

Seguimiento del paciente pediátrico con una inmunodeficiencia primaria sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

(Servei de Pediatria)

Servei d'Immunologia

Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	2 de 8

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTOR/ES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Martín	Nalda	Andrea	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Franco	Jarava	Clara	Facultatiu especialista	Servei d'Immunologia
Garcia	Prat	Marina	Investigadora Pre-doctoral	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Alonso	Garcia	Laura	Facultatiu especialista	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques.
Diaz de Heredia	Rubio	Cristina	Cap de Secció	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques.
Campins	Martí	Magda	Cap de Servei	Servei de Medicina Preventiva
Hernández	González	Manuel	Cap de Servei	Servei d'Immunologia
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Este protocolo recoge de manera práctica el seguimiento, especialmente desde el punto de vista inmunológico, del paciente en edad pediátrica afecto de una inmunodeficiencia primaria y sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestro centro.



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	3 de 8

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 2 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación.

1. JUSTIFICACIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento curativo ampliamente utilizado hoy en día tanto para enfermedades malignas como no malignas. En el caso de las inmunodeficiencias primarias (IDP), muchas de ellas requieren este procedimiento para su curación por lo que un adecuado seguimiento multidisciplinar post-TPH es imprescindible.

Durante el periodo post-TPH es muy importante detectar la correcta implantación del injerto o la presencia de la enfermedad injerto contra huésped para instaurar los tratamientos adecuados, así como la valoración de la reconstitución inmunitaria del paciente. También hay que tener en cuenta que la “inmunidad del donante” transferida durante el TPH es limitada para las enfermedades prevenibles por vacunas y que los títulos de anticuerpos protectores van disminuyendo entre 1 y 4 años post trasplante si no se realiza revacunación, por lo que es muy importante detectar el momento óptimo de la misma.

A pesar de que la reconstitución inmunitaria completa (si no hay complicaciones) se alcanza hacia los dos años de haber recibido un trasplante, hay una serie de factores que pueden condicionar un retraso en la implantación (sobre todo del linfocito B) requiriendo la administración de inmunoglobulinas mensualmente a pesar de un TPH exitoso. Los factores que intervienen son:

- Edad del paciente.
- Origen de las células progenitoras y cantidad de células CD34+ infundidas.
- Acondicionamiento-depleción celular T.
- Presencia o no de enfermedad injerto contra huésped.
- Cantidad de células Tregs infundidas.
- Células natural killers.



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	4 de 8

Para poder optimizar las pruebas realizadas en el seguimiento inmunológico de estos pacientes, se propone el siguiente protocolo que incluye un seguimiento conjunto de todos los especialistas implicados.

2. OBJETIVO

Protocolización de las pruebas para evaluar la reconstitución inmune de los pacientes pediátricos con IDP sometidos a un TPH en nuestro centro.

3. AMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos afectados de una IDP que han recibido un TPH como tratamiento curativo en nuestro centro.

4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

4.1. EVALUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN INMUNITARIA CELULAR Y HUMORAL TRAS UN TPH

a. RECUPERACIÓN CELULAR (LINFOCITO T)

La reconstitución celular se inicia con la expansión de células T de memoria (CD45+RO) antes de la producción de células T “naive” en el timo. Se describe que los linfocitos T CD4+ se reconstituyen de manera más tardía que los linfocitos T CD8+ originando una inversión de ratio CD4/CD8 tras el trasplante. En cuanto a determinación de los TRECs (*T-cell Receptor Excision Circles*), útil para evaluar la producción de linfocitos T en el timo, puede estar disminuida de manera “fisiológica” hasta los 6 primeros meses post TPH.

b. RECUPERACIÓN HUMORAL (LINFOCITO B)

La recuperación de la inmunidad humoral puede tardar en aparecer hasta los 2 años post-TPH. Además de la determinación del número y porcentaje de linfocitos B (CD19+), se considera que la única manera de saber si la recuperación humoral se está alcanzando es con la **determinación de linfocitos B de memoria** (de manera precoz aumentan las células B transicionales CD19+IgD+CD27-CD24++ y CD38++ y luego descienden) y la **medición de**



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	5 de 8

anticuerpos específicos post vacunales (primero administrando vacunas inactivadas y en un segundo tiempo vacunas vivas atenuadas).

En estos pacientes se recomienda que la vacunación se inicie como mínimo a los 6- 12 meses del trasplante si se cumplen los siguientes criterios:

- A) Estar sin tratamiento con gammaglobulina intravenosa o subcutánea -GGIV/GGSC- durante al menos 3 meses (la suspensión del tratamiento con gammaglobulina se puede hacer siempre y cuando la condición del paciente lo permita y presente linfocitos B, isohemaglutininas y valores correctos de Ig M con ausencia de infecciones y complicaciones).
- B) Se cumplan **todos** los siguientes criterios: mantener concentraciones plasmáticas de Ig G normales para la edad, concentraciones de Ig A > 7 mg/dL, linfocitos B presentes y linfocitos T (CD4+) por encima de 200/microlitro y un quimerismo linfocitario completo o mixto.

