

Introducción

La deficiencia de **DOCK 8** resulta de deleciones y variantes puntuales en el gen *DOCK8*, que se localiza en el cromosoma 9p24.3. La proteína se expresa sobre todo en células del sistema inmunitario, donde controla la polimerización de **actina**. Su deficiencia se hereda con un patrón autosómico **recesivo** y se caracteriza por eccema grave, **alergias**, infecciones recurrentes, autoinmunidad, **linfopenia** y disminución de la citotoxicidad de las células NK.

Antecedentes

Se trata de un paciente femenino con antecedentes familiares de **asma**, artritis reumatoide, **consanguinidad** (las abuelas son primas) e historia personal de **dermatitis atópica grave** desde el primer año de vida.

Cuadro clínico

Ingresó al Instituto Nacional de Pediatría a los 4 años por cuadros recurrentes de diarrea grave. La colonoscopia reportó hiperplasia nodular linfoide y **colitis eosinofílica**. Fue diagnosticada con múltiples **alergias a alimentos y sustancias, así como rinitis alérgica**. Los estudios de laboratorio mostraron leucocitosis a expensas de eosinófilos, ($>43,000 \times 10^3$, $> 80\%$), con niveles de IgE >1000 UI/mL. La biopsia de médula ósea mostró hasta 95 eosinófilos/campo. Se integró el diagnóstico de **síndrome hipereosinofílico**. Fueron descartadas causas frecuentes, incluidas variedades mielo y linfoproliferativas, así como infecciones parasitarias. Se sospechó un síndrome de hiper IgE. El panel genético reportó 5 variantes de significado incierto, resaltando entre ellas, una **delección homocigota de significado incierto en *DOCK8* (exones 43-48)**. Dicha delección explicaría sus manifestaciones clínicas. Se realizaron estudios funcionales para demostrar su patogenicidad (**cuadro 1, figuras 1 y 2**).

Evolución

El estudio genético mostró que la madre es portadora heterocigota de la variante, mientras que la hermana mayor no. El tratamiento ha consistido en hidroxiurea y gammaglobulina intravenosa mensual, y se encuentra en espera de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Figura 1:

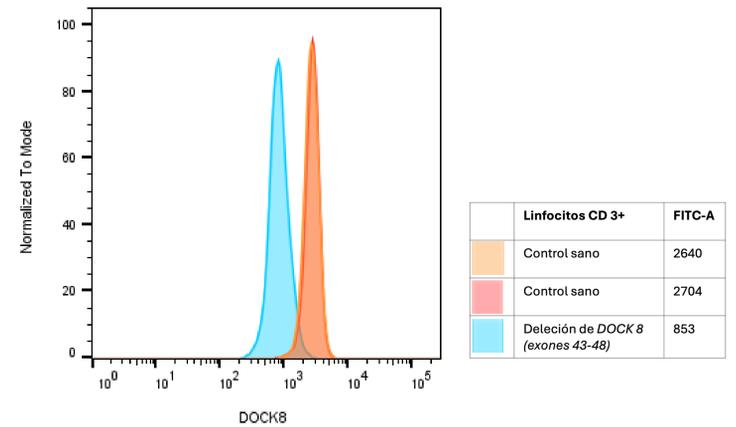


Figura 1: Histograma de la citometría de flujo para la expresión de DOCK8 en células CD3+ de la paciente (sup.), y el control sano (inf.). Se observa la ausencia de la expresión de DOCK8 en la paciente

Figura 2:

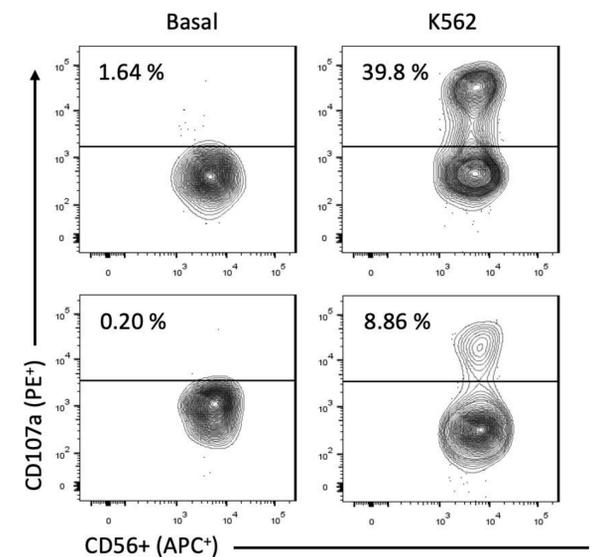


Figura 2 El estudio funcional de desgranulación de un control sano (sup.) y la paciente (inf.), Existe una disminución del índice de degranulación en células NK.

Cuadro 1: Resultados de la citometría de flujo que reporta linfopenia y disminución en los LB de memoria

Célula / Subpoblación	Valor observado (valor de referencia)
Linfocitos	1045 (1900 – 3700)
CD3 ⁺ (células T totales)	692 (1200 – 2600)
CD4 ⁺ (T helper)	346 (50%) (650 – 1500)
CD8 ⁺ (T citotóxicas)	318 (46%) (370 – 1100)
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ (T naïve)	204 (59%) (320 – 1000)
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ (T memoria)	121 (35%) (230 – 630)
Células B naïve	169 (95%) (47.3% – 77%)
Células B memoria sin cambio de isotipo	(5%) (5.2% – 20.4%)
Células B memoria con cambio de isotipo	(5%) (10.9% – 30.4%)
Células B doble-negativas	27 (15%) (2.3% – 11%)
Células B transicionales	71 (40%) (0.3% – 12%)

Discusión

Las variantes patogénicas en *DOCK8* provocan una inmunodeficiencia combinada, aumento del riesgo de autoinmunidad, alergias y neoplasias. Hasta el 2022, el Instituto Nacional de Pediatría, el centro de referencia nacional para errores innatos de la inmunidad, tenía 10 pacientes reportados, lo que dificulta su sospecha diagnóstica.

Los estudios funcionales en esta paciente fueron vitales para caracterizar como patogénica esta variante. Con ellos, demostramos la ausencia de la proteína y explicamos las manifestaciones clínicas, pudiendo guiar la terapéutica y el asesoramiento genético a los padres.

Conclusiones

Debemos conocer los errores innatos de la inmunidad y su abordaje para optimizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. A su vez, es necesario la realización de estudios funcionales para atribuir con certeza un cuadro clínico a un estudio genético de significado incierto.

Referencias

Liquidado-Perez, E., et. al. (2023). Inmunodeficiencia combinada debida a deficiencia de DOCK8. Lo que sabemos hasta ahora. *Revista Alergia México*, 69(1), 31-47. <https://doi.org/10.29262/ram.v69i1.1104>