



EBMT-IEWP meeting Barcelona 2012

Pere Soler-Palacín
UPIIP-HUVH

XIAP

- Forma d'HLH-like amb degranulació i citotoxicitat NK normal.
- Risc mala resposta a TPH: potent inhibidor apoptosi + no limitat a S.immune.
- Estudi internacional (19 pts, Edat mitja: 3a).
- Fenotip: 6 EBV HLH, 11 non-EBV HLH, 2 colitis, 1 asimptomàtic (germà).

XIAP

- TPH: 8 MAC//8 MSD o MFD.
- Toxicitat: VOD, hemorràgia pulmonar, pneumonitis, ARDS (MAC) i pneumonitis, ARDS (RIC).
- No diferències GvHD ni infeccions amb altres TPH.
- A l'any: 12/19 èxits (7/8 MAC i 5/11 RIC).
- Pitjor Px si: MMD, HLH no controlat, MAC.
- Grau expressió XIAP pre-TPH no afecta Px.

XIAP

- No queda clar que fer amb asimptomàtics.
- Dubte patogenicitat algunes mutacions: cal fer estudi expressió?

CHH

- S'han de trasplantar tots o només si ID associada greu?
- El TPH no millora les alteracions òssies.
- 2 grans estudis:
 - Toronto/Brescia (JACI 2008): 12 pts, 6/12 TPH, 91% superv.
 - 9 centres Europa 1996-2006 (Blood 2010): 16 pts, 16/16 TPH, superv 68% (tots limfopènia i PHA alterada).

CHH

- GOSH: 7 pts (2002-2012)=
 - 5/7 infeccions com IDCG.
 - 2/7 talla baixa al dx (1 desprop).
 - 1 B-cell NHL.
 - Tots limfopènia T i CD4+.
 - 3 germans CHH mateixa mutació i clínica diferent.
 - 7/7 quimerisme total i A&W.

Atenció fenotip variable: cal pensar-hi en qualsevol IDCG sense mutació

CHH

- Si revises totes les dades europees:
 - MAC: 50% superv.
 - RIC: 100% superv.
- Amb RIC: risc quimerisme B receptor residual: què passa amb el risc de malignitat a llarg termini?

IPEX

- Registre internacional: 136 pts, 63 mutacions (exons 9,10,11). La meitat de les mutacions descrites als darrers 3 a!
- Sempre cal fer mutació encara que expressin FOXP3 normal.
- Cohort de Milà: 21 pts
 - 16/21 dx a periode NN.
 - 11/21 només enteritis al dx (20/21 enteritis en algun moment).
 - 11/21 endocrinopatia.
 - 14/21 èczema.

IPEX

- Cortis i calcineurínics poc útils. Rapamicina bona opció. TPH únic tt curatiu.
- Resultats:
 - 4/21 èxits amb IS.
 - 2/21 èxits durant acondicionament.
 - 1/21 rebuig.
 - 6/21 vius i amb IS.
 - 7/21 remisió post TPH (fins i tot amb quimerisme mixt).
 - 1/21 remissió espontània.

IPEX

- Ppal factor risc TPH: estat clínic pre-TPH.
- Seguiment amb Ac's antihormonina i antivillina (marcadors de resposta).
- Globalment:
 - No TPH: superv 50%.
 - TPH: superv 80%.
 - Teràpia gènica?

HLA-II def (no TPH)

- Klein J Pediatr 1993:
 - 6/16 èxitus (5/6 abans 2a edat).
 - 10/16 vius però molta diarrea i dany hepàtic greu.
- Quedermi Blood 2011: 5/12 èxitus (3 < 1a; 2 de IH greu). Infeccions a 1^a infància i adult jove (adolescent millor).
- TPH únic tt curatiu però poques dades europees, pitjor Px que altres IDP (sobretot en DNE).

HLA-2 def (amb TPH)

- Klein 1995: 19 pts MAC.
 - MSD/MFD (7): 4/7 A&W.
 - DNE/Haplo (12): 4/12 A&W.

