

CURSO INTRAHOSPITALARIO DE INMUNODEPRIMIDOS: EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO Y LA IMPORTANCIA DE SU CUIDADO INTEGRAL

Inmunodeficiencia 1ª y Crossovers 1ª vs.2ª

ML. Pedro-Botet

Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)



Universitat
Autònoma
de Barcelona



Germans Trias i Pujol
Hospital



Fundació per a la Recerca
Biomèdica
"Germans Trias i Pujol"



Fundació
Lluita contra les
Infeccions

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

 ScienHub

DEFINICIÓN

INMUNODEFICIENCIA 1ª

- Desorden genético que conlleva desviación en el desarrollo y la función inmune normal
- Grupo heterogéneo de errores congénitos de la inmunidad que se manifiestan al nacer, pero que pueden evolucionar con la edad a fenotipos clínicos y analíticos muy variados.

INMUNODEFICIENCIA 2ª

- Trastorno adquirido y ocasionado por un fármaco o una enfermedad que conlleva alteración de la función inmune

LA DIFERENCIA ES FÁCIL Y SENCILLA??

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee
Jangye SG, et al.

IMMUNODEFICIENCIA 1ª

- **N=430**
- **10 tipos en función del compartimento afecto**
- **Combinadas (Céls B y T)**
- **Déficit de síntesis de Acs (Céls B)**
- **Disregulación inmunológica por alteración en la regulación o por activación anómala de las células inmunes**

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

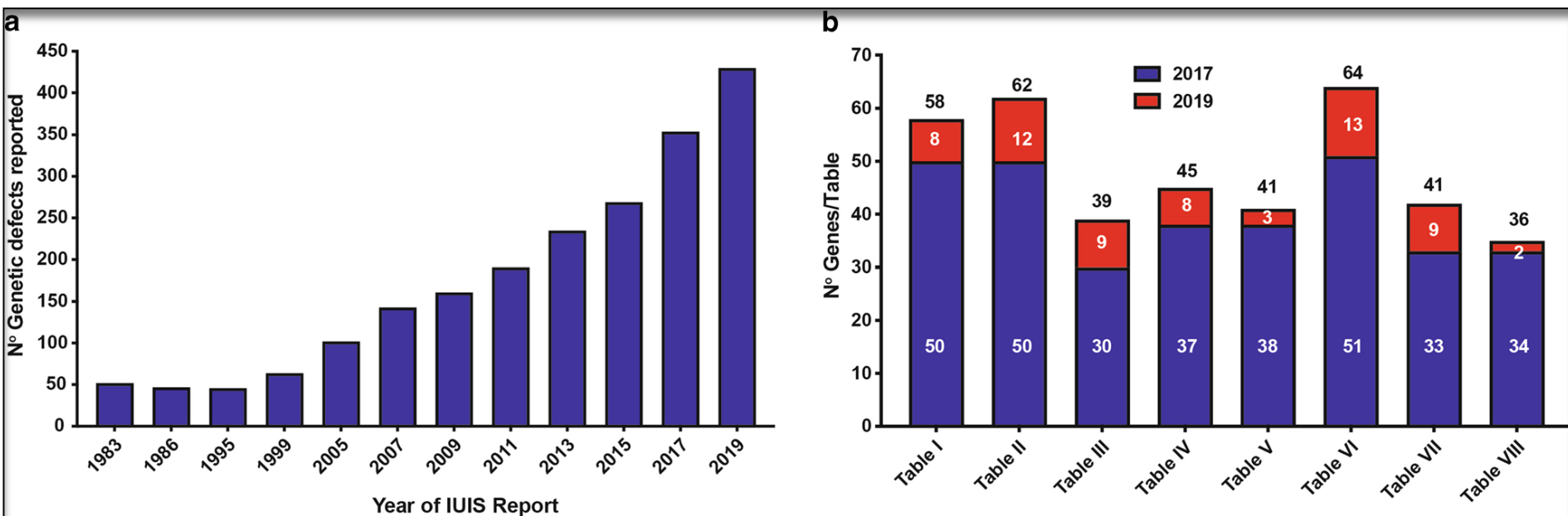
Organiza FLS

27 Noviembre 2023

Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Jangye SG, et al.

