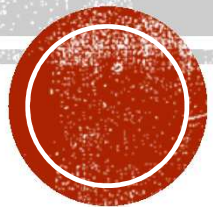
EBMT-IEWP meeting
LEYDEN, THE NETHERLANDS
13-15/09/2013



Pere Soler Palacín i Andrea Martín Nalda

UPIIP-HUVH-VHIR-UAB

SCETIDE wd N. MAHLAOUI

SCETIDE-2013

- 3.500 pacients inclosos des de 1968.
- Estat Espanyol (92) 8è estat amb més pacients (França > UK > Alemanya > Itàlia > Holanda > Suècia > Turquia > Estat Espanyol).
- Augment progressiu dels TPH (1.500 als darrers 10 anys).
- MO > CU > SP (però CU en augment).
- IDCG > altres defectes T > HLH > PCD > WAS > altres.
- DNE > Germà idèntic > Haploidèntic > Altres DE.

SCETIDE-2013

- Supervivència global dels 40 anys: 60%.
- Per categories: WAS > HLH > SCID > altres defectes T.
- Per tipus de TPH: germà idèntic > altres DE i DNE > haploidèntic.
- Per font: MO >= CU > SP.
- Per dècades: 1972-1982: 40% → 2002-2011: 70-75%.

GENE SKIPPING
A. AARSTMA-RUS

GENE SKIPPING ¿una opció en IDP?

Leading Edge

Minireview

Cell

Splice Modulating Therapies for Human Disease

Pietro Spitali[1] and Annemieke Aartsma-Rus[1,*]
[1]Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands
*Correspondence: a.m.rus@lumc.nl
DOI 10.1016/j.cell.2012.02.014

Dysregulation of splicing and alternative splicing underlies many genetic and acquired diseases. We present an overview of recent strategies and successes in modulating splicing therapeutically in clinical and preclinical contexts. Effective approaches include restoring open reading frames, influencing alternative splicing, and inducing exon inclusion to generate beneficial proteins and remove deleterious ones.

GENE SKIPPING ¿una opció en IDP?

From bloodjournal.hematologylibrary.org by guest on September 13, 2013. For personal use only.

blood

2009 113: 4548-4555
Prepublished online March 3, 2009;
doi:10.1182/blood-2008-12-196220

Antisense-mediated exon skipping to correct IL-12Rβ1 deficiency in T cells

Esther van de Vosse, Els M. Verhard, Roelof A. de Paus, Gerard J. Platenburg, Judith C. T. van Deutekom, Annemieke Aartsma-Rus and Jaap T. van Dissel

GENE THERAPY
B. GASPAR

GENE THERAPY A ADA-DEFICIENCY (B. Gaspar)

- Amb gamma-retrovirus: recuperació metabòlica i immunològica mantinguda en el temps.
- Dades Milà/US/Londres:
  - 42 pacients
  - Busulfan a dosis baixes
  - Seguiment 0.2-11.5 anys
  - Sense PEG-ADA 31/42
  - Supervivència 100%
  - Lliure de malaltia: 73.8% (sense PEG-ADA ni TPH)
  - Risc d'oncogènesi? **Expressió de MSD-1 però no desenvolupen leucosi** → canvi de vector a: LENTIVIRUS

GENE THERAPY A ADA-DEFICIENCY

- Amb lentivirus: estudis *in vitro* demostren efectivitat similar i < risc d'oncogènesi.
- Inici d'estudi fase I-II (US/Londres): 5 pacients.
  - Augment de CD3 i CD4 en 5/5
  - Correcció metabòlica
  - Activitat ADA a RBC → detoxificació sistèmica? → no complicacions extraimmunitàries?
  - 1/5 pacients supera una infecció per CMV sense tt antiviral.
- Comentaris:
  - No mantenir ADA-PEG de forma prolongada: risc de complicacions
  - Possibilitat de remetre pacients a Londres per a teràpia gènica
  - Menor recuperació tímica amb GT que amb TPH
  - Utilitat GT a nen greu? (triga massa a recuperar CD3?)

