IEWP MEETING

Munich, 17-19 Oct 2014

Andrea Martín-Nalda

Pere Soler Palacin

- Friday 17 th

Conditioning guidelines: Treosulfan PK

- PK molt variable, sobretot en nens.
- Estudi prospectiu unicèntric: N=20, 14 g/m2: elevada variabilitat.
- Fan un 2n estudi amb 21 pts que confirma variabilitat i demostren AUC majors en nens petits (a l'inrevés que Bu) tot i que NS.
- No relació entre AUC i toxicitat aguda. No relació entre règims MAC o RIC amb toxicitat.

Pharmacokinetics of **treosulfan** in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.**Ten Brink** et al. Ther Drug Monit. 2014 Aug;36(4):465-72

Toxicitat: Treo-Flu < Bu-Flu <<Cy-Flu
Eficàcia: Treo-Flu = Bu/Flu
Poca experiència Treo en < 1 a: paper a IDCG?

Conditioning guidelines: queda un espai per Bu?

- Importància de fer PK de Bu: si elevat: risc VOD, si baix: risc rebuig.
- És un fàrmac amb PK variable, depenent de PD i amb risc de toxicitat important.
- Treo seria una opció fantàstica en els casos on que hi hagi un menor empelt no és problema como passa a moltes IDP.
- Treo és un fàrmac amb PK tb variable, risc de toxicitat i elevat % de quimerisme parcial.
- Les dades de Treo de Newcastle (Slatter M, Blood 2011) demostren pitjors resultats si CBT i a CGD/LAD.

Conditioning guidelines: queda un espai per Bu?

- Per tant, actualment el lloc de Bu seria aquelles situacions on es necessita assegurar un alt % d'empelt:
  - Entitats amb risc de malignitat si baix quimerisme: DR → MDS o WAS.
  - Necessitat de penetració a SNC (HLH?).
  - Noves indicacions de Bu: acondicionament de teràpia gènica en IDCG/WAS.

És necessari definir un RCT que compari Bu i Treo

Stem cell transplantation for primary immune deficiency. Worth AJ[1], Booth C, Veys P. Curr Opin Hematol. 2013 Nov;20(6)

Conditioning guidelines: Treo. Estudi alemany

- Menor mucositis que Bu.
- Poca toxicitat, bons resultats però quimerisme parcial. Necessitat de re-TPH? Paper de l'addició de Tiotepa per augmentar l'empelt? Altres factors?
- Estudi multicèntric de 153 pts. Edat mitjana 4.8 a.
- 102 reben tiotepa. 139 seroteràpia (66 Campath)
- Patogies no malignes molts variables.
- 19% I-II a-GVHD; 5% III-IV aGVHD; 5.4% cGVHD.

Conditioning guidelines: Treo. Estudi alemany

- Empelten un 97%.
- Quimerisme mixt 60%.
- 11% recurrència de la malaltia de base.
- Necessitat teràpia cel·lular addicional: 42/150 (5% stem cell boost, DLI 19%, reTPH 7%).
- OS 5a: 89%. No diferències entre MSD/MUD. Pitjor si haplo.
- EFS: 87% (es considera si no recurrència, rebuig o mort).

Conditioning guidelines: Treo. Estudi alemany

- Factors de risc:
  - Seroteràpia a partir de d-3 o després → > necessitat teràpia cel·lular addicional.
  - Campath major risc necessitat TCA (sobretot si tardà).
  - Tiotepa no modifica el % de quimerisme.

Conditioning guidelines: Bu 45-65 a CGD

- Variabilitat Pk major si vo> IV.
- AuC Bu menor a menor edat (Gunkor /, Lancet 2014) en pacients CGD.
- 45-65 RC; 80-90 MAC.
- OS 93%, EFS 89%.
- Fracàs empelt només si no es fa TDM o si <<45 → 2n estudi amb tots els pacients amb TDM i > 45: fracàs empelt 1/44 (2%).

Conditioning guidelines: Bu 45-65 a CGD

Règim	Flu- Bu 45-65	Flu-Treo-seroteràpia	Flu-Mel-seroteràpia
Número pacients	44 pts	54	17
EFS	95%	78%	65%
Graft failure	2%	7-13%	45%

Conditioning guidelines: Bu 45-65 a altres NMD

- 60 pts.
- IDCG, HLH, WAS, NEMO, talassèmies, malalties dipòsit,...
- 45-65 o 80-90 segons pacient i patologia. Tot CBT es va fer amb MAC.
- OS 96% sense diferències MSD/MUD.
- EFS lleument superior NS MUD > MSD.
- 68 pts amb CGD: OS 97% i EFS 97% als 17 m.
- aGVHD 3%, cGVHD 6%.
- Sembla que no afectaria la capacitat reproductiva?

Conditioning guidelines: Bu 45-65 a CGD

- RIC 45-65 molt útil en:
  - Prevenció fracàs empelt.
  - Sembla que preserva fertilitat.
  - Opcional en CBT si nen molt petit i elevat número de CD34+.
- Proposta de Zurich: reservar Bu 80-90 per WAS i CGD d'avançada edat.

Conditioning guidelines: Treo a CGD

- 62 pts de 14 centres: 8 països.
- Edat mitjana: 8 a. 58 nens / 4 nenes.
- La gran majoria d'alt risc per patologia prèvia sobretot infecciosa.
- 80% 10/10, 18% 9/10, 2% 4/6.
- 31 MO, 30 PBSC, 1 CBR.
- Treo-flu +/- seroteràpia (sobretot Campath): 66%. Altres règims amb Treo 34%.
- 59/62 recuperen PQTs, mitjana 19 dies.
- 60/62 recuperen PMN, mitjana 17 dies.

Conditioning guidelines: Treo a CGD

- Necessitat 2n procediment: 7; 4 rePTH, 2 Bu, 1 desconegut. 1 DLI.
- 6/62 èxitus.
- Quimerism avaluat a 40/62 amb resultats excel·lents.
- OS 93% (92%MUD i 83% MSD).
- aGVHD 31/62 (8/62 grau III-IV). cGVHD 10/62.
- No casos de VOD.
- Reactivació viral 22/62 pts (sobretot CMV).
- No dades fertilitat.

P-CID: first fifty!

- 51 pts. (actualment 58: 4 BCN, 7 MAD, 7 Roma, 10 Friburg,...).
- Heterogeneïtat genètica: 17 leaky-SCID (9 RAG 1 o 2); 11 altres (DOCK8, Coronina,...); 23 sense dx genètic.
- Població amb elevada morbilitat.
- 1er símptoma: 61% infeccions (sobretot bacterianes); 39% desregulació (pell, autoimmunitat, GI, limfoproliferació,...)
- Descena habitual de CD4 i CD8 i sobretot CDRA. > 60% PHA baixa o absent.

