

How to transplant a patient with PID

Leuven, Belgium

24th April 2015

&

Seville, Spain

16th October 2015

Who to transplant (A. Gennery)

- CGD: dades Tayfun et al Lancet 2014.
- CD40L def: importància de TPH precoç (de la Morena, ESID 2014).
- XLP-1: Booth C et al Blood 2011 (millor Px si no HLH).
- XIAP: RIC >> MAC.
- DOCK8 def: Aydin et al JCI 2015, millor resposta si no complicacions prèvies.. Albert M et al (unpublished): 75% OS.
- NBS: Wolska i Slack (J. Clin Immunol 2015): RIC >MAC. Si neoplàsia quan TPH molt pitjor Px.
- STAT3 def: indicació dubtosa. Presenten 5/5 alive a NCU.
- NEMO: indicació dubtosa segons estat clínic.

Who to transplant (A. Gennery)

- Importància de disposar de dx genètic per valorar si TPH → però si alta sospita clínica no postposar TPH per no disposar de confirmació genètica.
- Millor px com més precoç.
- Valorar protocols però adaptats a estat clínic del pacient.
- Consultar casos complicats a IEWP.

Who to transplant (A. Gennery)

- Aporta dades CD40L def (de la Morena) on demostra molt millor pronòstic (OS 80% vs 37%) en menors 10 anys i si no hi ha dany orgànic.
- DNA-repair defects (Nijmegen + Cernunnos): OS 70% amb RIC > MAC (80 vs 20% OS). Slack et al (unpublished).
- Mostra dades First fifty de P-CID
- No es mostren favorables a TPH a IDCV.

Selecting the best donor (M. Slatter)

- HLA-I → CD8 → virus.
- HLA-II → CD4.
- Mirar sempre els 10 al·lels/antígens (DP útil?).
- Nomenclatura: HLAB*4402 → B locus específic, 44 antigen, 02 al·lel.
- No és més important la concordança al·lèlica que antigènica.
- Mismatch més importants: A, B i DR.
- Mismatch C tolerable.
- Donants nacionals millors resultats que estrangers.
- MSD > MFD o 1AgMMFD > MUD >> Haplo.
- Les possibilitats de germà idèntic és del 25%.

Selecting the best donor (M. Slatter)

- SCETIDE 2010 per SCID: MSD i MUD >> MMUD i Haplo
- Cerca donant:
 - A/B/DR: confirmació
 - Sexe/edat: preferible home jove
 - Ètnia: important. Millors resultats si igual
 - Status CMV: correlació amb resultat
 - Grup sanguini: poc relevant
- Fonts: BM /CB/ PB (> risc GvHD).
- En CB: atenció si només tipen al·lels! No possibilitat DLI. Empelt més lent. No aporta LT específics per virus (això se soluciona si no es fa servir seroteràpia).

Selecting the best donor (M. Slatter)

- Haplo: opció valorable si el centre disposa de la possibilitat de fer DLI i CTLs.
 - Major risc de GvHD
 - Major risc de rebuig
 - Retard de l'empelt
- Millora important si depleció CD3 alfa/beta + CD19 (Bertina Blood 2014). Alternativa ciclofosfamida.
- Paper d'haplo com a TPH urgent i fins a TPH definitiu.
- Objectiu: **fer el TPH en ≤ 6 setmanes des del dx clínic. Si no és factible trobar DNE en aquest període, valorar haplo.**
- Poc paper de KIR a TPH IDP.

Selecting the best donor (M. Slatter)

	Family donor	URD	URD CB
1st option	MFD (BM/PBC/CB)	-	-
2nd option	-	10/10, 9/10 (DQ)	10/10, 9/10 (DQ)
3rd option	-		8-9/10 ($> 5 \times 10^7$)
4th option	Haplo (CD3alfa-beta + CD19 depleted)	-	-

Pre-TPH (I. Meyts)

- Poca documentació (EBMT guidelines 2009).
- Promoure vacunació futur donant.
- Atenció al·lèrgies del pacient.
- Vacunació VVZ a familiars si seronegatius.
- Vacunar familiars i receptor (aqt 1 setmana pre-TPH) front grip (si estacional).
- No contacte animals.
- Dieta baixa en bactèries.
- Mesures aïllament poc definides.

Pre-TPH (I. Meyts)

- Serologies i/o PCR virals.
 - Fer ADV i BK a orina i copro a virus i Ps.
 - Si ADV + a ANF pre-TPH: valorar fer tt ab cidofovir per risc de virèmia post-TPH (de Pagter CD 2009).
 - PCR virals + a femta preTPH s'associa a > risc GvHD encara que no clínica GI (Van Mortfrans BBMT 2015)
- Estudi per aparells segons protocols (+ dentista!)
- Guardar mostra (EBV, fibroblastes,...) a biobanc.

Pre-TPH (I. Meyts)

- Relació PFR alterades pre-TPH i BOS.
- Utilitat de BAL sense broncoscòpia (com AT quan es col·loca PAC o similar pre-TPH)= Slatter 2007
- Recomanacions malaltia-específiques:
 - CGD: PET-TC? Calprotectina? STOP IFN-gamma 4 setmanes pre-TPH.
 - HLH: atenció HTP i control de LCR + RM cerebral.

Acondicionament (P. Veys)

- Seroteràpia:
 - ATG: CB molt més susceptible que BM.
 - Necessitat de fer AUC de Campath per individualitzar.
 - A SCID que permeten no fer acondicionament (MSD o MUD 10/10) fer sempre seroteràpia per evitar GvHD.
- Acondicionament a non-SCID:
 - Necessitat de dades PK per fer acond. individualitzat.
 - Opcions:
 - FMC
 - RIC Bu/Flu +/- ATG: funciona millor amb BM. No és realment un RIC.
 - Treo/Flu: millor mb PBC. En nens petits necessitat PK Treo. Treo no passa BHE (millor opció en nens petits per no toxicitat SNC?).

Acondicionament (P. Veys)

- Possiblement a moltes IDP un quimerisme de 10-20% és suficient.
- MIC < RIC < MAC
- RIC ha demostrat menys toxicitat gonadal a noies que MAC.
- FMC: millors resultats amb PB (no en MSD ni MMURD). Pitjors resultats a WAS, CGD, CD40L def. Utilitat de DLI.
- Treo-Flu: molt bones dades CGS a NCU (millor recuperació Tcell però més neutropènia que dades RIC Bu-Flu). Bons resultats a HLH.
- RIC Bu-Flu: dades CGD Gunkgor Lancet 2014. Necessitat Pk.

Cures peri-TPH (B. Neven)

- Recuperació:
 - Mieloide: PBC/BM 10-15 dies, CB 20-30 dies.
 - Limfoide: T repleted 10 dies, T depleted 100 dies.
- CMV:
 - Atenció tt subòptim pre-TPH.
 - Necessitat de fer PK ganciclovir?
 - Paper Brencidofovir?
 - Si mare IgG+ i NN IgG -: evitar LM.
 - Sang filtrada i valorar donant CMV NEG.

Cures peri-TPH (B. Neven)

- VHS/VVZ:
 - Elevada tasa de resistència a aciclovir.
 - Mala absorció aciclovir: millor valaciclovir vo o aciclovir IV.
- ADV:
 - Control pre-TPH a ANF i copro. Si +: valorar tt.
 - Paper brencidofovir?
- Fongs:
 - Proposen candines per profilaxi?
 - Amfotericina B 2 cops/setmana?

Cures peri-TPH (B. Neven)



- VOD:
 - Diferència entre criteris Baltimore i Seattle (+ sensibles).
 - FR: menor edat, Omenn sd, HLH, osteopetrosi, patologia hepàtica prèvia, hepatitis viral, busulfan.
 - Bb habitualment no augmenta a pediatria (criteris poc sensibles).
 - Paper defibrotide? No profilaxi universal? Seleccionats vs només tt?
 - En 18 pts Necker amb CGD (2006-2013) refereixen 0-5% VOD segons criteris utilitzats.
 - Atenció risc VOD tardà.

