

Combined immunodeficiency due to DOCK8 deficiency. State of the art

Inmunodeficiencia combinada debida a deficiencia de DOCK8. Lo que sabemos hasta ahora

Eduardo Liquidano-Pérez,¹ Gibert Maza-Ramos,² Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada,³ Tania Barragán-Arévalo,⁴ Saúl Oswaldo Lugo-Reyes,¹ Selma Scheffler-Mendoza,³ Sara Elva Espinosa-Padilla,¹ María Edith González-Serrano¹

Abstract

Combined immunodeficiency (CID) due to DOCK8 deficiency is an inborn error of immunity (IBD) characterized by dysfunctional T and B lymphocytes; The spectrum of manifestations includes allergy, autoimmunity, inflammation, predisposition to cancer, and recurrent infections. DOCK8 deficiency can be distinguished from other CIDs or within the spectrum of hyper-IgE syndromes by exhibiting profound susceptibility to viral skin infections, associated skin cancers, and severe food allergies. The 9p24.3 subtelomeric locus where DOCK8 is located includes numerous repetitive sequence elements that predispose to the generation of large germline deletions and recombination-mediated somatic DNA repair. Residual production DOCK8 protein contributes to the variable phenotype of the disease. Severe viral skin infections and varicella-zoster virus (VZV)-associated vasculopathy, reflect an essential role of the DOCK8 protein, which is required to maintain lymphocyte integrity as cells migrate through the tissues. Loss of DOCK8 causes immune deficiencies through other mechanisms, including a cell survival defect. In addition, there are alterations in the response of dendritic cells, which explains susceptibility to virus infection and regulatory T lymphocytes that could help explain autoimmunity in patients. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment; it improves eczema, allergies, and susceptibility to infections.

Key words: DOCK8 deficiency. Combined immunodeficiency. Hypereosinophilia. Hyper-IgE syndrome. Bronchiectasis. Atopic dermatitis. Lymphopenia. Autoimmunity. Viral infection. Food allergy. Cancer

Resumen

La inmunodeficiencia combinada (IDC) por deficiencia de DOCK8 es un error innato de la inmunidad, caracterizado por alteración en linfocitos T y B; el espectro de manifestaciones incluye alergia, autoinmunidad, inflamación, predisposición a cáncer e infecciones recurrentes. La deficiencia de DOCK8 se puede distinguir de otras IDC o dentro del espectro de síndromes de hiper-IgE porque presenta una profunda susceptibilidad a las infecciones virales de la piel, con cánceres de piel asociados y alergias alimentarias graves. El locus subtelomérico 9p24.3, donde se ubica DOCK8, incluye numerosos elementos repetitivos de secuencia que predisponen a la generación de grandes deleciones de la línea germinal, así como a la reparación del ADN somático, mediada por recombinación. La producción residual de la proteína DOCK8 contribuye al fenotipo variable de la enfermedad. Las infecciones virales graves de la piel y la vasculopatía asociada a virus de la varicela zóster (VVZ) reflejan una función importante de la proteína DOCK8, que normalmente se requiere para mantener la integridad de los linfocitos a medida que las células migran a través de tejidos. La pérdida de DOCK8 provoca deficiencias inmunitarias a través de otros mecanismos, incluido un defecto de supervivencia celular. Existen alteraciones en la respuesta de las células dendríticas, lo que explica la susceptibilidad a infección por virus, así como en los linfocitos T reguladores que podrían ayudar a explicar la autoinmunidad en los pacientes. El trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales es por el momento el único tratamiento curativo, mejora el eccema, la alergia y la susceptibilidad a infecciones.

Palabras clave: Deficiencia de DOCK8. Inmunodeficiencia combinada. Hipereosinofilia. Síndrome hiper-IgE. Bronquiectasias. Dermatitis atópica. Linfopenia. Autoinmunidad. Infección viral. Alergia alimentaria. Cáncer

¹Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

²The Mayo Clinics Care Network, Médica Sur, Ciudad de México, México

³Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Inmunología, Ciudad de México, México

⁴Fundación de Asistencia Privada, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Departamento de Genética, Ciudad de México, México

Correspondencia: María Edith González-Serrano.
megpetite@gmail.com

Recibido: 2022-03-20

Aceptado: 2022-04-28

DOI: 10.29262/ram.v69i1.1104

Introducción

La inmunodeficiencia combinada (IDC) por deficiencia de DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8 protein, OMIM #243700) es un error innato de la inmunidad (EII), que cursa con alteración en linfocitos T y B; se caracteriza por eccema grave, susceptibilidad a infecciones cutáneas y sinopulmonares recurrentes, niveles normales a elevados de IgE, alergia, autoinmunidad, inflamación, y predisposición a neoplasias (Figura 1).^{1,2}

La deficiencia de DOCK8 (Def-DOCK8) resulta de deleciones homocigotas o heterocigotas compuestas y por variantes génicas puntuales en el gen *DOCK8*, que se encuentra en el cromosoma 9p24.3, lo que produce ausencia de la proteína DOCK8 en las células inmunes con disminución del conteo de linfocitos T y B, eosinofilia y niveles normales a muy elevados de IgE. Se hereda con un patrón autosómico recesivo (AR).^{1,3}

Las características clínicas de los pacientes con Def-DOCK8 se superponen con las de otros tipos de IDC con IgE elevada, como la pérdida de función de STAT3. Estas similitudes incluyen IgE elevada, infecciones cutáneas y respiratorias recurrentes y eccema. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes puede variar significativamente pues los pacientes con Def-DOCK8 presentan manifestaciones más graves, siendo hasta el momento el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), el único tratamiento curativo. La presente revisión tiene como objetivo describir la fisiopatología, manifestaciones clínicas y alternativas de tratamiento para los pacientes con Def-DOCK8.¹

Proteína DOCK8

La proteína DOCK8 es un factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, *guanine nucleotide-exchange factor*) para el ciclo de división celular. Pertenece a la familia de proteínas DOCK, GEF conservadas evolutivamente para activar guanosina-trifosfatasas (GTPasa) de la familia Rho.⁴ Al controlar la forma del citoesqueleto, las proteínas DOCK son necesarias en varios procesos celulares, como la motilidad celular, la migración, la activación de la integrina y la fagocitosis. DOCK8 se expresa sobre todo en células de sangre periférica y tejidos del sistema inmunitario, donde activa a la GTPasa CDC42, importante en la polimerización de la actina. Se conocen también como actinopatías, una serie de enfermedades congénitas raras que, como la Def-DOCK8, se manifiestan tempranamente con diátesis hemorrágica o eccema, inmunodeficiencia combinada con susceptibilidad a virus, bacterias y hongos, así como predisposición a vasculitis y neoplasias hematológicas.⁵

La Def-DOCK8 se identificó primero en 2009, en un grupo de pacientes con síndrome hiper-IgE autosómico recesivo. Su prevalencia se ha estimado en uno por cada millón de recién nacidos vivos, y se han reportado al menos 250 pacientes alrededor del mundo desde entonces. Otro fenotipo asociado al gen *DOCK8* es el retraso mental autosómico dominante (OMIM #614113), observado en pacientes con deleciones genómicas heterocigotas en el *locus* 9p24.

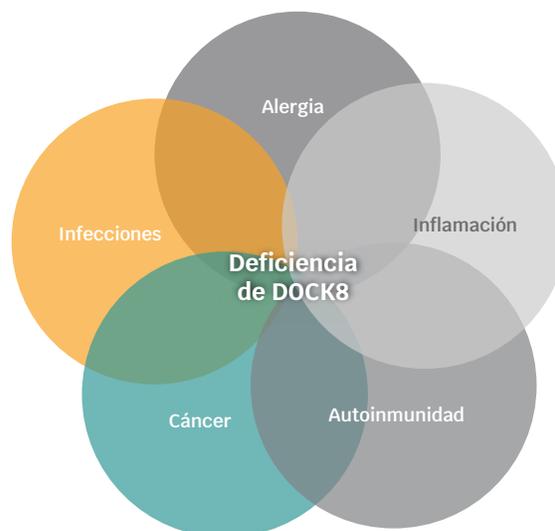


Figura 1. Abanico de manifestaciones de la deficiencia de DOCK8.

Epidemiología

Hasta el mes de febrero de 2022, en el Registro Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias, coordinado por la sociedad latinoamericana de inmunodeficiencias primarias (LASID, Latin American Society for Immunodeficiencies) se encuentran registrados 8959 EII, de los cuales 15 son Def-DOCK8, que representan menos de 1 % de los EII registrados en Latinoamérica.⁶ La Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría en México, centro de referencia nacional para el diagnóstico de EII, tiene registrados 10 casos con Def-DOCK8.