P-CID: first fifty!

- Tractaments:
  - 46/51 AB profilàctics.
  - 40/51 IVIG/SCIG.
  - 20/51 corticoteràpia sistèmica.
  - 15/51 altres IS.
  - 2/51 esplenectomia.
- 16/51 TPH. 4/17 leaky-SCID no TPH.
- 5/23 (22%) pacients que no tenen dx molecular sotmesos a TPH.
- 11/28 (40%) pacients que no tenen dx molecular sotmesos a TPH.
- 5 morts (tots infeccions). 2 post-TPH.

P-CID: first fifty!

- Conclusions:
  - TPH del 30% al 1er any.
  - Naive T cells com a principal indicador per TPH.
  - En tots els paràmetres immunològics surten més mal parats els que se sotmetran a TPH però n'hi ha alteracions importants que no TPH.
  - Els ppals criteris per no TPH quan sembla que s'indicaria serien:
    - No disponibilitat de donant.
    - Decisió de la família
    - Decisió del professional o política del centre.
    - ....

Saturday 18 th

Gene therapy: ADA-def

- Lentivirus (Milà, Londres, US): igual correcció que gammavirus i << transformació oncogènica.
- Estudi fase I-II (GOSH, Los Angeles):
  - 10 pts, tots amb PEG-ADA.
  - MO + PBSC modificades
  - Dosi única Bu (major en els més petits) i determinen AUC (20 mg/h!)

Gene therapy: ADA-def

- Durada ingrés: 4-5 setmanes i recuperació.
- Aporten dades dels 6 primers pts:
  - Tots recuperació CD3 i CD4.
  - 1 fa expansió clonal per infecció CMV que es resol.
  - Augment de TRECS (indica que ADA-def associa defecte tímic).
  - Recuperació CD19, CD8 i NK variable.
  - Recuperen ADA intraeritrocitari > VN.

ADA-GT com a 1a opció en pacient que no té MSD

Gene therapy: WAS

- Lentivirus. ATG+ Bu + RTX + Flu
- 6 pts: tots vius. Seguiment 1.5-4.5 a
- Score 3-5. Edat a GT: 1-5a.
- Recuperació acceptable PQTs (50.000) amb VPM normal. Disminueix episodis i gravetat de sagnat, sobretot GI i SNC.
- Recuperació expressió WASP a PQTs.
- Descens progressiu infeccions.

Gene therapy: WAS

- Èczema millora en 4/6 i es manté lleu en 2/6.
- Recuperació clínica que permet reescolarització.
- Descens d'AutoAcs.
- Valoren augmentar intenstitat acondicionament per augmentar empelt i així PQTs.

Plantegen GT com a alternativa quan no disposen de MSD quan acabi l'assaig clínic

Studies: Osteopetrosi

- Obliga a DD amb IDP de debut a 1ers mesos de vida per: citopènies + leucocitosi + infeccions greus + retard creixement + hiperdensitat òssia
- Les manifestacions NRL (EEG, RM) i visuals poden ser més tardanes.
- **Osteopetrosis--more than only a disease of the bone.** Fasth A. Am J Hematol. 2009 Aug;84(8):469-70.

Studies: Osteopetrosi

	LAD III	MOP	JMML	WAS
Sagnat	++	+	+	+++
Infeccions	++	+	+	++
HEM	+	++	++	+
Plaquetopènia	++	++	++	+++
Limfocitosi	++	++	++	+
Monocitosi	+	+	++	-
Blasts a SP	+	+	++	-
Osteopetrosi	+	++	-	-

Studies: Osteopetrosi

- Dades clàssiques: OS TPH= 46% → presenten dades 9 pts Ulm.
  - Quimerisme 90-100% a tots.
  - 3 aGVHD
  - 5 VOD (Bu) → es planteja Treo per evitar-ho.
  - 8/9 vius
  - 6/9 afectació visual/ceguesa +/- afectació NRL
  - EFS 89%
  - Necessitat profilaxi prolongada PJP

Studies: Osteopetrosi

- Eurocord:
  - OS MSD 73%, MFD 43%, MUD 40%, Haplo 23%.
  - Elevada incidència VOD, hipertensió pulmonar, híper Ca++.
  - Millors resultats visuals si TPH < 3 m edat.
- Paper UCBT a OP: 45 pts de 25 centres
  - Edat mitjana TPH 6m, seguiment 44 m.
  - 36/45 Bu, 4/45 Treo (majoria MAC).
  - 37/45 5/6 o 6/6.
  - OS 45% 3a.

Studies: Osteopetrosi

- Millors resultats si elevada quantitat de CD34+ i correlació HLA.
- 27/45 empelten: 18/47 vius
- 14/45 graft failure: 3/14 vius
- 4/45 moren abans de l'empelt.
- Causes de mort: infeccions (13), SDRA (2), VOD (2), hemorràgies (2).
- Dels 4 treo: empelten i viuen 3/4.
- 9 aGVHD.

Studies: Neutropenia VPS45

- SCN + mielofibrosi + hematopoesi extramedular.
- Alguns: descens CD8 degranulació NK, trombopatia, nefromegàlia. Afectació NRL. Nil?
- Sobretot palestins i marroquins.
- No resposta a G-CSF. Provoca PQTpènia?
- **A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45.**Vilboux TN Engl J Med. 2013 Jul 4;369(1):54-65. +-

Studies: Neutropenia VPS45

- Resultats Gant: 6 pts
- Tots < 100 Ns amb infeccions, mielofibrosi, resta variable,
- Edat mitjana al dx 6m, al TPH 15 m. 3 nens/3 nenes.
- MRD 3, MMD 2, MUD 1 (9/10), Haplo rescat (1)
- MO 3, UCB 2, PBSC 2
- Tots MAC.
- 3/6 vius
- 2 empelt estable, 2 empelten però el perden, 2 no empelten: la mielofibrosi factor de risc.
- El TPH millora la part hematològica però no les alters afectacions,.
- **SNAREing a new cause of neutropenia.**Link DC. Blood. 2013 Jun 20;121(25):4969-70.

Studies: HLH en altres IDP

- Treball de Friburg on col·laborem.
- Crida l'atenció que sent un problema d'hiperactivació T es doni en malalties amb deficiència de LT.
- 46 pts (21 no publicats)
- 14 IDCG, 11 CID (WAS, 22q11,...), 11 CGD, 10 altres (STAT1, XLA,...).
- Desencadenant viral excepte a CGD (gèrmens típics de la malaltia).