Ritmo de descubrimiento de nuevos errores genéticos de la inmunidad: 1983–2019



“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management

Smita Y. Patel¹, Javier Carbone² and Stephen Jolles^{3*}

Front Immunol 2019;10

IMMUNODEFICIENCIA 1ª

- 10 tipos en función del compartimento afecto
- Combinadas (Cels B y T)
- Deficit de síntesis de Acs (Cels B)
- Disregulación inmunológica por alteración en la regulación o por activación anómala de las células inmunes

IMMUNODEFICIENCIA 2ª

- Infección por VIH
- Fármacos
- Enfermedades que cursan con hipoglobulinemia
- Entidades perdedoras de proteínas

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

IDS: DE QUÉ FÁRMACOS/SITUACIONES ESTAMOS HABLANDO?

INMUNOSURESORES SELECTIVOS

- GLOBULINA ANTILINFOCITICA
- MONOCLONALES FRENTE A CELS B
- MONOCLONALES FRENTE A CELS T
- TERAPIA ANTICITOQUINAS
- AGENTES QUE DISRRUMPEN LA COESTIMULACION DE CELS T
- AGENTES QUE INHIBEN EL MOVIMIENTO DE LOS LEUCOCITOS
- ANTI-TNF
- ANTI-COMPLEMENTO
- INHIBIDORES DE LA KINASA
- INHIBIDORES DE LOS CHECK-POINT



TOS en tto is
TPH o sometidos a terapia CAR-T
Sometidos a quimioterapia y radioterapia
Dosis acumulativa de glucocorticoides
(Prednisona > 20 mg/d x > 4 sems)

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023



Datos sobre el uso

Aprobación de tratamientos biológicos

FDA Approval Count (NMEs & Biologicals) vs. 5th Year after Launch USA Product Sales

Source: Evaluate, May 2018

Year	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
No. of NMEs Approved	17	21	31	18	18	16	21	20	15	24	34	25	30	33	15	36
No. of Biologicals Approved	9	14	7	10	11	9	10	15	11	11	10	10	21	23	12	19
Total NMEs + Biologicals	26	35	38	28	29	25	31	35	26	35	44	35	51	56	27	55
% Chg.		+35%	+9%	-26%	+4%	-12%	+13%	-26%	+35%	+26%	-20%	+46%	+10%	-52%	+104%	
USA Sales 5yrs Post Launch \$bn	12.6	8.5	13.9	7.1	10.1	11.1	12.1	13.6	12.0	12.6	14.8	24.1	27.7	12.5	33.2	
% Chg.		-33%	+63%	-42%	+41%	+9%	+9%	+15%	-12%	+4%	+17%	+63%	+15%	-55%	+165%	
5yr USA Sales per Approval \$m	485	242	365	272	291	250	310	523	344	286	421	472	495	463	603	
% Chg.		-50%	+50%	-25%	+18%	-12%	+13%	-6%	+229%	-34%	-17%	+47%	+12%	+5%	-6%	+30%

Note: The number of biologicals approved include biologicals from both CDER and CBER. In 2017 there were 12 CDER biologicals approved and EvaluatePharma estimates that there were 7 novel CBER biologicals approved: Hepilisav-B, Kedrab, Kymriah, Luxturna, Reblinyn, Shingrix and Yescarta.