En México no se tienen datos específicos sobre la edad del diagnóstico o manifestaciones más frecuentes. En el registro de Estados Unidos⁷ se informa 29 casos, 17 mujeres y 12 hombres, con una relación 1.4:1; cinco casos hispanos y con un amplio intervalo en las edades distribuidas por quinquenios desde los 12 hasta los 54 años; la mayor frecuencia de edad fue entre los 18 y 24 años. La serie iraní informó 20 casos, con una mediana de edad al diagnóstico de tres años; la edad de inicio de las manifestaciones clínicas en esa serie fue de 0.1 a 0.5 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes descritas en una serie de 20 pacientes fueron dermatitis atópica, enfermedades respiratorias recurrentes, infecciones del tracto, alergias alimentarias, candidiasis oral, retraso en el crecimiento, bronquiectasias, asma y autoinmunidad.⁸

Inmunopatología

A nivel inmunológico, la proteína DOCK8 regula la función de los linfocitos para impulsar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.⁹ Una de las características de la Def-DOCK8 es la disminución del número de linfocitos T, B y NK. Casi 30 % de los pacientes cursa con linfopenia en sangre periférica

con afectación de CD4+ (especialmente Th17) y CD8+. Las cuentas absolutas de linfocitos B son variables; en particular, los linfocitos B de memoria están constantemente ausentes en la sangre periférica. La linfopenia empeora con el tiempo. La tolerancia de los linfocitos B periféricos y la función de los linfocitos T reguladores se encuentran alteradas, lo que predispone a las manifestaciones de alergia (Figura 2).^{10,11} Las células *natural killer* (NK) están disminuidas en 25 % de los pacientes con Def-DOCK8, además presentan citotoxicidad defectuosa debido a la disminución en la formación de la sinapsis inmune y a la producción alterada de IFN- γ .¹²

Los niveles de IgM en suero suelen ser bajos, pero muchos pacientes tienen niveles elevados de IgG y una característica primordial es la elevación de IgE, aunque se han reportado pacientes con variantes patogénicas que mantienen niveles normales de IgE.¹³ Se ha descrito también disminución de la respuesta a antígenos polisacáridos.^{14,15,16}

La proteína DOCK8 es una proteína adaptadora importante en la señalización del receptor tipo Toll 9 (TLR9) y desempeña un papel importante en la activación de la proteína WAS (WASp), en la vía de señalización del receptor de linfocitos T y en la reorganización del citoesqueleto. Los pacientes también tienen una reducción significativa en el número de células dendríticas plasmocitoides (CDP) circulantes. Las CDP de pacientes con Def-DOCK8 parecen producir menos interferón (IFN- α e IFN- γ) en respuesta a la activación de TLR9, lo que contribuye y perpetúa las infecciones virales.^{14,17,18}

Tras el compromiso de TCR, la actividad GEF de la proteína DOCK8 activa CDC42; DOCK8 también funciona como una molécula de andamiaje para vincular CDC42 a WASp a través de una interacción con WIP (proteína de interacción con WASp) y Talin. WASp luego impulsa la polimerización de actina dependiente de Arp2/3. Simultánea-

mente, la unión de LFA-1 a ICAM-1 da como resultado la formación de un complejo compuesto por DOCK8, Talin y WASp, que también promueve cambios en el citoesqueleto a través de la activación de WASp.¹⁹ La remodelación del citoesqueleto facilita la polarización de MTOC (centro organizador de microtúbulos) y los gránulos citotóxicos hacia la sinapsis inmune (Figura 3).^{20,21}

Se ha informado la pérdida selectiva de células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) en un modelo murino de Def-DOCK8 en sangre periférica; la proteína DOCK8 regula la expansión, supervivencia, señalización y proliferación de las ILC3 en humanos. La Def-DOCK8 conduce a la pérdida de ILC3, lo que puede contribuir a la susceptibilidad a infecciones.²²

Manifestaciones clínicas

La proteína DOCK8 se encuentra presente en todas las células corporales, principalmente en células mononucleares de sangre periférica y tejidos del sistema inmunitario. La ausencia de esta produce un abanico de manifestaciones que de forma aislada podrían parecer no relacionadas, por lo que el abordaje sistemático e integral es esencial para la adecuada sustentación diagnóstica (Figura 4).^{23,24}

Dermatológico

La afección dermatológica es clave para la sospecha diagnóstica, los pacientes pueden presentar como primera manifestación eccema extenso y grave, con respuesta escasa a los tratamientos habituales y el consecuente difícil control.²⁵ En edades tempranas, los pacientes presentan eccema agudo diseminado con eritema y aspecto húmedo, que no remite fácilmente, por lo que progresa al llamado eccema crónico con liquenificación o variedades graves infrecuentes tipo prurigo nodular (Figuras 5A, 5B y 5C).^{26,27,28,29}

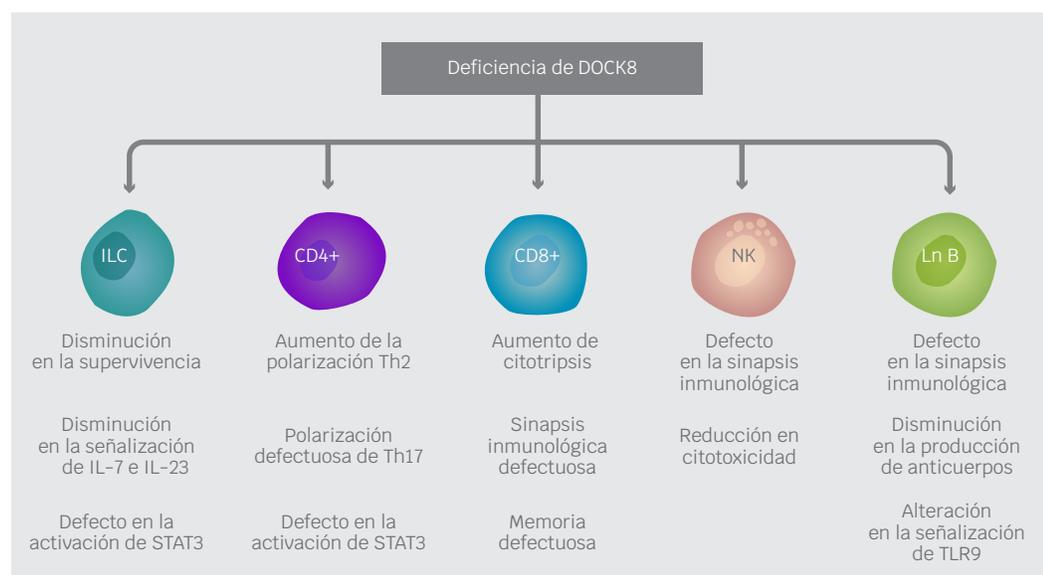


Figura 2. Consecuencias de la deficiencia de DOCK8 en las células inmunitarias.

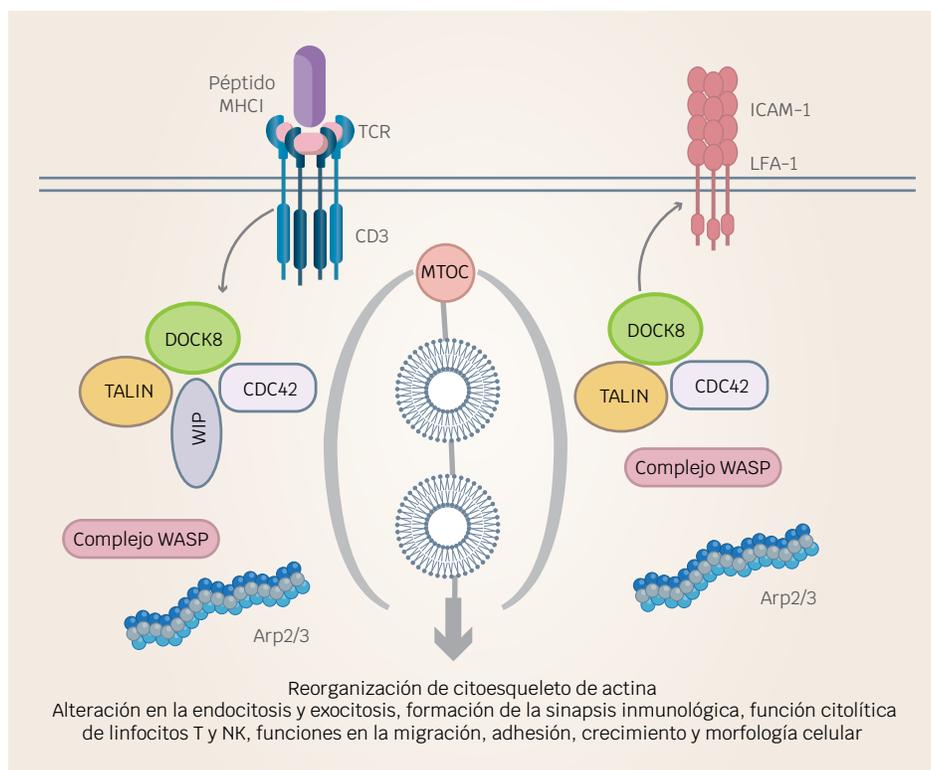


Figura 3. Vías de señalización de la proteína DOCK8. La proteína DOCK8 actúa como factor intercambiador de guanina. Interacciona con GDP y GTP que está unido a CDC42 y a RAC1, convirtiendo este complejo en activo y permitiendo la interacción con la proteína WAS (WASp). La WASp se encarga de la reorganización del citoesqueleto, esencial para diversos procesos celulares como la activación, migración, adhesión y formación de la sinapsis inmunológica, fundamental para el efecto citolítico de los linfocitos T y células NK.