Cures peri-TPH (B. Neven)

- Dany endotelial:
 - Hemorràgia pulmonar.
 - HTP (ecocardio inicial pot ser normal; més freqüent HLH, Omenn i osteopetrosi).
Greu problema causat per dany endotelial: paper defibrotide? Corticoids? Anti-TNF? Anti-IL6?
- Recomanacions malaltia-específiques:
 - IDCG:
 - Si BCG sense BCGosi: HR.
 - Si BCGosi disseminada: HRZ + moxi.
 - Omenn: tt amb Csa, corticoids o antiCD52 de la pell.
 - HLH: valorar RIC en MFD i MUD.
 - CGD:
 - evitar Tx PMNs pre-TPH??? Sí post-aplàsia.
 - Si inflamació: cicle curt corticoids pre-TPH.

Infecció i GvHD (M. Albert)

- Clínicament similars. Bx cutània sovint poc útil.
- Empitjora reconstitució immune + necessitat IS: → major risc infeccions.
- Com prevenir?
 - 10/10 o 9/10
 - Tdepleted a haplo. Balaslov et al BBMT 2015 poc GVHD però elevat risc rebuig/no empelt.
 - Acondicionament poc tòxic: Treo-Flu i RIC Bu-Flu han demostrat bons resultats. Treo medicació estrangera a Espanya. Slatter et al Blood 2011. Gungor et al Lancet 2014.
 - Parith et al BBMT 2014. CB + Tiotepa + HU: massa cGVHD. Cane et al BBMT 2015 millors resultats però selecció CB alta resolució i molt compatibles.
 - CsA i MMF com a profilaxi (millors que FK i MTX).
 - Seroteràpia (Alemtuzumab > ATG).
- Si apareix: tt precoç i més agressiu que a hemopaties malignes.
- Actualització infeccions a CGD a Marcano et al CID 2015.

TPH a adults (E. Morris)

- 30 pts a GOSH (2004-2015)
- Edat mitjana: 23 a (13-50)
- 24 > 16 anys
- Predomini masculí.
- MSD 9, MFD 1, URD 20 (15 MUD i 5 MMUD)
- PBSC 21, BM 9.
- Acondicionament:
 - Non-CGD: FMC
 - CGD MSD Bu-Flu-ATG (no Pk)
 - CGD MUD bu-Flu-Campath (no Pk)

TPH a adults (E. Morris)



- OS:
 - 1 any 90%
 - 3 anys 82%
- Non-CGD:
 - 1 any 87%
 - 3 anys 87%
- GCD:
 - 1 any 90%
 - 3 anys 82%

Teràpia gènica (A. Aiuti)



- Aplicable a:
 - ADA
 - XL-IDCG (Cavazanna Blood April 2015). Compara haplo i GT → igual outcome però reconstitució T més ràpida amb GT.
 - WAS (Cavazana JAMA 2015, 7 pts)
 - CGD?

Seguiment post-TPH (A. Lankester)

- Quimerisme (mononuclears i PMNs).
 - Whole blood vs diferencial. Definir quin quimerisme és necessari i suficient.
 - Quin és el necessari a IDP??? Es pretén estabilitat i correcció clínica
 - Què fer si disminuït: sovint W&S. NO fer DLI per risc GvHD.
 - Recomanen 1 mensual fins 6 mesos i posteriorment segons resultats.
 - Si correcte als 12 m → no monitoritzar més.
 - Tb es pot valorar:
 - Metabolic restoration (ADA/PNP)
 - Oxidació (CGD)
 - Expressió proteïna WT (WAS)

Seguiment post-TPH (A. Lankester)

- Recuperació immunitària.
 - Definir marcadors i moment de realització (T, B, NK)
 - Immunofenotip + RA + emigrants tímics recents + TRECS
 - No utilitat boost CD34.
- Funció tímica.
- Producció Acs, resposta vacunal, proliferació mitògens / antígens.
- Danys orgànics.
- Bredius et al (unpublished): enquesta seguiment post-TPH a IDP. **Pdt revisió!**

EBMT IEWP meeting

Seville, Spain

16th October 2015

TPH a SIFD (R. Wynn)



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

- Quadre clínic:
 - Inici precoç
 - Anèmia sideroblàstica
 - Stop maduratiu de LB amb panhipogammaglobulinèmia.
 - Quadres inflamatoris periòdics amb febre
 - Retard neurocognitiu.
 - Altres: sordesa, miocardiopatia, retinopatia,...
- 9 pacients TPH:
 - 2 Ok
 - 3 seqüeles
 - 4 morts

TPH a SIFD (R. Wynn)

- Quadre clínic:
 - Inici precoç
 - Anèmia sideroblàstica
 - Stop maduratiu de LB amb panhipogammaglobulinèmia.
 - Quadres inflamatoris periòdics amb febre
 - Retard neurocognitiu.
 - Altres: sordesa, miocardiopatia, retinopatia,...
- Mutació a TNRT1 (KO és letal, alteració funció en els afectats)
- 9 pacients TPH (UK, Canada, US, Txèquia, Bèlgica). Efecte sistèmic del TPH → millora neurològica? Quan empitjoren: pròpia malaltia vs acondicionament.
 - 2 Ok
 - 3 seqüeles
 - 4 morts

Seroteràpia: ATG vs Campath (R. Bredius)

- ATG: FC molt variable (Admiraal Clin Pharmacokinetics 2014). Varia amb pes del pacient i recompte limfòcits.
- Relacionen (Admiraal Lance 2015):
 - ↑ ATG → ↓ reconstitució immune → pitjor evolució
 - ↓ ATG → ↑ reconstitució immune → ↑ EICH
- Defensa necessitat determinar AUC ATG:
 - preTPH: 20 AU/dia per CU i 50 AU/dia per MO
 - postTPH: 40 AU/dia.
- Interessa una concentració elevada preTPH i baixa a post-TPH.

Seroteràpia: ATG vs Campath (R. Bredius)



- Campath (CD52 AcMo). Willensen 2014:
 - Recuperació T més lenta que ATG
 - Recuperació NK similar.
- Si persisteix Campath (o ATG) post-TPH:
 - No recuperació T
 - No recuperació NK, sobretot en ATG.
 - NK són CD16-: pitjor resposta a virus (menys citotòxics).

PK Treosulfan (A. Lankester, R. Chiesa)



- Dades GOSH (preliminars):
 - Pacients amb Flu/Treo +/- Campath
 - Dosis 10-14 mg/m² segons edat. Menor dosi en més petits.
 - Administració a -7, -6,-5 dies.
 - N= 50, 78% IDP
 - Sang perifèrica 40%, Mismatch 29%.
 - Èxits: 9/50 (8 infecció i 1 VOD).
 - Mucositis greu en 50%, VOD 3/50, infeccions virals / sèpsies 40/50.
 - 48/50 empelten (gran majoria empelt > 70% mieloid i limfoide).
 - Possible relació AUC-toxicitat
 - Intèrval AUC 1130-2450 mg.h/L.
 - Bona tolerància.

PK Treosulfan (A. Lankester, R. Chiesa)



- Dades Leiden (preliminars):
 - 45 pts (+ 45 Roma pdt avaluar). 11 IDP
 - Majoria MO
 - Campath 60%.
 - MUD > MSD
 - Dosi 10-14 mg/m² segons edat.
 - Intèrval entre 1000 i 3000 mg.h/L
 - Relació de l'AUC només amb supervivència lliure de malaltia (DFS): millor supervivència aquells amb AUC més baixes?

Fertilitat i treosulfan (K. Rao)

- Estudi retrospectiu
- 13 centres dels que participen 5.
- 110 pacients dels que inclouen 60 (39 nois i 21 noies)
- TPH als 9,5 anys de mitjana.
- Seguiment de 4,5 anys de mitjana.
- 29 Hbpaties, 21 IDP, 10 altres.
- Acond: Treo/Cy o Treo/Flu
- Dades Tanner amb molts missings: dades de 81% nenes i 51% nens. L majoria aconseguen pubertat espontània.
- Elevació FSH en 7, elevació LH en 1 i elevació FSH i LH en 3.
- 70% noies menarquia (mitjana 13 a)
- 1 únic embaràs espontani amb nen sà. Cap pacient és pare (però edat màx 21a)
- Sembla bastant segur però és necessari un estudi prospectiu a llarg termini.