<https://www.evaluate.com/sites/default/files/media/download-files/WP2018.pdf>

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

EVOLUCIÓN EN LA PRESCRIPCIÓN DE ISS DATOS APORTADOS POR S. DE FARMACIA HGTiP

FÁRMACO	2017	2018	2019	2020	2021	2022
abatacept	53	64	67	68	63	60
Adalimumab	227	299	337	383	450	527
Anakinra	16	17	18	18	21	21
Belimumab	16	17	17	18	26	34
Certolizumab	37	42	47	48	54	65
Eculizumab	1	1	2	0	0	0
Etanercept	149	165	172	173	188	177
Golimumab	57	59	71	80	105	100
Infliximab	154	142	154	162	181	200
Ixekizumab	14	24	36	41	49	70
Secukinumab	27	48	67	69	114	90
Tocilizumab	42	47	51	66	88	76
Tofacitinib	0	25	33	41	47	48
Ustekinumab	77	98	113	113	133	124
Vedolizumab	14	15	22	28	29	34
Total	884	1063	1207	1308	1548	1626

Hipogammaglobulinemia:

Cuánto hay de la entidad en si misma y cuanto es debido al inmunosupresor

TABLE III. Conditions associated with development of SHG*

Specialty	Conditions
Rheumatology	ANCA-associated vasculitis Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Granulomatosis with polyangiitis Juvenile idiopathic arthritis RA SLE
Neurology	MS NMOSD
Hematology/oncology	CLL Lymphoma MM
Pulmonary	COPD CF
Protein-losing conditions	Nephrotic syndrome PLE

*Otani IM, et al.
AAAAI Work Group Report 2022
149:1525*

Enteropatías perdedoras de proteínas

TABLE I. Causes of PLE^{317,328}

Inflammatory exudative processes
Inflammatory bowel disease
Gastrointestinal malignancy
<i>Clostridium difficile</i> colitis
Erosive gastritis
Gastric ulcers
Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy
Chemotherapy-induced
Graft versus host disease
Increased mucosal permeability
Celiac disease
Amyloidosis
Lymphocytic gastritis
Infections (bacterial overgrowth, viral, parasite, Whipple disease)
Rheumatologic diseases (eg, SLE)
Allergic gastroenteropathy
Eosinophilic gastroenteritis
Congenital disorders of glycosylation
Intestinal loss of lymphatic fluid
Primary lymphangiectasia
Secondary lymphangiectasia
Congenital heart disease

Otani IM, et al.
AAAAI Work Group Report 2022
149:1525

Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases

Front Immunol 2022

Mark Ballow¹, Silvia Sánchez-Ramón² and Jolan E. Walter^{1,3}*

Paradójicamente deficiencias inmunológicas inicialmente atribuidas a causas 2^{as} pueden ser debidas en parte a una inmunodeficiencia 1^a no conocida previamente

En la era de los inmunosupresores selectivos distinguir si una inmunodeficiencia es 1^a o 2^a es de gran importancia

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

Ballow M, et al. Front Immunol 2022;13
Patel SY, et al. Front Immunol 2019;10:33
Sánchez-Ramón S, et al. Front Immunol 2019;10:586
Thalhammer J, et al. J Allergy Clin Immunol 2021;148:1332



