 2019

AURKIBIDEA

	ORRIA/ PAGINA
1. SARRERA	3
2. LAN-METODOLOGIA	3
3. EMAITZAK	4
3.1. EAEG-AE EREGISTROKO KASUAK	4
3.2. ERREGISTRATUTAKO GAIXOTASUN ARRAROAK	6
3.3. ERREGISTRATUTAKO AZPIMOTAK	12
3.4. DATUEN JATORRIA	12
3.5. BIOBANCO DAUDEN ERREGISTRATUTAKOAREN LANGINAK	18
3.6. DATU EPIDEMIOLOGIKOAK, EAE-GAE INFORMAZIOTIK ABIATUTA	16
4. ESKER ONAK	25
5. BIBLIOGRAFIA	25

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. METOLOGÍA DE TRABAJO
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
3.1. CASOS REGISTRADOS EN EL RER-CAE
3.2. ENFERMEDADES RARAS REGISTRADAS
3.3. SUBTIPOS REGISTRADOS
3.4. ORIGEN DE LOS DATOS
3.5. MUESTRAS DE CASOS REGISTRADOS EN BIOBANCO VASCO
3.6. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS A PARTIR DE LA INFORMACIÓN DEL RER-CAE
4. AGRADECIMIENTOS
5. BIBLIOGRAFÍA

TAULEN AURKIBIDEA

- 1. taula** Erregistroko kasuen kopurua, pazientearen ezaugarri demografikoen arabera. 2018.urtea
- 2. taula** Patologia multzotan erregistratutako Gaixotasun Arraroen banaketa, Orphaneten linearizazio-sistemaren arabera. 2018.urtea
- 3. taula** Erregistroan ugarietak diren Gaixotasun Arraroak, pazienteen sexuaren arabera. 2018.urtea
- 4. taula** Erregistroan ugarietak diren Gaixotasun Arraroak, pazienteen adinaren arabera. 2018.urtea
- 5. taula** Osasun-zentroek EAE-GAEari egindako ekarpenak, lurralde historikoaren arabera. 2018.urtea
- 6. taula** Zerbitzuen erregistro-jarduera. 2018.urtea
- 7. taula** Prebalentzia teorikoak, eta EAE-GAKO) informaziotik zenbatetsitakoa, erregistroan presentzia handia duten gaixotasunei dagokienez. 2018.urtea

IRUDIEN AURKIBIDEA

- 1. irudia.** Erregistratutako kasuen banaketa ehunekotan, prozesu motaren eta espezifikotasun-mailaren arabera. 2018.urtea
- 2. irudia.** Unibertsitate-ospitaleetako zerbitzu bakoitzak Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroari egindako ekarpen erlatiboaren irudikapena. 2018.urtea.
- 3. irudia.** Unibertsitate-ospitaleek jakinarazitako kasuen garrantzi erlatiboaren irudikapena, gaixotasun arraroen kategoria bakoitzari dagokionez. 2018.urtea

INDICE DE TABLAS

- 5 Tabla 1.** Número de casos en el registro, en función de las características demográficas del paciente. Año 2018.
- 6 Tabla 2.** Distribución de las EERR registradas entre grupos de patologías, de acuerdo con la sistemática de linearización de Orphanet. Año 2018.
- 8 Tabla 3.** Enfermedades Raras con mayor presencia en el registro, según el sexo de los pacientes. Año 2018.
- 10 Tabla 4.** Enfermedades Raras con mayor presencia en el registro, según la edad de los pacientes. Año 2018.
- 13 Tabla 5.** Contribución de los distintos tipos de centros sanitarios al RER-CAE, según el territorio histórico. Año 2018.
- 14 Tabla 6.** Actividad registral de los distintos servicios. Año 2018.
- 20 Tabla 7.** Prevalencias teóricas y estimada a partir de la información de RER-CAE en enfermedades con alta representación en este registro. Año 2018.

INDICE DE FIGURAS

- 12 Figura 1.** Distribución porcentual de los casos registrados de acuerdo a la tipología del proceso, y nivel de especificidad. Año 2018.
- 17 Figura 2.** Representación de la contribución relativa de distintos servicios a los casos comunicados al RER-CAE desde los hospitales universitarios. Año 2018.
- 17 Figura 3.** Representación de la importancia relativa de los casos correspondientes las distintas categorías de EERR (ver en Tabla 2, la categoría identificada por cada código) comunicados desde de los hospitales universitarios. Año 2018.

1. SARRERA

2017ko memorian, Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroaren (EAE-GAE) oinarri legal eta teknikoak berrikusi genituen. 2018ko txosten honetan, berriz, ekitaldi hori amaitzerakoan erregistroan dauden datuak eta haren bilakaera aztertzen dira.

Osasun Sailak kudeatzen du EAE-GAE eta, bertan, 2014ko uztailaren 23ko Aginduan ezarritako aldagai kliniko, demografiko eta administratiboen multzoa jasotzen da.

2018an zehar Osasun-Sailak eta BIOEF-ak landu dituzte hitzarmena eta prozedura EAE-GAE-aren eta Biobankoaren (Euskal Biobankoa) arteko informazio trukea posible egiteko. Mekanismo honek ahalbidetzen dio EAE-GAEari ezagutzea bere erregistroan sartutako pertsonen zeinek duten Biobanko-n utzitako lagina.

2. LAN-METODOLOGIA

Erregistroan dauden datuak aztertu dira, barne hartuta Osakidetzan ad hoc ezarritako galdetegiaren bidez 2018ko ekitaldia amaitu artean jakinarazitako datuak.

Adinari dagokionez, kasuak bi multzotan banatu dira: helduak (Heldu), hots, 2019ko urtarrilaren 1ean 15 urte edo gehiago zituztenak, eta adin pediatrikokoak, (AdPed) hots, 15 urtetik beherakoak.

Memoria honetan, «erregistro-tasa» kontzeptua erabili dugu; horrekin, 10.000 biztanleko erregistratutako kasu kopurua adierazi nahi da. Tasa hori erregistroa ezartzearen eta horren bilakaeraren adierazle modura kalkulatu da, ez izanez esanahi epidemiologikorik, prebalentziak eta intzidentziak duten moduan. Hori zenbatesteko, kontuan hartu da EAE-GAE

1. INTRODUCCIÓN

En la memoria del año 2017 se repasaron las bases legales y técnicas en que fundamentan el Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Euskadi (RER-CAE), centrándose en el presente informe, correspondiente a 2018 en el análisis de los datos existentes en el registro al finalizar el período considerado y la evolución durante ese ejercicio.

El RER-CAE es un registro gestionado por el Departamento de Salud; y contiene el conjunto de variables clínicas, demográficas y administrativas, establecidos en la Orden de 23 de julio de 2014.

Durante el año 2018 se han establecido, entre el Dpto. de Salud y BIOEF, un convenio y un procedimiento que hacen posible el intercambio de información entre el RER-CAE y el Biobanco (Biobanco Vasco). Este mecanismo permite al RER-CAE identificar en su registro las personas que tienen cedida muestras en el Biobanco.

2. METOLOGÍA DE TRABAJO

Los datos analizados corresponden a los de los casos presentes en el registro, que incluyen los datos comunicados, mediante el formulario ad hoc establecido en Osakidetza, hasta el final el ejercicio del año 2018.

Por edad, los casos se han agrupado en Adultos (Adult), personas con quince (15) años o más a fecha de 01/01/2019, y en Edad Pediátrica (EdPed) en los menores de 15 años.

En la presente memoria se utiliza el concepto "Tasa de Registro", definido como el número de casos recogidos en el registro por cada 10.000 habitantes. Esta tasa se ha calculado como indicador de la implantación del registro y de su evolución, no teniendo un significado epidemiológico, como la prevalencia o incidencia. En su estimación se han tenido en cuenta el conjunto de la información incluida en

sartutako informazio guztia, pertsonen bizi-egoera gorabehera.

Erregistroan bi eremu daude, kasu bakoitzarekin lotutako gaixotasuna adierazteko: Gaixotasun Arraroa (GA) eta GA azpimota. Kasu guztiek izan behar dute Gaixotasun Arraroa eremua. Eremu horretan, "gaitz" espezifikotasun-maila (zehaztasun-maila) bat duen pazientearen entitatea erregistratuko da, Orphanet webgunean jasotzen den moduan (2016). Helburu hori betetzeko behar adina informazio ez dagoenean soilik gehitu dugu kasuari dagokion patologiko "talde". Informazioa zehatzagoa denean eta kasuari dagokion GA azpimota identifikatu ahal izan denean, informazio hori GA Azpimota eremuan sartu da.

Erregistratutako gaixotasunak sailkatzeko, Orphanetek (2014) erabilitako linearitate-sistema erabili da, zeinak entitate bakoitza gaixotasun multzo batean esleitzen dion, gaixotasun berak zenbait sistema edo organori eragiten badio ere.

Datu multzoa aztertzeaz gain, 2018ko ekitaldiaren hasieran zeuden datuak eta ekitaldian zehar komunikatutakoak alderatu dira.

Datuak prestatzeko, SAS 9.4 estatistika-programa erabili da. (SAS Institute Inc., Cary, NC, AEB.)

3. EMAITZAK

3.1. EAE-GAE Erregistroko kasuak

Erregistroan jasotako datuen guztizkoa, 2018ko abenduaren 31n, 6.065 kasukoa da; kasuok adinaren, sexuaren eta jatorriaren arabera laburbildu ditugu 1. taulan.

el RER-CAE, independientemente del estado vital de las personas.

En el registro existen dos campos independientes para indicar la enfermedad asociada a cada caso, Enfermedad Rara (ER) y Subtipo de ER. Todos los casos deben de disponer del campo Enfermedad Rara. En este campo se registra la entidad del paciente con un grado de especificidad (granularidad) de "trastorno", tal como lo recoge Orphanet (2016). Únicamente en el caso que la información disponible sea insuficiente para lograr este objetivo, se incluye el "grupo" de patologías que corresponde al caso. Si la información disponible es más precisa y permite identificar el subtipo de ER que corresponde al caso, esta información se aporta en el campo Subtipo de ER.

Para la clasificación de las enfermedades registradas se ha utilizado el sistema de linearidad, utilizado por Orphanet (2014), que asigna cada entidad a un grupo de enfermedades, independientemente que la misma afecte a varios sistemas u órganos.