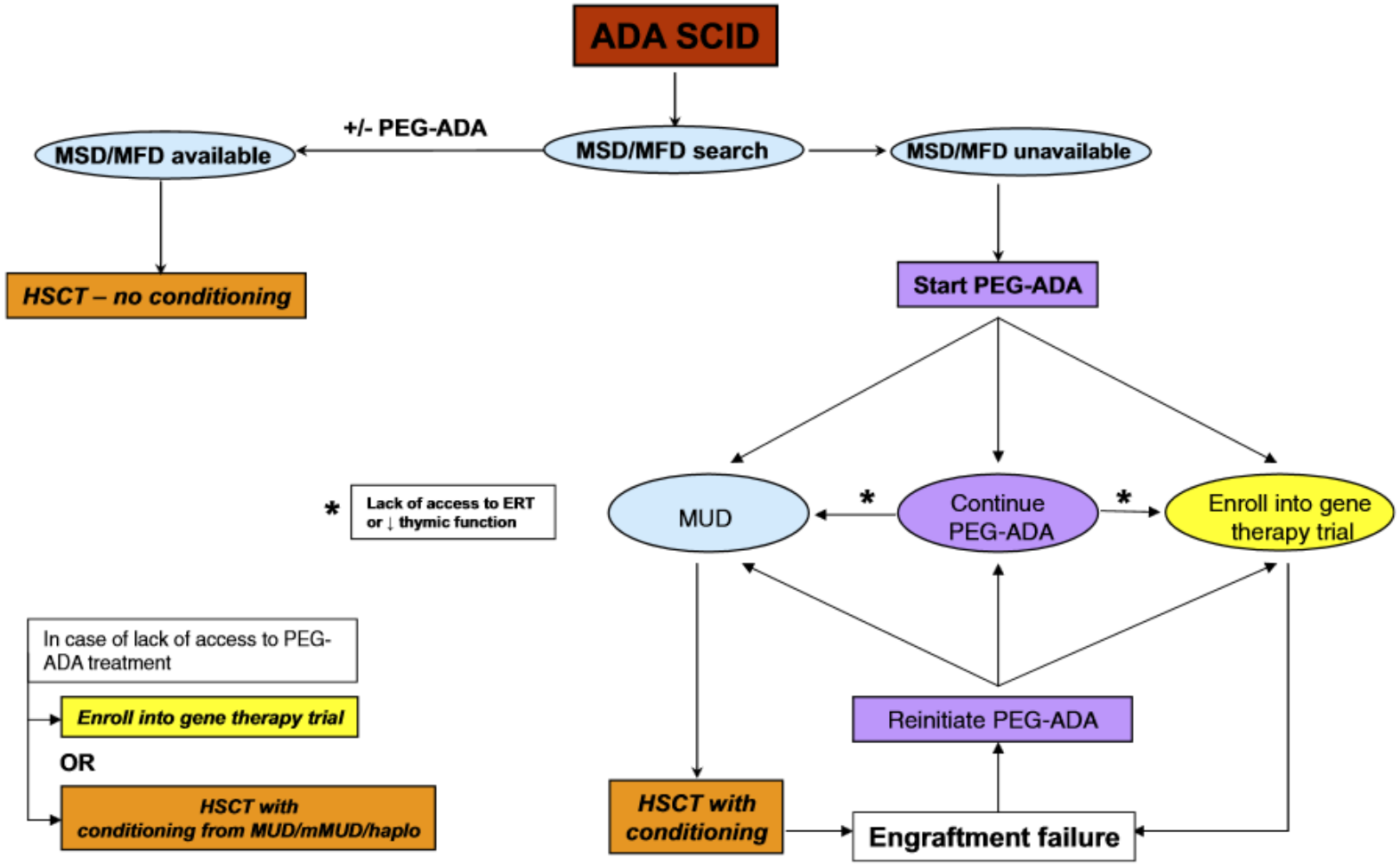


Figure 4. Flow chart for treatment of patients with ADA-SCID.

GENE THERAPY A WAS (A. Aiuti)

- Vector: lentivirus
- Indicat si no donant emparentat o no emparentat.
- 14 pacients (7 Milà, 4 París, 2 Londres, 1 US).
- Acondicionament: Bu/Flu/RTX/ATG.
- Tots Zhu-Score $\geq$ 3.
- Edat mitjana: 1-6 anys.
- Seguiment 0.3-3.5 anys
- Correcció mantinguda en el temps a totes les sèries (25-50%).
- Recuperació parcial PQTs (<TPH). VPM normal. No necessitat Tx ni corticoids.

GENE THERAPY A WAS

Menys eficaç que TPH però suficient per a vida normal i menys toxicitat

- Menor sagnat.
- Menys infeccions.
- Millora de l'èczema.
- Millora del Zhu-score
- No toxicitat aguda.
- No leucosi ni expansió clonal de MDS-1 (que sí s'observava amb gamma-retrovirus).
- 2/6 stop profilaxi i GG.

Science. 2013 Aug 23;341(6148):1233151. doi: 10.1126/science.1233151. Epub 2013 Jul 11.

Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome.

Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, Dionisio F, Calabria A, Giannelli S, Castiello MC Bosticardo M, Evangelio C, Assanelli A, Casiraghi M, Di Nunzio S, Callegaro L, Benati C, Rizzardi P, Pellin D, Di Seri Schmidt M, Von Kalle C, Gardner J, Mehta N, Neduva V, Dow DJ, Galy A, Miniero R, Finocchi A, Metin A, Banerjee P JS, Galimberti S, Valsecchi MG, Biffi A, Montini E, Villa A, Ciceri F, Roncarolo MG, Naldini L.

San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Division of Regenerative Medicine, Stem Cells, and Gene Therapy, San Raffa Institute, 20132 Milan, Italy. aiuti.alessandro@hsr.it

GENE THERAPY A XL-SCID (M. Cavazzana)

- Estudi 1: seguiment llarg de 20 pts (Londres i París).
- Necessitat de Tx d'un número elevat de CD34+i VCN.
- 90% de supervivència (85% lliure de malaltia).
- **Risc d'oncogènesi: 10%**

- Estudi 2: vector SIN: 5 pacients (París).
- Resposta excel·lent 4/5, parcial (1/5).
- **No oncogènesi.**

CURRENT AND NEW STUDIES

ESTUDIS EN MARXA: RTX EN POST-TPH

- Indicacions: VEB-PTLD i altres alteracions al·lo i autoimmunitàries.
- Descens prolongat de LB en número i funció.
- Disgammaglobulinèmia.
- Poques infeccions.
- 34 pts VEB-PTLD → RTX. Dades completes de 22 pts:
  - 15 pacients: 1 infusió: 4 recuperació ràpida (5 w) / 11 recuperació lenta (20 w)
  - 7 pacients: 2 infusions: tots recuperació lenta (20 w)
- Les concentracions plasmàtiques de RTX determinen la recuperació de LB.
- No relació amb factors associats al TPH.
- Relació amb la dosi total de RTX, l'edat i el pes del pacient.

Possibilitat de fer [RTX]

ESTUDIS EN MARXA: RTX EN POST-TPH

- 3/34 pacients: disgammaglobulinèmia (IgM elevada amb descens IgA i IgG) tot i que desapareix RTX desapareix i es recuperen LB totals i subsets de LB.

RISC DE DISGAMMAGLOBULINÈMIA PERLLONGADA EN PACIENTS QUE REBEN RITUXIMAB: NECESSITAT GGIV A TOTS?