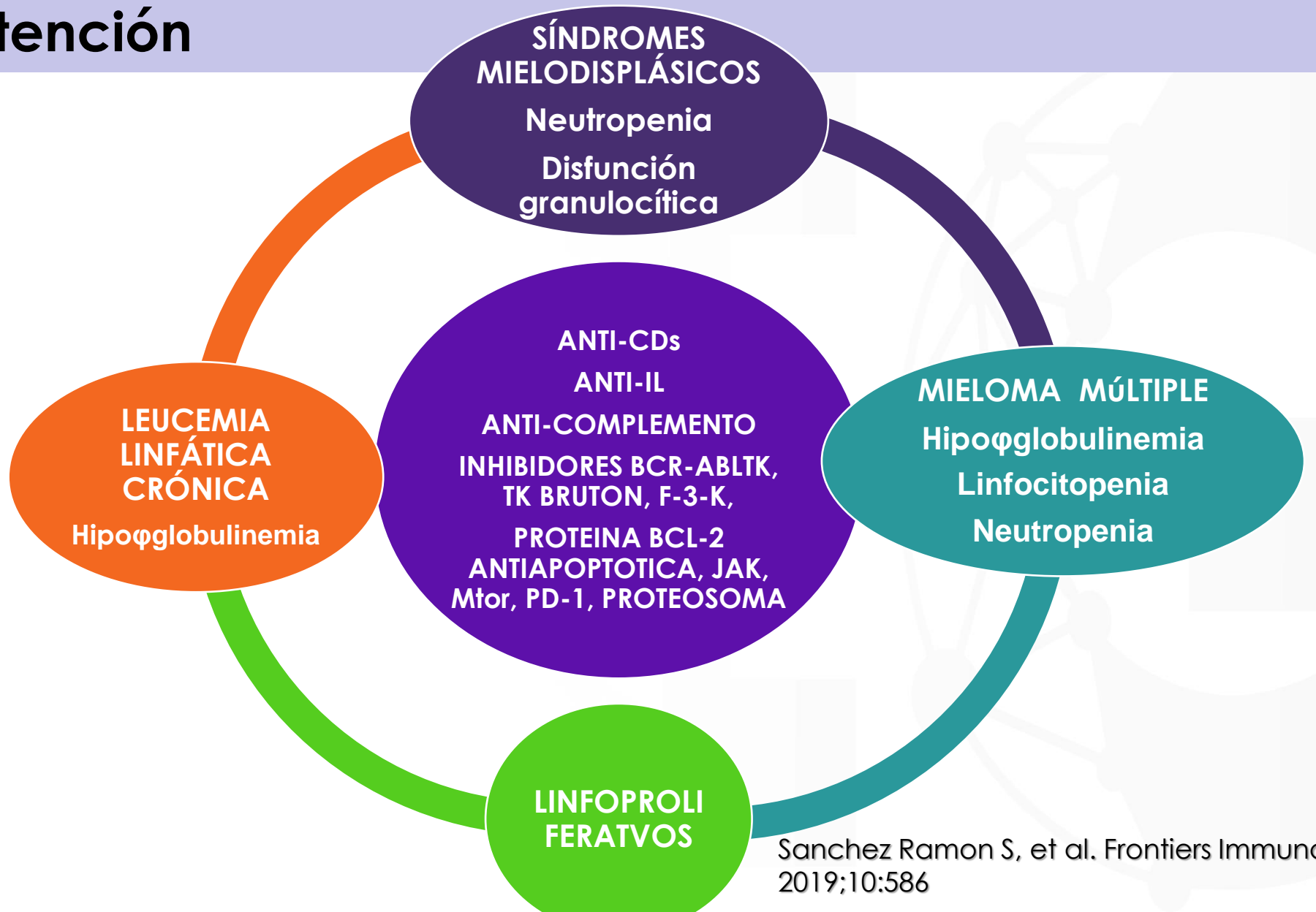
**Diferenciar entre IDP e IDS es un reto no sencillo en absoluto de resolver!
Muy especialmente en ausencia de H^a de infección y/o hipoglobulinemia**

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

El paciente hematológico merece especial atención



Caso clínico 1. Junio/22

- Mujer 54 años
- Infecciones respiratorias de repetición desde la infancia y 1 neumonía a los 40 años
- Feb/2018 LNH..... Recaída tras 2 líneas de (R-CHOP y R-Bendamustina). Pendiente de iniciar 3ª línea. Prednisona 10 mg/días alternos
- Feb/2019: Ingreso por NAC bacteriémica por *S.pneumoniae* e I.Respi aguda
- Nov/2019: Ingreso por NAC a germen desconocido e hipoxemia. C. Esputo + para *H. influenzae*
- Tos y expectoración broncorreica desde Junio/2020-Tc torácico muestra bronquiectasias bibasales
- Ene/2021 nueva exacerbación en forma de esputo purulento, broncospasmo e insuficiencia respiratoria...nuevo ingreso. Cultivo esputo: *P. aeruginosa*
- *Al alta remitida a CCEE de Neumología e Infecciosas*