Studies: HLH en altres IDP

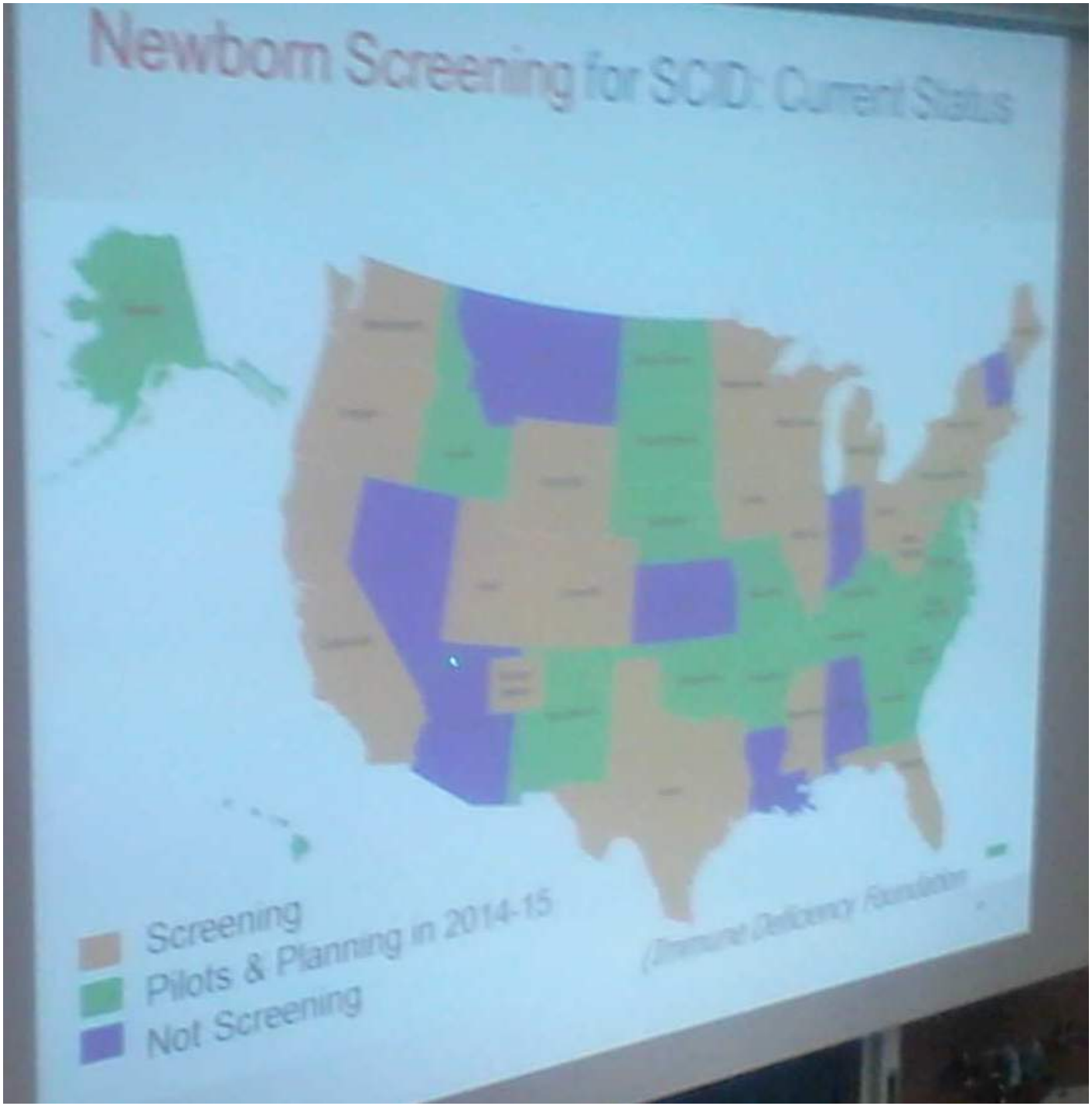
- En 27/46 és la primera manifestació de la IDP.
- 35/46 trigger infecciós.
- Sobrevieun 4/14 IDCG i 9/11 CGD.
- A la subcohort d'IDCG: es veu que CD25 no s'eleva tant comparat amb HLH clàssic mentre que ferritina és similar.
- Proposen que aqta entitat no fa activació T-mediada: es proposa que els veritables HLH i aquestes SAM en altres malaties immunitàries són entitats diferents que necessiten tt diferents.
- Proposen estudiar si són portadors de polimorfismes del gens causants d'HLH que modifiquin el curs de les malalties que pateixen.

Studies:Treo i fertilitat

- Proposen treball per avaluar la fertilitat en pacients que han rebut Treo com a part de l'acondicionament d'IDCG.
- Finançat per MEDAC.
- Contacte: selim.corbacioglu@ukr.de

Newborn screening: US update

- 43 estats en marxa o pdt de fer-ho 2014-15 (dades IDF).
- 3.000.000 NN cribrats: 52 IDCG típica/atípica/OS: 1/58.000 (40.000-80.000). 411 non-SCID limfopènia T (TCL):
  - 1/3 sindròmiques.
  - 1/3 secundàries
  - 1/3 inespecificades.


Newborn Screening for SCD: Current Status
Screening
Pilots & Planning in 2014-15
Not Screening

Political Map of Europe

Newborn screening: US update

- 12/52 no mutacions.
- ILR2G>RAG1>IL7RA>ADA>JAK3>CHH>RAG2.
- Respecte a pre-NBS:
  - Doble incidència
  - Menys ILR2G
  - Més RAG
  - Menys ADA

Newborn screening: US update

- Síndromes: 22q11 (57%), Down (15%).
- Secundàries: cardiopatia (25%), altres pèrdues (38%), hidrops,... (13%). NNPT extrems.
- Idiopàtic TCL/variant IDCG
  - CD3+ i TRECS baixos o absents.
  - Descens CD45RA, no empelt matern.
  - No mutacions IDCG
  - PHA i resposta Acs disminuïdes.

Newborn screening: US update

- No detecta:
  - CD40L, HLA-II, ZAP-70,...
  - IDCG prou lleu o compensació materna (i.e ADA-def).
  - Síndromes sense suficient limfopènia.
  - Altres IDP no T: ALX, IDCV, CGD,...