TPH a CTLA4 (M. Slatter)

- AD (penetrància incompleta).
- Clínica: enteropatia (diarrea), hipogammaglob (variable) i alguns limfopènia, infiltració granulomatosa/limfoide, autoimmunitat (citopènies, tiroïditis, DM,...). 1 infiltració SNC.
- TPH: 5 pts (4 UK, 1 US)
- RIC, acond. variables, MUD, 4PB/1BM, 3/5 GVHD, 3 A&W/2 morts (GVHD, cetoacidosis DM). Empelt 5/5 (4 100%D).
- Paper d'abatacept/betabatacept sols o + sirolimus vs TPH (moment i pauta)? Reporten 2 casos de Freiburg amb reactivació EBV amb abatacept..

STAT1-GOF (M. Abinum)

- AD CMC.
- Paper de Ruxolitinib a citopènies AI? (JACI 2015).
- Toubiana et al (unpublished): 30 pts
- Clínica: infeccions bact (74), virals (38), IFI (10), MB (6).
Autoimmunitat freqüent.
- Mala resposta in vitro a Candida, baixa producció IL-17, baixa fosforilació STAT1.
- Alta mortalitat.
- TPH: 11 pts. Indicacions: IPEX-like (4), HLH-CID (1), malaltia greu (1)

APDS 1-2 (S. Ehl)

- Infeccions, limfoproliferació, risc limfoma (relacionats i no relacionats amb EBV i associat a elevada mortalitat).
- 8 TPH (5 UK, 3 França): 7 PIK3CD, PIK3R1. Motiu sovint per història familiar per mort per limfoma.
- Edat a TPH 6-19a. 3MSD/5MUD. RIC a majoria. 7 A&W (5 quimerisme 100% clínicament bé, 2 parcial i amb clínica). 1 èxitus.
- Paper del TPH vs teràpia dirigida?

STAT3-GOF (P. Olbrich)

- N=19 + 5 no publicats= 24 (Milner et al Blood 2015).
- Autoimmunitat 85% (endocrinopatia), enteropatia, infeccions (65%), talla baixa (62%), limfoproliferació (67%), èczema (38%), pneumopatia intersticial (38%). Hipogammaglobulinèmia 43% (no greus). Poblacions normals amb augment DNT i descens de LB memory switched
- 4 TPH. Edat al dx: 2,5 a (0-17). M/F=1:1. Edat al TPH 11-17a.
- 3MUD/1MSD. 2A&W, 1 èxitus, 1 millora parcial.
- Paper dels biològics per estabilitzar el pacient abans del TPH (tocilizumab).

LRBA (M. Seidel)



- 2 TPH Àustria (Seidel et al, JACI 2015).
- Dos germans:
 - debut PTI als 2 a. 1 TPH haplo als 11 a. Posteriorment estable però Pqtpènia lleu i vitílig.
 - AIHA als 5a. 1 IVIG + corticoids tòpics per remissió parcial. Clínica gastrointestinal, hepatopatia, TPN-dependent. Millora amb abatacept.
- Laura Gómez-Díaz i B. Grimbacher (submitted paper): 30 pts.
- Globalment el pacient que requereix biològics mantinguts o fracassen: TPH. 6 mesos de prova de biològics?
- Abatacept millor pel pulmó que per GI.

Alveolar proteïnosis (B. Neven)

- Defecte GM-CSF-R.
- 2 TPH previs: 2 èxits post-PTH (Martínez NEM 2008).
- 1 pt Necker, 10/10 MUD, MAC, 100% quimerisme D (tb a BAL), GVHD cutani i GI.
- Millora clínica inicial important però posterior reaparició PAP als 14 m post-TPH! (toxicitat farmacològica vs reaparició malaltia).
- 1 cas Hannover.

TTC7A (K. Rao)

- Atrèsia intestinal múltiple + CID.
- Bigarge et al JACI 2014.
- TPH 6 pts: 3 èxits per infecció, 1 per progressió de la malaltia, 1 causa desconeguda. 1 pacient bé.
- Bona resposta CID però no GI.
- 3 pts GOSH: 1 MUD, 1 MRD, 1 MMUD. 2 quimerisme parcial / 1 quimerisme total. Resposta CID correcta però tots TPN-depenents. 2/3 no necessiten IS, 2/3 noves IQ intestinals. La millora GI és parcial → tx budell prim?
- Utilitat NBS per TPH precoç abans de lesió GI? S'han detectat 2 TTCA4 a US per NBS.
- Atenció risc dany pulmonar a llarg termini?

Teràpia gènica ADA (B. Gaspar)

- Lentivirus (GOSH + UCLA).
- Total 30 pts (14 + 16). PB a GOSH i BM a UCLA. Nens petits (12-18 m).
- VCN aprox 3 (variable). Seguiment 1-39 m.
- Bu 15-25.
- Recuperació PMN i PQTs 3-4 setmanes.
- Bona recuperació T i funció tímica.
- Bona correcció metabòlica (17/18 off-PEG-ADA).
- Demostració a totes les línies de VCN.
- No evidència clonalitat.
- Permet STOP IVIG, profilaxi i PEG-ADA.
- Possibilitat de tt a d'altres centres!
- Punts claus: VCN, CD34+, condicionament.
- SCIDnet (Horizon 20/20).

Teràpia gènica WAS (F. Ferrua)

- 8 pts. Zhu ≥ 3 sense MSD ni MUD 10/10 en < 5a.
- Cond: RTX + Bu RIC + Flu.
- 5 BM, 3 PB.
- VCN elevada.
- Empelt a totes les línies. PB millor que CD34+
- Millora clínica: descens de les infeccions, no AID als 12 m post-TG. Millora èczema (7/8 resolt). Cap necessitat Tf PQTs i descens risc sagnat (no SNC ni GI). Descens hospitalitzacions amb millor QoL.
- Bona recuperació immunològica en poblacions i funció (anti-CD3).
- No clonalitat. No Acs anti WASp o p24. 21 SAEs (no relacionat amb TG).
- Supervivència 100%.

Teràpia gènica WAS (A. Magnani)

- Necker 5 pts. Zhu ≥ 3 . S Hacem Bey JAMA 2015.
- 0'8m-5a. RTX en 2/5 pts.
- Recuperació expressió WASp a PQTs.
- No clonalitat.
- Recuperació funció tímica. Recuperació LB i Igs. Descens CD21+ com a marcadors autoimmunitat.
- Tots clínicament millor. No SAEs.
- Factors clau: VCN, CD34, avantatge selectiva.
- Dades Boston (4 pts), només recuperen PTQs $> 50.000/mm^3$ si VCN elevats.

NBS (B. Gaspar)



SCID-NBS meeting. London, 30h Sept 2016.

- No existeixen cut-off definits. P-E no fa cap proposta concreta per Enlite.
- Es proposa primers TRECS. Si alterats: TRECS + actina per descartar problemes amplificació DNA. Només si TRECS + per segona vegada i actina normal: cas positiu que cal remetre a FC x descartar SCID.
- Acudeixen representants de Noruega, Suècia, Itàlia, França, Bèlgica, UK, Alemanya, Sevilla i Catalunya.

Situació actual:

- Suècia: programa pilot a regió Estocolm (30.000 NN/any amb TRECS/KRECS a projecte recerca 3 anys. Pdt aprovació estatal.
- Noruega: TRECS in House com a part de projecte de recerca on fan diversos estudis genètics als NN. 4 hospitals.
- Alemanya: TRECS/KRECS. Pdt aprovació estatal (no abans de 18 m). Diversos programes regionals en marxa. Es plantegen fer TRECS universal i KRECS en prova pilot.
- Itàlia: no implantat. Projecte pilot amb 30.000 NN amb in House TRECS + ADA per EM a Toscana.
- Sevilla.: prova pilot no aprovada per aplicació pública. TRECS/KRECS com a projecte de recerca.
- França: estudi pilot nacional amb 200.000 NN en marxa.
- Bèlgica: pdt resposta govern. Fan TRECS in House a Hospital Gent però volen fer Enlite de PE.
- UK: han respost a les peticions de les autoritats adequadament per a ¾ dels punts importants. Pdt resolució cost-efectivitat. Resposta a finals d'any; si favorable: probable implantació nacional en breu. 1/48.000 NN.