ESTUDIS EN MARXA: STEM-PAD

blood

2012 119: 1650-1657
Prepublished online December 16, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-09-377945

Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles

Les formes que només fan infeccions: bon Px.
Quin és el Px de les formes que associen altres complicacions?

ESTUDIS EN MARXA: STEM-PAD

- TPH en hipogammaglobulinèmies (IDCV i agammaglobulinèmies).
- Inclusió darrers 22 anys (1993.2012)
- 35 pacients → dades de 30 pacients (17 centres).
- Edat al TPH: 3-50 anys.
- Seguiment 8 dies- 10 anys.
- Indicacions (no per la pròpia IDP):
  - 20% limfoma
  - 10% sd. limfoproliferativa
  - 56% immunodisregulació
  - 7% infeccions
  - 7% altres causes

ESTUDIS EN MARXA: STEM-PAD

- MAC 40% / RIC 60%.
- MRD 63% / MUD 37%.
- MO 52% / SP 38%.
- Evolució:
  - Empelt 100%.
  - EICH 63%: causa de 8 morts.
  - Majoria de morts al 1er any (relació amb TPH).
  - Millor pronòstic des de l'any 2000 (30→60%).
  - Factors de risc mortalitat:
    - Afectació hepàtica pre-TPH, CD4+ baixos, història familiars, granulomes.
  - Persisteix hipogammaglobulinèmia en 50% (indep de l'edat).
  - 14/15 vius 100% quimerisme.

ESTUDIS EN MARXA: STEM-PAD

- Altres complicacions:
  - Infeccions (16/30).
  - Toxicitat medicamentosa.
  - VOD.
- Reconstitució immunològica: 53% dels vius.
  - 25% dels pacients no requereixen GG (joves i sense EICH).
- Conclusió: les hipogammaglobulinèmies NO són indicació de TPH
  - Només les formes complicades (limfoma i immunodisregulació).
  - Si no cura la hipogammaglobulinèmia: quin sentit té el TPH? És només efecte de l'acondicionament?
  - Quantes d'aquestes IDCV amb complicacions són realment CID o p-CID?

NEWBORN SCREENING
B. GASPAR

NEWBORN SCREENING A US (M. Cowan)

- Inici el 01.01.2008.
- 9 estats inclouen el cribratge + 1 en població seleccionada (Navajo).
- 9 estats l'inicien l'any vinent.
- Diferències metodològiques entre estats.

www.r4s.org

NEWBORN SCREENING A US

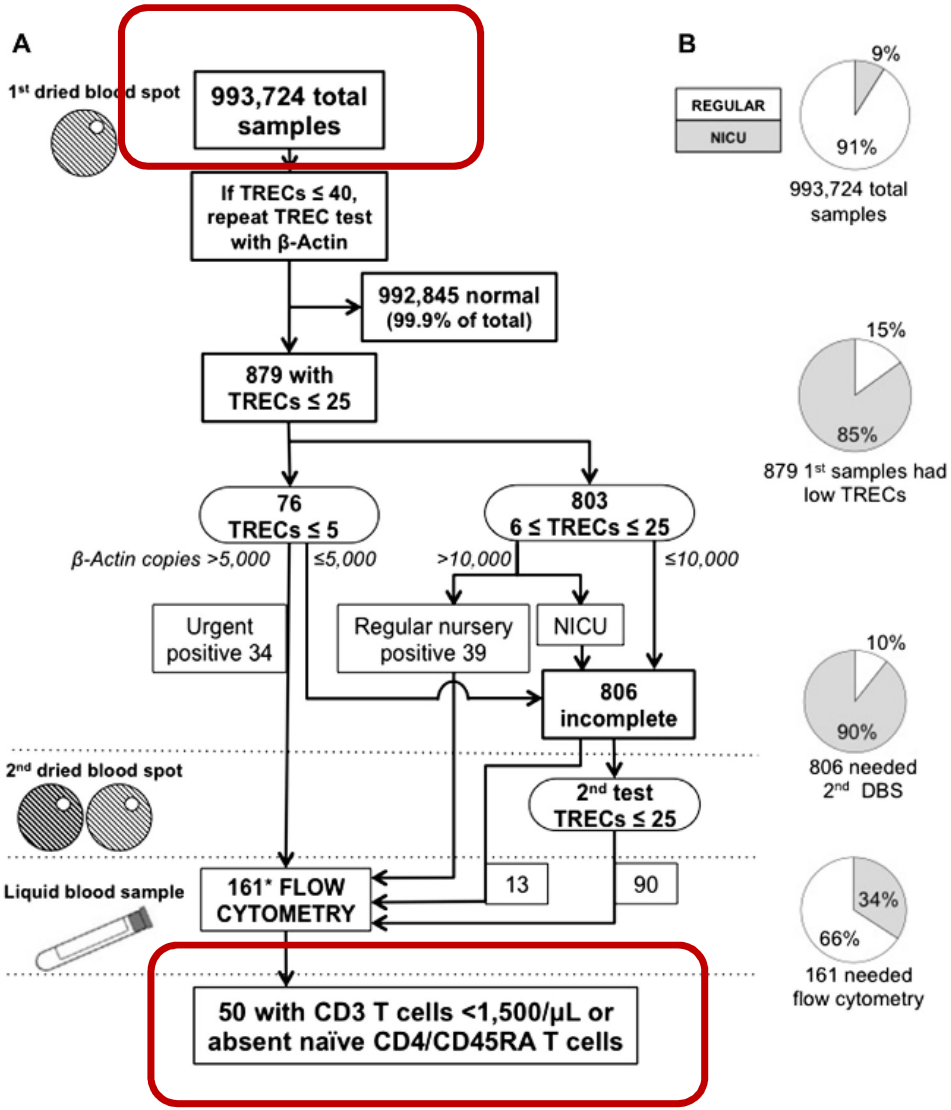
	US	Navajo
Nounats cribrats	2.800.000	3.500
Seguiment	25 +/- 19 m	52 m
Positius confirmats	490	3
IDCG (n)	**48**	2
Incidència IDCG	**1/35.714**	1/1.754
Genotip IDCG	25%?; 22 % XL	-
No-IDCG	**335**	1
Incidència no-IDCG	**1/5.988**	-
Genotip no-IDCG	33% ?; 41% 22q11 del	-