JAMA The Journal of the American Medical Association

Original Investigation | August 20, 2014

Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States

Antonia Kwan, PhD, MRCPCH[1,2]; Roshini S. Abraham, PhD[3]; Robert Currier, PhD[4]; Amy Brower, PhD[5]; Karen Andruszewski, BS[6]; Jordan K. Abbott, MD[7]; Mei Baker, MD[8,9]; Mark Ballow, MD[10]; Louis E. Bartoshesky, MD[11]; Vincent R. Bonagura, MD[50]; Francisco A. Bonilla, MD, PhD[12,13]; Charles Brokopp, DrPH[14]; Edward Brooks, MD[15]; Michele Caggana, ScD[16]; Jocelyn Celestin, MD[17]; Joseph A. Church, MD[18,19]; Anne Marie Comeau, PhD[20,31] ; James A. Connelly, MD[21]; Morton J. Cowan, MD[1,2]; Charlotte Cunningham-Rundles, MD[22]; Trivikram Dasu, PhD[23]; Nina Dave, MD[24]; Maria T. De La Morena, MD[25]; Ulrich Duffner, MD[26]; Chin-To Fong, MD[27]; Lisa Forbes, MD[28,29]; Debra Freedenberg, MD[30]; Erwin W. Gelfand, MD[7]; Jaime E. Hale, BS[20]; I. Celine Hanson, MD[28,29]; Beverly N. Hay, MD[31] ; Diana Hu, MD[32]; Anthony Infante, MD, PhD[15]; Daisy Johnson, BSN[30]; Neena Kapoor, MD[18,19]; Denise M. Kay, PhD[16]; Donald B. Kohn, MD[33]; Rachel Lee, PhD[30]; Heather Lehman, MD[10]; Zhili Lin, PhD[34]; Fred Lorey, PhD[4]; Aly Abdel-Mageed, MD, MBA[26]; Adrienne Manning, BS[35]; Sean McGhee, MD[36,37]; Theodore B. Moore, MD[33]; Stanley J. Naides, MD[38]; Luigi D. Notarangelo, MD[12,13]; Jordan S. Orange, MD[28,29]; Sung-Yun Pai, MD[12,13]; Matthew Porteus, MD, PhD[36,37]; Ray Rodriguez, MD, JD, MPH, MBA[24]; Neil Romberg, MD[39]; John Routes, MD[40]; Mary Ruehle, MS[41]; Arye Rubenstein, MD[42]; Carlos A. Saavedra-Matiz, MD[16]; Ginger Scott, RN[30]; Patricia M. Scott, MT[43]; Elizabeth Secord, MD[41]; Christine Seroogy, MD[44]; William T. Shearer, MD, PhD[28,29]; Subhadra Siegel, MD[45]; Stacy K. Silvers, MD[46]; E. Richard Stiehm, MD[33]; Robert W. Sugerman, MD[46]; John L. Sullivan, MD[31] ; Susan Tanksley, PhD[30]; Millard L. Tierce IV, DO[41]; James Verbsky, MD, PhD[40]; Beth Vogel, MS[16]; Rosalyn Walker, MD[24]; Kelly Walkovich, MD[21]; Jolan E. Walter, MD, PhD[47,48]; Richard L. Wasserman, MD, PhD[46]; Michael S. Watson, MS, PhD[5]; Geoffrey A. Weinberg, MD[27]; Leonard B. Weiner, MD[49]; Heather Wood, MS[6]; Anne B. Yates, MD[24]; Jennifer M. Puck, MD[1,2]

[+] Author Affiliations

JAMA. 2014;312(7):729-738. doi:10.1001/jama.2014.9132.

Newborn screening: US update

- Dades Califòrnia:
  - TPH-IDCG típica 56 +/-19 dies: 11/14 no acondicionament; 13/14 empelt.
  - TPH-IDCG atípica/OS 140 +/-46: 4/5 empelt.
  - TPH-CHH 217 dies: 1/1 empelt.
  - OS: 87% als 45 m.

Newborn screening: cost-efectivitat

Pdt resultats estudi francès: in press.

Immunologic Research
October 2014, Volume 60, Issue 1, pp 145-152

Date: 06 Mar 2014

An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia

Vicki Modell, Megan Knaus, Fred Modell

Molecular genetics and metabolism
Author Manuscript
NIH Public Access

A Markov Model to Analyze Cost-Effectiveness of Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

Kee Chan, PhD, Joie Davis APRN, BC, APNG, [...], and Michael Apkon, MD, PhD, MBA

Newborn screening: UK

- Dades 1979-2012: 352 pts/32 anys.
- 82 als darrers 5 a (2008-2012).
- Obtingudes de GOSH i Newcastle.
- Tots nascuts a UK.
- 1/48.000. Si es considera que es poden perdre 2-3 pts/any → 1/40.000. Necessitat cribratge prospectiu per dades exactes.

Newborn screening: UK

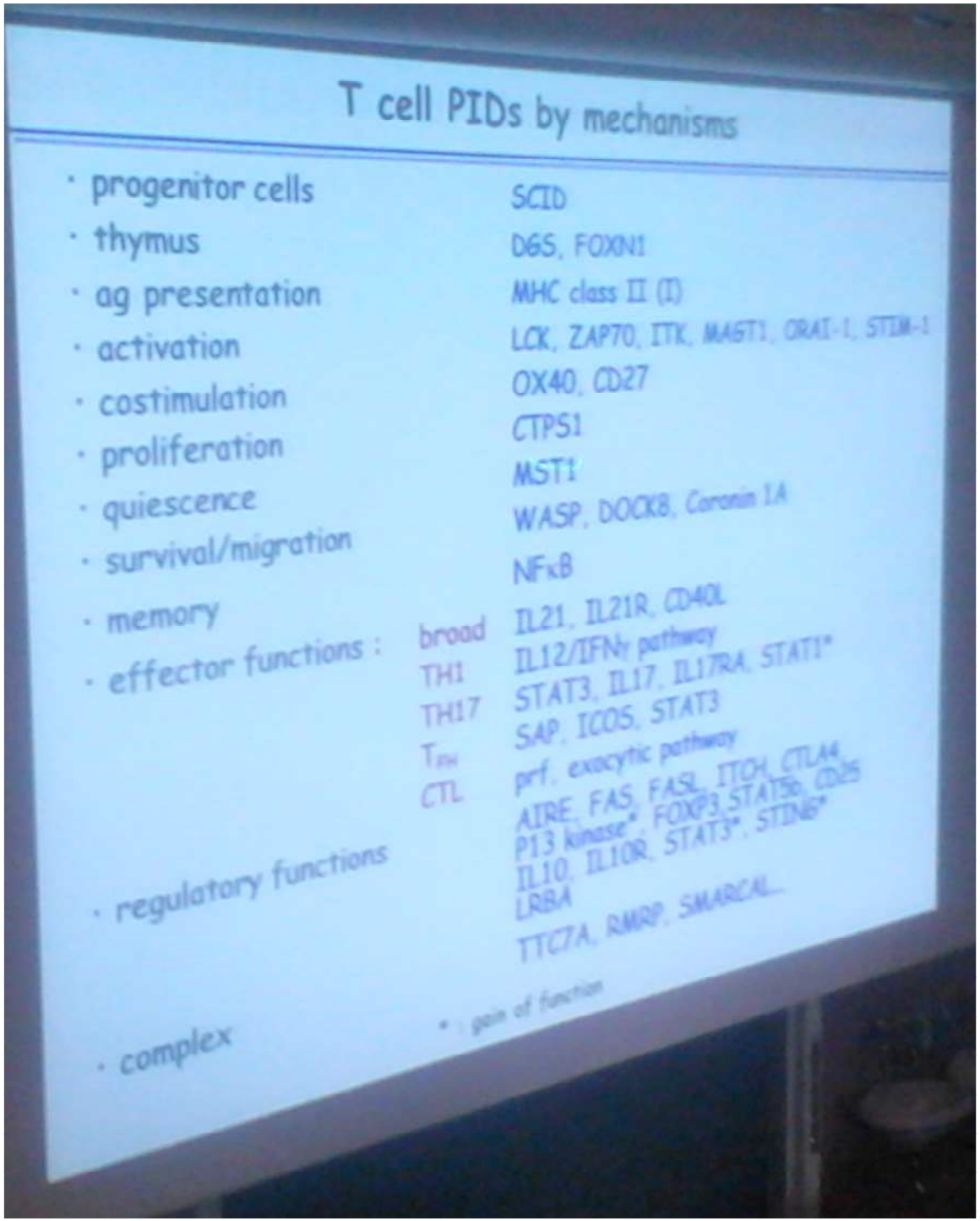
- 62% masculí.
- 13 IDCG diferents: 22% IL2RG, 22% RAG, 18% ADA, 16% desconegut (11 típiques/2 atípiques), 5% Artemis, 5% IL7RA, 2%PNP,...
- Ètnia: 57% asiàtics (pral ADA i RAG), 37% caucàsics (pral IL2RG), 6% altres.
- OS: 88% si dx abans 14 dies de vida (30%), 77% si dp 14 dies de vida (70%).