Reconstitució LT, CD4 persisteixen baixos,
bona resposta humoral.

- Saleem (Arch Child Dis 2000): 10 pts.
 - 5 MAC, 1 RIC, 4 èxits abans TPH.

HLA-2 def (amb TPH)

- Al Mouda (BBMT 2010):
 - 66% supervivència (76% si MDS/MFD).
 - RIC és una opció si idèntic (no en MMUD).
 - No diferències MAC/RIC.
 - Mal Px si necessita 2n TPH.
- Small TM (BMT 2012): multicèntric.
 - 16 pts: 3 rebuig, 2n TPH i èxitus; 13 empelten i 9 A&W.
 - SCU és una opció.
 - Superv 69%.

STEM-PAD

- Resnick (Blood 2012): IDCV sense infeccions: 10% mortalitat als 5 anys!
- Estudi TPH adults amb hipogammaglobulinèmia.
 - 5 pts + 2 en screening → 7 inclosos (5 IDCV/IDC, 2 IDCV).
 - 4 TPH per malignitat, 3 relacionats amb IDP (CMV greu, granulomatosi pulmonar, citopènies AI).
 - Tots MAC (5MFD, 2 MUD).
 - 5/7 vius, 2/7 morts per infeccions virals.
 - Només 1 no rep GG (però seguiment molt curt).
 - GvHD no problema greu.

TPH a GATA-2 def

- Dx: perfil de monòcits i DC + poblacions limf + F ligand sèric + genètic + estudi familiars.
- Seguiment: AMO + Rx/PFRs + resposta vacunal + seguiment ginecològic + TPH?
- 12 pts
 - 1/12 no monocitopènia.
 - 9/12 superv (3 èxitus: 2 infecc/ 1 recaiguda MDS).
 - Pitjor Px si malignitat.
 - A qui TPH?: penetrància incompleta.

TPH a GATA-2 def

- Paper teràpia gènica?
- Ofereixen col·laboració si dubtes Dx (NC).

SCETIDE

- En marxa des de 1984.
- 2800 pts/3200 TPH.
- Nous qüestionaris.
- HUVH col·labora.

CELL-PID NETWORK

ADA-def

- Malaltia metabòlica (IDCG + afectació multiorgànica).
- Clínica: NN (85-90%), late onset (>2 a, infecció + AID, hipogamma), adult(limfopènia, berrugues, parcial ADA-def (només defecte intraeritrocitari sense ID)).
- Suposa un 10% IDCG tant a registres com a criatge NN (variable segons ètnia).

ADA-def

- Dx: clínica + metabòlits (cribatge NN) + ADA intraeritrocitari + genètic.
- És la IDP amb pitjor Px NRL post-TPH.
- Associa pneumonitis/problemes auditius.
- SHU atípica (si limfopènia pensar en ADA-def).

blood

2009 114: 3524-3532
Prepublished online July 28, 2009;
doi:10.1182/blood-2009-06-189209

How I treat ADA deficiency

H. Bobby Gaspar, Alessandro Aiuti, Fulvio Porta, Fabio Candotti, Michael S. Hershfield and Luigi D. Notarangelo

ADA-def

- Tt: Peg-ADA, TPH (MSD i MFD), teràpia gènica.
- Peg-ADA (IM setmanal): supervivència 80%, útil per a estabilització inicial, no a llarg termini. Manté bona F(x) tímica si s'inicia molt precoçment.
- TPH: millor sense acondicionament.
- T. gènica: 39 pts. No oncogènesi (lentivirus). 100% superv (78% lliure malaltia).

ADA-def

- Proposta esquema terapèutic:
 - Si MSD/MFD: TPH sense acondicionament.
 - Si no: Peg-ADA +
 - MUD, o
 - Peg-ADA, o
 - T. Gènica.