Además del análisis del conjunto de datos se realiza una comparativa entre los datos existentes al principio del ejercicio 2018 con los comunicados durante el mismo.

En la elaboración de los datos se ha utilizado el paquete estadístico SAS 9.4. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)

3. RESULTADOS

3.1. Casos registrados en el RER-CAE

El total de datos registrados en el registro a fecha de 31/12/2018 es de 6.065 casos, cuya distribución por edad, sexo y origen territorial se resume en la Tabla 1.

1. taula Erregistroko kasuen kopurua, pazientearen ezaugarri demografikoen arabera. 2018. urtea

Tabla 1. Número de casos en el registro, en función de las características demográficas del paciente. Año 2018.

KASUEN EZAUGARRIAK CARACTERÍSTICAS DEL CASO		KASUEN KOP. Nº CASOS	%
PAZIENTEEN SEXUA SEXO DEL PACIENTE	Emakumea/Mujer	2.648	52,3
	Gizona/Hombre	2.417	47,7
	GUZTIRA/ TOTAL	5.065	100%
ADIN-TALDEA GRUPO DE EDAD	Pediatrikoa/Pediátrica	3.993	78,8
	Heldua/Adulto	1.072	21,2
	GUZTIRA/ TOTAL	5.065	100%
PAZIENTEAREN HELBIDEA DOMICILIO PACIENTE	Araba/Álava	837	16,5
	Bizkaia/Vizcaya	2.822	55,7
	Gipuzkoa/Guipúzcoa	1.303	25,7
	Kantabria/Cantabria	32	0,6
	Gaztela eta Leon/Castilla y León	42	0,8
	Nafarroa/Navarra	14	0,3
	Errioxa/La Rioja	6	0,1
	Beste bat/Otras CCAA	4	0,1
	Ezezaguna/Desconocido	5	0,1
GUZTIRA/ TOTAL		5.065	100%

Kontuan hartuta 2018an 2.180.449 biztanle zeudela EAEn (Eustat), eta bertako biztanleen 4.962 kasu erregistratu zeudela, erregistro-tasa 23 kasu 10.000 biztanleko da (1/435 biztanle).

Datuak lurralde historikoaren arabera aztertuta, hauek dira erregistro-tasak: 26 kasu 10.000 biztanleko Araban (1/384), 25 kasu 10.000 biztanleko Bizkaian (1/400) eta 18 kasu 10.000 biztanleko Gipuzkoan (1/556). Sexuaren arabera, balio hauek lortu dira: 23 kasu 10.000 biztanleko emakumeen artean (1/435) eta 22 kasu 10.000 biztanleko gizonetan (1/455). Kontuan hartuta 1. taulan adierazitako adin-taldeak, hauek dira erregistro-tasak: 37 kasu 10.000 biztanleko adin pediatrikoan¹ (AdPed), eta 21 kasu 10.000 biztanleko helduetan (Heldu).

Considerando que la población de la CAE (Comunidad Autónoma de Euskadi) en 2018 se cifraba en 2.180.449 habitantes (Eustat), y los 4.962 casos registrados correspondientes a personas con domicilio en la misma, resulta una tasa de registro de 23 por cada 10.000 habitantes (equivalente a 1/435 habitantes).

Del análisis de los datos por territorio histórico, las tasas de registro resultantes son 26, 25 y 18 por 10.000 (1/384, 1/400 y 1/556) habitantes en Araba/Álava, Bizkaia y Gipuzkoa, respectivamente. Por sexo, se obtienen unos valores de 23 y 22/10.000 habitantes (1/435 y 1/455), en mujeres y hombres respectivamente. Considerando los dos grupos de edad que se indican en la Tabla 1, la tasa de registro es de 37/10.000 habitantes en Edad Pediátrica¹, y de 21/10.000 en adultos.

¹ 2018 jaiotako datu demografikorik ez dugunez, ez ditugu kontuan hartu urte horretan jaio eta Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroan sartu direnak. Al carecer de los datos demográficos de los nacidos en 2018, tampoco se han considerado los registros en RER-CAE de los nacidos este año.

Ditugun datuen arabera, EAetik kanpo bizi direnak 103 kasu dira, hots, erregistratutako datuen % 2,1.

3.2. Erregistratutako gaixotasun arraroak

Guztira, 637 gaixotasun daude erregistratuta, hots, Gaixotasun Arraroen eremuan Orphaneten 637 kode desberdin jaso dira (ikus lan-metodologia). Horietatik, 531 (% 83) "gaitz" zehaztasun-maila duten entitateak dira, eta gainerakoak (106, % 17) "talde" zehaztasun-maila duten entitateak.

Patologia multzo hori 2. taulan zerrendatutako 21 kategorietan dago bilduta.

En cuanto a los casos con domicilio fuera de la CAE, o de los que no consta el mismo, son 103 casos, es decir el 2,1% del conjunto de datos registrados.

3.2. Enfermedades raras registradas

El número de entidades registradas, entendidas como códigos Orphanet diferentes recogidos en el campo Enfermedad Rara (ver Metodología de Trabajo), es de 637. De ellos 531 (83%) corresponden a entidades de granularidad "trastorno", mientras que el resto (106, 17%) a entidades de granularidad "grupo".

Este conjunto de patologías se agrupa en las 21 categorías que se relacionan en la Tabla 2.

2. taula. Patologia multzotan erregistratutako Gaixotasun Arraroen banaketa, Orphaneten linearizazio-sistemaren arabera. 2018.urtea

Tabla 2. Distribución de las EERR registradas entre grupos de patologías, de acuerdo con la sistemática de linearización de Orphanet. Año 2018.

KATEGORIA CATEGORIA		Kop. KASUAK Nº CASOS	ENTITATE KOP. Nº ENTIDADES
Enbriog. Akats. Def. Embriog.	Enbriogenesisian zehar izandako garapen-akats arraroak Defectos Raros del Desarrollo Durante la Embriogénesis	1.048	145
Gaix. neurol. E. Neurol	Gaixotasun neurologiko arraroa Enfermedad Neurológica Rara	720	116
Gaix. Sistem. Erreuma. E. Sistem-Reum	Gaixotasun sistematiko eta erreumatologiko arraroa Enfermedad Sistémica y Reumatológica Rara	518	49
Begi. gaix. E. Ocular	Begietako gaixotasun arraroa Enfermedad Ocular Rara	368	20
Gibel Gaix. E Hepat	Gibeleko gaixotasun arraroa Enfermedad Hepática Rara	364	6
Arnas gaix. E. Respi	Arnas gaixotasun arraroa Enfermedad Respiratoria Rara	329	9
Gaix. endokr. E. Endocr	Gaixotasun endokrino arraroa Enfermedad Endocrina Rara	290	28
Gaix. hematol. E. Hemat	Gaixotasun hematologiko arraroa Enfermedad Hematológica Rara	259	20
Akats metabol. E. Metab.	Sortzetiko metabolismo-akats arraroak Errores Innatos Raros del Metabolismo	226	41
Giltzur. gaix. E Renal	Giltzurruneko gaixotasun arraroa Enfermedad Renal Rara	118	18

KATEGORIA CATEGORIA		Kop. KASUAK Nº CASOS	ENTITATE KOP. Nº ENTIDADES
Gaix.gastroent. E. Gastroent.	Gaixotasun gastroenterologiko arraroa Enfermedad Gastroenterológica Rara	105	7
Gaix. immun. E. Inmun.	Gaixotasun immune arraroa Enfermedad Inmune Rara	93	16
Bihotz gaix. E. Cardiac.	Bihotzeko gaixotasun arraroa Enfermedad Cardíaca Rara	91	8
Hezur gaix. E. Osea	Hezur-gaixotasun arraroa Enfermedad Ósea rara	87	19
Larruaz. gaix. E. Piel	Larruazaleko gaixotasun arraroa Enfermedad Rara de la Piel	73	16
Gaix. neoplas E. Neoplas.	Gaixotasun neoplasiko arraroa Enfermedad Neoplásica Rara	50	13
Gaix. otorrin. E Otorrin.	Gaixotasun otorrinolaringologiko arraroa Enfermedad otorrinolaringológica rara	19	2
Sabel gaix. kir. E. Abdom.Quir.	Sabeleko gaixotasun kirurgiko arraroa Enfermedad abdominal quirúrgica rara	7	2
Bular gaix. kir. E. Torac.Quir.	Bularreko gaixotasun kirurgiko arraroa Enfermedad Torácica Quirúrgica Rara	1	1
Zirk. gaix. E. Circulat.	Zirkulazio-sistemako gaixotasun arraroa Enfermedad Rara del Sistema Circulatorio	1	1
	Sin grupo de linearización en ORPHANET ORPHANETen linearitate-talde barik	298	100
	GUZTIRA-TOTAL	5.065	637

Erregistratutako gaixotasun arraroak sailkatzeko erabilitako linearizazioaren metodologiari jarraikiz (Orphanet, 2014), Enbriogenesisian zehar izandako garapen-akats arraroak eta Gaixotasun neurologiko arraroak kategoriek dituzte entitate eta kasu gehien erregistratuta (2. taula); biak dira, linearizazio-prozesuagatik, kopuru handiagoa metatzen dutenak ere, 2.269 eta 1.132, hurrenez hurren. Kontuan hartuta entitate kopurua, eta kategoria bakoitzeko gaixotasun-arraro guztien batez besteko prebalentzia antzekotzat hartuz, Prozesu sistemiko eta Erreumatologikoen eta Oftalmologiaren kategorietan, kasu kopuruak pisu gehiago du Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroan, Gaixotasun Arraro guztietan baino. Aldiz, Gaixotasun Endokrinoak eta Sortzetiko metabolismo-

De acuerdo con la metodología de la linearización (Orphanet, 2014) utilizada en la categorización de las EERR registradas, tanto los Defectos Raros del Desarrollo Durante la Embriogénesis como las Enfermedades Neurológicas Raras, son las categorías con un mayor número de entidades y casos registrados (Tabla 2); ambas son también las que, por el proceso de linearización, acumulan un mayor número de EERR, 2.269 y 1.132, respectivamente. Atendiendo al número de entidades integrantes, y considerando similar la prevalencia promedio del conjunto de EERR de cada categoría, en las categorías de Procesos Sistémicos y Reumatológicos, o en los de carácter Oftálmico, el número de casos en el RER-CAE sería mayor a su peso en el conjunto de las EERR. Por el contrario, los casos de

akatsak kategorietako kasuek dagokiena baino pisu txikiagoa dute, barne hartzen dituzten gaixotasunen kopurua kontuan hartuta.