Newborn screening: Mínim acondicionament

- Indicat en NN diagnosticats per NBS.
- Cal mínima toxicitat atesa l'edat.
- AcMo front c-kit quimèric.
- En fase d'investigació: pdt estudi en model animal.

Emerging PIDs: A. Fischer

- 112 defectes genètics de LT coneguts.
- Incidència: 1/20.000.
- Les IDP de pitjor pronòstic.
- Classifica les IDP en 12 grups segons el mecanisme alterat: cèls progenitores, timus, presentació antigen, activació, coestimulació, proliferació, quiescència, supervivència/migració, memòria, funcions efectores, funcions reguladores, complexes.


T cell PIDs by mechanisms
· progenitor cells
SCID
· thymus
DGS, FOXN1
· ag presentation
MHC class II (I)
· activation
LCK, ZAP70, ITK, MAGT1, ORAI-1, STIM-1
· costimulation
OX40, CD27
· proliferation
CTPS1
· quiescence
MST1
· survival/migration
WASP, DOCK8, Coronin 1A
· memory
NFκB
· effector functions :
broad
IL21, IL21R, CD40L
TH1
IL12/IFNγ pathway
TH17
STAT3, IL17, IL17RA, STAT1*
Tfh
SAP, ICOS, STAT3
CTL
prf, exocytic pathway
AIRE, FAS, FASL, ITCH, CTLA4
· regulatory functions
P13 kinase*, FOXP3,STAT5b, CD25
IL10, IL10R, STAT3*, STING*
LRBA
· complex
TTC7A, RMRP, SMARCAL
* : gain of function

Emerging PIDs: defecte proliferació

- CTP sintetasa (CTPS) deficiència:
  - Infeccions virals (VEB, VVZ, CMV)/bacterianes precoces.
  - No alteració del neurodesenvolupament.
  - AR.
  - Limfopènia variable. Igs normals però resposta Acs alterada: CID.
  - TPH curatiu.

Emerging PIDs: defecte regulació

- Defectes reguladors de LT
- AIRE
- FAS, FAS-L
- ITCH, CTLA4 (anèmia AI, nefritis, retard creixement)
- Effector gain of function (PI3 kinasa)

Emerging PIDs: defecte regulació

- CTLA4: citopènies autoimmunes, nefritis glomerulointersticial, nòduls pulmonars, retard creixement, infiltrats limfocitaris (T-B)
- AD i AR, penetrància, haploinsuficiència, ALPS-like
- Possible tt amb CTLA4-Ig per evitar interacció

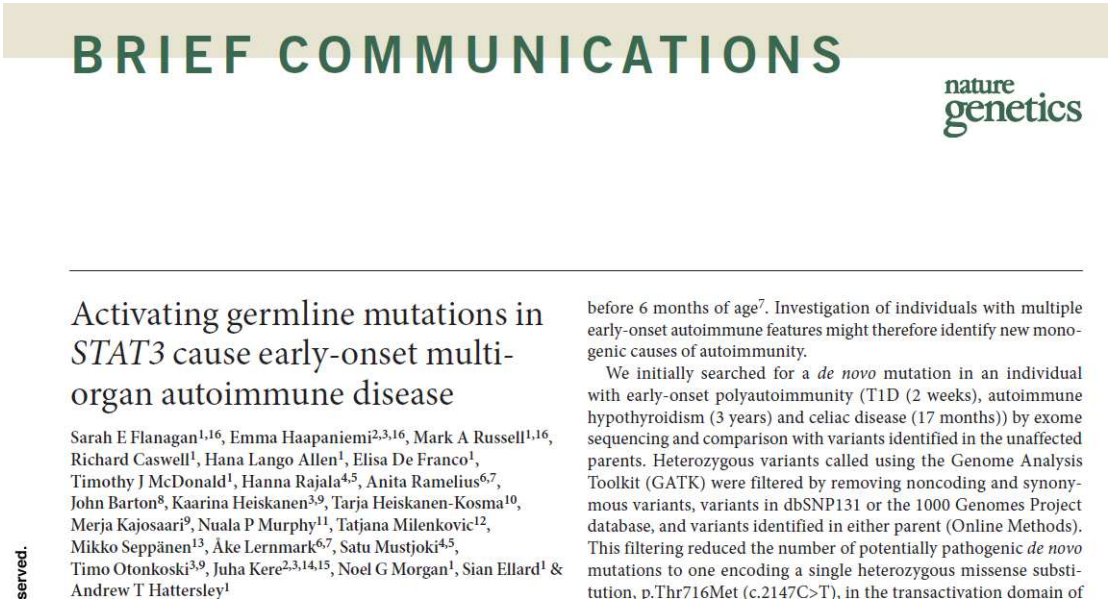
Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4.

Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, Schickel JN, Tran DQ, Stoddard J, Zhang Y, Frucht DM, Dumitriu B, Scheinberg P, Folio LR, Frein CA, Price S, Koh C, Heller T, Seroogy CM, Huttenlocher A, Rao VK, Su HC, Kleiner D, Notarangelo LD, Rampertaap Y, Olivier KN, McElwee J, Hughes J, Pittaluga S, Oliveira JB, Meffre E, Fleisher TA, Holland SM, Lenardo MJ, Tangye SG, Uzel G.