NBS (B. Gaspar)



- UK: revisen els valors de TRECS de les SCID confirmades: 0!
- US: presenten les dades d'11 programes publicades a JAMA 2014. Incidència: 1/58.000. No FN per SCID en 3M NN. Late-onset ADA sí que dóna FN que es detectarien amb KRECS.
- Algoritme pàgina web PE.
- Califòrnia: 1.737.351 NN: 1,4/10.000 necessiten citometria de flux (CF)
- Incidència SCID/leaky SCID/Omenn: 1/54.000 NN
- Només 10 idiopàtic T-cell lymphopenia (no sembla adequat seguir parlant de Variant SCID)
- Alemanya: dades TRECS/KRECS. En fase de comercialització (www.mabtechdiagnosis.com). 4-4,5€ / test. Útil per late onset ADA. Moltes CID (ORAI, STIM, ZAP70, MAGT1, NEMO: TRECS i KRECS normals. Algunes CID tenen TRECS N a naixement amb descens amb l'edat.

NBS (B. Gaspar)



- FRANÇA (PRELIMINARS): estudi DEPISTREC cost-efectivitat multicèntric amb 200.000 NN de 12 regions (48 hospitals, 2 centres de NBS i 12 pediatres de referència). TRECS enlite. Cut-off a prova 34, 2a 20. Aporten dades 50.000 N:
- No SCID
- Temps resposta: 15 dies.
- Necessitat FC: 0,077%.
- Necessitat retest NBS: 0,117% (problemes amplificació actina)
- 43 retest: 31 normals, 1 pendent, 3 patològics → 2 Fc norml i 1 pdt, 5 èxits per altres motius, 3 pdt.
- 27 visites al pediatre per 2 NBS patològics: 2 èxits per altres motius, 6 amb Fc normals, 2 FC patològics (1 mare azatioprina).
- Revisen els TRECS NN dels pacients dx de SCID a França fora de l'estudi: tots TRECS < 3.

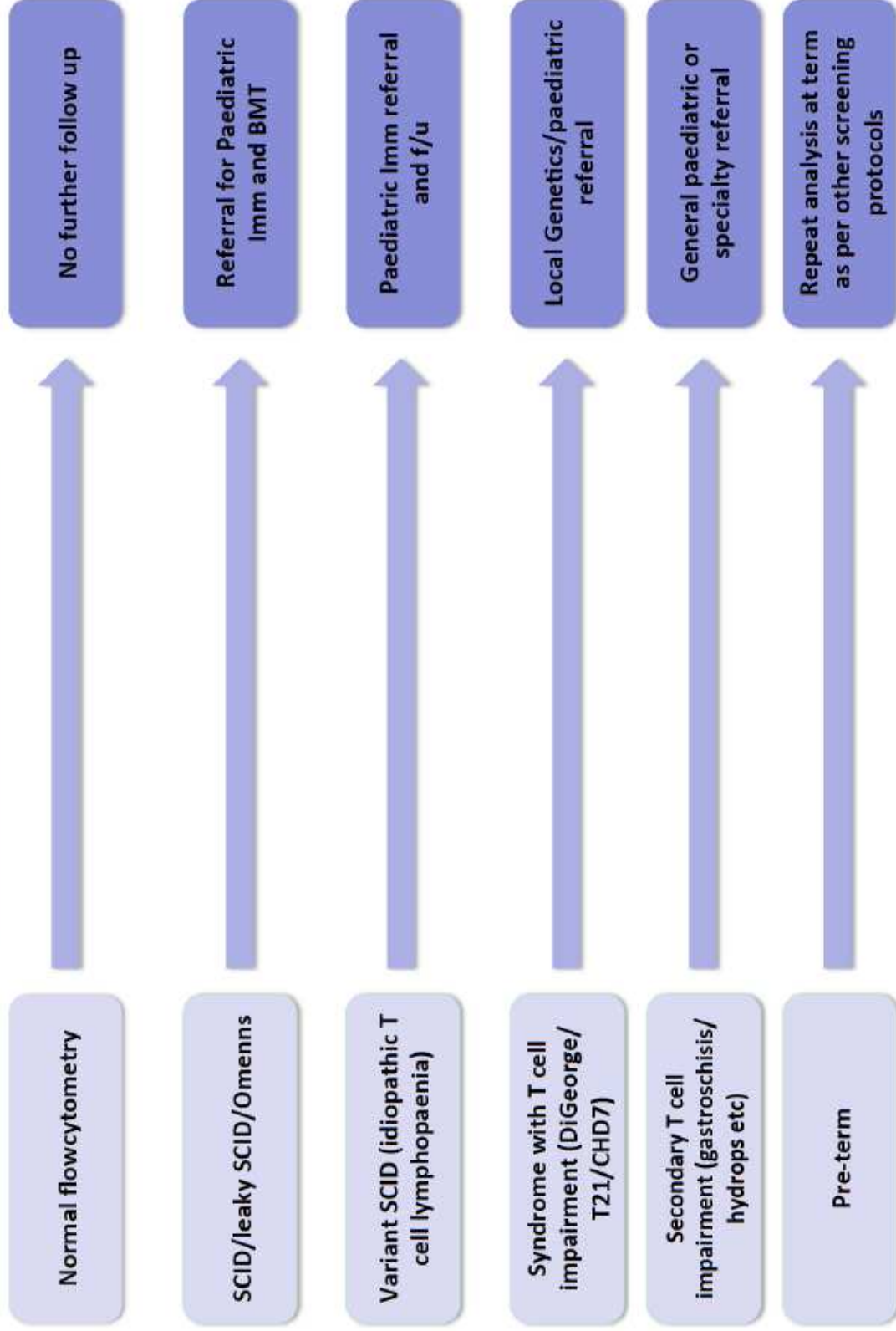
NBS (B. Gaspar)



ANNEX DE SEGUIMENT

- Afegeixen els NNAT crítics com a possible F+ (valorar repetir com un NNPT)
- La repetició en NNPT s'adaptarà al que es faci amb la resta de malalties del NBS local (setmanal, a l'alta, quan NNAT,....).
- RECOLLIDA DADES: ESID vs SCETIDE vs PCID. Es proposa que es farà una proposta des de Friburg per crear un qüestionari P-CID like online per a l'ESID registry.
- TPH a SCID-NBS. Segueixen sense estar clares les indicacions d'acondicionament en aquests nens tan petits. Es plantegen 1er TPH s/A i si falla un 2n TPH a/A més endavant sobretot per T-B-NK+. Risc toxicitat Bu a NN.
- Estudis cost-eficiència: Kee Chan i Mc Chee a US + Clement MC JACI 2015 a França.
- Comentaris US:
 - Atenció limfopènies idiopàtiques (FREQ) → control clínic i evitar vacunes vives.
 - Detecten AT (afegir ATM a panell genètic). SCID variant with nothing to offer.
 - Presentaran dades a CIS Boston (finançat JMF).