Nabarmendu behar da kategoriarik ez duten 106 entitate daudela guztira. Guztiak «talde» zehaztasun-maila duten entitateei dagozkie, linearizazio sistemak kategorija jakin batzuei esleitzen ez dizkiena, kategorija bat baino gehiagotara atxikitako gaixotasunak sartzean.

Batez beste, $8,0 \pm 22,6$ kasu dira gaixotasun bakoitzeko, eta batez besteko handienak Gaixotasun hepaticoen eta Arnas gaixotasun arraroen kategorietan daude, $60,7 \pm 73,3$ eta $36,6 \pm 63,2$ kasurekin gaixotasun bakoitzeko, hurrenez hurren. Datu horietatik ondoriozta daitekeenez, aldakortasun handia dago patologia bakoitzean erregistratutako kasuen kopuruan; adibidez, 1. motako Neurofibromatosiaren 280 kasu komunikatu dira (guztizkoaren % 5,6), eta ehuneko bera osatzen dute erregistratutako kasu bakarra duten 282 gaixotasunek.

Enfermedades Endocrinas y Errores Innatos del Metabolismo tendrían un peso inferior al que les correspondería, considerando el número de enfermedades que incluyen.

Puede destacar el número de entidades que carecen de asignación de categoría, 106 en total. Todos ellos corresponden a entidades con granularidad de "grupo", que el sistema de linearización no asigna a categorías determinadas, al incluir enfermedades adscritas a distintas categorías.

De media se obtiene $8,0 \pm 22,6$ casos por enfermedad, siendo las medias más elevadas en las Enfermedades Hepáticas y las Respiratorias Raras, con $60,7 \pm 73,3$ y $36,6 \pm 63,2$ casos por cada enfermedad. Como se desprende de estos datos existe una gran variabilidad en el número de casos registrados de cada patología; mientras una enfermedad, Neurofibrosis tipo 1, tiene 280 casos comunicados (5,6% del total), este porcentaje es equivalente al que cubren en su conjunto las 282 enfermedades con un (1) solo caso registrado.

3. taula. Erregistroan ugariak diren Gaixotasun Arraroak, pazienteen sexuaren arabera. 2018.urtea

Tabla 3. Enfermedades Raras con mayor presencia en el registro, según el sexo de los pacientes Año 2018.

EMAKUMEAK MUJERES		HURREN -KERA ORDEN	GIZONAK HOMBRES	
Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu Kop. Nº casos		Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu kop. Nº Casos
Behazun-kolangitis primarioa Colangitis biliar primaria	177	1	1. motako Neurofibromatosia Neurofibromatosis tipo 1	142
1. motako Neurofibromatosia Neurofibromatosis tipo 1	138	2	Erretinosi pigmentarioa Retinosis pigmentaria	116
Erretinosi pigmentarioa Retinosis pigmentaria	135	3	Biriketako fibrosi idiopatikoa Fibrosis pulmonar idiopática	103
Alfa-1-antitripsinaren eskasia Deficiencia de alfa-1 antitripsina	76	4	Alfa-1-antitripsinaren eskasia Deficiencia de alfa-1 antitripsina	82
Telangiektasia hemorragiko hereditarioa Telangiectasia hemorrágica hereditaria	71	5	A hemofilia Hemofilia A	77
Behçet-en gaixotasuna Enfermedad de Behçet	68	6	Behçet-en gaixotasuna Enfermedad de Behçet	53
Hepatitis autoimmunea Hepatitis autoinmune	63	7	Telangiektasia hemorragiko hereditarioa	47

EMAKUMEAK MUJERES		HURREN -KERA ORDEN	GIZONAK HOMBRES	
Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu Kop. Nº casos		Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu kop. Nº Casos
			ATelangiectasia hemorrágica hereditaria	
Purpura tronbozitolopeniko immunea Púrpura trombocitopénica inmune	62	8	Albokoesklerosi amiotrofikoa Esclerosis lateral amiotrófica	47
Steinert-en distrofia miotonikoa Distrofia miotónica de Steinert	46	9	Larruazaleko porfiria berantiarra Porfiria cutánea tarda	47
Esklerodermia sistemikoa Esclerodermia sistémica	45	10	Steinert-en distrofia miotonikoa Distrofia miotónica de Steinert	43
Akromegalia Acromegalia	40	11	Addison-en gaixotasuna Enfermedad de Addison	41
Miastenia larria Miastenia grave	38	12	Miastenia larria Miastenia grave	40
Stargardt-en gaixotasuna Enfermedad de Stargardt	36	13	X hauskoraren sindromea Síndrome de X frágil	39
Biriketako fibrosi idiopatikoa Fibrosis pulmonar idiopática	33	14	Akalasia idiopatikoa Acalasia idiopática	37
Alboko esklerosi amiotrofikoa Esclerosis lateral amiotrófica	32	15	Purpura tronbozitolopeniko immunea Púrpura trombocitopénica inmune	35
Esklerosi tuberoso konplexua Esclerosis tuberosa compleja	31	16	Esklerosi tuberoso konplexua Esclerosis tuberosa compleja	35
Gaixotasun polikistikoa hepatiko isolatua Enfermedad poliquística hepática aislada	30	17	Akromegalia Acromegalia	32
QT luzearen sindrome familiarra Síndrome de QT largo familiar	29	18	Hepatitis autoimmunea Hepatitis autoinmune	24
Suprarrenalaren sortzetiko hiperplasia klasikoa, 21-hidroxilasaren urritasunagatikoa Hiperplasia suprarrenal congénita clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa	26	19	Stargardt-en gaixotasuna Enfermedad de Stargardt	23
Addison-en gaixotasuna Enfermedad de Addison	25	20	Behazun-kolangitis primarioa Colangitis biliar primaria	21
Gaztaroko artritis idiopatikoa oligoartikularra Artritis idiopática juvenil oligoarticular	25	21	Immunoeskasia komun aldakorra Inmunodeficiencia común variable	21
Alport-en sindromea Síndrome de Alport	25	22	Marfan-en sindromea Síndrome de Marfan	20
Akalasia idiopatikoa Acalasia idiopática	24	23	Huntington-en gaixotasuna Enfermedad de Huntington	18
Immunoeskasia komun aldakorra Inmunodeficiencia común variable	24	24	Brugada-ren sindromea Síndrome de Brugada	18
Cushing-en gaixotasuna Enfermedad de Cushing	21	25	ATTRV30M Amiloidosia Amiloidosis ATTRV30M	18

Halaber, desberdintasunak ikus daitezke gizonen eta emakumeen erregistroan, presentzia handiagoa duten gaixotasunei dagokienez (3. Taula). Horren arrazoia da, hein handi batean, sexu baten berezkoak diren edo horietako batean

También se aprecian diferencias en las enfermedades con una mayor presencia en el registro en hombres y mujeres (Tabla 3). Esto es debido, en gran medida, a la irrupción entre las más registrada de enfermedades propias de, o con mayor

intzidentzia handiagoa duten gaixotasunak sartu direla gehien erregistratutakoen artean. Hori gertatzen da, adibidez, Behazun-kolangitisarekin eta Hepatitis autoimmune primarioarekin emakumeetan, eta A Hemofiliarekin eta X hauskorren sindromearekin gizonetan.

Era berean, desberdintasunak ikus daitezke helduetan eta adin pediatrikoko pazienteetan diagnostikatutako kasuei dagokienez (4. Taula), jakinarazitako gaixotasuna agertu den adinarekin oso lotuta.

incidencia en, un sexo. Es lo que sucede con Colangitis biliar y Hepatitis autoinmune primaria, en las mujeres, y Hemofilia A y Síndrome de X frágil, en los hombres.

Las diferencias también se observan entre los casos diagnosticados en adultos y los de edad pediátrica (Tabla 4), muy relacionadas con la edad de aparición de las enfermedades comunicadas.

4. taula. Erregistroan ugariena diren Gaixotasun Arraroak, pazienteen adinaren arabera. 2018. urtea

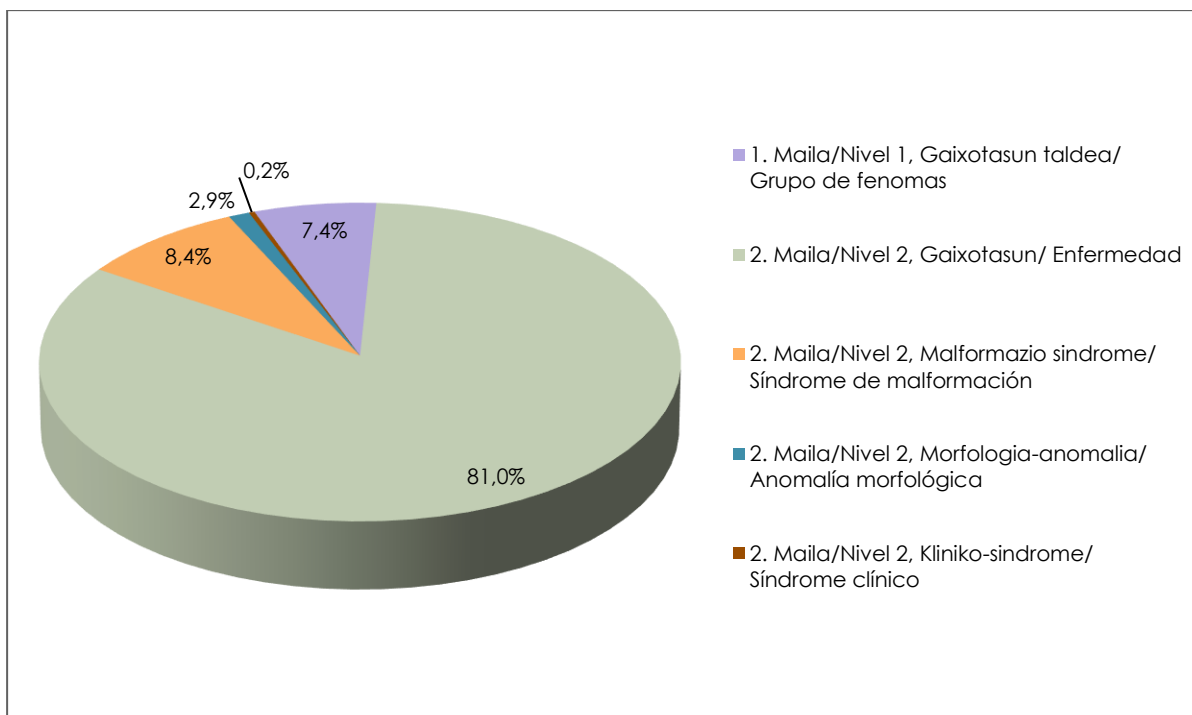
Tabla 4. Enfermedades Raras con mayor presencia en el registro, según el grupo de edad de los pacientes Año 2018.