El inicio de vacunación se realizará primero con vacunas inactivadas midiendo respuesta vacunal (Hib, tétanos, hepatitis A y B, y neumocócica no conjugada 23v a las 4 semanas de completar la pauta vacunal (y comparando con títulos prevacuna). El control de la respuesta vacunal a la antineumocócica no conjugada 23v tiene como objetivo evaluar la situación inmunitaria del paciente, y no se debe considerar como parámetro subrogado de protección.

La vacunación con virus vivos atenuados se valorará si se cumple lo siguiente:

- Hayan pasado al menos 2 años post TPH y al menos 3 meses desde la última dosis de GGIV/GGSC
- Ausencia de enfermedad injerto contra huésped crónica.
- No terapia inmunosupresora

La pauta vacunal (número de dosis e intervalos entre dosis) es la misma que la que se indica en el resto de pacientes sometidos a TPH, y varía en función de la edad del niño.



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDAR	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	6 de 8

Ciertas guías proponen cuantificar periódicamente los anticuerpos protectores para considerar la revacunación: cada 4-5 años en el caso de hepatitis B, sarampión, tétanos y difteria. Se ha establecido la revacunación con 23v pneumocócica a los 3-5 años de la primovacunación.

4.2. CONTROLES A REALIZAR EN EL SEGUIMIENTO

En las siguientes tablas se recogen los estudios propuestos según el periodo post-TPH en el que se encuentre el paciente, así como los estudios dependientes del tipo de IDP.

Tabla 1. Primer año post-TPH

PARAMETROS DE LABORATORIO	ANTES DEL ACONDICIONAMIENTO	AL MES	A LOS 3 MESES	A LOS 6 MESES	A LOS 9 MESES	A LOS 12 MESES
Hemograma e inmunofenotipo linfocitario TBNK y CD45RA/RO; CD19+ CD27+	X		X	X	X	X
Emigrantes tímicos (CD45RA/CD31)	X			X	X	X
Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE)	X	X	X	X	X	X
Función linfoproliferativa	X			X	X	X
Quimerismo diferencial		X	X	X	X	X
		Pruebas específicas según IDP				
Test de oxidación (EGC)		X	X	X	X	X
Concentración intraeritrocitaria de ADA o PNP (déficit de ADA-PNP)			X			X
CD25 soluble + Citotoxicidad NK (HLH) además de perforina si defecto en PRF1 y degranulación si defecto en UNC13D, STX11 o STXBP2 así como RAB27a, LYST y AP3B1			X			X
CD40L (HIGM ligado a X)				X		
WASP por citometría (WAS)				X		

Muy importante remitir a consejo preconcepcional durante el primer año post -TPH (y contactar con mediador cultural si se requiere).



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V2	PÀGINES	7 de 8

Tabla 2. Segundo –quinto año post-TPH

	PACIENTE SIN TRATAMIENTO CON GGIV/GGSC Y FUNCIÓN LINFOPROLIFERATIVA NORMAL	PACIENTE EN TRATAMIENTO CON GGIV/GGSC O CON FUNCIÓN LINFOPROLIFERATIVA ALTERADA
	ANUAL	CADA 6 M
Inmunofenotipo linfocitario TBNK y CD45RA/RO y linfocitos B de memoria inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e Ig E), función linfoproliferativa, emigrantes tímicos (CD45RA/CD31)	X	X
Quimerismo diferencial hasta el segundo año post TPH y si en ese momento es completo y estable, no volver a solicitarlo	X	X
Estudio respuesta vacunal	Ver recomendaciones punto 4.1 b	No corresponde

Tabla 3. A partir del quinto año post-TPH y de manera anual hasta los 10 años

Inmunofenotipo linfocitario, inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), función linfoproliferativa



TÍTOL DOCUMENT	Seguimiento del paciente IDP post TPH			DATA DOCUMENT		Abril 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	8 de 8

5. BIBLIOGRAFIA

1. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010;115:3861-3868.
2. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-1238.
3. Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians. Fred Hutchinson cancer research center/ Seattle cancer care alliance. Available at: https://www.fredhutch.org/content/dam/public/Treatment-Suport/Long-Term-Follow-Up/LTFU_HSCT_guidelines_physicians.pdf. Last accessed: February 2017
4. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:187-196.
5. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:8-18.
6. Sokos DR, Berger M, and Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:117-130.
7. Sullivan, KM, Kopeccky, KJ, Jocom, J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1990.323:705-712.
8. Heimall J, Buckley RH, Puck J, Fleisher TA, Gennery AR, Haddad E et al. Recommendations for Screening and Management of Late Effects in Patients with Severe Combined Immunodeficiency after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 May 4.