Outcomes for TREC +ve individuals



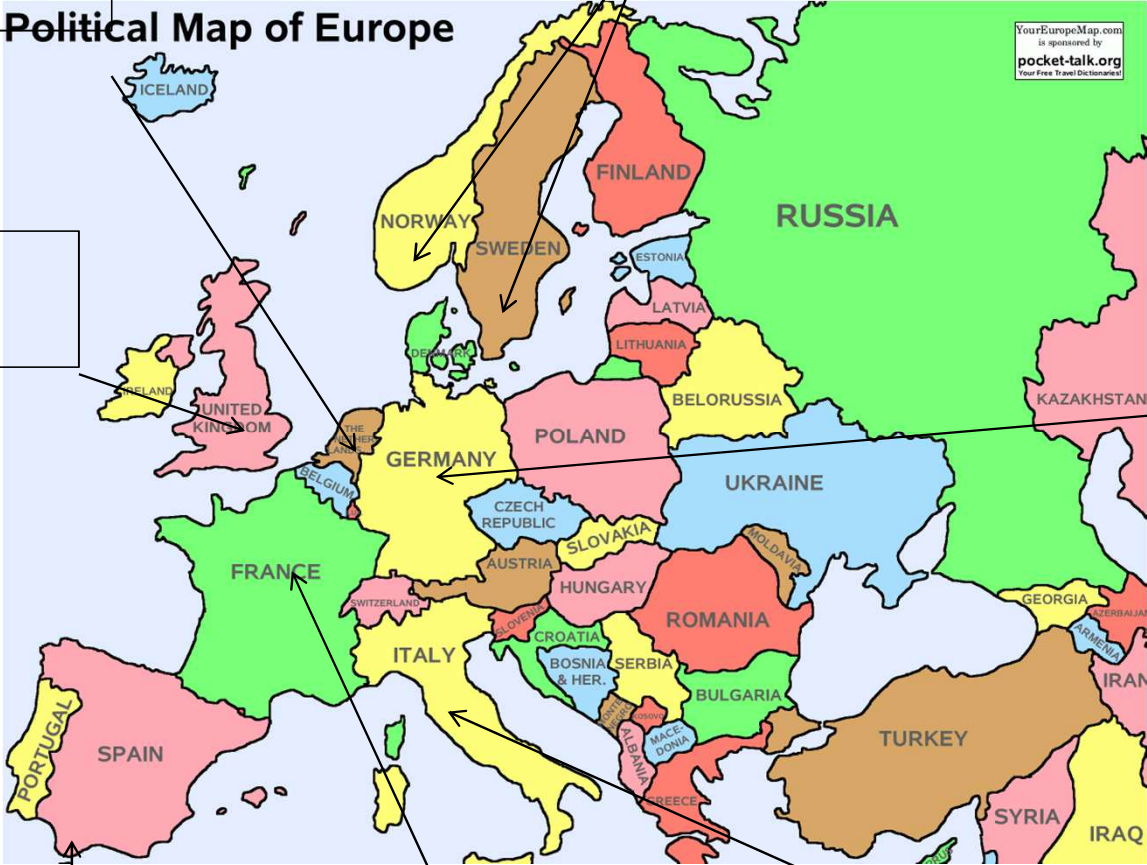
TRECS program
Ongoing discussion

TRECS/KRECS
Prospective screening

Political Map of Europe

TRECS
Ongoing discussion

TRECS/KRECS
Prospective screening



TRECS/KRECS
Pilot program

TRECS
Pilot program
Due to start

Mass spec screening
For ADA

IDCG post-TPH amb mala recuperació immunològica (B. Neven)

- Depèn de?
 - Situació clínica pre-TPH.
 - Donant i acondicionament.
 - RI precoç (EICH, infecció)
 - Empelt mieloide
 - Fenotip de la malaltia?
- Com el definim?
 - Low naive T-cell
 - Low T cell a sp (hauríem de mirar-ho a teixits?)
 - Proliferació T.

IDCG post-TPH amb mala recuperació immunològica (B. Neven)

- Definicions?
 - Normal
 - Lleu (descens Naive T-cells i CD3)
 - P-CID (criteris estudi Friburg)
 - ✓ Reduced T cell counts (CD4 : <700, if <2y ; <500, if 2-4y ; <300 if >4y ; CD8 : <350, if <2y ; <250, if 2-4y ; <150, if >4y)
 - ✓ Reduced thymic function (CD45RA+CD62L+ or CD45RA+CD31+ of CD4+ <30% <2y, <25% 2-6y, <20% >6y)
 - ✓ Impaired T cell proliferation (PHA or CD3/CD28 response <30% of lower limit of normal) - Elevated fraction of gamma/delta T cells (>15% of total CD3+ T cells)
- És freqüent? Revisen les dades de Necker:
 - 96 pts, seguiment 13a mediana.
 - 50% RI normal, 50% alterada (23 moderat i 26 p-CID).

IDCG post-TPH amb mala recuperació immunològica (B. Neven)

- Conseqüències:
 - Immunodisregulació
 - Infeccions importants
 - Complicacions pròpies de la malaltia.
- Relació RI-clínica:
 - Normals no complicacions
 - Moderat: 4/23 complicacions (2 AIHA, 1 miositis i mort, 1 MII).
 - P-CID: 9/26 complicacions precoces, 3/26 tardanes (granulomtosi disseminada). 7 èxits.
- Maneig clínic:
 - Paper del timus
 - Boost SCT s/condicionament > 1a post-TPH poc útil.
 - TG sense funció tímica poc útil.
 - S'han de reTPH? Quant? Com?

SCID trials US (C. Dvorak)



- 6902. Retrospectiu (E. Haddad): 701 SCID típica, 78 atípica.
- Sobretot ILR2-def. 41% unknown. 11% atypical.
- Supervivència global millora 1995-1999 respecte a etapa prèvia però des de 2000 estable (75-80%).
- Millor Px amb JAK3, IL7RA, ILR2. Pitjor Px ADA i unknown.
- Millor Px si no condicionament. Pitjor Px si Bu.

SCID trials US (C. Dvorak)

- 6901. Prospectiu 2010-2015.
- Dades de 100 pts. Actualment 73% dx per NBS.
- NBS: 60 TPH sense haver presentat complicacions, 5 complicacions abans de rebre el resultat de la prova, 4 complicacions abans de TPH → 13% SCID dx per NBS pateixen IO pre-TPH.
- IL2R la més freqüent.
- RAG atípic > RAG típic.
- 23 no TPH: 11 TG, 11 ADA-PEG, 1 Tx tímico.
- Dx per NBS permet TPH precoç (68 vs 238 dies) tant per típiques com atípiques.
- Típiques cond les que no MRD; atípiques cond a totes.
- Temps fins TPH quan MUD: 61-69 dies.

SCID trials US (C. Dvorak)

- 2n TPH en 9% (36% dels s/cond o només seroteràpia però OS 88%).
- 9% aGVHD III/IV i 16% cGVHD.
- Reconstitució immune: RIC/MAC > s/cond o seroteràpia.
- Supervivència global: 89-90% (típica/atípica). Pitjor en CB. No diferències segons cond.
- Mort per infeccions > Insuf. Resp > EA cond.
- Plantegen estudi acondicionament low (45) o very low (30) dosi BU

Long term outcome SCID (A. Laberko)



- Inclouen pacients TPH fa ≥ 20 a amb typical SCID (no OS ni leaky).
- 183 pts (110 vius) ESID + 112 vius US (42 en seguiment).
- 135 H/48D; 115 cond/68 s/cond.
- 29 2n TPH, 2 3er TPH.
- 126 haplo, 42 MRD, 9 MMRD, 6 MUD.
- 73 morts: 68 morts precoces, 5 morts tardanes.
- Supervivència global: 80%.
- IL2R > ADAdef > JAK3. Molts unknown.

TPH a GATA-2 def (C. Steward)



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

- Valorar aquesta opció en pacients amb MDS i AML.
- Atenció risc trombosi venosa en relació a CVC.
- 60% supervivència global post-TPH (FTTA?)
- Potser millor supervivència amb RIC.

CD40L sense TPH (C. Booth)

- Dades japoneses OS als 40a del 40%.
- Guies EBMT-ESID:
 - MSD quan diagnòstic.
 - MUD al diagnòstic o si complicacions.
 - MMUD si complicacions.
 - Haploidètic sense informació.
- Dades actuals GOSH i altres centres UK:
 - Edat mitjana 17 a; seguiment 11 a.
 - Debut en forma de PJP.
 - 2 èxits per causes NRL.
 - 1 colangitis esclerosant.
 - No troben *Cryptosporidium*.
 - La majoria profilaxi amb CTMX i SCIG.
 - Mortalitat 10%. Neutropènia 21%.
 - 7/19 es replanteja maneig i es fa TPH per neutropènia / pneumònies / decisió familiar.
 - Necessitat seguiment proper

Alteracions immunitàries a RAG-def (L. Notarangelo)



- Espectre clínic: SCID → OS → gamma-delta T → leaky-SCID → granuloma-CID.
- Relació genotip-fenotip (Lee JACI 2014).
- Relació entre diversitat repertori B i fenotip clínic (Gran-CID= donants sans).
- Relació entre diversitat repertori T i fenotip clínic (Gran-CID clarament diferenciat de donants sans)
- L'índex de diversitat (Shannon's H index) és el millor predictor clínic.

Alteracions immunitàries a RAG-def (L. Notarangelo)



- Repertori AutoAcs: 31 pts. Walter et al JCI 2015.
- 15 Gran-CID; 5 leaky-SCID; 7 OS; 4 OS.
- Sobretot a Gran-CID: autoanticossos entre els que anti-IFN → defecte AIRE → implicació clínica? → possible infeccions virals.
- Es pregunten si infecció viral és causa o conseqüència dels autoAc IFN o a l'inrevés → sembla que els AutoAc és la causa.