HELDUAK ADULTOS		HURREN -KERA ORDEN	ADIN PEDIATRIKOA EDAD PEDIÁTRICA	
Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu kop. Nº Casos		Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu kop. Nº Casos
Erretinosi pigmentarioa Retinosis pigmentaria	247	1	1. motako neurofibromatosia Neurofibromatosis tipo 1	108
Behazun-kolangitis primarioa Colangitis biliar primaria	198	2	Gaztaroko artritis idiopatikoa oligoartikularra Artritis idiopática juvenil oligoarticular	33
1. motako neurofibromatosia Neurofibromatosis tipo 1	172	3	Kawasaki-ren gaixotasuna Enfermedad de Kawasaki	27
Alfa-1-antitripsinaren eskasia Deficiencia de alfa-1 antitripsina	139	4	Drepanozitosis Drepanocitosis	24
Biriketako fibrosi idiopatikoa Fibrosis pulmonar idiopática	136	5	22q11.2 kromosomaren delezioagatiko sindromea Síndrome de delección 22q11.2	20
Behçet-en gaixotasuna Enfermedad de Behçet	121	6	Tiroidearen ektopia Ectopia tiroidea	20
Telangiectasia hemorragiko hereditarioa Telangiectasia hemorrágica hereditaria	110	7	Alfa-1-antitripsinaren eskasia Deficiencia de alfa-1 antitripsina	19
Purpura tronbozitolopeniko immunea Púrpura trombocitopénica inmune	88	8	A hemofilia Hemofilia A	18
Hepatitis autoimmunea Hepatitis autoinmune	83	9	Esklerosi tuberoso konplexua Esclerosis tuberosa compleja	18
Steinert-en distrofia miotonikoa Distrofia miotónica de Steinert	82	10	Osteogenesi inperfektua Osteogénesis imperfecta	18
Alboko esklerosi amiotrofikoa Esclerosis lateral amiotrófica	79	11	X hauskorren sindromea Síndrome de X frágil	17
Miastenia larria Miastenia grave	78	12	Falot-en tetralogia Tetralogía de Fallot	17
Akromegalia Acromegalia	72	13	Fenilzetonuria Fenilcetonuria	15
Addison-en gaixotasuna Enfermedad de Addison	64	14	Hirschsprung-en gaixotasuna Enfermedad de Hirschsprung	14
Larruzaleko porfira berantiarra	63	15	Behazun-atresia	13

HELDUAK ADULTOS		HURREN -KERA ORDEN	ADIN PEDIATRIKOA EDAD PEDIÁTRICA	
Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu kop. Nº Casos		Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	Kasu kop. Nº Casos
Porfiria cutánea tarda			Atresia biliar	
Akalasia idiopatikoa Acalasia idiopática	61	16	Siiringomielia primariao Siiringomielia primaria	12
A hemofilia Hemofilia A	60	17	Sotos-en sindromea Síndrome de Sotos	12
Stargardt-en gaixotasuna Enfermedad de Stargardt	56	18	Hestegorriko atresia Atresia de esófago	12
Esklerodermia sistemikoa Esclerodermia sistémica	56	19	Prader-Willi-ren sindromea Síndrome de Prader-Willi	11
Esklerosi tuberoso konplexua Esclerosis tuberosa compleja	48	20	Sortzetiko hipotiroidismo primarioa, tiroidearen garapeneko anomaliarik gabea Hipotiroidismo congénito primario sin anomalía del desarrollo del tiroides	10
Immunoeskasia komun aldakorra Inmunodeficiencia común variable	44	21	Purpura tronbozitopeniko immunea Púrpura trombocitopénica inmune	9
Gaixotasun polikistiko hepatiko isolatua Enfermedad poliquística hepática aislada	38	22	Marfan-en sindromea Síndrome de Marfan	9
QT luzearen sindrome familiarra Síndrome de QT largo familiar	35	23	Noonan-en sindromea Síndrome de Noonan	9
X hauskorraren sindromea Síndrome de X frágil	33	24	Akondroplasia Acondroplasia	9
Alport-en sindromea Síndrome de Alport	31	25	Rett-en sindromea Síndrome de Rett	9

Erregistratutako kasuen tipologiari dagokionez (1. irudia), % 91,6ri "gaitz" zehaztasun-mailako entitatea esleitu zaio. Haietako gehienak gaixotasun tipoari dagokio (guztizkoaren % 81,0), baina baita malformazio-sindrome, anomalia morfologiko eta sindrome kliniko modura ere. Erregistratutako kasuen gainerako % 7,4an, dagoen informazioarekin "talde" zehaztasun-maila soilik eman ahal izan zaie.

En cuanto a la tipología de los casos registrados (Figura 1), al 91,6% se le ha asignado una entidad de granularidad "trastorno". De ellos la gran mayoría corresponden al tipo enfermedad (81,0% del total), seguidos de síndromes malformativos, anomalía morfológica y síndrome clínico. En el 7,4% restante de casos registrados, la información disponible únicamente ha permitido asignar una entidad con granularidad de "grupo".



1. irudia. Erregistratutako kasuen banaketa ehunekotan, prozesu motaren eta espezifikotasun-mailaren arabera. 2018.urtea

Figura 1. Distribución porcentual de los casos registrados de acuerdo a la tipología del proceso, y nivel de especificidad. Año 2018.

3.3. Erregistratutako azpimotak

Erregistratutako 246 kasutan (% 4,9), emandako informazioari esker gaixotasunaren azpimota zehaztu ahal izan da. Kasu horietan 84 azpimota erregistratu dira, zeinak 57 gaixotasun arraro desberdinari dagokien. Azpimota klinikoak, hots, gaixotasun beraren desberdina den aurkezpeneko erak, erregistratutako azpimoten % 65 dira; ondoren, azpimota etiologikoak daude (% 30), hots, gaixotasun bera kausa desberdinengatik agertzen denean (adibidez, beste alterazio genetikoa batengatik). Gainerako % 10a azpimota histopatologikokoak dira.

3.4. Datuen jatorria

Unibertsitate Ospitaleek komunikatu diren kasuen % 84,5 jakinarazi dituzte, eta eskualdeko ospitaleek, berriz, kasuen % 3,8. Gainerako % 11,7a beste osasun-zentro eta

3.3. Subtipos registrados

En 246 casos, 4,9% de los registrados, la información aportada ha posibilitado precisar el subtipo de la enfermedad que afecta a la persona. En estos casos se han registrado un total de 84 subtipos, que corresponden a 57 enfermedades raras diferentes. Los subtipos Clínicos, es decir formas de presentación diferente de una misma enfermedad, representan el 65% de los subtipos registrados, seguidos de los de carácter etiológico, formas de la misma enfermedad con distinta causa (v.gr. diferente alteración genética), con el 30%. El 10% restante corresponde a subtipos de carácter histopatológico.

3.4. Origen de los datos

Del total de casos comunicados, los hospitales universitarios contribuyen con un 84,5% de todos los casos, mientras que los hospitales comarcales han aportado un

ambulatorio batzuek jakinarazi dituzte (5. taula).

Zifra horiek 2017an jasotako en berdinak dira. Bizkaian, Galdakao-Usansoloko Ospitalea eskualdeko ospitaleen artean sartu dugu, txosten honek estaltzen duen denboraldiaren amaieran sartu baitzen unibertsitate-ospitaleen sarean.

3,8% de los casos. El restante 11,7 son casos comunicados desde otros centros sanitarios y ambulatorios (Tabla 5).

Estas cifras son las mismas que las recogidas en el informe del año 2017. En Bizkaia el Hospital de Galdakao-Usansolo se ha incluido entre los hospitales comarcales, ya que su incorporación a la red de hospitales universitarios se ha realizado al final del periodo que comprende el presente informe.

5. taula. Osasun-zentroek AEE-GAEari egindako ekarpenak, lurralde historikoaren arabera 2018. urtea

Tabla 5. Contribución de los distintos tipos de centros sanitarios al RER-CAE, según el territorio histórico. Año 2018.

LURRALDE HISTORIKOA TERRITORIO HISTÓRICO	OSASUN-ZENTROA CENTRO SANITARIO	Kasu kop. Nº casos	%
ARABA/ÁLAVA	Unibertsitate-ospitalea H. Universitario	744	97,9
	Eskualdeko ospitaleak HH. Comarcales	--	--
	Beste osasun-zentro batzuk Otros Centros Sanitarios	16	2,1
BIZKAIA	Unibertsitate-ospitalea HH. Universitarios	2.454	79,7
	Eskualdeko ospitaleak HH. Comarcales	235	7,6
	Beste osasun-zentro batzuk Otros Centros Sanitarios	390	12,7
GIPUZKOA	Unibertsitate-ospitalea H. Universitario	895	73,1
	Eskualdeko ospitaleak HH. Comarcales	142	11,6
	Beste osasun-zentro batzuk Otros Centros Sanitarios	188	15,3

Horregatik, oso garrantzitsua da Unibertsitate Ospitaleek datuak komunikatzea. Horrelako zentroetan espezializazio handiagoa dago eta, beraz, horrelako gaixotasun konplexu eta ezohikoak diagnostikatzeko gaitasun handiagoa dute; gainera, zentro horietan gaixotasun arraroei buruz osatutako nodoek sarean lan egitea sustatzen dute. Horri guztiari esker, kasuak erregistratzeko lana errazten da.