ADA-def

- Alteracions NRL i de comportament:
 - No corregides amb Peg-ADA ni TPH.
 - Independents de l'edat del TPH.
- 20 pts (retrospectiu):
 - 5 sense tt, 15 PEG-ADA (8 < 3 a i 7 > 3^a).
 - Alteracions clíniques, auditives i RM variables.
 - Deteriorament cognitiu tb en pacients amb PEG-ADA (no passa BHE).
 - A model animal: no alteracions AP greus, acúmul ADA, no PEG-ADA. Suggereix que TPH i TG no ho corregiran.

ADA-def

- Screening neonatal: TANDEM SPECTOMETRY.
- Aprofita la tècnica que ja es fa servir per les metabolopaties.
- Determinació metabolits de PNP i ADA-def a sang de taló.

Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry

Chiara Azzari, MD, PhD,^{a,b} Giancarlo Ia Marca, PharmSc,^{b,c} and Massimo Resti, MD^{a,b} Florence, Italy

ADA-def

- Cribatge NN:
 - Experiència Toscana: 50.000 proves: 0 Falsos +.
 - No requereix material adicional.
 - Mateix tècnic i temps dedicat a la prova.
 - Mateixa recollida i transport de la mostra.

Cost: 0.01 € nen
810 €/any a CAT

ADA-def

- Cribatge NN:
 - Detecta els casos late-onset (que no es detecten amb TRECS) però amb un pic menor.
 - La suma TRECS/KRECS no detecta els late-onset.
 - No s'altera en els portadors.

2013: ADA i PNP
2014: TRECS

Teràpia gènica: WAS

- RIC (Bu+Flu) + RTX (prof complic AID) + vector lentiviral. Avantatge selectiva.
- Criteris inclusió: Score Zhu ≥ 3 , no MSD ni MUD disponinle, no població “revertant”.
- Itàlia: 6 pts (3 en marxa).
 - Augmenta PQTS i VPM normal.
 - Millora PHA i citotox NK.
 - Millora clínica (score, èczema).
 - No autoimmunitat.
 - No toxicitat (excepte neutropènia).

Terapia gènica: WAS

- Necker: 4 pts (+ grans).
- Supervivència $\frac{3}{4}$ (1 mort als 6 m).
- Bona expressió (30-75%) WASP+ a:
 - CD3+,
 - CD19, i+
 - CD56+.

Teràpia gènica: XL-IDCG

- Antecedents oncongènesi amb gammaretrovirus.
- Estudi nou sin-vector (modif importants)
- 20 pts, 5 centres (3 US, 2 UE) amb algunes diferències entre protocols.
- No disponibilitat MSD ni MUD.
- A US: 4 pts (4-10 mo), 1 amb Omenn sd. Clínicament Ok abans GT. Bona recuperació Cd3+ si > VCN).
- 2 A&W, 1 SRIS BCGosi, 1 estable-fracàs?

Teràpia gènica: XL-IDCG

- En el pac amb + seguiment (2a):
 - Bona resposta humoral i IVIG-OFF.
- El nou vector suposa > temps de recuperació CD3+:
 - < toxicitat i
 - > risc IO.

Teràpia gènica: XL-IDCG

- Estudi París: han de tenir infecció greu (BCGosi, virals, *P. jirovecii*).
- 4 pts: 3 a&W, 1 èxitus per adenovirus (baix VCN). Recuperació CD3+ en 2/3. No AE greus.

Teràpia gènica: XLP

- IDP que afecta LB, NKT, NK i LT.
- Estudi en model animal (ratolí):
 - Recupera citotox NK,
 - Recupera Igs,
 - Recuperació relació LT-LB (resposta a vacunes T-dependents: +).

Cribatge NN

- Bown (Blood 2012): revisió TPH a IDCG Dx a període NN a UE:
- 275 pts (1972-2012).
- 80% supervivència, 58% diagnòstic < 14 dies de vida.
- 64% IVIG-OFF.
- Millor Px:
 - a partir de l'any 2000,
 - Si no acondicionament? (> quimera mixta i necessitat GGIV),
 - Dx molecular +,
 - MSD/MFD.