Alteracions immunitàries a RAG-def (L. Notarangelo)



- Cèl·lules NK: és necessari RAG per a la generació de cèl·lules NK?
- Paper NK en el fracàs de l'empelt en TPH de RAG s/cond.
- Demostren un defecte de maduració de NK en RAG i Artemis greus.
- Demostren un augment de degranulació → faciliten rebuig. Proposen NK-depleted TPH.

Desenvolupament tímic (G. Hollander)



- aGVHD com a causa de lesió tímica
- Disminueix l'expressió de certs gens → restricció dels Ags → inhibeix la selecció negativa + disminueix expressió AIRE → autoimmunitat amb dany tissular (GI, pell, gl. salivals,...).
- Com millorar la funció tímica dp de l'agressió?
 - Inhibidors androgènics?
 - KGF (factor de creixement epitelial)?
- Cal definir biomarcadors de dany tímic.
- A SCID, a més, l'absència de LT i la relació amb estroma tímic limita l'expressió d'AIRE → altera expressió self-antígens → risc autoimmunitat.

Variants AD d'AIRE (E. Husebye)

- APS III > II > I però és APS més freqüent del que pensem?
- APS I 1/25.000 a 90.000 hab.
- Inici infància però variable. AutoACs organoespecífics (anti enzims intracel·lulars, neurotransmissors,...).
- HipoPTH + CMC + Addison + distròfia ectodèrmica (hipoplàsia esmalt, alopecia, distròfia unguial), altres (insuf ovàrica, DM, tiroïditis, hipofisitis, anèmia perniciosa, hepatitis, citopènies AI, pneumonitis intersticial,....)
- Acs anti-IFN-omega com a bon marcador d'APS I (menys constant a formes parcials). Ho podem mirar?

Variants AD d'AIRE (E. Husebye)

- Descriuen mutacions amb herència AD i planteja que possiblement sigui més freqüent del pensat.
- Formes més lleus (sovint amb vitílig i anèmia perniciosa).
- Incidències mutacions en heterozigosi 1/1000. Totes associades a clínica?

Regeneració tímica (M. Bosticardo)



- Agressió tímica:
 - Genètica (Foxn1, Tbx1, Aire, HLA-II).
 - Infeccions (VIH).
 - Condicionament i GVHD.
 - QT.
 - Edat.
- TPH no corregeix lesió tímica. Propostes:
 - Admin LH, GH, IL7.
 - Upregulació Foxn1.
 - Tx cèls. Mesenquimals.
 - Tx timus ratolí.
 - Modificació genètica cèl·lules estromals tímiques (inducció expressió ectòpica Oct4).

Trasplantament tímic (G. Davies)

- Londres= 16 pts. 15 hipo PTH, 7 cardiopatia, 2 hipotiroïdisme, 7 infeccions (virals i BCG). 9/16 formes atípiques c-DGS.
- CD3+ 120-1250, no LT naive, PHA absent o disminuïda.
- Donants < 10 m, ABO compatible, 22q11 del NEG i sense infeccions (CMV, VHH6).
- Edat mitjana 9 m (2-26). Cond: CsA + ATG.
- Evolució: 12 pts amb seguiment > 12 m, 2 morts (CMV i parainfluenza). Els supervivents tots timopoèsi, recuperació limfocitària lenta (CD3 als 6,5 m i RA als 12m). Corticoids precoços empitjoren RI.
- Fracassos: 1 pèrdua empelt per sèpsia que millora dp 2n tx.

Trasplantament tímic (G. Davies)

- Converteix els cDGS en pDGS:

	12 m	24 m	VN
CD4	410	410	700
CD8	100	130	490
RA	44	20	42
TRECS	2238	3201	> 4000

- Biòpsies als 3-6 m (11/12 pts): timopoèsi en 6, dubtosa en 1 i NEG en 4.
- Recuperació LB: IgA normal en 4/8, augmenta en 3/8, STOP GGIV, 4/4 resposta T correcta i $\frac{3}{4}$ resposta pneumococ correcta.

Trasplantament tímic (G. Davies)

- Complicacions:
 - Limfoproliferació B (1)
 - Tiroiditis AI (3)
 - Nefritis transitòria (1) i SN (1)
 - Colitis transitòria (1)
 - PTI (1 aguda i 1 crònica)
 - Hemòlisi (1 aguda, 2 cròniques)
- Bona capacitat resposta a infeccions virals.
- No diferències manif AI en funció de compatibilitat HLA.
- SRIS BCG lleu en 2 pts.
- QoL difícil de valorar: tots a casa, 3 a l'escola.

Trasplantament tímic (G. Davies)

- Resum:
 - 72 casos (60 Duke i 12 Londres).
 - Millor PX que TPH (excepte si presenten CMV al moment del Tx)
 - Converteix cDGS en pDGS.
 - Bona resposta infeccions virals.
 - Risc manif AID (malaltia vs Tx?)
- Altres indicacions: DGS, Foxn1, TTC7, AIRE, ¿post-TPH?
- Dubtes utilitat en post-TPH:
 - Tamany del pacient, dosi necessària: 4-18 g/m².
 - Rebuig: necessitat seroteràpia?
 - Mismatch amb el donant TPH: risc GVHD
 - Timus propi residual i disfuncionant: timectomia?
- Valora possibilitat criopreservació tímica: autòlisi 20% però preserva capacitat timopoèsi.

IEWP studies: IPEX (R. Baccheta)



- Actualment descrits 150 pts (10 atípics).
- 3 formes presentació: EO (< 1a), atípic amb late onset o AI, crònic.
- Mono /poli IS 42 pts (33 vius però resposta parcial); TPH 33 pts (27 vius però protocols no definits), Treg cell GT o gene correction?
- Estudi multicèntric retrospectiu (IEWP/ PIDTC). N= 66 confirmats genèticament.
- Manif inici: Èczema + diarrea, DM, citopènies AI.
- **A) 41 TPH.** Cond variables (majoria MUD amb MM acceptat, RIC i amb seroteràpia).

IEWP studies: IPEX (R. Baccheta)



- Quimerisme: 40 complet, 2 fracàs 1ari, 6 fracàs 2ari, 1 pèrdua quimerisme que requereix 2n TPH i 2 pèrdua quimerisme però mantenen Treg donant → clínicament ok.
- 11 èxits amb seguiment de 6 a (1m-15a).
- Millora molt AID. Persisteixen: 9 DM, 2 enteropatia, 2 èczema, 1 neutropènia A.
- **B) 23 amb IS (no TPH).** Fàrmacs variables, corticoids + altres IS. Impotent ús de sirolimus (amb bona resposta).
- 4 èxits. Millora enteropatia i hepatopatia però no ronyó ni pulmó.

IEWP studies: IPEX (R. Baccheta)



- Si comparen TPH i IS:
 - IS més supervivència però persisteix més AID
 - TPH més mortalitat immediata però millor curs clínic posterior.
 - En general TPH millor Px.
 - IS no és capaç per si sol de mantenir controlada la malaltia.
- Proposen GT per:
 - Pacients sense donant.
 - Per rebrots de la malaltia.
 - Per malaltia crònica.
- Es planteja que un TPH precoç pot revertir la DM (no si avançada).