Por consiguiente, se mantiene la importancia de la comunicación de datos desde los Hospitales Universitarios (HHUU). La mayor especialización, y por tanto capacidad de diagnóstico de este tipo de enfermedades complejas y no usuales, junto con el fomento del trabajo en red realizado por los nodos de EERR constituidos en estos centros, puede estar poniendo favoreciendo el trabajo de registro de los casos.

6. taula. Zerbitzu desberdinen erregistro-jarduera. 2018.urtea

Tabla 6. Actividad registral de los distintos servicios. Año. 2018.

ZERBITZUA SERVICIO		Kasu kop. Nº casos	%	% metatua % acum.
Pediatria	Pediatría	792	15,6%	15,6%
Genetika	Genética	736	14,5%	30,2%
Barne-medikuntza	Medicina Interna	591	11,7%	41,8%
Neurologia	Neurología	450	8,9%	50,7%
Oftalmologia	Oftalmología	418	8,3%	59,0%
Digestio-aparatukoa	Aparato Digestivo	394	7,8%	66,8%
Endokrinologia	Endocrinología	337	6,7%	73,4%
Arnas-aparatukoa	Respiratorio	323	6,4%	79,8%
Hematologia	Hematología	206	4,1%	83,8%
Dermatologia	Dermatología	168	3,3%	87,2%
Erreumatologia	Reumatología	152	3,0%	90,2%
Kardiologia	Cardiología	120	2,4%	92,5%
Larrialdiak	Urgencias	65	1,3%	93,8%
Neurokirurgia	Neurocirugía	43	0,8%	94,7%
Otorrinolaringologia	Otorrinolaringología	33	0,7%	95,3%
Alergiak	Alergia	32	0,6%	96,0%
Errehabilitazioa	Rehabilitación	30	0,6%	96,5%
Kirurgia pediatrikoa	Cirugía Pediátrica	23	0,5%	97,0%
Etxeko ospitalizazioa	Hospitalización a Domicilio	19	0,4%	97,4%
Kirurgia orokorra	Cirugía General	17	0,3%	97,7%
Hodietako kirurg.-Angiologia	Cirug. vascular-Angiología	17	0,3%	98,0%
Zainketa aringarriak	Cuidados Paliativos	17	0,3%	98,4%
Psikiatria	Psiquiatría	12	0,2%	98,6%
Traumatologia	Traumatología	12	0,2%	98,9%
BESTE BATZUK (17 zerbitzu)	OTROS (17 Servicios)	58	1,1%	100,0%
GUZTIRA/TOTAL		5.065	100%	100%

6. taulan laburbildu da Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroko kasuen jatorria, erregistratzeko informazioa eman duten zerbitzuak bereizita. Ehuneko globalak 2017koen antzekoak dira: hamabi (12) zerbitzutan, erregistratutako kasuen % 90 metatzen da, eta horietako lauk (4) kasuen % 50 jakinarazi dituzte.

Beste aldetik, eta 6. taula honetan berean, zerbitzu horien artean ekarpeneko desberdintasunak ikus ditzakegu. Pediatriako eta genetikako zerbitzuek egin dituzte ekarpenik handienak, % 15 inguru bi

El origen de los casos del RER-CAE diferenciando los servicios origen de la información para su registro, se resume en la Tabla 6. Las cifras porcentuales globales son similares a las descritas en relación a la situación de 2017, acumulando doce (12) servicios el 90% de los casos registrados, de los cuales cuatro (4) contribuyen con el 50%.

En esta misma Tabla 6 se pueden apreciar las grandes diferencias en cuanto la contribución de los servicios. Pediatría y genética son los servicios con una mayor contribución, en torno al 15% en ambos

kasuetan. *Pediatriako zerbitzuen ekarpenaren hazkundera bat dator adin pediatrikoko pazienteen ehuneko handiagoa egotearekin, % 17,5 izatetik % 21,2 izatera pasatu baitira.*

Barne-medikuntzak eta neurologiak jakinarazitako kasuak ere areagotu dira. Izan ere, gaixotasun arraro asko sindromikoak dira, eta unibertsitate-ospitaleetako barne-medikuntzako sailetan gaixotasun arraroei buruzko berariazko kontsultak sortu dira. 2. taulan ikus daitekeenez, gaixotasun neurologikoei buruzko ekarpen handia dago, neurologiako zerbitzuek egindakoa baino handiagoa. Izan ere, pediatriako eta genetikako zerbitzuek askotariko patologien ekarpenak egiten dituzte, eta horietan hainbat espezialitate biltzen dira, edo laguntza ematen diote.

Dauden osasun-zentroak kontuan hartuta, horietako bakoitzeko zerbitzuen ekarpenak ere desberdinak dira. Desberdintasun horiek grafikoki irudikatu ditugu 2. irudian, zeinetan adierazten den zer ekarpen erlatibo egin dizkioten erregistroari kasu gehien komunikatu dituzten bederatzi (9) zerbitzuek (6. taula), dauden unibertsitate-ospitaleetan.

3. irudian, erregistroan presentzia handiena duten gaixotasunen kategoriei (2. taula) dagozkien kasuen garrantzi erlatiboa irudikatzen da, zentro bakoitzak komunikatutako datuen guztizkoari dagokionez.

Unibertsitate-ospitale bakoitzeko zerbitzuen ekarpen erlatiboaren desberdintasuna (2. irudia) aurreko urteko txostenean adierazitakoaren antzekoa da,

casos. El incremento de la contribución de los servicios de pediatría es consistente con el mayor porcentaje de los casos de pacientes en edad pediátrica que ha pasado del 17,5 al 21,2% de los casos registrados.

También aumenta el peso de los casos comunicados por medicina interna y neurología. El carácter sindrómico de muchas enfermedades raras, junto al desarrollo de las consultas específicas de enfermedades raras en medicina interna de los hospitales universitarios, estaría en la base del mayor peso de este servicio. En cuanto con las de carácter neurológico, en la Tabla 2 se aprecia su gran contribución al registro, mayor incluso que la contribución de los servicios de neurología. Esto es debido, al menos en parte, a la contribución que al registro de las patologías de diferentes características tiene la comunicación desde los servicios de pediatría o genética, en el que se incluyen o apoyan a distintas especialidades.

Considerado los distintos centros sanitarios, también se observan diferencias en la contribución de los servicios en cada uno de ellos. Estas diferencias se representan gráficamente en la Figura 2, que plasma las contribuciones relativas, en los distintos HHUU, de los nueve (9) servicios con mayor número de casos aportados el registro (Tabla 6).

En la Figura 3 se representa de forma similar la importancia relativa, sobre el total de datos comunicados por cada centro, de los casos correspondientes a las categorías de las enfermedades con mayor presencia en el registro (Tabla 2).

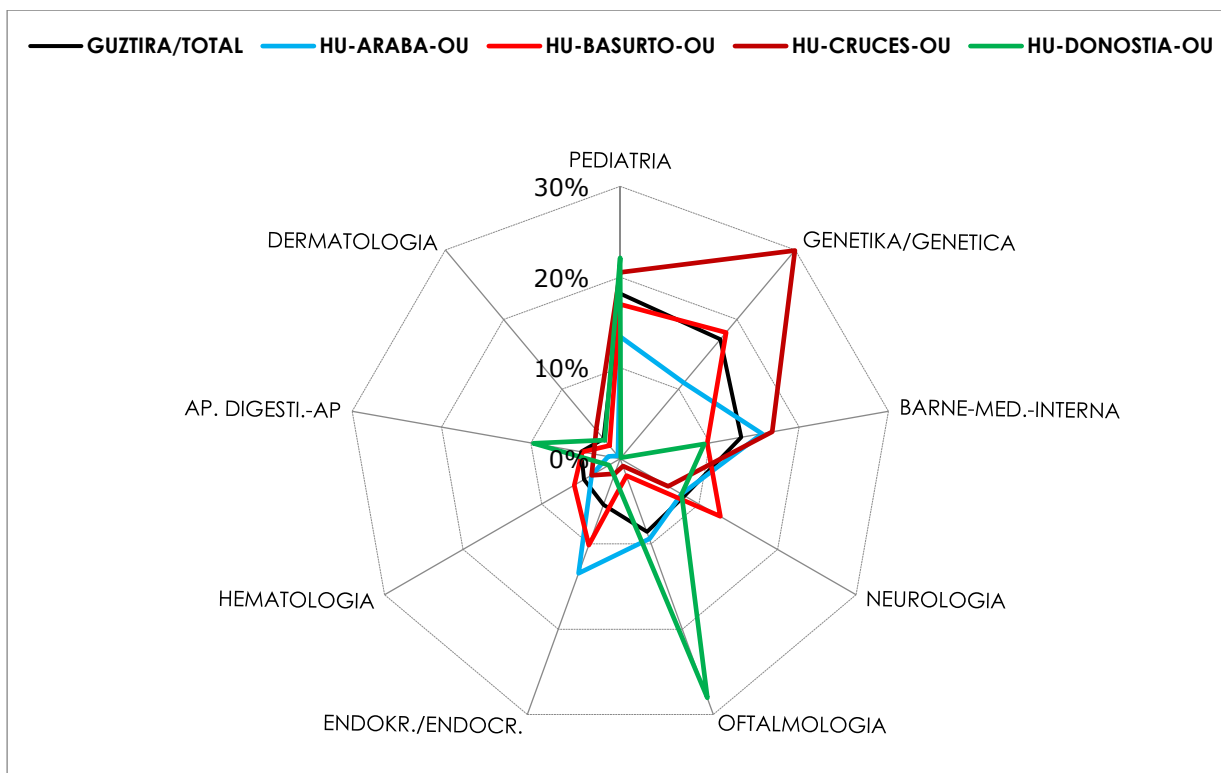
Las diferencias en la contribución relativa de los distintos servicios de cada HU, que se refleja en la Figura 2, es similar a la que se ponía de manifiesto en el informe

eta batetik hirurako proportzioa gainditzen da, zentro batzuetako eta besteetako zerbitzu beraren artean; adibidez, oftalmologiari, endokrinologiari, digestio-aparatuari eta genetikari dagozkien zerbitzuetan. Hala ere, 3. irudian ikusten denez, ospitale bakoitzak patologia talde bakoitzari egindako ekarpenaren ehunekoa homogeneousagoa da; hau da, ospitaleen artean desberdintasun handiagoa dago komunikatzen duen zerbitzuei dagokienez, komunikatzen dionari dagokionez baino. Alabaina, salbuespenak daude, esaterako, enbriogenezian zehar izandako garapen-akats arraroen, begietako gaixotasunen, gaixotasun hematologikoen eta gaixotasun hepaticoen kasuan, zeinetan desberdintasun handiagoak dauden, osasun-zentro batzuek komunikatutako kasu gehienak erakarpen baitituzte.