Cribatge NN

- Subestudi Dx precoç (<14 dies): 115 pts.
- No diferències segons acondicionament +/- ni segons el tipus de donant.
- Tenen globalment millor Px.
- Necessitem + dades.

Cribatge NN

- PIDCT: prospective intervention study for newborn SCID.
- Com trasplantar els NN asimpt. dx amb el cribatge?
- Proposen escalar la dosi de Busulfan per a aconseguir una quimera suficient.

Possibilitat de fer [Bu] a HUVH?

Quins TPH no necessiten acondicionament?

	XL-SCID/ JAK3	ILR7a/CD3 subunits	ADA	RAG/ Artemis/ VdJ*	Altres
MSD/MFD	+	+	+	+? (risc GGIV- ON)	D. Retic: No PNP: No ORAI-1:No Coronin 1a: ? HLA-2: No
MUD/UCD	No (risc GvHD)	No (x GvHD) Poques dades	No (per no empelt)	No	
T depleted Haplo	? (per reconstitució LB?)	+	No (per no empelt)	No (per no empelt)	

* Probablement VdJ no es pot posar en aqt grup

Acondicionament

- Flu-Bu 75-90: Barklink et al 2012. Igual d'efectiu que Bu-Cy (Mel) i < tòxic.
- RIC amb Flu-Bu 45-65. Poster ESID Gungkor: MGC.
- 47 pts: 16 adults i 31 nens; 28 XL i 19 AR.
- Als 16 m FU de mitjana: Superv: 96%, lliure de malaltia 91%. Lleugerament millor amb MSD però molt bon amb MUD (93 i 96% respect).

Acondicionament

- 2 pts amb AUC Bu inferior a desitjat: fracàs → 2n TPH Ok.
- Afegeixen 46 nous pts a la cohort: MGC, NCG, CHH, WAS,...). Seguiment als 15 mo: supervivència 96%, sense malaltia 91%. Moren 4 pts (2 MGC i 2 WAS).
- Dubtes sobre fracàs ovàric posterior.
- Cal definir millor l'AUC desitjada en algunes situacions (nens petits, adults, SCU,...).

Acondicionament

- Treo/Flu +/- Alemtuzumab (92/126)
- 126 pts: 63 LDN + 63 Newcastle.
- Moltes IDP diferents:
- Supervivència als 2a: 86% (si s'exclou HLH 91%). 4 nous pts (seguiment 3 mo): A&W
- No diferències si TPH < 0 > 1 any.
- Poca toxicitat: és un MAC de baixa toxicitat.
- No en HLH no controlats: mals resultats.

Tx tímic

- DGS típic (no acondicionament) i atípic (oligoclonal, CsA + ATG + Prednisona) i Charge
- 17 proposats:
 - 11 no Tx: 6 morts, 7 per infecció molt greu i 1 per adenovirèmia.
 - 6 Tx: 1 22q11 total, 1 ? | 4 Charge (1 pt 2 TPH):
 - 4/6 biòpsia demostra timus,
 - 6/6 timopoièsi,
 - 6/6 millora clínica (DGS total → parcial).

Tx tímic

- Complics:
 - 3 AID (2 AIHA i 1 hipoT).
 - 1 BCGosi.
 - Infeccions virals freqüents però ben resoltes.
 - Eosinofília i rash transitori: 3/6.
 - QOL acceptable però amb molta medicació i complicacions.



REVIEW

Thymus transplantation

M. Louise Markert ^{a,b,*}, Blythe H. Devlin ^a, Elizabeth A. McCarthy ^a

HTP post-TPH

- Revisió retrospectiva
- Complicacions pulmonars no infeccioses post-TPH
- 15 pts (tots < 12m edat)
- -Supervivència: 10/15 (3 HTP refractària, 2 infeccions nosocomials).
- Edat < 112-18 m és FR però sobretot acondicionament.
- Atenció Tiotepa.
- Major risc en HLH i Omenn.