IEWP studies: SCETIDE SCID (A. Lankester)



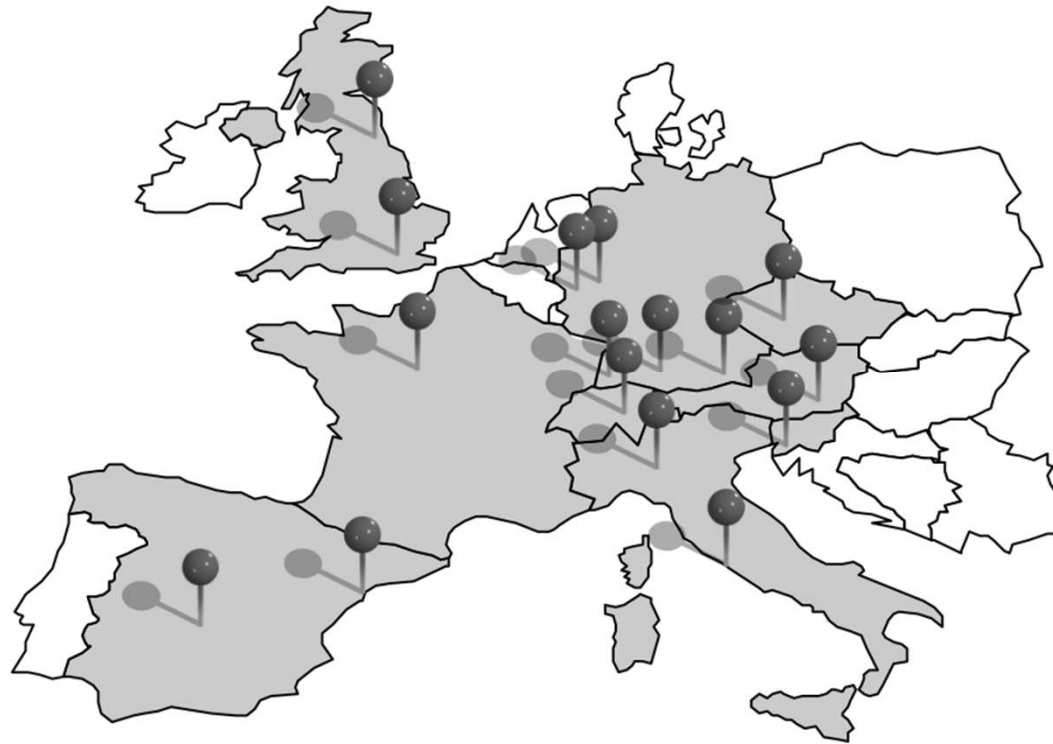
- 1127 pts (1968-2013)
- 483 T-B-, 491 T-B+, 143 OS, 10 altres.
- Factors mal Px: B- (<60%), infecció pre-TPH, GVHD (i no disminueix amb els anys).
- Augment de MUD i descens Haplo els darrers anys.
- Les dades de subestudi més recent (2005-13) confirmen aquests resultats.
- Punts a definir:
 - TG a MMUD i MMRD?
 - Recuperació immune
 - Control de GVHD

IEWP studies: SCETIDE-PID (B. Neven)



- 1968-2013. 1194 pts.
- WAS 343, HLA-II 128, CD49L 107, altres amb dx molecular 293, altres sense dx molecular 323.
- En els darrers anys: augmenten tots (sobretot CD40L i altres amb dx molecular i altres sense dx molecular es queden estables).
- Supervivència: CD40L > WAS (a darrers anys el millor) > CID sense dx molecular > altres amb dx molecular > HLA-II

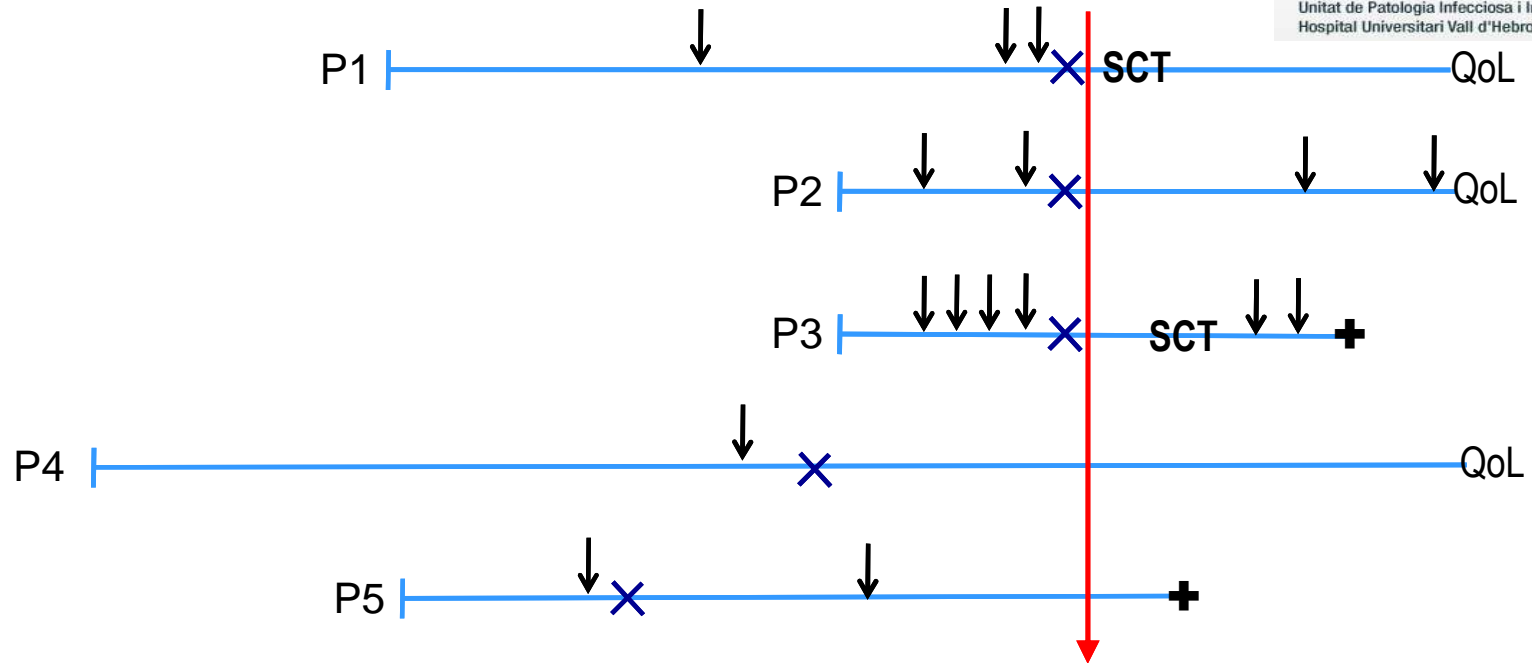
- Barcelona
- Berlin
- Düsseldorf
- Freiburg
- Graz
- Jerusalem
- Krefeld
- Kuwait
- London
- Ljubljana
- Madrid
- Milano
- Munich
- Newcastle
- Paris
- Praha
- Rome
- Tübingen
- Ulm
- Zürich



Currently 86 patients recruited

IEWP studies: P-CID (S. Ehl)

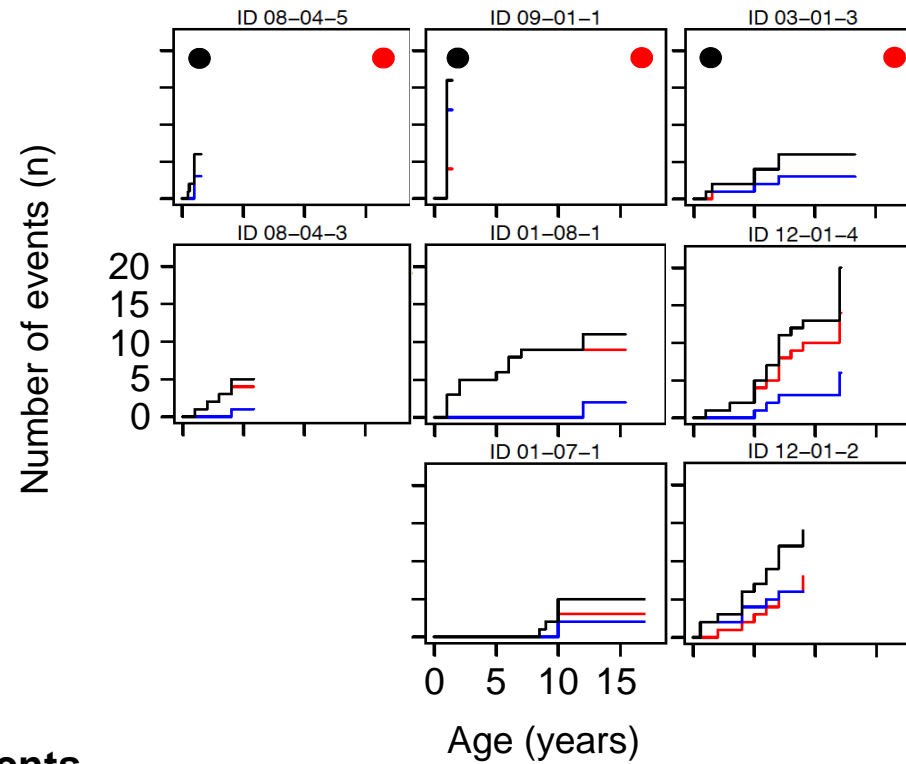
Expected Data



- ↓ severe event
- × diagnosis
- | study inclusion
- ⊕ death

Morbidity score
 (adjust for time of exposure)