Desberdintasun horien arrazoia zentro edo zerbitzu batzuk gaixotasun edo gaixotasun talde jakin batzuetan espezializatu direla izan daiteke, baina baita diagnostikatu dituzten kasuak erregistratzearekiko bestelako sentikortasuna dutela ere.

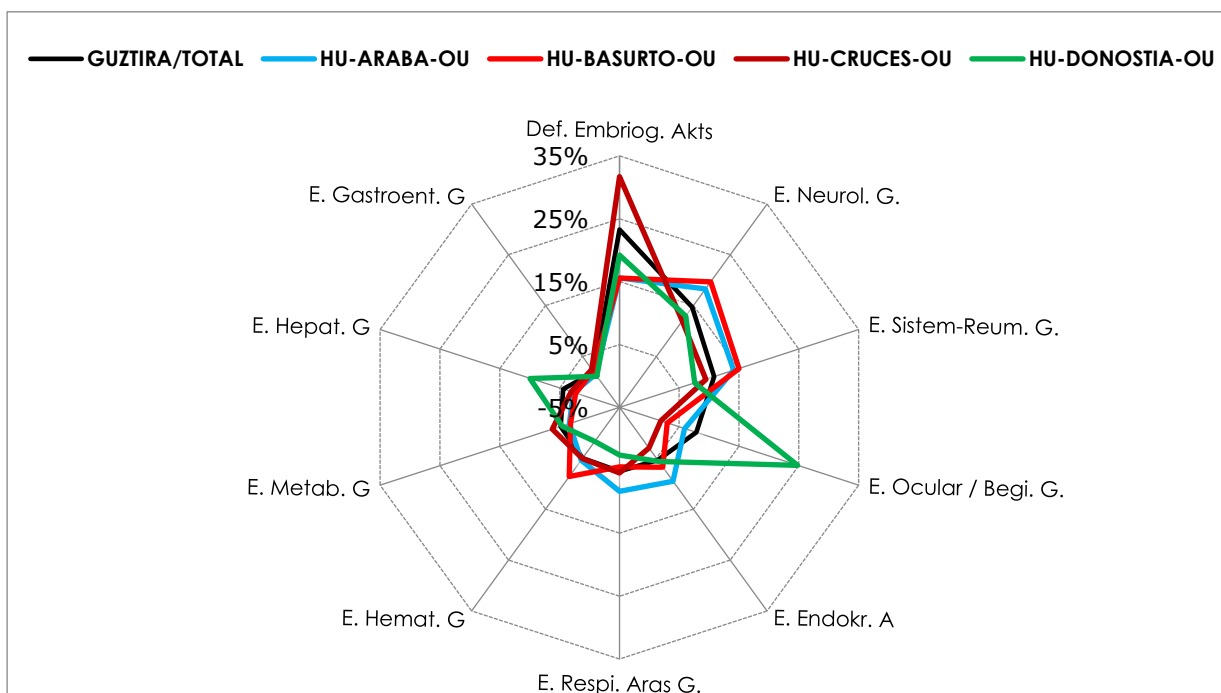
del año previo, superando una relación de 1 a 3, entre el mismo servicio de diferentes centros; por ejemplo, en los correspondientes a oftalmología, endocrinología, digestivo o genética. A pesar de ello, como se aprecia en la Figura 3, la contribución porcentual de los distintos hospitales a los diferentes grupos de patologías es más homogéneo, es decir entre hospitales habría mayores diferencias en cuanto "quién comunica" (entendido el quién como el servicio origen de la comunicación) que a "qué se comunica". No obstante, hay excepciones como en los Defectos Raros del Desarrollo Durante la Embriogénesis, Enfermedades Oculares, Hematológicas o Hepáticas, en las que hay diferencias más importantes, con las contribuciones concentradas en alguno de los centros sanitarios.

Estas diferencias podrían asociarse a la especialización de los centros o servicios en ciertas enfermedades, o grupos de enfermedades, pero también pueden reflejar una sensibilidad dispar en relación al registro de los casos diagnosticados.



2. irudia. Unibertsitate-ospitaleetako zerbitzu bakoitzak EAE-GAEari egindako ekarpen erlatiboaren irudikapena. 2018.urtea

Figura 2. Representación de la contribución relativa de distintos servicios a los casos comunicados al RER-CAE desde los hospitales universitarios. Año 2018.



3. irudia. Unibertsitate-ospitaleek jakinarazitako kasuen garrantzi erlatiboaren irudikapena, gaixotasun arraroen kategoría bakoitzari dagokionez. 2018.urtea

Figura 3. Representación de la importancia relativa de los casos, correspondientes las distintas categorías de EERR, comunicados desde de los hospitales universitarios. Año 2018.

3.5. Biobanko-n dauden erregistratutakoaren laginak

Seiehun eta berrogeita bederatzi (649) EAE-GAEan erregistratu gaixoez badute lagin bat Biobankon, hau da %12,9 erregistratutako pazienteak. Nahiz eta zenbaki adierazgarri izan, eskasa da konparatzen badugu diagnostiko genetikoaz, guztizkoaren % 28 direnaz, erregistratuta kasuekin.

3.6 Datu epidemiologikoak, EAE-GAE informazioetik abiatuta

Erregistroaren helburuetako bat informazioa lortzea da, bereziki gure inguruko gaixotasun arraroen epidemiologia ezagutzeko. Alabaina, orain arte aipatutako datuek adierazten dutenez, oro har, erregistratutako datuen kopurua ez da nahikoa EAE-GAE-n erregistroan jasotako gaixotasunen prebalentzia zenbatesteko. Hipotesi hori bi ikuspegitatik azter daiteke: prebalentzia oso txikia duten gaixotasun arraroekin lotuta (gaixotasun ultra arraroak), edo prebalentzia nahiko altua dutenekin lotuta.

Gaixotasun ultra arraro gehienak Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroan kasu gutxi dituzten artean daude; hain zuzen ere, erregistroan, kasu bakarreko 282 entitate daude, eta bi kasuko 89. Gaixotasun ultra arraroen horien prebalentzia ez da ezagutzen edo $1/10^6$ biztanlekoa da (kasu bat milioi pertsonako); horregatik, biztanleria-oinarri oso handia izan behar da, intzidentzia edo prebalentzia zenbatesteko adinako kasu kopurua izateko. Gainera, familia jakin batzuetan kasuak kontzentratzen direnez, genetikoak edo hereditarioak direlako, sarritan gehiegi edo gutxiegi ordezkutzen dira, populazio txikietan aztertzen direnean.

3.5. Muestras de casos registrados en Biobanko

El número de pacientes incluidos en el RER-CAE que disponen de muestra en el Biobanko es de 649, el 12,9% de los pacientes registrados. Este dato, aunque significativo, es sensiblemente inferior al 29,8% de los casos registrados con un diagnóstico genético.

3.6. Datos epidemiológicos a partir de la información del RER-CAE

Uno de los objetivos del registro es la obtención de información que permita conocer la epidemiología de la EERR en nuestro entorno. No obstante, los datos señalados hasta el momento indicarían que, de manera general, el número de casos registrados no sería suficiente para estimar prevalencias de las enfermedades recogidas RER-CAE. Esta hipótesis se puede analizar desde dos perspectivas diferentes, en relación a las EERR de con una muy baja prevalencia (las denominadas Enfermedades Ultra-Raras), o respecto a aquellas con una prevalencia relativamente alta.

La mayoría de las enfermedades ultra-raras, estarían entre aquellas con un número bajo de casos en el RER-CAE; existen en el registro 282 entidades con un solo caso registrado, junto con 89 con dos casos. Estas enfermedades ultra-raras, de las que se desconoce su prevalencia, o es del orden de $1/10^6$ habitantes (un (1) caso por millón de personas), requieren contar con una base poblacional muy elevada para disponer de un número de casos suficientemente alto para estimar sus incidencias o prevalencias. Además, al producirse una concentración de casos en familias concretas, por su carácter genético/hereditario, lleva con cierta frecuencia a situaciones de sobre o infra-

Hala ere, garrantzitsua da erregistratzea. Helburu epidemiologikoez gain, Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroak beste xede batzuk ditu (plangintza, ikerketa...), eta informazio hori beharrezkoa da xedeok betetzeko. Gainera, Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroak informazioa ematen dio Gaixotasun Arraroen Estatuko Erregistroari eta Europako gordailuari (RD-Connect); horri esker, tamaina egokiko populazioarekin landu ahalko dira zenbait alderdi epidemiologiko eta ikergai.

Egoera bestelakoa da prebalentzia handiagoa duten gaixotasunetan, zeinetan ikerketa epidemiologikoak egin daitezkeen EAERI buruz. Helburu hori lortzeko lehenengo hurbilketa modura, gaur egun Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroak presentzia gehien duten gaixotasunei buruz eman dezakeen informazioa aztertu da.

Horretarako, bost (5) gaixotasun arraro zehatz hartu dira kontuan: 1. motako Neurofibromatosis, Erretinosi pigmentarioa, Behazun-kolangitis primarioa, Biriketako fibrosi idiopatikoa eta Behçet-en gaixotasuna, askotariko ezaugarri epidemiologikoekin (7. taula). Horietako bakoitzean, gaixotasun horietarako oro har zenbatesten den prebalentzia (Orphaneten eta beste ikerketa batzuen datuak) eta Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroan jasotako datuekin zenbatetsi dena alderatu dira. Datu osagarri modura, 7. taulan, gaixotasun bakoitzari dagokionez, patologia horietako gaixo posible modura identifikatu diren baina Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroan ez dauden kasuen kopurua jaso da; datu horiek Osabiden 2016an eta 2017an erregistratutako kasuetatik hartu dira.

representación de las mismas cuando se analizan en poblaciones de pequeño tamaño.