El eccema asociado se complica por acción de citocinas Th2 presentes en la fase aguda de inflamación a nivel de la piel, contribuyendo al deterioro de la barrera cutánea. La participación de IL-31 en la patogénesis del prurito en pacientes con Def-DOCK8 abre una ventana de oportunidad para terapias blanco-dirigidas en este grupo de pacientes.^{28,29,30}

La proteína DOCK8 es necesaria para la adecuada organización citoesquelética de los linfocitos; la disfunción citoesquelética en los linfocitos T CD8+ y NK les impide migrar y poblar tejidos con una estructura densa de colágeno, como la piel, resultando en la muerte de los linfocitos por citotripsis y la ausencia de linfocitos T CD8+ de memoria residentes. Este fenómeno, citotripsis, se refiere a la muerte celular por pérdida estructural, con deformidad nuclear y alargamiento de las células inmunitarias cuando migran a través de tejidos densos como la piel; se observa también en células dendríticas de pacientes con Def-DOCK8 y se ha propuesto como un estudio diagnóstico confirmatorio.^{28,29,31}

El defecto de barrera cutánea aunado a los defectos funcionales en los linfocitos T, B y NK incrementa el riesgo de infecciones virales, especialmente por la familia herpesviridae y virus del papiloma humano (VPH), lo que incrementa el riesgo de neoplasias epiteliales (véase la sección Cáncer).^{28,32,33}

Los biomarcadores de linfocitos son una herramienta potencial para cribaje y diagnóstico diferencial de la Def-DOCK8 en los pacientes con eccema grave (Figura 5D), y para determinar si es necesario realizar pruebas diagnósticas más exhaustivas.³⁴

Alergia

Las diferentes series informan de forma constante la presencia de alergia alimentaria, así como sibilancias de difícil control; la mayoría de los pacientes presenta hiperreactividad de las vías respiratorias después de la sensibilización a antígenos, pudiendo desarrollar síntomas de rinitis alérgica y asma.³⁵ Los pacientes pueden desarrollar alergia alimentaria, por presencia de defectos en la inmunidad de la mucosa gastrointestinal (GI), originada por sensibilización a alérgenos alimentarios. La alergia alimentaria suele ser grave, a múltiples alimentos y predispone al desarrollo de anafilaxia; esto es particularmente distintivo de la Def-DOCK8.¹⁵

En los pacientes con Def-DOCK8, el desarrollo de alergias es el resultado de la actividad acelerada de células Th2, con producción incrementada de IL-4 e IL-5, así como una disminución concomitante en respuestas tipo Th1 y Th17. El defecto es intrínseco a los propios linfocitos T. El aumento de IL-4 promueve el cambio de clase de isotipo de IgE en los linfocitos B. En los pacientes, el aumento de IL-5 también contribuye al aumento de eosinófilos, que a su vez incrementa respuestas alérgicas iniciadas por los mastocitos.¹²

Infecciones

El espectro de manifestaciones infecciosas es muy amplio y se puede dividir, de acuerdo con los sistemas que afectan con mayor frecuencia, en mucocutáneas, pulmonares, sistémicas y gastrointestinales.⁸ Las infecciones más comunes repor-

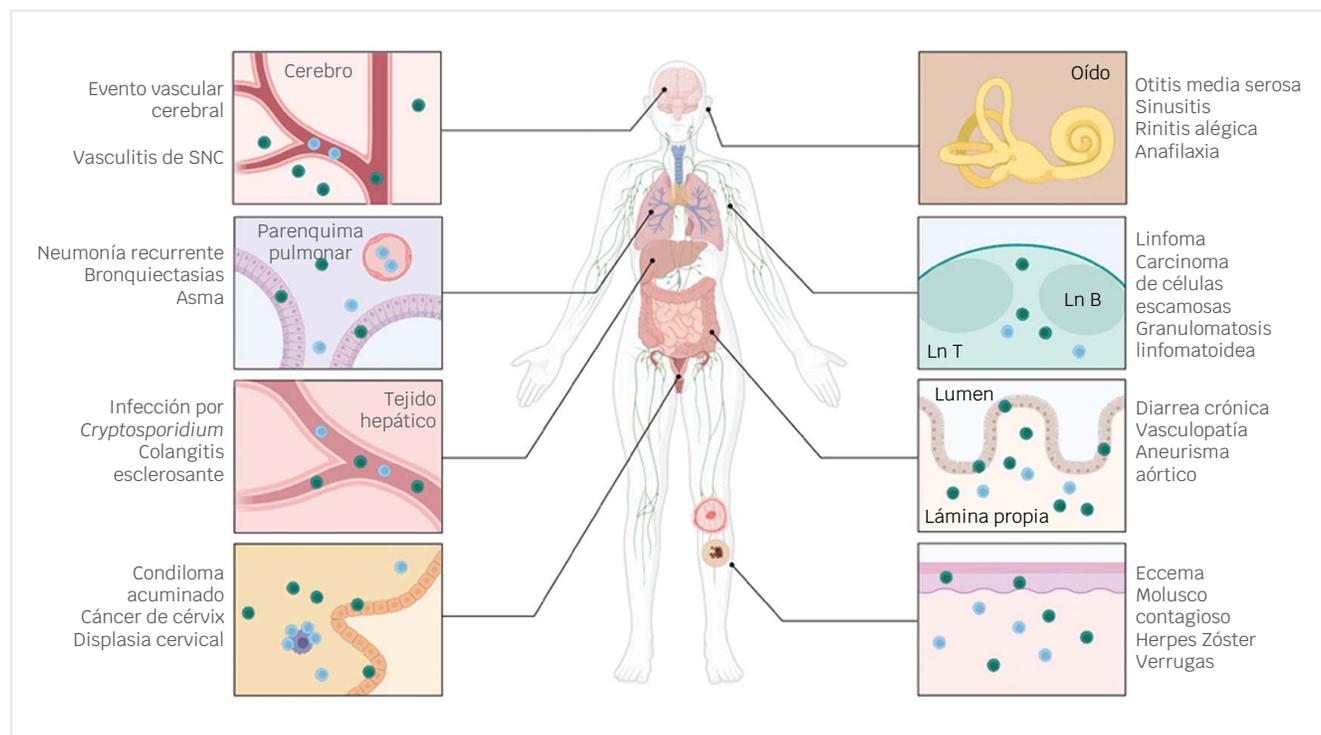


Figura 4. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de DOCK8.

tadas en las grandes series de pacientes con Def-DOCK8 son infecciones por estafilococos en 80 %, infecciones por bacterias gramnegativas en 33 %, infecciones por virus herpes (VHS) en 60 %, infección por molusco contagioso en 38 %, VPH en 31 %, varicela zóster (VVZ) en 22 % y *Candida sp.* en 76 %.^{15,36,37,38}

Manifestaciones respiratorias

Las infecciones recurrentes de las vías respiratorias inferior y superior incluyen otitis media, otitis externa, sinusitis recurrente, bronquiolitis y neumonía.³⁵

Manifestaciones mucocutáneas

Se han descrito extensas infecciones virales y bacterianas, de las que podemos incluir infección por VHS, VPH, molusco contagioso, abscesos por *S. aureus*, y candidiasis de las mucosas o de uñas. En todas las series se informan infecciones virales crónicas persistentes, mayormente relacionadas con VHS, VVZ, VPH y molusco contagioso.³⁹

La afección por VHS afecta la piel (Figuras 5E y 5F), superficies de mucosa oral y en ocasiones causa queratitis difícil de controlar, y la cronicidad puede provocar resistencia al aciclovir. Las infecciones por el VVZ pueden causar episodios recurrentes de herpes zóster, afección del sistema nervioso central (SNC) con vasculitis de SNC y accidente cerebrovascular. Las infecciones por VPH causan verrugas que pueden desfigurarse, interferir con las funciones corpora-

les y confieren riesgo de desarrollo de carcinoma de células escamosas; especialmente cuando se encuentran en genitales pueden evolucionar a displasia, cáncer de cuello uterino o cáncer de pene. La infección por molusco contagioso puede ser extensa y persistente; la infección se localiza en las capas epidérmicas, donde induce una típica lesión hiperproliferativa compleja con abundancia de partículas víricas, pero con una notoria ausencia de efectores inmunitarios.^{40,41}

Manifestaciones sistémicas

Los pacientes tienen alto riesgo de presentar infección crónica por virus de Epstein-Barr (VEB), la cual condiciona riesgo para el desarrollo de linfoma y enfermedades linfoproliferativas asociadas a VEB. La infección por citomegalovirus (CMV) se ha documentado en pocos pacientes en las diferentes series revisadas; sin embargo, se ha asociado a mayor mortalidad. La leucoencefalopatía multifocal progresiva secundaria al virus JC se ha documentado en algunos pacientes con Def-DOCK8.¹⁵

La mayor susceptibilidad a la infección crónica por virus no centrados en la piel puede reflejar la linfopenia progresiva que afecta predominantemente a los linfocitos T CD8+ y NK, esenciales para la destrucción de células infectadas por virus. Esta linfopenia también se ha definido en los linfocitos Th1, quienes producen IL-2 que estimula la producción de IFN- γ necesaria para la eficiente actividad antiviral de los

linfocitos T. El papel de las células NK también es crucial para la eliminación de infecciones virales, especialmente las ocasionadas por virus del herpes.⁴²

Manifestaciones gastrointestinales

En una serie iraní, las manifestaciones gastrointestinales destacadas fueron alteración del crecimiento, diarrea crónica y colitis activa, manifestaciones desarrolladas debido a la infección por *Giardia lamblia*, que condicionó dolor abdominal crónico. Se ha descrito en algunas series el desarrollo de colangitis esclerosante asociada a infección por *Cryptosporidium parvum* (Figuras 5G y 5H).^{43,44,45,46}

Manifestaciones pulmonares

La Def-DOCK8 está asociada a la presentación de neumonías de repetición que conducen a bronquiectasias. Las bronquiectasias son el hallazgo tomográfico pulmonar más frecuente, producidas por el alto índice de infecciones pulmonares como las neumonías bacterianas y virales (Figuras 5I, 5J y 5K). En las series reportadas se describe la presencia de neumatoceles secundarios a infecciones estafilocócicas.⁴⁷ También se presenta neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se han descrito casos con neumonía eosinofílica; sin embargo, siempre debemos buscar exhaustivamente un agente etiológico que cause la infiltración eosinofílica.