Science. **2014** Sep 26;345(6204):1623-7. doi: 10.1126/**science**.1255904. Epub **2014** Sep 11.

Emerging PIDs: guany funció efectora

- STAT3: diabetis + colitis/celiaquia + tiroïditis + artritis + patologia pulmonar + talla baixa +/- citopènies autoimmines



BRIEF COMMUNICATIONS

nature genetics

Activating germline mutations in *STAT3* cause early-onset multi-organ autoimmune disease

Sarah E Flanagan[1,16], Emma Haapaniemi[2,3,16], Mark A Russell[1,16], Richard Caswell[1], Hana Lango Allen[1], Elisa De Franco[1], Timothy J McDonald[1], Hanna Rajala[4,5], Anita Ramelius[6,7], John Barton[8], Kaarina Heiskanen[3,9], Tarja Heiskanen-Kosma[10], Merja Kajosaari[9], Nuala P Murphy[11], Tatjana Milenkovic[12], Mikko Seppänen[13], Åke Lernmark[6,7], Satu Mustjoki[4,5], Timo Otonkoski[3,9], Juha Kere[2,3,14,15], Noel G Morgan[1], Sian Ellard[1] & Andrew T Hattersley[1]

served.

before 6 months of age[7]. Investigation of individuals with multiple early-onset autoimmune features might therefore identify new monogenic causes of autoimmunity.

We initially searched for a *de novo* mutation in an individual with early-onset polyautoimmunity (T1D (2 weeks), autoimmune hypothyroidism (3 years) and celiac disease (17 months)) by exome sequencing and comparison with variants identified in the unaffected parents. Heterozygous variants called using the Genome Analysis Toolkit (GATK) were filtered by removing noncoding and synonymous variants, variants in dbSNP131 or the 1000 Genomes Project database, and variants identified in either parent (Online Methods). This filtering reduced the number of potentially pathogenic *de novo* mutations to one encoding a single heterozygous missense substitution, p.Thr716Met (c.2147C>T), in the transactivation domain of

Emerging PIDs: innata, T (B)?

- STING: transductor de senyal intracel·lular front infeccions virals: hiperproducció IFN-gamma.
- Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome (SAVI): autoinflamació + autoimmunitat.

International session: recuperació LB a IDCG post-TPH (PIDTC study)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009

Sung-Yun Pai, M.D., Brent R. Logan, Ph.D., Linda M. Griffith, M.D., Ph.D., Rebecca H. Buckley, M.D., Roberta E. Parrott, B.S., Christopher C. Dvorak, M.D., Neena Kapoor, M.D., Imelda C. Hanson, M.D., Alexandra H. Filipovich, M.D., Soma Jyonouchi, M.D., Kathleen E. Sullivan, M.D., Ph.D., Trudy N. Small, M.D., Lauri Burroughs, M.D., Suzanne Skoda-Smith, M.D., Ann E. Haight, M.D., Audrey Grizzle, M.P.H., Michael A. Pulsipher, M.D., Ka Wah Chan, M.D., Ramsay L. Fuleihan, M.D., Elie Haddad, M.D., Ph.D., Brett Loechelt, M.D., Victor M. Aquino, M.D., Alfred Gillio, M.D., Jeffrey Davis, M.D., Alan Knutsen, M.D., Angela R. Smith, M.D., Theodore B. Moore, M.D., Marlis L. Schroeder, M.D., Frederick D. Goldman, M.D., James A. Connelly, M.D., Matthew H. Porteus, M.D., Ph.D., Qun Xiang, M.S., William T. Shearer, M.D., Ph.D., Thomas A. Fleisher, M.D., Donald B. Kohn, M.D., Jennifer M. Puck, M.D., Luigi D. Notarangelo, M.D., Morton J. Cowan, M.D., and Richard J. O'Reilly, M.D.

International session: recuperació LB a IDCG post-TPH (PIDTC study)

- 240 pts (2000-2009, 25 centres).
- IDCG clàssiques (173 masculí), 35%IL2RG, 7% RAG.
- 50/240 virus respiratoris, 26/240 DNA-virus (sovint actius), 61/240 PJP.
- Si < 3.5 m: no infeccions i/o història familiar.
- 58% MO, 24 PBSC, 17% UCB.
- 50% no cond, 15% RIC, 19% MAC.

International session: recuperació LB a IDCG post-TPH (PIDTC study)

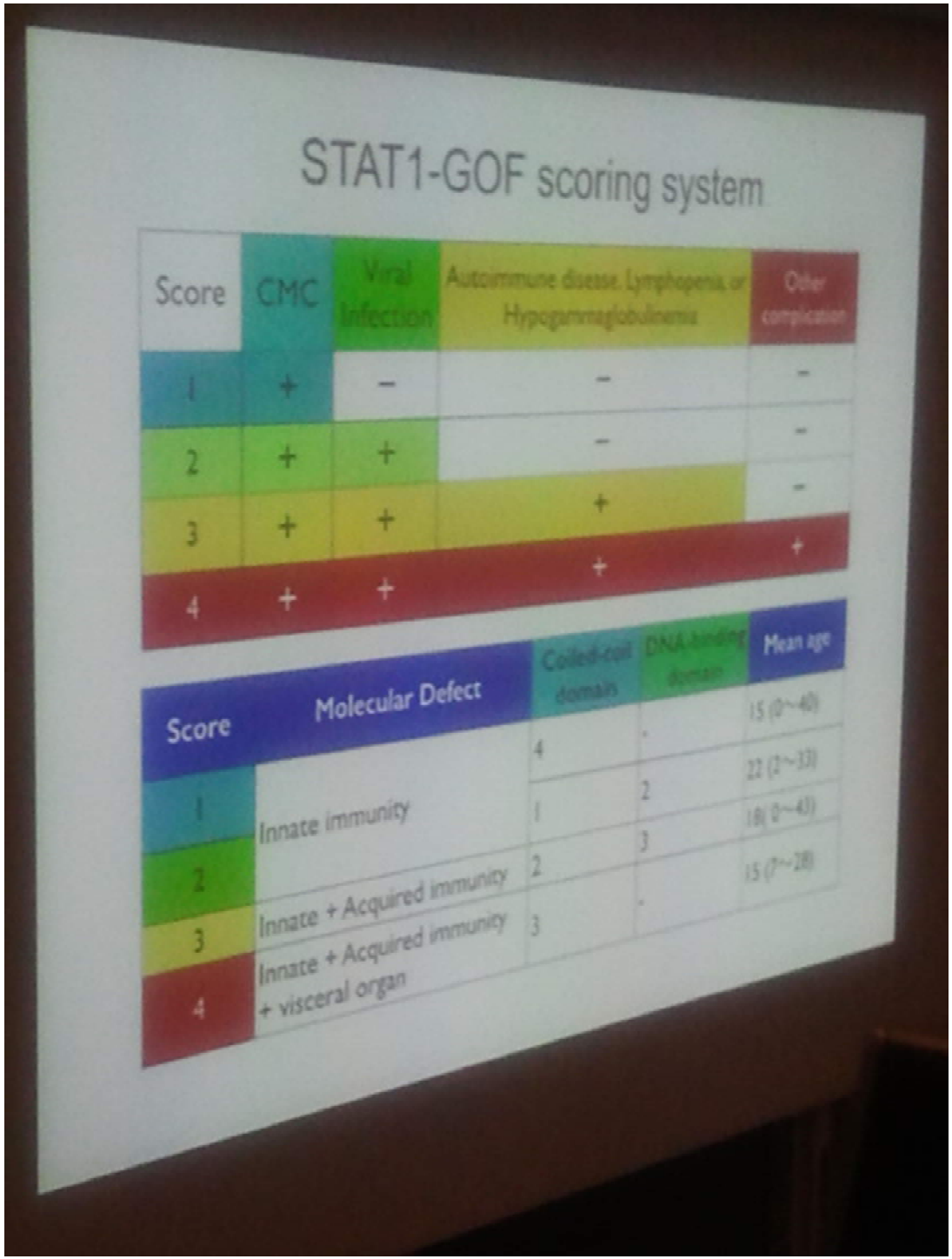
- 28% requereixen un 2n TPH.
- 20 aGVHD II-IV (8% III-IV), 15 cGVHD als 2 a.
- Infecció activa i TPH > 3.5 m edat: mal px.
- En < 3.5 m bons resultats independent de tipus de donant i acondicionament.
- Tb bons resultats en > 3.5 m si no infeccions.
- Complicacions depenen de condicionament: RIC (infeccions), MAC (pulmonars i toxicitat).