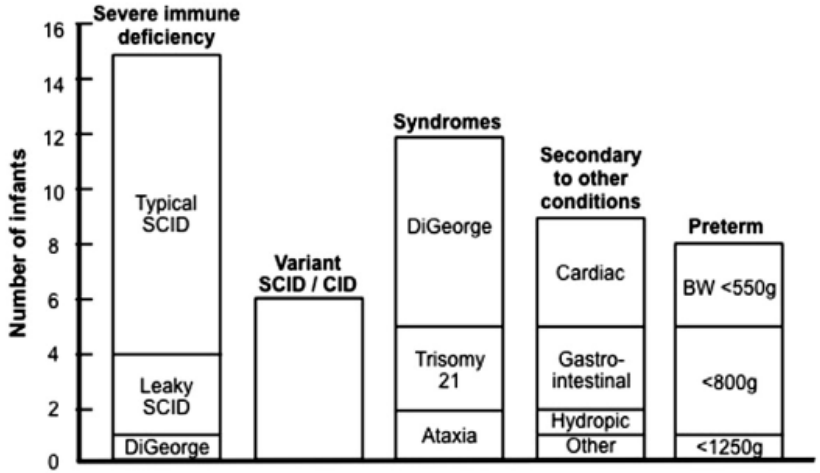
NEWBORN SCREENING A CALIFÒRNIA I NAVAJO

Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years

Antonia Kwan, PhD, MRCPCH,[a] Joseph A. Church, MD,[b] Morton J. Cowan, MD,[a] Rajni Agarwal, MD,[c] Neena Kapoor, MD,[b] Donald B. Kohn, MD,[d,e] David B. Lewis, MD,[c] Sean A. McGhee, MD,[c] Theodore B. Moore, MD,[d] E. Richard Stiehm, MD,[d] Matthew Porteus, MD,[c] Constantino P. Aznar, PhD,[f] Robert Currier, PhD,[f] Fred Lorey, PhD,[f] and Jennifer M. Puck, MD[a] *San Francisco, Los Angeles, Palo Alto, and Richmond, Calif*

- Dades de la nació Navajo:
  - Seguiment de 3 anys.
  - 24 casos d'IDCG /Leaky IDCG /síndrome d'Omenn
  - 6 XL-IDCG
  - 6 RAG 1 i 2 def.
  - 4 IL7-R def.
  - 3 JAK-3 def.


A
1st dried blood spot
993,724 total samples
If TRECs ≤ 40, repeat TREC test with β-Actin
992,845 normal (99.9% of total)
879 with TRECs ≤ 25
76 TRECs ≤ 5
803 6 ≤ TRECs ≤ 25
β-Actin copies >5,000
≤5,000
>10,000
≤10,000
Urgent positive 34
Regular nursery positive 39
NICU
806 incomplete
2nd dried blood spot
2nd test TRECs ≤ 25
Liquid blood sample
161* FLOW CYTOMETRY
13
90
50 with CD3 T cells <1,500/μL or absent naïve CD4/CD45RA T cells
B
REGULAR
NICU
9%
91%
993,724 total samples
15%
85%
879 1st samples had low TRECs
10%
90%
806 needed 2nd DBS
34%
66%
161 needed flow cytometry



	Severe immune deficiency: Typical SCID	Severe immune deficiency: Leaky SCID	Severe immune deficiency: DiGeorge	Variant SCID / CID	Syndromes: DiGeorge	Syndromes: Trisomy 21	Syndromes: Ataxia	Secondary to other conditions: Cardiac	Secondary to other conditions: Gastro-intestinal	Secondary to other conditions: Hydropic	Secondary to other conditions: Other	Preterm: BW <550g	Preterm: <800g	Preterm: <1250g
Immune restoration: hematopoietic cell or thymus transplant, gene or ADA therapy	✓													
Immunoglobulin infusions	✓			✓	(✓)									
Prophylactic antibiotics	✓			✓	(✓)									
Avoidance of infectious exposures	✓			✓	✓			✓				✓		
Transfusion precautions	✓			✓	✓			✓				✓		
Withholding of live vaccines	✓			✓	✓			✓				✓		
Follow-up by an immunologist	✓			✓	✓			✓				✓		