Este hecho no resta importancia a su registro. Junto a los objetivos epidemiológicos, el RER-CAE tiene otros propósitos, planificación, investigación, ..., para los que disponer de esta información es necesario. Además, el RER-CAE aporta información al Registro Estatal de Enfermedades Raras, y al repositorio europeo (RD-Connect), que, entre otras metas, permitirán trabajar en aspectos epidemiológicos o de investigación con una población de tamaño adecuado.

La situación es diferente en enfermedades con mayores prevalencias, en las que si sería posible realizar estudios epidemiológicos a nivel de la CAE. Como una primera aproximación a este objetivo se ha analizado la información que actualmente puede aportar el RER-CAE en las enfermedades con mayor presencia en el mismo.

Para ello se han considerado cinco (5) EERR concretas: Neurofibromatosis tipo 1, Retinosis pigmentaria, Colangitis biliar primaria, Fibrosis pulmonar idiopática y Enfermedad de Behçet, con diferentes características epidemiológicas (Tabla 7). En cada una de ellas, se ha comparado la prevalencia estimada de forma general para estas enfermedades, tanto por Orphanet como en otros estudios, con los calculados a partir de los registrados en RER-CAE. Como dato complementario, en la Tabla 7 se indican, para cada una de las enfermedades, el número de los casos que sin estar en el RER-CAE se han identificado como posibles afectados de estas patologías, a partir de los episodios registrados en Osabide, en los años 2016 y 2017.

1. motako Neurofibromatosian eta Erretinosi pigmentarioan, EAE-GAEtik ateratako datuekin zenbatetsitako prebalentziek benetan egon daitezkeenak gutxietsi dituzte, kontuan hartuta bi gaixotasunentzat egon ohi diren eta Orphanetek jaso dituen zenbatekoak. 7. taulan ikusten denez, erregistroko datuekin zenbatetsitako tasa teorikoki dagokiona baino % 50 txikiagoa da, gutxi gorabehera.

En la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y en la Retinosis pigmentaria (RP) las prevalencias que resultarían a partir de los datos incluidos en el RER-CAE subestimarían las potencialmente existentes, considerando las cifras más comúnmente asumidas para ambas enfermedades y recogidas por Orphanet. Tal como se aprecia en la Tabla 7, la tasa estimada con los datos del registro es aproximadamente el 50% de la que correspondería teóricamente.

7. taula. Prebalentzia teorikoak, EAE-GAEaren informaziotik zenbatetsitakoa, erregistroan presentzia handia duten gaixotasunei dagokienez. 2018.urtea

Tabla 7. Prevalencias teóricas y estimada a partir de la información de RER-CAE en enfermedades con alta representación en este registro. Año. 2018.

Gaixotasun Arraro Enfermedad Rara	RER-CAE DATUAK DATOS RER-CAE		TASA TEORIKOAK‡	Egon daitezkeen kasuak Casos Potenciales
	Kasuak* Casos*	Tasa** Tasa**	TASAS TEÓRICAS‡	
1. motako neurofibromatosis Neurofibromatosis tipo 1	278	1/7.843	1/3.000	6
Erretinosi pigmentarioa Retinosis pigmentaria	249	1/8.757	1/4.000	58
Behazun-kolangitis primarioa Colangitis biliar primaria	192	1/11.476	1/1.060- 1/149.000	21
Biriketako fibrosi idiopatikoa Fibrosis pulmonar idiopática	93	1/23.446	1/6.350†	67
Behçet-en gaixotasuna Enfermedad de Behçet	118	1/18.480	1/14.000	33

* Kontuan hartu gabe 2018 aurretik hildakoak.- Sin tener en consideración los fallecidos antes de 2018.

** 2018ko populazioaren datuekin kalkulaturako tasak (Eustat, 2018/01/01).- Tasas calculadas con los datos de población de 2018 (Eustat, 01/01/2018).

‡ Orphanetek hartutako balioak - Valores tomados de Orphanet

† Batez besteko balioa, gizonei eta emakumeei esleitutakoak kontuan hartuta kalkulaturak - Valor medio calculado considerando los asignados a hombres y mujeres

Alabaina, adierazi behar da prebalentzien arteko alde hori beste ikerketa batzuetan ere ikusi dela. European, tasak orokorrak baino txikiagoak aurkitzen dute zenbait ikerketan; hala, Poyhonen-ek (2000), Italiako iparraldean, 1. motako Neurofibromatosiaren tasa 1/6.711 aurkitu zuen, eta, Suitzan, berriz, Erretinosi pigmentarioaren tasa 1/7.000 (Ammann et al., 1965); hau da, EAE-GAE-an Erregistroaren datuetatik ateratakoak baino prebalentzia txikiagoak.

No obstante, hay que indicar que esta discrepancia entre prevalencias también se ha puesto de manifiesto en otros estudios. En el ámbito geográfico europeo, se encuentran tasas inferiores a las generales, Poyhonen (2000) en el norte de Italia, observa una tasa de 1/6.711 para la NF1, mientras que en Suiza se obtuvo una tasa de 1/7.000 para la RP (Ammann et al, 1965), es decir prevalencias incluso inferiores a las que se obtendrían a partir de los datos del RER-CAE.

Eskala txikiagoan, datuak lurralde historikoaren arabera aztertuta, desberdintasunak hauteman dira EAE barruko zenbatetsitako tasetan. 1. motako Neurofibromatosiaren gehieneko eta gutxieneko tasak 1/7.265 eta 1/10.203 dira, eta Erretinosi pigmentarioarenak 1/4.152 eta 1/10.204, hurrenez hurren. Desberdintasunon arrazoia ez dago hainbeste populazioen ezaugarrietan; aitzitik, kontua da lurralde historikoetako osasun-zentroek ez dizkiotela maila berean komunikatu diagnostikatutako kasuak erregistroari.

Komunikazio-maila hori 2016ko eta 2017ko gertakarien datuetan ikus daiteke; hain zuzen ere, gaixotasun horiek diagnostiko posibleztat esleituta izan arren, zenbaitetan ez zeuden erregistroan (7. taula, Egon daitezkeen kasuak [Osabide]). Erretinosi pigmentarioaren kasuan, kasu horiek baieztatu eta erregistratzeak zenbatetsitako prebalentziak nabarmen handituko lituzke; aldiz, askoz ere eragin mugatuagoa izango luke 1. motako Neurofibromatosiaren kasuan.

Behazun-kolangitis primarioak eta Biriketako fibrosi idiopatikokoak ezaugarri epidemiologiko aipagarri bat dute: prebalentzia handiagoa dute sexuetako batean, emakumeetan lehenengoak eta gizonetan bigarrenak. Gainera, sexuen arteko desberdintasunaz gain, adin-tarteen artean ere badago aldea, 50 urtetik gorako pertsonetan agertzen baitira. Horrez gain, desberdintasun handiak ikusten dira ikerketa batzuetan eta besteetan.

Erregistratutako datuek erakusten dutenez, Behazun-kolangitis primarioak intzidentzia handiagoa du emakumeetan, EAE-GAEan jasotako kasuen % 89,4 baitira, eta balio hori Boonstra-k eta beste egile batzuek (2012) berrikusitako ikerketetatik abiatuta aipatzen

A menor escala, analizando los datos por territorio histórico, también se observan diferencias en las tasas estimadas dentro de la CAE. Las tasas máximas y mínimas para la NF1, o la RP, se sitúan en 1/7.265 y 1/10.203, o 1/4.152 y 1/10.204, respectivamente. Diferencias que, más que a las características de las poblaciones, habría que atribuir las a diferencias en el grado de comunicación al registro de los casos diagnosticados desde los centros sanitarios de los distintos territorios.

Este grado de comunicación se vería reflejado en los datos de episodios de los años 2016 y 2017 que, teniendo asignado alguna de esas enfermedades como posible diagnóstico, no están en el registro (Tabla 7, Casos potenciales (Osabide)). Mientras la confirmación, y registro, de estos casos conllevaría un aumento significativo de las prevalencias estimadas en el caso de la Retinosis pigmentaria, tendría un efecto mucho más limitado en el caso de la Neurofibromatosis tipo 1.

La Colangitis biliar primaria (CBP) y la Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tienen, como característica epidemiológica destacable, la mayor prevalencia en uno de los dos sexos, en el femenino y el masculino, respectivamente. Además, junto a estas diferencias entre sexos, y la existente entre grupos de edad asociada a su aparición en personas adultas, a partir de los 50 años, también se observan unas diferencias muy marcadas entre distintos estudios.

Los datos registrados reflejan la mayor incidencia de la CBP en mujeres, que aportan el 89,4% de los casos incluidos en el RER-CAE, valor próximo al 92% que Boonstra et al. (2012) señalan como valor medio a partir de los estudios revisados. En estos, sin embargo, se observa una la gran

duten batez besteko balioetik (% 92) hurbil dago. Alabaina, ikerketa horietan prebalentzia oso aldakorra da, eta iradokitzen du gaixotasun horren adierazpen fenotipikorako beharrezko ingurumen-faktoreak daudela (Talwalkar eta Lindor, 2003). Aipatu dugun berrikusketan (Boonstra et al., 2012), 1/38.462 eta 1/2.488 arteko prebalentzia-tasak ikus daitezke. Tarte horiek kontuan hartuta, EAE-GAetik abiatuta zenbatetsitakoa (1/11.376) tartean legoke, baina Plak et al (2007) Kataluniako eremu zehatz bati buruz deskribatutakoa baino txikiagoa da (1/5.128).

Antzeko egoera ikusten da Biriketako fibrosi idiopatikoa aztertzean, zeinaren prebalentziak ere oso aldakorrak diren. Nalysnyk-ek eta beste egile batzuek (2012) bildutako datuak kontuan hartuta, zeinen arabera balioak 1/5.500 eta 1/80.000 artean dauden Europako zenbait eremu geografikotan, EAE-GAEaren bidez lortutako datak tartekoak dira, baina Orphaneten aipatutakoak baino txikiagoak (7. taula).

Sexuen arteko aldeari dagokionez, EAE-GAEko datuetan ikus daiteke Biriketako fibrosi idiopatikoa dutenen % 75 gizonak direla, eta emakumeak % 25. Datu horietan ikusten den aldea Orphaneteko datuek eta aipatutako berrikusketakoek adierazten dutena baino handiagoa da; hain zuzen ere, haietan adierazten denez, gaixotasun hori dutenen % 60 gizonak dira, eta % 40 emakumeak.