IgG: <90, IgA: 28, IgM: <10

Linfos B: 0

No respondedora a vacuna frente a *S.typhi*

No determinación de niveles de IgG Pre-RCHOP

Análisis del exoma reveló homocigota x variante LRBA que se asocia a ICV

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

IDP y CÁNCER

- El cáncer es la 2ª causa de muerte en la IDP después de la infección.
- Riesgo de cáncer 1,4-5 veces > población general
- El 10% de las ICV desarrollaran cáncer y el linfoma es 10 x más frecuente.
- 20% de los cánceres se relacionan con infección crónica/latente (ej. *H.pylori*/VEB/Papiloma virus/VHB/VHC) que a su vez es más frec en ID.

Ballow M. et al. Front Immunol 2022;13

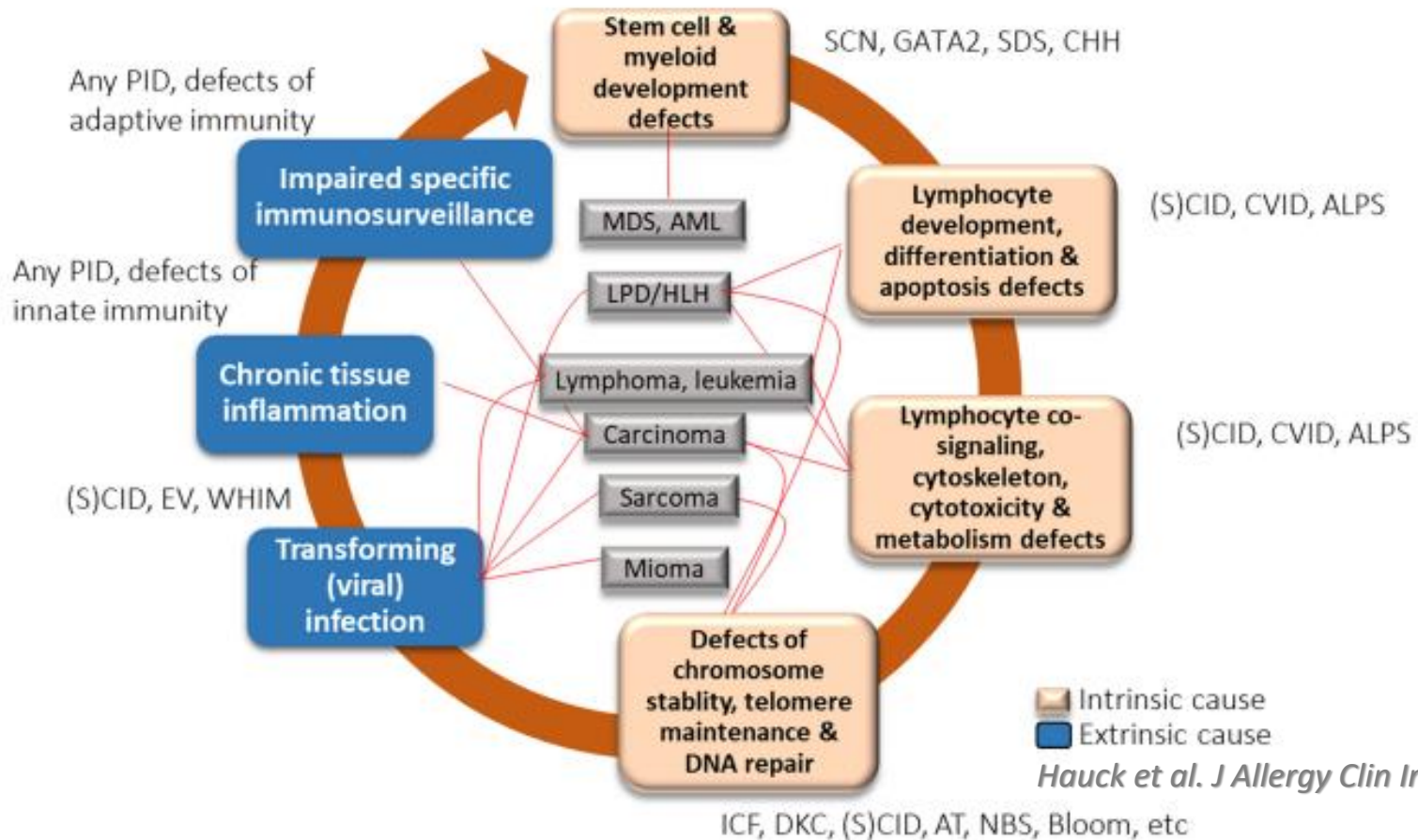
“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