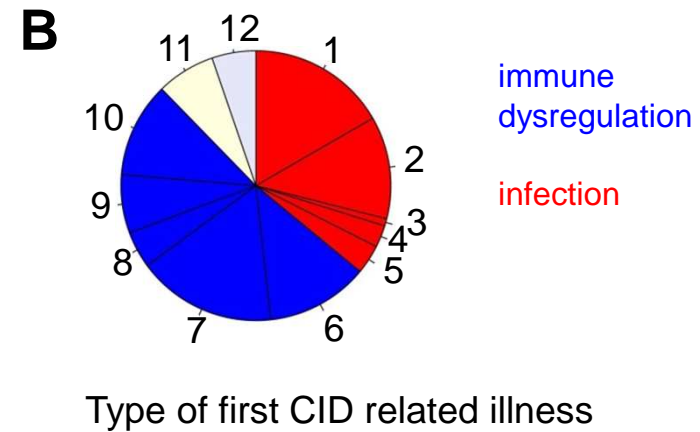
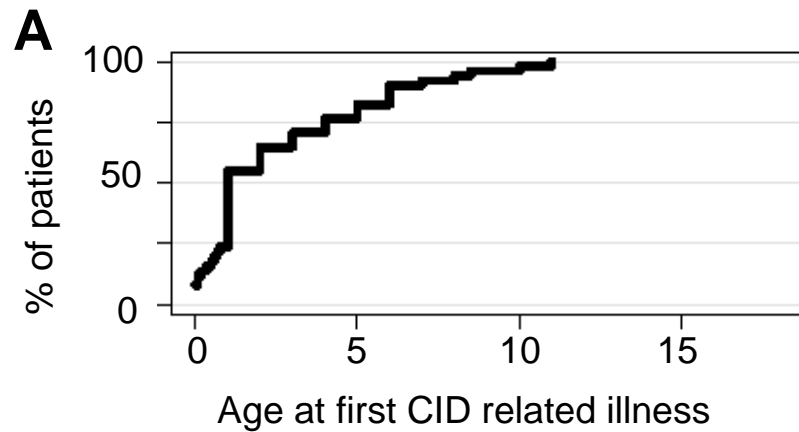
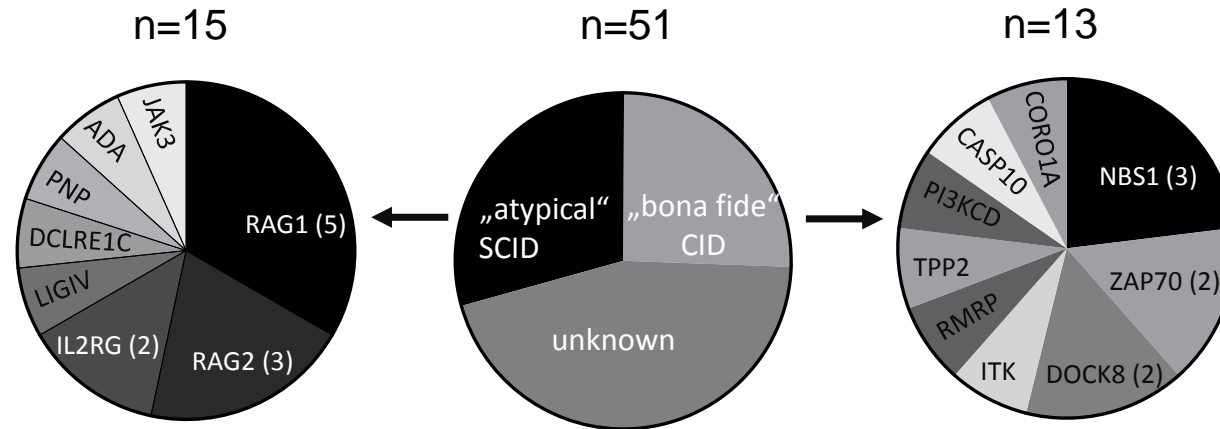
IEWP studies: P-CID (S. Ehl)



Overall events
Immune dysregulation
Infections

IEWP studies: P-CID (S. Ehl)

Basic cohort characteristics (1st 50)



PNP (T. Gungor)

- Infeccions + AID + afectació NRL.
- 24 pts. Volen avaluar:
 - Tipus de trasplantament: edat mitjana 2,5 a, majoria MUD i MAC.
 - Evolució: OS 92%, 4 necessiten TPH boost, GVHD 2 (8%)
 - Recuperació immunitària: pendent
 - Pronòstic NRL: pdt.

IEWP studies: DOCK8 (M. Albert)

- Estudi retrospectiu 130 pts. EFS als 30a = 0% (presenten infeccions, afectació infecciosa o vascular de SNC, malignitat i èxitus), OS als 20 a 40% → necessiten TPH. Correcció ID Ok però resta d'òrgans?
 - N= 74 pts
 - Edat mitjana 10 a.
 - 5 BM, 16 PB, 1 CB
 - Seguiment 25 m
 - aGVHD 25% (III-IV), cGVHD 10%.
 - >80% de quimerisme D en 96% de pts.
 - 2 rebuigs.

IEWP studies: DOCK8 (M. Albert)



- Bona evolució amb MUD i MSD, no amb haplo (però són antics)
- 13 èxits (infeccions, MOF, GVHD).
- Millor px en pacient TPH de més petits i en els darrers anys.
- Millor px TREOMAC > RIC > BUMAC però creuen que la millor opció serà RIC.

IEWP studies: Haplo d'urgència a CGD (T. Gungor)



- Opció en CGD i infeccions refractàries (com abans es proposava GT).
- Associen Tf. PMNs.
- Cond: Bu-Flu, Tiotepa, Campath (Hoenig BMT 2014).
- Protocol Baltimore modificat (Parte JCI 2015).

IEWP studies: HLH (D. Moshous)



- Proposen un protocol diferent al HLH 2004 per disminuir la toxicitat.
- Utilització seroteràpia. Campath mata NK, DC i B sense activar LT (millor tolerància que ATG?)
- 23 pts (10 afectació SNC), 6 debut NN.
- CsA + corticoids + Campath.
- Perforina → Munc 13 → Munc 18 → Sintaxina → XIAP (ordre segons edat presentació)
- Mitjana edat debut 59 dies. Temps entre debut i Campath: 10 dies (7-44)

IEWP studies: HLH (D. Moshous)

- 1-3 cursos de Campath (2-4 mg/Kg inducció, 0,2 mg/Kg les següents).
- 22/23 arriben vius a TPH. 2 es rescaten amb ATG.
- Temps dx-TPH 71 dies. Edat mitjana al TPH 121 dies.
- Temps Campath –TPH 52 dies (34-117).
- Recomanen control periòdic PL encara que no símptomes SNC.
- OS 14/23 (1 necessita un 2n TPH).
- Proposen projecte amb:
 - Campath a 0,5mg/kg el 1er dia i a 1 mg/dia els dies 2 i 3.
 - Corticoids + CsA
 - Si afectació SNC: corticoids + MTX IT
 - Tandes de rescat amb Campath (1 mg/kg) si és necessari.

IEWP studies: HLH (D. Moshous)



- Proposen un protocol diferent al HLH 2004 per disminuir la toxicitat.
- Utilització seroteràpia. Campath mata NK, DC i B sense activar LT (millor tolerància que ATG?)
- 23 pts (10 afectació SNC), 6 debut NN.
- CsA + corticoids + Campath.
- Perforina → Munc 13 → Munc 18 → Sintaxina → XIAP (ordre segons edat presentació)
- Mitjana edat debut 59 dies. Temps entre debut i Campath: 10 dies (7-44)



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Moltes gràcies!