La presencia de sibilancias de inicio temprano y el desarrollo de asma grave es muy frecuente, por lo que ante pacientes con Def-DOCK8, el tratamiento nebulizado y la terapia de rehabilitación pulmonar son esenciales para la mejora de la calidad de vida; si bien es cierto no hay pautas que normen el adecuado seguimiento pulmonar, no es menos cierto que el seguimiento anual con pruebas de funcionamiento respiratorio (PFR) y tomografía pulmonar de alta resolución (TACAR) permitirá la detección oportuna de complicaciones pulmonares que ponen en peligro la vida.^{48,49}

Afectación del sistema nervioso central

La afección neurológica se encuentra pobremente descrita. En las series existen informes de hipertonía muscular y parálisis facial asociadas a los hallazgos de RMN cerebral, con la presencia de displasia de mielina y atrofia cerebral. Hasta ahora se tiene poco conocimiento sobre las manifestaciones neurológicas en los pacientes con Def-DOCK8, lo que abre una ventana de oportunidad para la caracterización a este nivel, con la consecuente prevención de secuelas neurológicas a largo plazo.^{40,50}

Autoinmunidad

El desarrollo de autoinmunidad tiene su fundamento en el deterioro de la función en linfocitos T; las principales manifestaciones reportadas son anemia hemolítica autoinmune, nefropatía y vasculitis, en menos de 5 % de la serie estadounidense. En muchos de los casos reportados se hace la asociación con un desencadenante infeccioso, como sucede con las

manifestaciones GI con la infección crónica por *Cryptosporidium* y el desarrollo de colangitis esclerosante. La mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune, sin embargo, exhiben anticuerpos autorreactivos, lo que indica una tolerancia alterada de linfocitos B periféricos y de linfocitos T reguladores.^{51,52}

Vasculitis

Se ha descrito la presencia de vasculitis que afecta vasos de mediano y gran tamaño en pacientes con Def-DOCK8, principalmente a nivel de vasos cerebrales y la aorta.⁵³ Los hallazgos generalmente son detectados en el abordaje de las bronquiectasias, al momento de evaluar una TACAR. Sin embargo, pueden presentarse en cualquier nivel, como en el renal, con estenosis de la arteria renal. En el SNC puede presentarse como accidente cerebrovascular o presencia de otros signos y síntomas neurológicos. El síndrome de Moya-Moya se ha descrito como hallazgo de circulación colateral que sugiere una respuesta crónica a daño u oclusión del vaso.⁵⁰ También existen reportes de pacientes con vasculitis leucocitoclástica cutánea. La hipereosinofilia se ha asociado a desarrollo ulterior de vasculitis y aneurismas, por lo que se ha propuesto como un factor de riesgo.⁵⁴

Lupus eritematoso sistémico (LES)

La asociación de LES y Def-DOCK8 es rara, en el mundo existen menos de 10 casos informados en la literatura médica. La presencia de autoanticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA y antifosfolípidos respaldan el diagnóstico, agregada a las manifestaciones de autoinmunidad como púrpura, artritis y glomerulonefritis.^{55,56} Recientemente se publicó un estudio en el que se realizó repetidamente estímulo en el receptor de linfocito T (TCR) con un antígeno, con lo que se produjo una respuesta de cronicidad autoorganizada del hospedero, que indujo el desarrollo de LES en ratones normalmente no propensos al desarrollo de autoinmunidad, en los que los linfocitos T cooperadores foliculares expresaron la proteína DOCK8. Lo anterior sirvió para formular la hipótesis del desarrollo de autoinmunidad en pacientes con Def-DOCK8.⁵⁷ La combinación de Def-DOCK8 y autoinmunidad dificulta el tratamiento, por la complejidad que representa el adecuado balance entre la inmunosupresión necesaria para el tratamiento del LES y la inmunomodulación necesaria para la prevención y tratamiento de las infecciones crónicas.⁵⁸

Cáncer

Los pacientes con EII tienen un riesgo incrementado al desarrollo de cáncer y de trastornos linfoproliferativos; la vigilancia inmunológica deteriorada desempeña un papel crucial en la patogénesis, por lo que se ha considerado el papel de la proteína DOCK8 en la supresión de tumores. La pérdida de la expresión de DOCK8 se ha observado en algunos tumores de pulmón, hígado y cerebro.^{59,60,61,62}

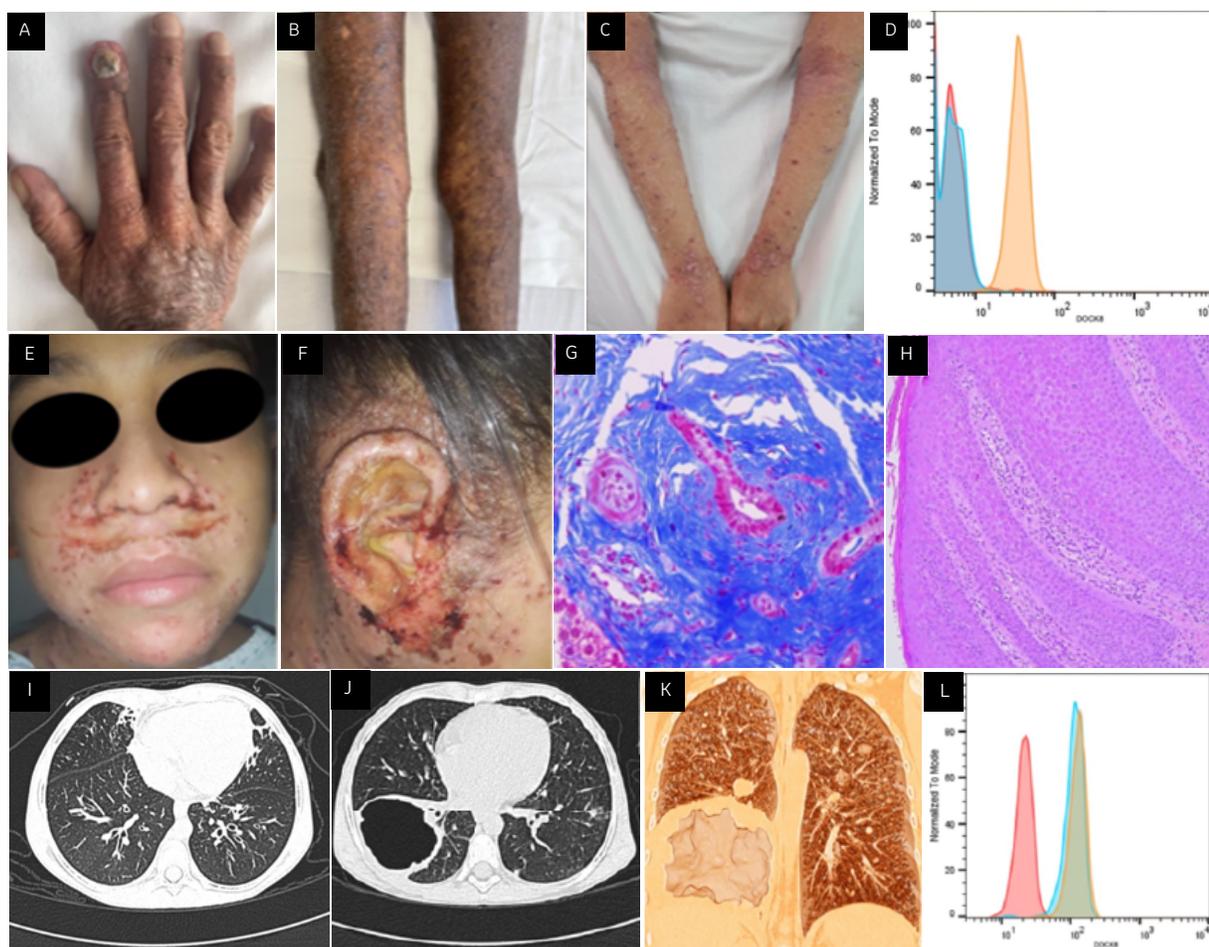


Figura 5. A) Onicomiosis distrófica total en el dedo índice, liquenificación en el dorso de la mano. B) Prurigo nodular. C) Liquenificación, descamación fina y costras hemáticas. D) Histograma que muestra la expresión de la proteína DOCK8 por citometría de flujo en un paciente con deficiencia de DOCK8 antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); en rojo el control de isotipo, en azul el paciente, en amarillo el control sano. Existe ausencia de la expresión de la proteína. E y F) Eccema herpético, presencia de vesículas superficiales que al romperse dejan costras melicéricas y áreas denuadas de piel. G) Biopsia hepática con tinción tricrómica de Masson, 40 \times , con presencia de fibrosis concéntrica en "capas de cebolla" en azul intenso con obliteración del conducto biliar; el infiltrado inflamatorio portal por linfocitos de aspecto maduro. H) Biopsia de piel por tinción H-E, 10 \times . Presencia de acantosis difusa, paraqueratosis, espongirosis, exocitosis y queratinocitos apoptóticos; dermis papilar con infiltrado linfocitario y macrófago, hallazgos característicos del eccema asociado a EII. I) Tomografía axial de alta resolución (TACAR), corte axial, en la que se observan bronquiectasias con engrosamiento peribronquial y la presencia de neumatoceles, a nivel del ángulo cardiofrénico del lado derecho y adyacentes al ventrículo izquierdo. J) TACAR que muestra neumatocele en lóbulo inferior derecho y nódulos multifocales bilaterales dispersos en todos los lóbulos. K) Reconstrucción de TACAR 3D con presencia de masa de aspecto quístico con nodulaciones en su interior correspondiente a granulomatosis linfomatoidea. L) Histograma que muestra la expresión de la proteína DOCK8 por citometría de flujo en un paciente con deficiencia de DOCK8 después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); en rojo el control de isotipo, en azul el paciente. El paciente presenta una expresión de la proteína DOCK8 similar a la del control sano.