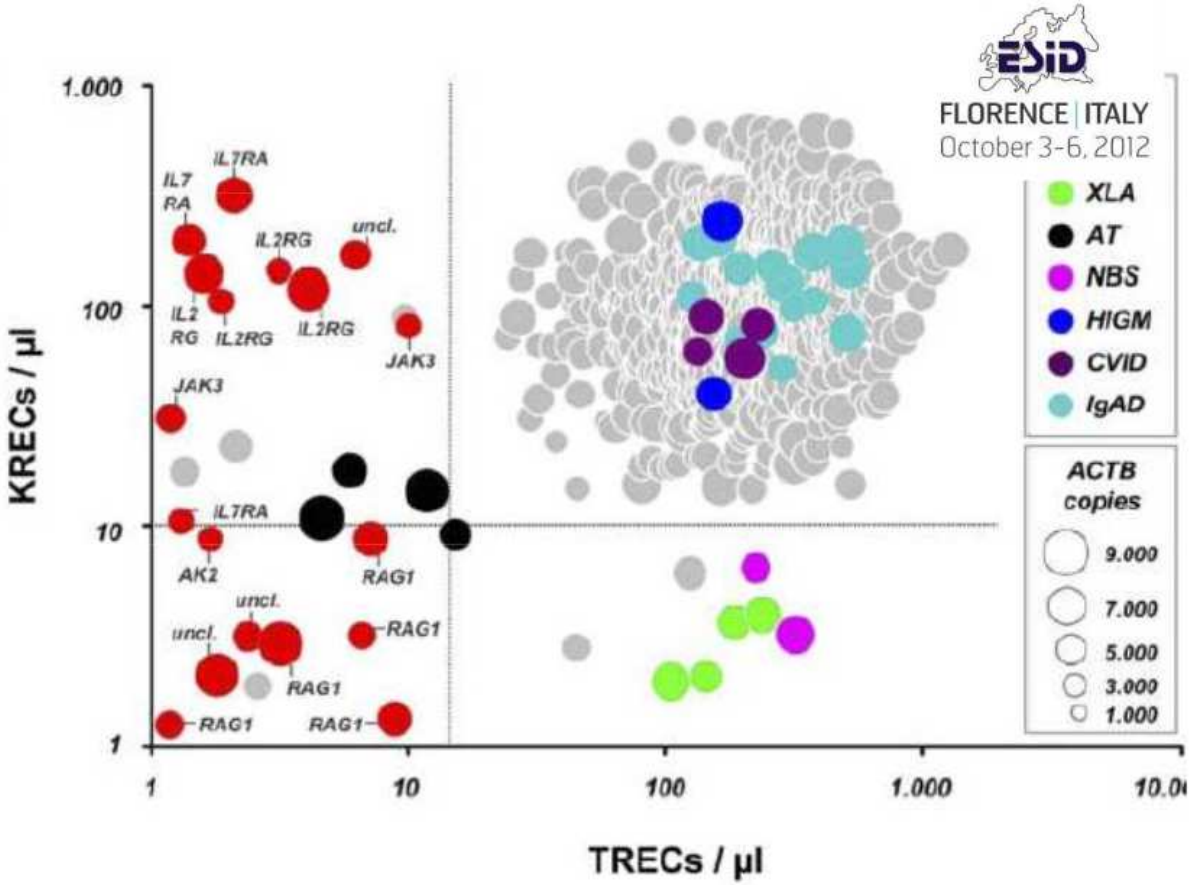
Immunological interventions

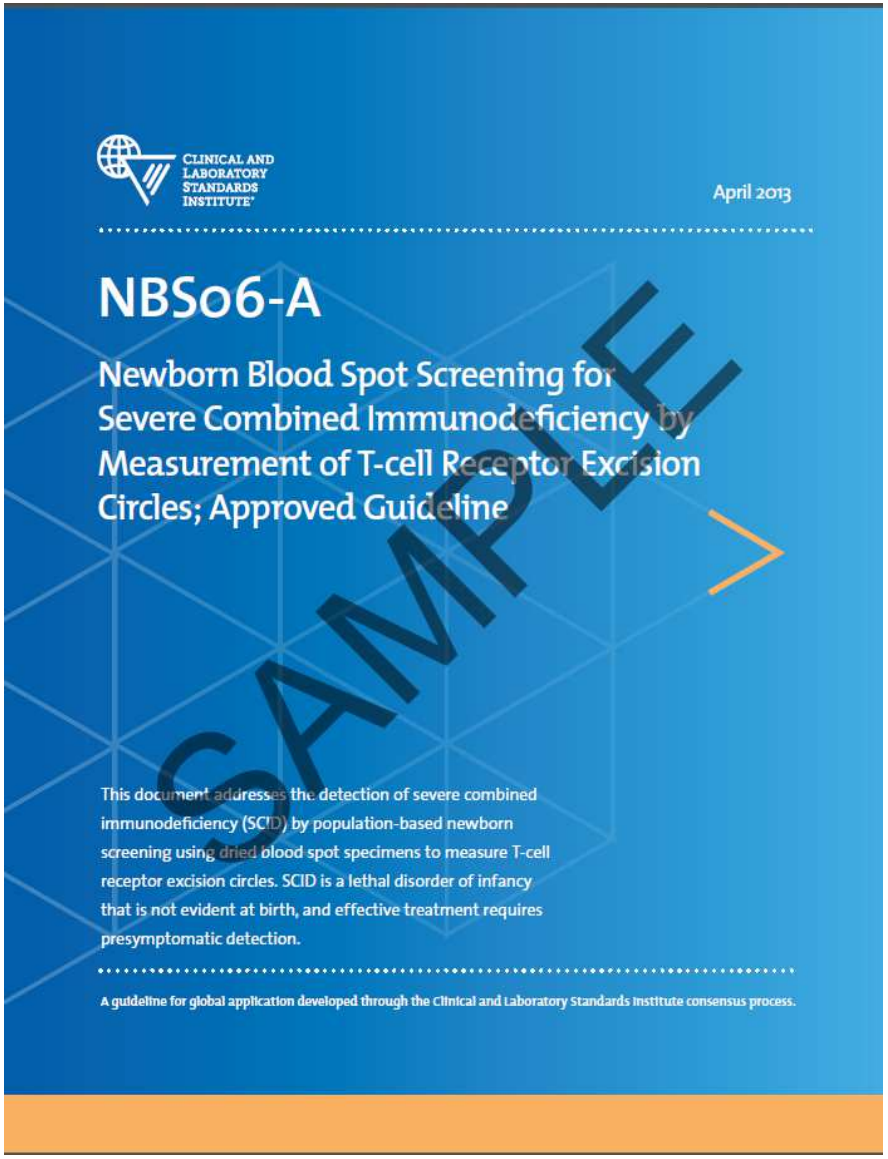
NEWBORN SCREENING A HOLANDA (M. Van der Burg)

- Encara no iniciat.
- Proposen TRECS + KRECS.
- Presenta una incidència IDCG: 1/65.000 a partir estudi retrospectiu 5 centres:
  - 41 IDCG (30 típiques i 11 atípiques).
  - Tots els no-TPH: morts.
  - RAG 1-2 més freqüent que XL-IDCG.
- KRECS útils per diagnòstic d'agammaglobulinèmia i/o completar estudi IDCG.
- Kit comercial de Perkin-Elmer®. Utilitza β-actina de control. No compleix criteris UE?
- Guies internacionals de cribratge NN de les IDCG.
- Necessitat d'unes guies per a homogeneïtzar el diagnòstic i seguiment d'aquests pacients.