ICV y Cáncer: exige concurso complejo de factores intrínsecos y extrínsecos

Ballow M, et al. Front Immunol 2022;13



LINFOMA e IDP

- 10% del cáncer en niños se relaciona a sds. Congénitos
- El 62% de los niños con sds linfoproliferativos tenían una ID 1ª
- LNH y mutaciones de la línea germinal
 - Mutaciones en 626 genes
 - 1/3 de las mutaciones relacionadas con ID 1ª
 - 17% tenían rasgos fenotípicos de ID 1ª
- El retraso en el Dx de la ICV comporta mal pronóstico del linfoma
- El paciente con linfoma debe ser cribado para ICV y otras IDP antes de iniciar el tto inmunosupresor
- A pesar de ello no existe un consenso claro sobre el seguimiento de pacientes con ICV en búsqueda de un linfoma
 - Dar info al paciente
 - Seguimiento clínico/analítico/radiológico

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

INDICADORES PARA DIFERENCIAR IDP DE IDS EN EL LINFOMA

TABLE 2 | Variables that can help differentiate between PID and SID in patients with hematological malignancy.

Item	SID
Recurrent/severe infections Autoimmune disease Immunological variables Lymphoma diagnosis	Other and/or cancer Other causes Low secondary
B-cell reconstitution Response to cancer Genetic studies Preventive strategies	Possible
CVID, common variable	deficiency.

Infecciones recurrentes anteriores al proceso hematológico
Hª familiar
Procesos autoinmunes anteriores al proceso hematológico
Concentraciones disminuidas de Igs previas al tto is
Déficit de céls B memoria
Isohemaglutininas/respuesta a vacuna polisacárida
Ausencia de reconstitución inmunológica tras finalizar el tto is
Niveles muy bajos de cadenas libres Kappa/Lambda
Recurrencia Linfoma/toxicidad

Ballow M, et al. Front Immunol 2022;13

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

Casos clínicos

Mujer de 60 a
TBC ganglionar en la infancia
Infs leves de repetición
2004: PTI
Innumerables brotes tratados con MPN (1-1,5mg/Kg/d)
2016: IgG: 64, IgA:<10, IgM:114
2016:AHAI (Hb:6gr/dl)...MPN
Julio/19: Esplenectomía
Persisten los brotes...análogos trombopoetina+MPN+Igs
Persisten brotes
TAC-PET: adenos múltiples áreas-Bx cavum: HFL
11/21: RTX x 4 dosis
Consulta a Unidad ID

Dic/21
ICV probable
IRT
BEG
Sin citopenias

Inmunofenotipo pre-RTX

346 linfos B
2066 linfos T (864CD4 y 1498CD8)
Naïve:93,7%
Memoria zona marginal: 3%
Memoria IgM: 0,4%
Memoria cambio de clase:0,6%
Plasmoblastos: 0%

Varón de 30 a
Julio/22: epigastralgia MEG y diarreas ..Celiaquía del adulto
IgG:400, IgA<10, IgM:100
1ª visita Unidad ID Abril/23
Pdte de estudio cualitativo y genética

FENÓMENOS AUTOINMUNES E IDP

- 18% de las ID1^{as} debutan con citopenias autoinmunes

- Anemia
- Trombopenia
- Sd de Evans

Thalhammer J, et al. J Allergy Clin Immunol (2021)

- Nódulos pulmonares
- Enteropatías
- La supervivencia de la ID 1^a que desarrolla fenómenos autoinmunes es menor (15%)!!.