Las infecciones por VPH desarrollan displasia y carcinoma de células escamosas de localización vulvar, facial y anal, linfoma-leucemia de células T, linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin. Un paciente con Def-DOCK8 fue identificado cuando desarrolló una segunda neoplasia hematológica. El mecanismo exacto para el desarrollo de neoplasias

aún no está claramente establecido, pero se ha asociado a infección crónica por virus y el fenómeno de agotamiento linfocitario.^{63,64}

La tasa de infección por VEB y linfoma probablemente se relacione con la deficiencia de células NK, lo que predispone a los pacientes a la presentación temprana de linfoma,

tanto VEB- como VEB+, como la granulomatosis linfomatoide (LYG), enfermedad linfoproliferativa que casi siempre afecta pulmones, y cuya patogénesis es favorecida por la desregulación inmunológica y el mal control de la infección crónica por VEB.^{65,66,67} Se caracteriza por múltiples lesiones nodulares pulmonares con invasión linfocítica de las paredes vasculares; el pulmón es el órgano más frecuentemente afectado, hasta en 90 %, seguido del SNC en 40 %, piel en 20 a 30 %, riñón en 19 % e hígado en 17 %; pueden verse afectados de forma simultánea o independiente.^{68,69,70,71}

En la serie iraní, se reportó un paciente con desarrollo de leiomiomatosis multifocal metastásica, quien presentó nódulos dentro de los lóbulos hepáticos, la pared de la vesícula biliar, el retroperitoneo suprarrenal izquierdo, intestino a nivel del cuadrante inferior derecho y los pulmones. Falleció 13 meses después tras resección quirúrgica limitada, más tratamiento con cisplatino, adriamicina, vincristina y ciclofosfamida.⁴³

Recientemente se publicó el caso de un paciente con Def-DOCK8 y desarrollo de enfermedad de Castleman, en asociación con infección por virus Orf. Este es un trastorno linfoproliferativo poco habitual, que se observa principalmente en pacientes adultos con inmunodeficiencia secundaria. Los pacientes generalmente presentan síntomas sistémicos, secundarios a la hiperinflamación, policlonalidad de linfocitos y la proliferación de células plasmáticas hasta el desarrollo de falla orgánica múltiple.⁷²

Diagnóstico

El espectro de manifestaciones es muy amplio, lo que dificulta la elaboración de un algoritmo diagnóstico universal, pero debemos tener en cuenta manifestaciones clínicas y de laboratorio sutiles como eccema grave de difícil control, tos crónica, alergia alimentaria, episodios repetitivos de anafilaxia, niveles elevados de IgE, linfopenia y eosinofilia, las cuales son características fundamentales. Debido a que los pacientes con Def-DOCK8 tienen la proteína DOCK8 disminuida o ausente, el estudio de citometría de flujo es una herramienta de detección y cribado. Sin embargo, esta técnica no puede descartar por completo la Def-DOCK8; se han descrito variantes que permiten la expresión de una proteína no funcional, detectable por citometría de flujo, por lo que en estos casos el diagnóstico de certeza siempre se determinará con la identificación de la variante genética patogénica.^{24,73,74}

Citometría de flujo

La citometría de flujo se ha convertido en una herramienta diagnóstica convencional con la que se debería contar en la mayoría de los centros hospitalarios. La aplicación de la citometría de flujo es fundamental para el diagnóstico de los EII, permitiéndonos conocer más sobre la fisiopatogenia de las enfermedades. Su fundamento de aplicación se debe en parte a su notable sensibilidad y a que es extremadamente

fácil usar las plataformas que permiten un análisis integral, la interpretación de datos y, lo que es más importante, es un método rápido para el diagnóstico de la Def-DOCK8. Mediante la citometría de flujo podemos evaluar la expresión de proteínas específicas de la superficie celular e intracelular (Figuras 5D y 5L).^{73,75,76} La citometría de flujo puede medir la expresión de proteína DOCK8 en los linfocitos T CD3+ obtenidos de sangre total conservada en EDTA; cuando está ausente la expresión se puede confirmar el diagnóstico de Def-DOCK8, en caso de que se exprese la proteína esto no descartará el diagnóstico, pues puede existir expresión residual de la proteína. En estos casos se requerirá la realización de estudios moleculares para el diagnóstico de certeza. Otra utilidad de la citometría de flujo es la evaluación de la recuperación de la función de DOCK8, que permite determinar la recuperación inmunológica de los pacientes posterior al TCPH (Figuras 5D y 5L).

Genética

En 2003, el síndrome de hiper-IgE AR fue descrito por primera vez en 13 pacientes de familias consanguíneas no relacionadas. Esta entidad es un EII que presenta un patrón hereditario monogénico autosómico recesivo.⁷⁷ En el año 2009, se identificó el gen *DOCK8* (OMIM *611432), que había sido clonado en 2004, como el causante de esta enfermedad.^{2,78,79,80} Este gen está compuesto por 48 exones, se encuentra localizado en el cromosoma 9p24.3 y codifica para una proteína que está constituida por 2099 aminoácidos, con un peso molecular de 238.529 kDa.⁸⁰

DOCK8 es un miembro de la familia de proteínas DOCK que actúan como GEF para regular la actividad de Rho GTPasa, como CDC42 y Rac1. Debido a que las GTPasas actúan como interruptores moleculares para regular diversas vías, las proteínas de DOCK controlan diversos procesos moleculares como migración, fagocitosis y adhesión.⁸¹ A diferencia de las GEF clásicas, que adquieren actividad de GEF a través de dominio de homología (DH) y dominio de homología de pleckstrina (PH), los miembros de la familia DOCK poseen un dominio único de la región 2 de homología DOCK (DHR2) con actividad GEF. Además, también poseen un dominio DHR1 que interactúa con fosfolípidos y puede promover su localización en las membranas con la subsiguiente participación en eventos de transducción de señales.^{5,82,83}

A la fecha, se han descrito cerca de 300 mutaciones diferentes en el gen *DOCK8*, la mayoría son grandes deleciones, seguidas por cambios sin sentido (*nonsense*) y de sentido alterado (*missense*).^{19,84} Todas estas mutaciones causan una ausencia de expresión de la proteína. El mecanismo específico causante de estas deleciones probablemente implica una recombinación homóloga frecuente entre elementos de secuencia de ADN repetitivos en una gran extensión del *locus* que incluye *DOCK8* cerca del telómero.¹⁹

Esta alta frecuencia de recombinación homóloga también explica la otra característica específica de la Def-DOCK8, su frecuencia inusualmente alta de reversión somática. En pacientes con Def-DOCK8, la recombinación homóloga puede reparar el alelo mutante mediante conversión génica o entrecruzamiento intragénico. Esto se confirmó a través del análisis genético de linfocitos T en comparación con el ADN genómico de los neutrófilos, ya que se identificaron reversiones somáticas en las células T de pacientes afectados con ciertas mutaciones de la línea germinal; se encontró que ocurrían a través de mutaciones y reversiones puntuales compensatorias.⁸⁵

Algunas mutaciones pueden ser frecuentes en ciertas etnias con una alta consanguinidad, lo que se conoce como efecto fundador. De esta forma, se han identificado dos mutaciones frecuentes en poblaciones de Turquía. La primera es una variante patogénica del sitio de corte de intrones y empalme de exones (*splicing*) c.1869-1 G > C y la segunda corresponde a una delección grande que abarca los exones 1 a 27 del gen. Otra mutación comúnmente reportada con efecto fundador en familias saudíes es el cambio c.5625 T > G (p.Tyr1875Ter).^{84,86} Actualmente, la estrategia más efectiva es la secuenciación ADN de nueva generación con la utilización de paneles de genes causantes de enfermedades inmunológicas. El análisis de variaciones en el número de copias por MLPA (amplificación múltiple de sondas dependiente de ligandos) es otro estudio de elección debido al número elevado de delecciones extensas en el gen *DOCK8*.^{87,88,89}

Diagnóstico diferencial

La Def-DOCK8 debe diferenciarse de todas aquellas enfermedades que cursen con eccema grave de difícil control,^{90,91} como las que se mencionan en el Cuadro 1.

Las deficiencias autosómicas recesivas de ZNF341 e IL6ST se manifiestan en forma similar al síndrome de hiper-IgE y pueden considerarse fenocopias de la pérdida de función de STAT3.⁹² En contraste, sería un error seguir considerando la Def-DOCK8 una variante autosómica recesiva del síndrome hiper-IgE, tomando en cuenta su fisiopatología y pronóstico más grave. Insistimos en que Def-DOCK8 es una IDC que necesita TCPH. Mientras que la agrupación sindrómica sirvió su función en las décadas de 1970 y 1980, hoy que conocemos las etiologías genéticas y podemos alcanzar el diagnóstico definitivo, es más útil hablar de Def-DOCK8 y reservar el nombre clásico síndrome hiper-IgE, más amplio y clínico, para la deficiencia de STAT3.