NEWBORN SCREENING A HOLANDA

Figure 1. TREC and KREC copy numbers in dried blood spot samples (DBSS) from anonymized Guthrie cards and retested samples and in patients diagnosed with SCID, XLA, AT, NBS, X-HIGM, CVID, or IgAD. Dot size correlates with the amount of ACTB per sample. Dashed lines represent cutoff values for TRECs/μL and KRECs/μL, respectively. Proven molecular defects in the shown SCID patients are depicted as follows: *RAG1* indicates recombination activating gene 1; *IL2RG*, interleukin 2 receptor γ chain (X-SCID); *AK2*, adenylate kinase 2; *IL7RA*, interleukin 7 receptor subunit α; *JAK3*, Janus kinase 3; and uncl., unclassified defect.




CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE
April 2013
NBS06-A
Newborn Blood Spot Screening for Severe Combined Immunodeficiency by Measurement of T-cell Receptor Excision Circles; Approved Guideline
SAMPLE
This document addresses the detection of severe combined immunodeficiency (SCID) by population-based newborn screening using dried blood spot specimens to measure T-cell receptor excision circles. SCID is a lethal disorder of infancy that is not evident at birth, and effective treatment requires presymptomatic detection.
A guideline for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process.

NEWBORN SCREENING A UK (B. Gaspar)

- No iniciat.
- Incidència: 1/35.000.
- 40% són fills de famílies asiàtiques.
- ADA=RAG 1-2=XL-IDCG.
- *A white paper on the SCID newborn screening in Europe* (amb Baxter®).

IPOPI actively participated in the 8th European Neonatal Screening Regional Meeting organised by the International Society for Neonatal Screening (ISNS). In his presentation during the seminar on "Newborn screening for SCID – Advocate and Private Stakeholders Actions" sponsored by Perkin Elmer, Johan Prévot (Executive Director, IPOPI) provided an overview of IPOPI's recent and future envisaged actions aimed at promoting the implemention of SCID newborn screening in Europe. After providing a general overview of EU actions on newborn screening, he described the various steps of IPOPI's advocacy campaign which started in June 2011 with IPOPI's PID Forum on SCID Newborn Screening. Since then a set of recommendations, an Expert White Paper (co-authored by IPOPI and the JMF European Expert Committee on SCID Newborn Screening) and a European Parliament Call to Action have been launched with a view to ensure SCID newborn screening will be considered as a priority item in upcoming EU and National actions on newborn screening.

NEWBORN SCREENING. CONTROVÈRSIES EN EL TPH (B. Gaspar i M. Cowan)

- Dubtes del risc de Busulfan en nens molt petits (2-3 m).
- En cas de treosulfan: cal afegir profilaxi anticomicial?
- Alternatives menys tòxiques: Anti-CD45+? Basat en dades de TPH de rescat en IDP:
  - Usat en acondicionament de IDCG en < 1 a; dany orgànic pre-TPH o defectes de reparació de DNA.
  - Bon engraftment.
  - Risc de GVHD.

Trasplantar immediatament vs esperar als 2-3 m'edat per a disminuir risc de toxicitat?

OTHER PID
C. SPECKMANN i S. EHL

XIAP (C. Speckmann)

Blood 2013 Feb 7;121(6):877-83. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. Marsh RA, et al.

- Presentació clínica variable.
- Necessitat de TPH? Supervivència si MAC: 41%, si RIC: 86%.
- Dades de Friburg: 27 pacients (propis i d'altres centres).
  - 8 HLH d'inici.
  - 2 portadors asimptomàtics (germans).
  - 17 sense HLH d'inici (2 el presenten després).
    - 8 manifestacions GI (6 Crohn-like i 2 celiaquia-like).
    - 4 mononucleosi greu (tots amb EMG).
    - 2 febre recurrent de debut precoç (+ hipogammagobulinèmia + EMG).
    - 2 infeccions pneumocòcciques greus post-esplenectomia.
    - 1 abscessos recurrents.
    - 2 uveïtis.

XIAP (C. Speckmann)

Clinical Immunology (2013) 149, 133–141

available at www.sciencedirect.com

Clinical Immunology

www.elsevier.com/locate/yclim

BRIEF COMMUNICATION

X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis

- Cribratge per CMF adequat per risc de falsos negatius. Si alta sospita: fer estudi genètic.
- No correlació genotip-fenotip.
- Necessitat de TPH?
- Evolució amb immunosupressors?
- Complicacions a llarg terme?

XL-IDCG (S. Ehl)

- És la XL-IDCG (mutació R222C) un defecte T?
- Demostra un funcionament relativament correcte de T en nens amb aquesta mutació i clínica compatible amb IDCG.
- Demostra que la senyalització per citoquines és suficient per al desenvolupament cel·lular però NO per l'activació. Així, no permet:
  - L'efecte potenciador de la funció limfocitària per IL-2.
  - La producció de citocines per NK mediada per IL-15.
  - La proliferació de LB mediada per IL-22.

Atenció a possibilitat de XL-IDCG en nens amb un fenotip compatible i uns estudis de LT i funció limfocitària basals normals.