Fischer A et al. Clin Immunol (2017)

- Incidencia mayor en PIRD

Habibi S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract (2019)

- 79% en los déficits de LRBA
- 33% en los déficits de CTLA4
- Ambas son variantes de ICV sin infecciones!!!

Schwab C, et al. J Allergy Clin Immunol (2018)

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

Organiza FLS

27 Noviembre 2023

Trastornos 1ºs de disregulación inmunológica (PIRD)

ICV

ALPS

Inmunodeficiencia combinada

Enfs IPEX-LIKE
Disregulación inmunológica
Poliendocrinopatía
Enteropatía
Sd Ligado al X

FENOTIPOS VARIADOS
LINFOPROLIFERACION
DEFICIT DE Igs
FENÓMENOS AUTOINMUNES

TABLE 3 | Diagnosing primary immune dysregulation disorders (PIRDs).

Immune phenotyping
Immunoglobulin levels (can be normal)*
Vaccine titers*
Lymphocyte subsets (T, B, NK)*
Unique developmental stages of immune cells:
- Transitional B cells increased (APDS)
- Low switched memory B cells (CID, CVID-like group)*
- Increased double negative (TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8- (DN)) (ALPS-like group)
- Regulatory T cell abnormalities (IPEX-like group)
- CD19^{hi}21^{low} B cells (age-associated B cells) and Tfh cells (monitoring)

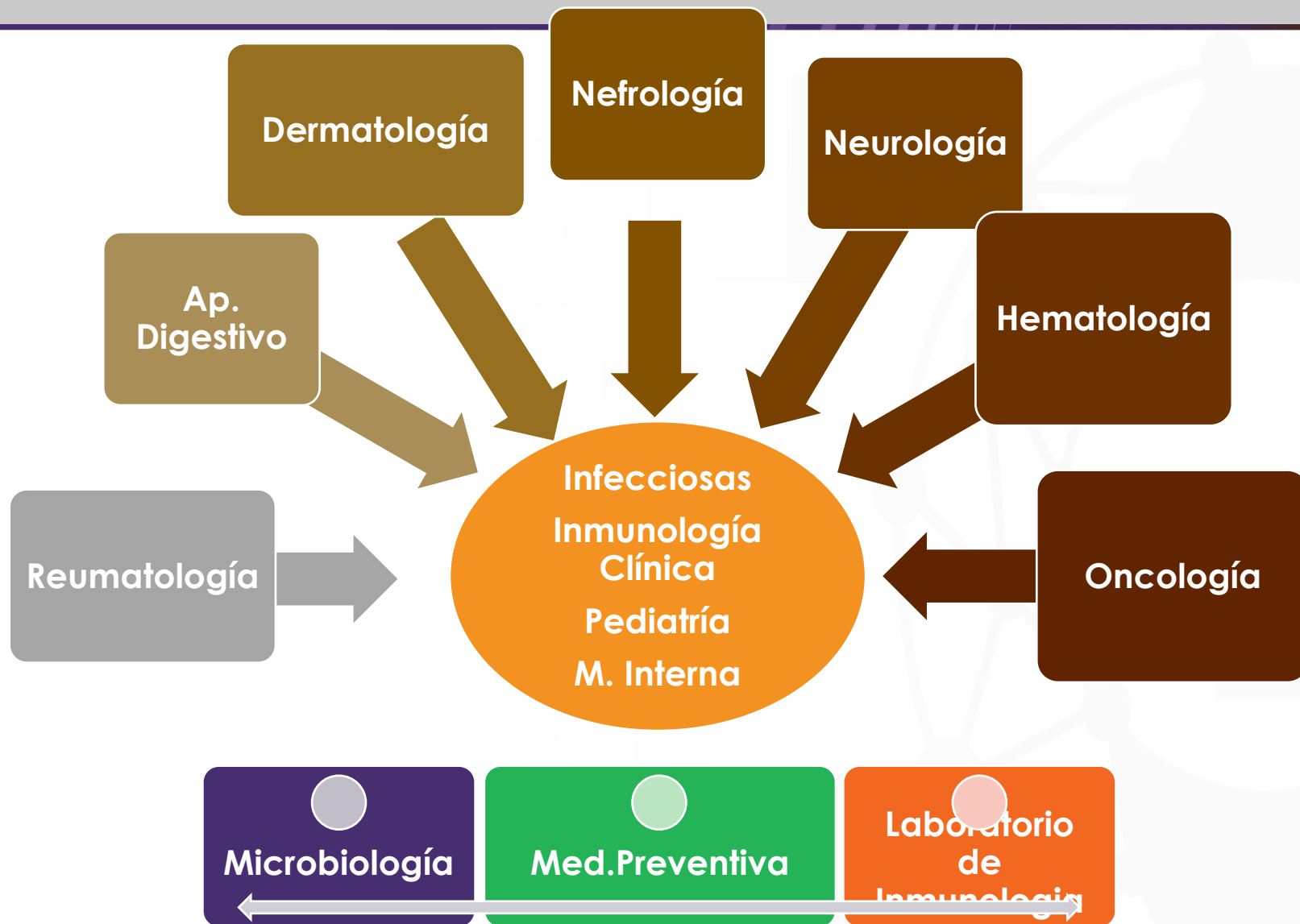
Genetic evaluation
Genes associated with PID