Finalmente, otras IDC de la inmunidad innata o la fagocitosis que cursan con infecciones virales cutáneas podrían confundirse con Def-DOCK8, como la epidermodisplasia verruciforme (EVER 1-4), CD40L, CORO1A, síndrome WHIM, haploinsuficiencia de GATA2, así como aquellos defectos de la inmunidad que también cursan con citopenias,

autoinmunidad y susceptibilidad a virus, incluyendo la deficiencia AR de TPP2 y la AD de NFκB1.

Eccema asociado con errores innatos de la inmunidad

En la Figura 6 proponemos un abordaje clínico para cuando nos encontramos frente a un paciente con dermatitis atópica de difícil control, lo que podría ser el equivalente a eccema asociado con EII, definido como piel eritematosa de aspecto húmedo que no responde al tratamiento y que a pesar de un buen apego progresa a la cronicidad con liquenificación y descamación,^{74,90,93,94} para cuando en la historia clínica encontremos banderas rojas como antecedente de consanguinidad, muertes tempranas e inexplicables en la familia; así como cuando en la evaluación minuciosa de la biometría hemática se asocie elevación de IgE y otras manifestaciones sistémicas que pudieran orientar hacia un EII, teniendo a la piel como un órgano diana que muestra el principio de una afección sistémica. Se continuará la evaluación con expresión de proteínas por citometría de flujo, para así formular un diagnóstico temprano, el cual impacta en el pronóstico de los pacientes con EII.⁹⁵

Tratamiento

En la mayoría de las series reportadas, la historia natural de la Def-DOCK8, es hacia el deceso, a pesar del tratamiento de mantenimiento con profilaxis y sustitución con inmunoglobulina humana. Más de 50 % de los pacientes fallece en la segunda década de vida y prácticamente todos, antes de la cuarta década. La mayoría de las muertes es causada por infección, pero algunas por manifestaciones de autoinmunidad o cáncer. Dada la alta morbilidad y mortalidad, el TCPH es la única cura definitiva disponible en la actualidad.¹⁵

El tratamiento de soporte en los pacientes con Def-DOCK8 incluye la detección y el tratamiento de complicaciones, la administración de inmunoglobulina sustitutiva (dosis habitual de 400 a 800 mg/kg cada 21 días), antibióticos y profilaxis antiviral y antifúngica. Los pacientes deben ser evaluados constantemente para la oportuna identificación de infecciones indolentes y cáncer. Deben evaluarse las funciones pulmonar y hepática, y las alteraciones de ambas requieren medidas agresivas para preservarlas antes del TCPH.

En la literatura médica, el tratamiento inmunomodulador que incluye IFN-α es eficaz para controlar el VHS severo y las verrugas recurrentes.⁹⁶ En el caso de la infección por VPH o molusco contagioso, existen tratamientos tópicos con mejoría transitoria. El uso de cidofovir e IFN-α 2b puede ser de utilidad, pero la tolerancia a menudo se ve limitada por los efectos secundarios. Sin embargo, los beneficios del IFN-α 2b se han demostrado con la interferencia en la replicación viral. Las verrugas son extremadamente difíciles de erradicar; imiquimod, cidofovir y otros tratamientos convencionales generalmente no tienen éxito.⁹⁷ La inmunización contra VPH debe conside-

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial en EII con eccema grave de difícil control

Enfermedad (Gen)	Herencia	Manifestaciones inmunológicas	Manifestaciones no inmunológicas	Laboratorio
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) ^{101, 106}	LX	Alteración en inmunidad adaptativa e innata; susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas y virus como VHS, oportunistas como <i>Pneumocystis jirovecii</i> . Autoinmunidad: anemia hemolítica, vasculitis, artritis	Sangrado. Eccema grave. Linfoma	Microtrombocitopenia. Linfopenia. Disminución de la IgM e IgG. Elevación de IgE e IgA. Disminución de la respuesta a vacunas
Síndrome IPEX (<i>FOXP3</i>) ¹⁰⁶	LX	Alteración en los linfocitos T reguladores. Autoinmunidad: diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune, hepatitis autoinmune, alopecia	Enteropatía. Diarrea intratable. Restricción del crecimiento. Eccema de difícil control	Disminución de IgG. Elevación de IgE. Eosinofilia. Citopenias. Linfopenia
Síndrome de Netherton (<i>SPINK5</i>) ¹⁰⁶	AR	Infecciones: celulitis, neumonía, bacteriemia, infección por VHS. Autoinmunidad. Alergias: asma, rinitis alérgica	Eritrodermia ictiosiforme congénita. Alteración del tallo del pelo (<i>trichorrhexis invaginata</i> -pelo de bambú). Deshidratación hipernatémica. Retraso en el crecimiento. Eccema grave	Elevación de IgE. Disminución de Linfocitos T CD4+. Disminución de respuesta a vacunas. Incremento de niveles de C3 y C4. Linfopenia. Reducción en la función de NK
Deficiencia de fosfoglucomutasa 3 (<i>PGM3</i>) ⁹⁰	AR	Espectro de SCID T-B-NK+. Infecciones respiratorias recurrentes, candidiasis y abscesos	Eccema grave. Anomalías esqueléticas. Talla baja. Rasgos faciales dismórficos. Déficit neurológico	Elevación de IgE. Neutropenia. Linfopenia de células T y B
Deficiencia de ARPC1B (<i>ARPC1B</i>) ¹⁰⁶	AR	Infecciones por bacterias, hongos y virus. Desregulación inmune. Alergia alimentaria. Vasculitis	Eccema grave. Sangrado gastrointestinal. Desnutrición. Talla baja	Leucocitosis. Eosinofilia. Anomalías plaquetarias. Incremento de IgA e IgE
Deficiencia de MST1 (<i>STK4</i>) ¹⁰⁷	AR	Infecciones virales persistentes (VPH, VEB, molusco contagioso) e infecciones bacterianas y fúngicas (candidiasis mucocutánea, onicomycosis), celulitis y abscesos. Citopenias autoinmunes	Eccema grave. Dermatitis seborreica. Cardiopatía congénita. Malignidad	Linfopenia. Infecciones: piel (celulitis y absceso), seno, virus del herpes, MC. VEB. Malignidad. Autoinmunidad
Pérdida de función en STAT3 (<i>STAT3</i>) ¹⁰⁸	AD	Abscesos estafilocócicos recurrentes. Infecciones sinopulmonares. Infecciones fúngicas	Eccema grave. Rasgos faciales toscos. Alteraciones dentales. Neumatocele. Escoliosis	Elevación de IgE. Linfopenia. Eosinofilia

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Síndrome de Omenn (RAG1 y RAG2) ¹⁰⁶	AR	Fenotipo SCID T- B- y NK+. Hepatoesplenomegalia. Enfermedad de injerto contra hospedero debido al injerto materno (paso transplacentario de células T maternas alorreactivas)	Eritrodermia neonatal. Diarrea crónica. Retraso del crecimiento	Elevación de IgE. Linfopenia. Eosinofilia
Deficiencia de DOCK2 (DOCK2) ²⁷	AR	Infecciones bacterianas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> , infección por <i>Mycobacterium avium</i> . Infecciones virales graves: VHS, CMV, VVZ, VHH 6, RSV, parainfluenzae, adenovirus. Autoinmunidad: púrpura trombocitopénica inmune	BCGitis	Neutropenia. Linfopenia. Disminución de respuesta a vacunas. Desgranulación defectuosa de NK
Deficiencia de CARMIL2 (CARMIL2) ¹⁰⁹	AR	Infecciones recurrentes del tracto respiratorio. Bronquiectasias. Abscesos cutáneos. Verrugas. Infección crónica por VEB. Enfermedad inflamatoria intestinal. Alergias graves	Eccema grave. Diarrea crónica. Tumores de músculo liso	Eosinofilia. Linfopenia. Disminución de células T reguladoras. Desgranulación defectuosa de NK. Disminución de respuesta a vacunas
Deficiencia de TYK2 (TYK2) ¹¹⁰	AR	Infección por micobacterias. Infección por VHS y molusco contagioso. Candidiasis de repetición	Eccema grave. Sarcoidosis ocular	Eosinofilia. Elevación de IgE

EII = error innato de la inmunidad, VHS = virus herpes simple, IgG = inmunoglobulina G, IgA = inmunoglobulina A, IgM = inmunoglobulina M, IgE = inmunoglobulina E, IPEX = desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía y herencia ligada al X, NK = natural killer, LX = ligado al X, AR = autosómica recesiva, VHH 6 = virus del herpes humano 6, VEB = virus de Epstein-Barr.

rarse para todos los pacientes que tengan mayor susceptibilidad a la infección por VPH, como la Def-DOCK8.⁹⁸

El tratamiento de las manifestaciones cutáneas relacionadas se enfocará a la atención de las exacerbaciones del eccema y de las infecciones presentes. Se utilizan rutinariamente los cuidados de la piel como el uso frecuente de cremas emolientes, esteroides de mediana potencia para las exacerbaciones, antibióticos en casos de piodermas, aciclovir para infecciones por VHS y VVZ. El eccema se exacerba con frecuencia por *S. aureus*, cuya erradicación se observa con baños de hipoclorito de sodio a 0.005 % y el uso de esteroides tópicos. Existen informes sobre el uso de biológicos como omalizumab y dupilumab para el tratamiento del eccema; sin embargo, se requiere mayor estudio para recomendarlos de forma rutinaria.^{99,100}