NOVETATS DE TPH A IDCG W. QASIB

EPIDERMIOLISI BULLOSA AUTOSÒMICA RECESSIVA (J. Tolar)

- Malaltia sistèmica → tractament sistèmic →TPH?
- Estudis amb ratolins amb bons resultats. Són capaços de generar col·lagen IV a partir d'stem cells.
- 1er trial: acondicionament mieloablatiu (Bu-Flu-Cy +CsA-MMF): 6 pacients. 4 morts per toxicitat TPH.
- 2n trial: afegeixen transfusió de cèl·lules mesenquimals. Tb MAC. 7 pacients.
- 3er trial: TPH + MSC però no-MAC: 5 pacients.
- Dades totals: 18 pacients: 13 MAC i 5 no-MAC. 1o MSD i 8 URD (3 MO i 5 CU).
  - 12/18 empeltats i vius.
  - Millora significativa però no total de les lesions.
  - Millor amb MO que amb CU.
  - Pdt publicació Lancet 2013.

EPIDERMIOLISI BULLOSA AUTOSÒMICA RECESSIVA (J. Tolar)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Bone Marrow Transplantation for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa

John E. Wagner, M.D., Akemi Ishida-Yamamoto, M.D., Ph.D., John A. McGrath, M.D., Maria Hordinsky, M.D., Douglas R. Keene, B.S., David T. Woodley, M.D., Mei Chen, Ph.D., Megan J. Riddle, B.A., Mark J. Osborn, Ph.D., Troy Lund, M.D., Ph.D., Michelle Dolan, M.D., Bruce R. Blazar, M.D., and Jakub Tolar, M.D., Ph.D.

EPIDERMIOLISI BULLOSA AUTOSÒMICA RECESSIVA (J. Tolar)

- Bona recuperació hematològica.
- Poc EICH.
- > toxicitat associada a TPH si MAC.
- Col·lagen a MB estable > 3 anys,
- Paper d'afegir MSC dubtós.
- En marxa tècniques de recombinació genètica.
- Dades europees (Utrecht / Gröningen): no iniciat (2013-2018).
  - Proposen: disminuir toxicitat de l'acondicionament, utilitzar CU i co-infondre MSC.
  - Accepten pacients d'altres països.

DISGENÈSIA RETICULAR (M. Hönig)

- Recollida internacional de dades.
- N=27 d'11 centres (no BCN).
- Presentació precoç (21/27 1a setmana, 16/20 BPEG, 112/21 sèpsia NN)
- Neutropènia i limfopènia greus. Infeccions bacterianes > virals.
- Alteració morfologia: STOP maduratiu a nivell de promielòcits en 24/27.
- Evolució:
  - 1/27 èxitus pre-TPH.
  - Edat TPH: 3,4 m.
  - 26 1 TPH / 13 2 TPH.
  - No acondicionament o RIC: mala evolució.

DISGENÈSIA RETICULAR (M. Hönig)

- És necessari un acondicionament MAC: 8/14 engraftment.
- Vius 63%.
- Atenció risc MDS. Si neutropènia persistent post-TPH: reTPH.
- Necessitat quimerisme 100% donant.
- Implants coclears 7/17 supervivents.
- Utilitat G-CSF molt dubtosa. A més, risc de MDS → fer-lo servir només si és imprescindible i el menor temps possible.

DÈFICIT PNP (T. Güngör)

- Malaltia molt poc freqüent: 70 casos descrits al mon (1% IDCG).
- Estudi multicèntric europeu d'evolució immunològica i neurològica.
- N=17, edat a TPH 2-72 m.
- Seguiment: 13-194 m.
- Acondicionament: 11 MAC, 5 RIC, 1 NO.
- Font: 12 MO, 5 PBSC.
- Donant: 8 MSD/MFD, 7 MUD, 2 MMFD.
- 15/17 vius (88%). Només 3 EICH.
- Grau d'afectació NRL variable (diplòpia, atàxia, alteracions de llenguatge o cognitius). Cal una valoració NRL reglada d'aquests pacients.
- Edat actual: 4-20 anys, seguiment 13-194 m.

PRONÒSTIC DEL TPH A IDCG A. GENNERY

DEPLECIÓ CD45RA+ (B. Neven)

- Revisió CID a H. Necker, París (2006-2012): 44 (exclosos WAS). Supervivència 50%.
- MUD/MMUD:20. Supervivència 45%. 3 rebuig; 14 EICH (8 graus III/IV).
- Paper clau per EICH: LT *naive*. Paper clau efecte antiviral: LT memòria → rational per a fer depleció CD45RA+.
- Selecció CD34+ i depleció CD45RA+.
- Objectiu: prevenir EICH i mantenir efecte antiviral.
- 5 pacients (1 ORAI, 2 HLA-II, 2CD25 def).
- Acondicionament: MAC + sèrumteràpia + profilaxi EICH.

DEPLECIÓ CD45RA+ (B. Neven)

- Donants CMV/VEB (i segurament ADV): IgG +.
- 4/5 engraftment. 1/5 no per baix número de CD34+ infoses.
- 1 pacient necessitat infusió de limfòcits del donant. 1 pacient necessita un 2n TPH.
- EICH: 1/5 (cutani i grau II).
- 2 reactivacions CMV: bona resposta in vitro.
- 4/5 a/w. 1/5 èxitus per fracàs empelt i infecció CMV amb afectació NRL.
- Tot i ser dades preliminars, sembla que prevé EICH, amb bona evolució TPH però risc de rebuig.