Functional assays
May be needed for confirmation for VUS

ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome; APDS, activated PI3K δ syndrome; CID, combined immunodeficiency; CVID, common variable immune deficiency; IEI, inborn error of metabolism; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (syndrome); PID, primary immunodeficiency.

**Recommended evaluation before and after cancer treatment with biological agents.*

PARA UN DX PRECISO DE IDP e IDS ES NECESARIO CREAR EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES



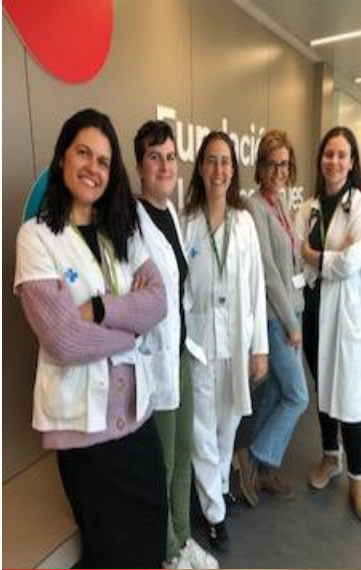
CONCLUSIONES

- Asistimos a un incremento en la incidencia tanto de la IDP como de la IDS.
- A pesar de que la fisiopatología es distinta, las manifestaciones clínicas pueden ser muy similares.
- La ID1ª no siempre cursa con infecciones ni con hipogammaglobulinemia y puede pasar desapercibida en el contexto de una enfermedad autoinmune o un Sd. Linfoproliferativo.
- El dx de una ID1ª en estos supuestos ayudará sin duda a un mejor pronóstico de los mismos y facilitará el consejo genético familiar.
- Es por ello que antes de iniciar un tto inmunosupresor en entidades que indican la existencia de disregulación inmunológica, se debe descartar una ID1ª y viceversa mediante:
 - Hª Clínica (anamnesis dirigida e Hª familiar)
 - Inmunofenotipo
 - Genética
 - Estudios Funcionales
- De no hacerlo, el inmunosupresor ayudará a aflorar el déficit inmunológico que a su vez será interpretado erróneamente como 2º!!!

UNITAT INMUNODEPRIMITS



Germans Trias i Pujol
Hospital





Germans Trias i Pujol
Hospital

lliçons dels temps COVID

Salut
Germans Trias i Pujol
Hospital



**COMITÈ INFECCIONS EN PACIENTS EN TRACTAMENT
AMB IMMUNOSUPRESSORS SELECTIUS**