Las bronquiectasias se asocian frecuentemente a neumonías piógenas recurrentes y son comunes en los pacientes con Def-DOCK8, el daño de las bronquiectasias afecta la limpieza mucociliar de las vías respiratorias y cambia el espectro

de infecciones. La depuración de moco deteriorada conduce a la proliferación bacteriana, por lo que se deben considerar las técnicas de depuración de las vías respiratorias y el inicio temprano de profilaxis para prevenir las exacerbaciones de las bronquiectasias. Estas medidas incluyen una adecuada rehabilitación pulmonar y terapia nebulizada con solución salina hipertónica. El tratamiento de las bronquiectasias también incluye la administración de gammaglobulina humana; la azitromicina se utiliza para disminuir la frecuencia de las exacerbaciones y tiene efectos directos sobre el crecimiento bacteriano e indirectos en el biofilm bacteriano y la inflamación misma. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol ayuda a prevenir infección por *Pneumocystis jirovecii*.¹⁰¹

Hasta ahora, el único tratamiento curativo es el TCPH. Se han reportado poco más de 100 pacientes con Def-DOCK8 tratados con TCPH. La supervivencia ha sido excelente, con una reconstitución inmunitaria generalmente rápida y completa y la resolución de infecciones y otras características clínicas.¹⁰² El TCPH cura el eccema y la susceptibilidad a

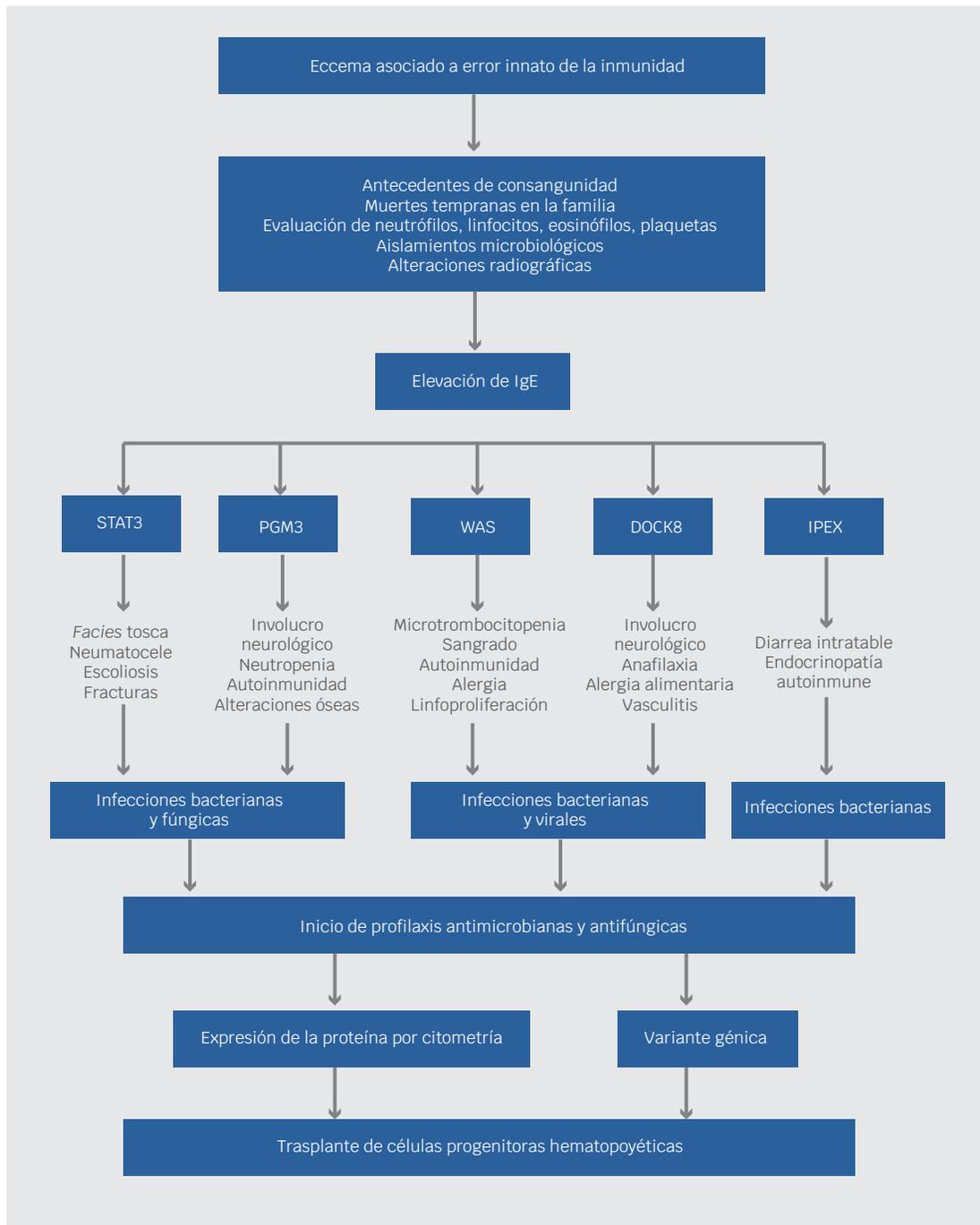


Figura 6. Abordaje de eccema asociado con error innato de la inmunidad.

las infecciones; en las series reportadas aún no ha transcurrido el tiempo suficiente para la evaluación del riesgo de malignidad postrasplante, así como si las manifestaciones de autoinmunidad ceden por completo.¹⁰³ La alergia alimentaria sigue siendo un problema importante para muchos pacientes postrasplante, esto pudiera ser explicado por los diferentes regímenes de acondicionamiento utilizados, debido a que no se eliminan por completo las células plasmáticas de larga

vida que continúan produciendo alérgenos alimentarios específicos IgE postrasplante. Sin embargo, dado que la IgE total disminuye gradualmente después del trasplante, la IgE específica de alérgenos podría también disminuir gradualmente, de modo que estas alergias eventualmente se resuelvan.¹⁰⁴ De forma similar, la presencia continua de células plasmáticas autoinmunes de larga vida podría significar que los pacientes siguen teniendo una enfermedad autoinmune, incluso des-

pués del trasplante. Sin embargo, también es posible que la reconstitución de células Treg de donantes repletas de DOCK8 supriman las células plasmáticas autoinmunes y mejoren, si no es que curan, la enfermedad autoinmune.¹⁰⁵ La experiencia en cada centro donde se atienden pacientes con Def-DOCK8 ayudará a objetivar estas hipótesis.

Pronóstico

El riesgo de desarrollar aneurismas en la circulación central o cerebral, neoplasias hematológicas o carcinomas de células escamosas, así como infecciones complicadas o fatales, es gradual y acumulativo. Sin tratamiento o con un manejo parcial, insuficiente, la mayoría de los pacientes con def-DOCK8 morirá para la tercera década de su vida. Por esto es crucial un diagnóstico temprano, un inicio oportuno del tratamiento y procurar el TCPH, que constituye la única posibilidad curativa.

Asesoramiento genético

Al ser una enfermedad con tipo de herencia autosómica recesiva, una pareja portadora tiene 50 % de probabilidad de tener hijos portadores, 25 % afectados y 25 % sanos. Si una persona afectada tiene descendencia con una persona enferma del mismo padecimiento, todos sus hijos tendrán la enfermedad. Si una persona con este padecimiento tiene descendencia con un portador, por cada evento de embarazo existe 50 % de probabilidad de tener hijos portadores y 50 % de tener hijos enfermos.

Conclusiones

La Def-DOCK8 se presenta con una amplia gama de características clínicas que tienen en común la disregulación inmunitaria, como alergias alimentarias graves, asma de difícil control, eccema grave e, incluso, autoinmunidad. Actualmente no se tiene certeza de todos los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la proteína DOCK8 regula estas respuestas, pero sabemos que desempeña un papel esencial en la adecuada regulación de células autorreactivas.

Es indiscutible que todos los médicos que tratan enfermedades alérgicas deberán familiarizarse con estas enfermedades, hasta ahora consideradas huérfanas. Y no menos cierto es que en ocasiones el médico puede sentirse rebasado, sin embargo, es importante conocer que existen sitios como la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, del Instituto Nacional de Pediatría, que apoya el asesoramiento, abordaje inicial y realización de estudios para el diagnóstico oportuno, pronta referencia y tratamiento definitivo que impacte positivamente en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Agradecimientos