Només indicat en CID d'alt risc

TPH SENSE ACONDICIONAMENT A IDCG (C. Dvorak)

- En teoria, no necessari per empelt T però sí per B.
- Generalment, MSD s/acondicionament; MUD amb acondicionament.
- És possible MUD s/acondicionament si molt compatible (10/10)?
- Revisió dades UE i US 1993-2012: 37 pacients de 16 centres que es comparen amb 66 TPH MSD de característiques similars.
- 21 XL/IDCG o JAK-3, 7 ADA, 9 altres (RAG 1-2, Artemis,…).
- NO diferències clíniques ni immunològiques entre grups excepte que els MSD es diagnostiquen abans i > % d'EICH matern a MSD.

TPH SENSE ACONDICIONAMENT A IDCG (C. Dvorak)

- Característiques TPH: + tardà a MUD, no diferències en compatibilitat, + MO a MSD i + CU a URD, no sèrumterapia a MSD i sí a MUD (40%), no profilaxi EICH a MSD i sí a MUD.
- Evolució: 2 pacients no avaluables (1 de cada grup).
- Engraftment: 94 vs 97%. Necessitat segon TPH similar (15-20%). Quimerisme similar a LT (100%) i LB (50%).
- EICH: >> a MUD (sobretot els que no van rebre sèrumterapia). Relació entre quimerisme B i mieloide i EICH a MUD.
- Morts: 4 a cada grup per infecció, 1 vs 5 a EICH, 1 per sèpsia a MSD. Mortlitat 3% a MSD i 17% a MUD (però 0% si sèrumterapia).
- Supervivència als 5 a: 95% MSD vs 70% MUD.

TPH SENSE ACONDICIONAMENT A IDCG (C. Dvorak)

- Supervivència lliure de malaltia: 92% a MSD vs 68% a MUD (p=0.014).
- Supervivència global: MSD 72% vs MUD 26%.
- En MUD: millor px a partir de 2008; millor si sèrumterapia (100% vs 51%), no diferències en funció de l'edat del TPH.
- Les diferències entre sèrumterapia SI/NO poden indicar que eren pacients que estaven millor i podien tolerar-la (biaix de selecció?).
- No diferències entre reconstitució CD3+, CD4+ a l'any ni tampoc entre els diferents genotips. Diferències reconstitució CD19+ (sGG= 77% a MSD, superior si B+ i 30% a MUD).
- Estudis retrospectiu amb potencials biaixos.

TPH SENSE ACONDICIONAMENT A IDCG (C. Dvorak)

- Conclusions:
  - Engraftment elevat.
  - Millor si NK-.
  - EICH elevat (protecció parcial ATG).
  - Bona reconstitució immune (LT 70%, LB 30%).
  - Bona supervivència de pacients que van rebre/toleraven ATG.
  - Si no es pot fer sèrumteràpia NO és una bona opció (alta mortalitat).
  - Valorar un tt en 2 passos si clínicament Ok:
    - 1er TPH sense acondicionament.
    - 2n TPH amb acondicionament quan sigui més gran per a disminuir potencial toxicitat si no recupera T o es vol recuperació B.

TPH IDCG A US-ESTUDI PIDTC 2000-2009 (S-Y. Pai)

- 240 pacients amb IDCG típica. Seguiment $\geq$ 2 a.
- 173 nens/67 nenes.
- 49% blancs / 28% caucàsics.
- Diagnòstic genètic confirmat en 69%.
- 172 TPH abans 3.5 m / 68 TPH després 3,5 m.
- Dades completes de 149 pacients.
- Font: sobretot MO (139).
- Tipus donant: sobretot MMRD i MUD.
- Edat mitjana al diagnòstic: 138 dies; edat al TPH: 180 dies.

TPH IDCG A US-ESTUDI PIDTC 2000-2009 (S-Y. Pai)

- Els pacients TPH abans dels 3,5 m:
  - Història familiar +.
  - No infeccions prèvies.
  - No afectació respiratòria.
  - Les mateixes infeccions per virus DNA.
  - No retard ponderoestatural.
- Infeccions: 71% (3% bacterianes, 8% fúngiques; 60% virals).
- Supervivència global als 5 a: 74% (95% si MSD, 74% si MMRD, 65% si altres).
- Menor supervivència en TPH > 3,5 mesos (si han estat infectats).
- No diferències en supervivència segons mutació.

TPH IDCG A US-ESTUDI PIDTC 2000-2009 (S-Y. Pai)

- Engraftment associat a tipus de donant.
- Baix risc d'EICH i sense diferències segons tipus de donant (15-20% graus I-II, 5-7% graus III-IV).
- S'associen a CD+ > 1.000/mm3, CD4+ i IgA normal als 5a post-TPH: fenotip, donant, acondicionament (acondicionament no per CD4+).
- S'associen a s/GG: donant i condicionament.
- Conclusions:
  - MSD millor pronòstic (excepte en els petits on tb és molt bon amb MUD i MMRD).
  - Els trasplantats > 3,5 m no tenen mal Px si no estan infectats.
  - El tipus d'acondicionament condiciona el pronòstic.

TPH IDCG A JAPÓ (1974-2010) (K. Imai)

- 140 pacients: 72 vius, 58 èxitus, 10 necessiten 2n TPH.
- XL-IDCG > ADAD > RAG 1-2 > ...
- Font: augment de CU els darrers anys, actualment principal font de donant.
- Profilaxi d'EICH amb tacrolimus (empresa japonesa): molt poc EICH i pràcticament no causa de mort.
- Supervivència als 5 anys: 57%, als 20 anys: 45%.
- Supervivència actual a l'any: 85%, als 5 anys: 79%.
- Causes de mort: infecció > pneumonitis intersticial > dany orgànic >>> EICH.
- No diferències en mortalitat global als 10 anys segons genotip.
- Millor supervivència als 10 anys amb MSD. Millor supervivència amb CU que amb altres fonts. Millor supervivència als 10 anys si TPH abans dels 3 mesos d'edat.
- Acondicionament amb Flu: marcador de bon pronòstic.

Heel hartelijk bedankt!