Bi gaixotasun arraroetan (behazun-kolangitis primarioa eta biriketako fibrosi idiopatikoa), 1. motako neurofibromatosiaren eta erretinosi pigmentarioaren kasuan adierazi den moduan, emaitza desberdinak lortu dira datuak lurralde historikoaren arabera

variabilidad en la prevalencia que sugiere la existencia de factores ambientales necesarios para la expresión fenotípica de esta enfermedad (Talwalkar y Lindor, 2003). En la revisión ya citada (Boonstra et al., 2012) se dan tasas de prevalencia en un abanico que va de 1/38.462 a 1/2.488. Considerando estos márgenes las estimadas a partir de los datos registrados en RER-CAE (1/11.357), ocuparían una posición intermedia, aunque inferior a la descrita por Pla et al. (2007) en un área concreta de Cataluña, con tasas de 1/5.128.

Una situación similar se reflejaría del análisis de los datos de la FPI, para el cual las prevalencias también muestran variaciones importantes. Considerando los datos recopilados por Nalysnyk et al. (2012), con valores que varían entre 1/5.500 y 1/80.000 en distintas zonas geográficas de Europa, las tasas obtenidas a partir del RER-CAE, serían intermedias, aunque inferiores a las señaladas por Orphanet (Tabla 7).

En cuanto a la diferencia por sexos, de los datos del RER-CAE se obtiene que un 75% de los afectados por FPI son hombres, frente al 25% de mujeres. La diferencia que reflejan estos datos es superior a la que se obtiene de los datos indicados por Orphanet y en los recogidos en la revisión mencionada, con porcentajes del 60 y 40% en hombres y mujeres respectivamente.

En ambas EERR, CBP y FPI, al igual que se ha indicado en la NF1 y la RP, se obtienen resultados diferentes al analizar los casos por territorio histórico, con tasas de prevalencia máximas y mínimas, en la CBP o FIP, de 1/8.305 y 1/29.592, o 1/17.547 y 1/54.943,

aztertuta; hala, behazun-kolangitis primarioaren gehieneko eta gutxieneko prebalentzia-tasak 1/8.305 eta 1/29.592 dira, eta biriketako fibrosi idiopatikoenak 1/17.547 eta 1/54.943, hurrenez hurren. Kasu horietan ere, diagnostikatutako kasuen komunikazio-mailarekin lotu behar dira desberdintasunok; hori, bestalde, argi ikusten da, diagnostikoak bi gaixotasun horietako bat aipatu (7. taula) eta erregistroari komunikatu ez zaion gertakari ugarietan.

Nabarmendu behar da Biriketako fibrosi idiopatikoa hilkortasun handia duela kaltetuen artean. 2013 eta 2018 artean erregistratutako pertsona guztien artean, % 41 (erregistratutako 133etatik 54) hilda daudela agertzen da Osasun-txartel indibidualaren datu-basean. Ehuneko hori oso handia da atal honetan aipatutako beste gaixotasun arraroen aldean: % 1,6 Erretinosi pigmentarioan eta % 6,1 Behazun-kolangitis primarioan.

Behçet-en gaixotasunak berezitasun bat du ikuspegi epidemiologikotik: intzidentzia handiagoa du «zetaren ibilbidearen» eremu geografikoan. Horrek esan nahi du prebalentziak oso desberdinak direla eremu geografikoaren arabera (Akkoç, 2018), bai eta eremu geografiko bereko kaltetuen jatorri etnikoa eta geografikoa kontuan hartuta ere (Mahr et al., 2008).

Behçet-en gaixotasunaren banaketa hori kontuan hartuta, egokiagoa litzateke gure eremu geografikorako zenbatesten den prebalentzia hartzea kontuan, batez besteko orokorra beharrean. Emaitzak aldakorrek diren arren, Akkoçek (2018) dio Europako hegoaldean prebalentzia-tasa 1/18.870 dela, eta, Europako iparraldean, berriz, 1/47.620. Mahr-ek eta beste egile batzuek (2008) Parisko eskualdean egindako ikerketan, populazio

respectivamente. También en estos casos, estas diferencias habría que relacionarlas con el distinto grado de comunicación de los casos diagnosticados, que por otro lado se refleja en el número significativo de episodios que, citándose alguna de estas dos enfermedades en el diagnóstico (Tabla 7), no han generado la comunicación al registro.

Destacar para la FPI la elevada mortalidad observada entre las personas afectadas. Del total de personas registradas entre 2013 y 2018, el 41% (54 de 133 registrados) figuran como fallecidos en la base de datos de la Tarjeta Individual Sanitaria (TIS). Porcentaje muy superior al del resto de EERR pormenorizadas en este apartado, que se sitúan entre el 1,6% en la RP y el 6,1% en la CBP.

La Enfermedad de Behçet (E. Behçet) tiene como característica, desde el punto de vista epidemiológico, su mayor relación o incidencia con un área geográfica concreta: la "ruta de la seda". Esto conlleva que las prevalencias sean muy dispares según la zona geográfica (Akkoç, 2018) e incluso al considerar el origen étnico-geográfico de las personas afectadas en una misma área geográfica (Mahr et al., 2008).

Considerando esta distribución de la E. Behçet, sería más adecuado considerar la prevalencia que se estima para nuestra área geográfica, que la media general. Si bien los datos son variables, Akkoç (2018) aporta unas prevalencias que supondrían unas tasas de 1/18.870 para el sur de Europa y 1/47.620 para el norte. En el estudio de Mahr et al. (2008), en la región de París, la prevalencia para el conjunto de la población equivaldría

osoarentzako prebalentzia 1/14.080 zela adierazi zuten, eta prebalentzia handiagoa zegoela Asiako eta Afrika iparraldeko jatorria zutenen artean. Alde batetik, eta zifra horiek kontuan hartuta, Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroko datuetatik abiatuta lortutako tasak (1/18.480) nahiko zehatz adieraziko du gaixotasun arraro horrek gure autonomia-erkidegoan duen prebalentzia. Baina beste aldetik, patologia hori aipatzen duten nahiko gertakari ez zaizkio komunikatu erregistroari (7. taula), eta lurraldeen artean prebalentzia-tasa oso desberdinak daude (1/14.620 eta 1/51.020 artean); hori ikusita, pentsa daiteke prebalentzia gaur egungo datuekin zenbatetsitakoa baino handiagoa izan daitekeela.

a 1/14.080, con mayor prevalencia entre los originarios de Asia y Norte de África. Considerando estas cifras, la tasa que resultan a partir de los datos en RER-CAE (1/18.480), podría indicar de manera bastante precisa la prevalencia de esta EERR en nuestra CA. No obstante, el significativo número de episodios en los que se cita esta patología y que no han originado comunicaciones al registro (Tabla 7), así como las diferencias en tasas de prevalencia entre territorios (entre 1/12.519 y 1/51.020) indicarían que la prevalencia sería superior a la estimada con los datos actuales.

4. ESKER ONAK

Osakidetzak emandako laguntza eta egindako lana eskertu nahi dugu, hala Asistentzia Sanitarioko arduradunena nola, bereziki, unibertsitate-ospitaleetako Gaixotasun Arraroetako nodoena eta hango profesional guztiena, Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroak ezin izango bailuke martxan jarraitu haien laguntzarik gabe.

4. AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer el trabajo realizado, y el apoyo mostrado, desde Osakidetza, tanto por los responsables de Asistencia Sanitaria, como, en especial, por los nodos de EERR de los hospitales universitarios y al conjunto de sus profesionales, sin cuya implicación sería imposible el funcionamiento del RER-CAE.

5. BIBLIOGRAFIA / BIBLIOGRAFÍA

- Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2018 April 2018;32(2):261-270.
- Ammann F, Klein D, Franceschetti A. Genetic and epidemiological investigations on pigmentary degeneration of the retina and allied disorders in Switzerland. Journal of the Neurological Sciences 1965 March–April 1965;2(2):183-196.
- Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. J Hepatol 2012 05/01;56(5):1181-1188.
- Eustat: Población de la C.A. de Euskadi por año de nacimiento, según el territorio histórico y el sexo. [2019ko martxoaren 5ean kontsultatuta / Consultado el 5 de marzo de 2019]. Erabilgarria / Disponible en: www.eustat.eus/elementos/ele0011400/Poblacion_de_la_CA_de_Euskadi_por_ano_de_nacimien_to_segun_el_territorio_historico_y_el_sexo_/tbl0011424_c.html
- Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: Differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. Arthritis & Rheumatism 2008 12/01; 2019/02;58(12):3951-3959.
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW 2012 European Respiratory Society;21(126):355-361.
- AGINDUA, 2014ko uztailaren 23koa, Osasun sailburuarena, zeinarekin, batetik, erregistra daitekeen kasuaren definizioa ezartzen baita, eta, bestetik, Euskal Autonomia Erkidegoko Gaixotasun Arraroen Erregistroari kasuen deklarazioan jaso beharreko aldagaiak.
Orden de 23 de julio de 2014, del Consejero de Salud, por la que se establece la definición de caso registrable y las variables que deben constar en la declaración de casos al Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Euskadi. Boletín Oficial del País Vasco, nº 174 (15-09-2014)
- Orphanet: Gaixo arraroen inbentario, sailkapen, entziklopedia eta ekarritako geneak. / Inventario, clasificación y enciclopedia de enfermedades raras con genes implicados. [2019ko martxoaren 5ean kontsultatuta / Consultado el 5 de marzo de 2019]. Erabilgarria/Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>
- Orphanet, 2014. Linearization rules for Orphanet classifications. [2019ko martxoaren 6an kontsultatuta/Consultado el 6 de marzo de 2019]. Erabilgarria/Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Orphanet_linearisation_rules.pdf
- Orphanet, 2016. Orphanet Standard Operating Procedures, version 02.1. [2019ko martxoaren 6an kontsultatuta/Consultado el 6 de marzo de 2019]. Erabilgarria/Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/special/eproc_SOPs.pdf
- Pla X, Vergara M, Gil M, Dalmau B, Cistero B, Bella RM, et al. Incidence, prevalence and clinical course of primary biliary cirrhosis in a Spanish community. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007 Oct;19(10):859-864.
- Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. J Med Genet 2000 08;37(8):632-636.
- Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. The Lancet 2003 5 July 2003;362(9377):53-61.