International session: recuperació LB a IDCG post-TPH (PIDTC study)

- Reconstitució immune depèn del tipus d'acondicionament (MAC) i donant (MSD).
- Tb respecte a reconstitució LB.
- Estudi marcadors implicats en reconstitució LB poc concloent. A més miren quan off-IVIG i és depenent de cada centre. Volen valorar-ho en funció de la resposta vacunal.

International session: STAT1-GOF

- 1a causa de CMC a Japó.
- Manifestacions variables: infeccions oportunistes, CID, manifestacions autoimmunes → suggereixen necessitat TPH.
- No relació genotip-fenotip.


STAT1-GOF scoring system
Score
CMC
Viral infection
Autoimmune disease, Lymphopenia, or Hypogammaglobulinemia
Other complication
1 + − − −
2 + + − −
3 + + + −
4 + + + +
Score
Molecular Defect
Coiled-coil domain
DNA-binding domain
Mean age
1 Innate immunity 4 - 15 (0~40)
2 Innate immunity 1 2 22 (2~33)
3 Innate + Acquired immunity 2 3 18(0~43)
4 Innate + Acquired immunity + visceral organ 3 - 15 (7~28)

International session: TPH IDP a Llatinoamèrica

- Només 9 països han fet TPH per IDP
- Importants limitacions socioeconòmiques.
- Només 4 registres nacionals de donants: si no MSD, temps molt perllongat des de dx a TPH.
- Vacunació BCG universal.
- Diversos antivirals i IV Bu no disponible.

International session: TPH IDP a Llatinoamèrica

- Registre LASID: 345 pts trasplantats en 38 a:
  - 100 IDCG.
  - 89 WAS
  - 21 HLH
  - 21 CH
  - 23 CGD
  - ...

International session: TPH IDP a Llatinoamèrica

- Aporta dades de 214 pts trasplantats:
  - 166 Brasil
  - 26 Xile
  - 12 Colombia
  - 4 Uruguai
  - 2 Venezuela, Perú,...
- Clar predomini nens (70-80%).
- Augment dels TPH-IDP a partir 2006.

International session: TPH IDP a Llatinoamèrica

- Sobre els TPH de Brasil.
  - OS: 68% als 3a, 80% per WAS, 57% pe IDCG, 69% per la resta
  - Molt pitjors resultats amb MUD per retard en trobar donant.
  - Proposen haplo com una molt bona alternativa en aqts països.

J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(3):184-91.

Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications.

Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, Dantas EO, Dantas VM, de Moraes-Pinto MI, Fernandes JF, Goes HC, Goudouris E, Grumach AS, Guirau LM, Kuntze G, Mallozzi MC, Monteiro FP, Moraes LS, Nudelman V, Pinto JA, Rizzo MC, Porto-Neto AC, Roxo-Junior P, Ruiz M, Rullo VE, Seber A, Takano OA, Tavares FS, Toledo E, Vilela MM, Costa-Carvalho BT.

Abstract

BACKGROUND: Severe combined immunodeficiency (SCID) is one of the most severe forms of primary immunodeficiency. The objectives of this study were to analyze the diagnosis, treatment, and prognosis of SCID in Brazil and to document the impact of BCG vaccine.

METHODS: We actively searched for cases by contacting all Brazilian referral centers.

RESULTS: We contacted 23 centers and 70 patients from 65 families. Patients were born between 1996 and 2011, and 49 (70%) were male. More than half (39) of the diagnoses were made after 2006. Mean age at diagnosis declined from 9.7 to 6.1 months (P = .058) before and after 2000, respectively, and mean delay in diagnosis decreased from 7.9 to 4.2 months (P = .009). Most patients (60/70) were vaccinated with BCG before the diagnosis, 39 of 60 (65%) had complications related to BCG vaccine, and the complication was disseminated in 29 of 39 (74.3%). Less than half of the patients (30, 42.9%) underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Half of the patients died (35, 50%), and 23 of these patients had not undergone HSCT. Disseminated BCG was the cause of death, either alone or in association with other causes, in 9 of 31 cases (29%, no data for 4 cases).

CONCLUSIONS: In Brazil, diagnosis of SCID has improved over the last decade, both in terms of the number of cases and age at diagnosis, although a much higher number of cases had been expected. Mortality is higher than in developed countries. Complications of BCG vaccine are an important warning sign for the presence of SCID and account for significant morbidity during disease progression.

FC BAYERN MÜNCHEN
Sunday 18 th
IEWP
Munich

HSCT outcomes in SCID: haplo a ILR2G

- Dades Ulm: del total d'IDCG: 28% són ILR2G
- 1982-2005= 45 pts: 33 TPH haplo T-depleted.
- Edat al dx: 3.5 m; edat al TPH: 5.8 m
- 13/33 història familiar, > 2/3 infeccions resp o GI, maternal graft 16/33 (6 clínic).
- Font: 19 Mo, 14 PBSC.
- Cond: 19 (Bu 4, Bu Cy 12, Bu Flu 1, Cy Tt 29), no cond 14.

HSCT outcomes in SCID: haplo a ILR2G

- Seguimentt10.3 a.
- OS 82% (84% sense cond; 79% amb cond).
- 6 morts (3 infeccions, 1 LPD associat a VEB, 2 insuf resp).
- Reconstitució T no abans dels 3-4 m. Millor T i B si condicionament.
- EFS 79% si no condicionament: 2 necessiten 2n TPH.
- Ho consideren opció si no MSD o MUD. Ràpid de realitzar, útil per pacients molt afectats pq es pot fer sense condicionament. No complicació de GVHD.

HSCT outcomes in SCID: hapló vs GT a ILR2G

- Dades París.
- 1999—2013: 13 haplo T-depleted. Acondicionament només amb ATG.
- 1999-2002 (gammavirus) + 2010-2012 (SIN-gammavirus)= 9 + 5=14 GT.
- Edat mitjana al TPH/GT similar (6-7 m). Més infeccions actives a grup GT. Major infusió CD34+ a grup GT.
- EA: GT 4/14 LAL-T, Haplo 33% GF, 23% GVHD, 25% AID.
- 2 èxitus a cada grup.

HSCT outcomes in SCID: haplo a ILR2G

- Recuperació T més ràpida a GT (fins i tot respecte haplo sense GVHD).
- Millor output tímic i recuperació CD45RA+ i Treg a GT que es manté als 5 a. No diferències CD4, CD8 als 5a.
- Millor PHA i resposta proliferativa a tètanus a GT.
- Dubtosa millor recuperació LB: tots haplo ON-IVIG: valorar necessitat augmentar intensitat condicionament.
- NO diferències en NK.
- No dades sobre OS, QoL, cost-efectivitat.
- Prefereixen haplo a MUD 10/10 a IL2RG sobretot si poden acondicionar.
- Tothom coincideix que és un grup control (haplo) poc valorable per mals resultats i cal ser curós al valorar el paper de GT.

Paper flora intestinal i immunitat mucosa a IDP

- Reducció inlamació intestinal amb manipulació de la flora (e.g a intestinal-aGVHD).
- Paper dels SNPs a immunoregulació intestinal.
- Presenten dates de 3 pts am IDCG i clara disminució de la biodiversitat respecte controls.
- Proposen estudi per: IPEX-IPEX-like, IDCG, APECED, NEMO.
- anna.villa@hsr.it

Propostes condicionament IDCG diagnosticades per NBS a Europa

	MSD/MRD	MUD/mMUD/UCB	Haplo (T-depl)	Teràpia gènica
IL2-R, JAK3	√ -	X (1)	√ - (2)	√
IL7RA, CD3	√ -	X	√ - (2)	-
ADA	√ -	X (1)	X	√
RAG1-2	√ -	√ +	√ +	? Futur
Artemis	√ +	√ +	√ +	? Futur

Llegenda: √ indicat, X no indicat, - sense acondicionament; + amb acondicionament, +/- valorable

1. Si no GT disponible: √ amb condicionament.
2. En comptes de no condicionament, valorar seroteràpia

Propostes condicionament IDCG diagnosticades per NBS a Europa

- L' acondicionament no afecta especialment a supervivència però sí recuperació immunològica.
- El grup americà proposa un tt en dues fases: primer un TPH sense acondicionar per millorar funció T i permetre supervivència i posteriorment si no recuperació LB, valorar nou TPH amb condicionament. A més, possiblement disposarem de condicionaments menys tòxics.

Propostes condicionament IDCG diagnosticades per NBS a Europa

- En ADA-def: PEG-ADA mentre no TPH (o fins empelt) no afecta negativament l'empelt.
- Proposen diferent acondicionament en RAG i Artemis: condicionament en RAG però no en Artemis per risc augmentat toxicitat.
- Proposen evitar UCBT.

HSCT outcomes in SCID: TPH a CD40L def

- Survey europeu 1993-2002: 38 pts, 13 centres.
  - OS: 68%; empelt 89%; curació 58% (72% si no afectació hepàtica); 32% èxitus (sobretot infeccions i la meitat *Cryptospordium* spp); lesió pulmonar com a factor de mal pronòstic.

Necessitat actualitzar dades: 1993-2014: 23 centres de 15 països (93/110 pacients esperats).

HSCT outcomes in SCID: TPH a CD40L def

- 93 pts:, seguiment 4.3 a. Edat mitjana 4.2 a.
- OS: 77.4%:
  - < 1999: 59%; > 2000 83%.
  - Edat al TPH < 10a: 89%; > 10a: 41%.
  - Edat mitjana TPH supervivents 3.5 a; edat mitjana no supervivents 11.6 a.
  - Diferència entre supervivents i no supervivents:
    - Dany hepàtica (colangitis esclerosant), diarrea crònica (*Cryptosporidium* spp), dany pulmonar.

HSCT outcomes in SCID: TPH a CD40L def

- Dany orgànic previ: 90% a no supervivents; 30% supervivents ($p < 0.001$).
- Si dany orgànic OS 51%, si no: 96% ($p< 0.001$).
- 106 TPH: 93 1er, 8 2n, 1 3er, 4 boost.
- MUD 76, MSD 27, MMFD 3.
- MAC 55, RIC 42 → no diferències en OS.
- BM 73, PBSC 31, CBT 2.
- Complicacions post-TPH: >> GVHD en no supervivents.

HSCT outcomes in SCID: TPH a CD40L def

- 67% morts es produeixen als 4 primers mesos post-TPH: infecció i infecció + GVHD com a principals causes.
- Empelt: > 50% (73%), < 50% (22%), absent (4.5%). 12 rebuig: 5 reTPH.
- Dels supervivents > 1 a:
  - 78% OFF-IVIG.
  - 70% OFF Ab profilàctics.
- Contacte: ferrua.francesca@hsr.it

HSCT outcomes in SCID: agamma-hipogammaglobulinèmia post-RTX

- Criteris inclusió proposats:
  - Tt amb RTX fa $\geq$ 2 a.
  - Necessitat IVIG/SCIG.
  - 1 any sense tt IS.
- 5 centres han aportat dades: 7 Praga, 3 Ginebra, 1 San Francisco, 3 Leyden, 3 Gant, ? Newcastle.
- Tipus TPH: MUD (13), Haplo (2).
- Motiu RTX: AIHA (8), EBV (7).
- Quimerisme. > 95% (11), +/- 80% (2).

Danke!!