A la Fundación Mexicana para niños con Inmunodeficiencias Primarias A. C. (FUMENI), por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Su HC, Jing H, Angelus P, Freeman AF. Insights into immunity from clinical and basic science studies of DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Immunol Rev*. 2019;287(1):9-19. DOI: 10.1111/imr.12723
2. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined Immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N England J Med*. 2009;361(21):2046-2055. DOI: 10.1056/NEJMoa0905506
3. Zhang Q, Davis J, Dove C, Su H. Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Dis Markers*. 2010;29(3-4):131-139. DOI: 10.3233/DMA-2010-0737
4. Nishikimi A, Kukimoto-Niino M, Yokoyama S, Fukui Y. Immune regulatory functions of DOCK family proteins in health and disease. *Exp Cell Res*. 2013;319(15):2343-2349. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.07.024
5. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol*. 2017;181:75-82. DOI: 10.1016/j.clim.2017.06.003
6. LASID Registry [Internet]. Brasil: General statistic; 2022. Disponible en: <https://lasidregistry.org/view/statistics/general/2022-02>
7. The United States Immunodeficiency Network [Internet]. Registry-Reported Statistics; 2022. Disponible en: <https://usidnet.org/registry-data/stats-registry-enrollment/>
8. Haskoğlu S, Kostel-Bal S, Islamoglu C, Aytakin C, Guner S, Sevinc S, et al. Clinical, immunological features and follow up of 20 patients with dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):515-527. DOI: 10.1111/pai.13236
9. Mandola AB, Levy J, Nahum A, Hadad N, Levy R, Rylova A, et al. Neutrophil functions in immunodeficiency due to DOCK8 deficiency. *Immunological Investigations*. 2019;48(4):431-439. DOI: 10.1080/08820139.2019.1567533
10. Jabara HH, McDonald DR, Janssen E, Massaad MJ, Ramesh N, Borzutzky A, et al. DOCK8 functions as an adaptor that links TLR-MyD88 signaling to B cell activation. *Nature Immunology*. 2012;13(6):612-620. DOI: 10.1038/ni.2305
11. Randall KL, Lambe T, Goodnow CC, Cornall RJ. The essential role of DOCK8 in humoral immunity. *Dis Markers*. 2010;29(3-4):141-150. DOI: 10.3233/DMA-2010-0739
12. Janssen E, Wilkie H, Geha RS. Macabre TH2 skewing in DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):73-75. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.025
13. Venegas-Montoya E, Staines-Boone AT, Sánchez-Sánchez LM, García-Campos JA, Córdova-Gurrola RA, Salazar-Galvez Y, et al. Case report: DOCK8 deficiency without hyper-IgE in a child with a large deletion. *Front Pediatr*. 2021;9:635322. DOI: 10.3389/fped.2021.635322
14. Chen Y, Chen Y, Yin W, Han H, Miller H, Li J, et al. The regulation of DOCK family proteins on T and B cells. *J Leukoc Biol*. 2021;109(2):383-394. DOI: 10.1002/JLB.1MR0520-221RR

15. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schäffer AA, Sigmund EC, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:402-412.
16. Werner M, Jumaa H. DOCKing innate to adaptive signaling for persistent antibody production. *Nature Immunol*. 2012;13(6):525-526. DOI: 10.1038/ni.2317
17. Janssen E, Tohme M, Hedayat M, Leick M, Kumari S, Ramesh N, et al. A DOCK8-WIP-WASp complex links T cell receptors to the actin cytoskeleton. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(10):3837-3851. DOI: 10.1172/JCI85774
18. Keles S, Jabara HH, Reisli I, McDonald DR, Barlan I, Hanna-Wakim R, et al. Plasmacytoid dendritic cell depletion in DOCK8 deficiency: Rescue of severe herpetic infections with IFN- α 2b therapy. *J Allergy C*. 2014 Jun;133(6):1753-1755. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.032
19. Zhang Q, Jing H, Su HC. Recent advances in DOCK8 immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol*. 2016;36(5):441-449. DOI: 10.1007/s10875-016-0296-z
20. Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(5):406-411. DOI: 10.1038/cmi.2017.9
21. Broides A, Mandola AB, Levy J, Yerushalmi B, Pinsk V, Eldan M, et al. The clinical and laboratory spectrum of dedicator of cytokinesis 8 immunodeficiency syndrome in patients with a unique mutation. *Immunol Res*. 2017;65(3):651-657. DOI: 10.1007/s12026-016-8883-x
22. Eken A, Cansever M, Okus FZ, Erdem S, Nain E, Azizoglu ZB, et al. ILC3 deficiency and generalized ILC abnormalities in DOCK8-deficient patients. *Allergy*. 2020;75(4):921-932. DOI: 10.1111/all.14081
23. Su HC. Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(6):515-520. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833fd718
24. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):355-364. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.055
25. Lehman H, Gordon C. The skin as a window into primary immune deficiency diseases: atopic dermatitis and chronic mucocutaneous candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):788-798. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.11.026
26. Chu EY, Freeman AF, Jing H, Cowen EW, Davis J, Su HC, et al. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):79-84. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.262
27. Dimitrova D, Freeman AF. Current status of dedicator of cytokinesis-associated immunodeficiency. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):11-19. DOI: 10.1016/j.det.2016.07.002
28. Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(12):480. DOI: 10.1007/s11882-014-0480-2
29. Al-Herz W, Zainal M, Nanda A. A prospective survey of skin manifestations in children with inborn errors of immunity from a national registry over 17 years. *Front Immunol*. 2021;12:751469. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751469
30. Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, Tanaka Y, Ushijima M, Nakahara T, et al. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. *Nature Commun*. 2017;8(1):13946. DOI: 10.1038/ncomms13946
31. Jacob M, Bin Khalaf D, Alhissi S, Arnout R, Alsaoud B, Al-Mousa H, et al. Quantitative profiling of cytokines and chemokines in DOCK8-deficient and atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2019;74(2):370-379. DOI: 10.1111/all.13610
32. Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nature Rev Immunol*. 2016;16(6):353-366. DOI: 10.1038/nri.2016.48
33. Zhang Q, Dove CG, Hor JL, Murdock HM, Strauss-Albee DM, García JA, et al. DOCK8 regulates lymphocyte shape integrity for skin antiviral immunity. *J Exp Med*. 2014;211(13):2549-266. DOI: 10.1084/jem.20141307
34. Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):112-119. DOI: 10.1007/s12016-013-8377-8
35. Wu J, Hong L, Chen TX. Clinical manifestation of hyper IgE syndrome including otitis media. *Curr Allergy Asthma Repo*. 2018;18(10):51. DOI: 10.1007/s11882-018-0806-6
36. Freeman AF, Milner JD. The child with elevated IgE and infection susceptibility. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):65. DOI: 10.1007/s11882-020-00964-y
37. Jouanguy E, Béziat V, Mogensen TH, Casanova JL, Tangye SG, Zhang SY. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:106-122. DOI: 10.1016/j.coi.2020.01.004
38. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1030-1048. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.049
39. Villanueva JCMM, Chan KW, Ong RC, Andaya AG, Lau YL, van Zelm MC, et al. Hyper IgE syndrome associated with warts: a first case of dedicator of cytokinesis 8 deficiency in the Philippines. *Front Pediatr*. 2020;8:604725. DOI: 10.3389/fped.2020.604725
40. Yang J, Liu Y. Autosomal recessive hyper-IgE syndrome caused by DOCK8 gene mutation with new clinical features: a case report. *BMC Neurology*. 2021;21(1):288. DOI: 10.1186/S12883-021-02324-3
41. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):877-888. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70109-9
42. Sanal O, Jing H, Ozgur T, Ayvaz D, Strauss-Albee DM, Ersoy-Evans S, et al. Additional diverse findings expand the clinical presentation of DOCK8 deficiency. *J Clin Immunol*. 2012;32(4):698-708. DOI: 10.1007/s10875-012-9664-5
43. Saghafi S, Pourpak Z, Nussbaumer F, Fazlollahi MR, Houshmand M, Hamidieh AA, et al. DOCK8 deficiency in six Iranian patients. *Clin Case Rep*. 2016;4(6):593-600. DOI: 10.1002/ccr3.574
44. Shah T, Cale C, Hadzic N, Jones A. Dedicator of cytokinesis 8 deficiency: a predisposition to sclerosing cholangitis. *Clin Immunol*. 2014;155(1):71-73. DOI: 10.1016/j.clim.2014.09.001
45. Ben-Yakov G, Sharma D, Cho MH, Shah NN, Hickstein D, Urban A, et al. Cryptosporidium infection in dedicator of cytokinesis 8 (DOCK 8) deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3663-3666.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.021
46. Saettini F, Fazio G, Moratto D, Galbiati M, Zucchini N, Ippolito D, et al. Case report: Hypomorphic function and somatic reversion

- in DOCK8 deficiency in one patient with two novel variants and sclerosing cholangitis. *Font Immunol.* 2021;12:573487. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673487.
47. Raof S, Bondalapati P, Vidyula R, Ryu JH, Gupta N, Raof S, et al. Cystic lung diseases. *Chest.* 2016;150(4):945-965. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.026
 48. Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE syndromes and the lung. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):557-567. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.016
 49. Lee EY, Vargas SO, Gaffin JM, Chou J, Park HJ, Winant AJ. Thoracic multidetector computed tomography findings of dedicator of cytokinesis 8 deficiency in children. *J Thorac Imaging.* 2021;36(5):304-309. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000587
 50. Aydin ÖF, Anlar B. Neurological manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Pediatr.* 2018;57(7):761-774. DOI: 10.1177/0009922817737083
 51. Rodrigues F, Graham Davies E, Harrison P, McLaughlin J, Karani J, Portmann B, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr.* 2004;145(3):333-339. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.05.037
 52. Papa R, Penco F, Volpi S, Gattorno M. Actin remodeling defects leading to autoinflammation and immune dysregulation. *Front Immunol.* 2021;11:604206. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604206
 53. Al Mutairi M, Al-Mousa H, AlSaud B, Hawwari A, AlJoufan M, AlWesaibi A, et al. Grave aortic aneurysmal dilatation in DOCK8 deficiency. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):690-693. DOI: 10.3109/14397595.2013.874735
 54. AlKhater SA. CNS vasculitis and stroke as a complication of DOCK8 deficiency: a case report. *BMC Neurology.* 2016;16(1):54. DOI: 10.1186/s12883-016-0578-3
 55. Yamazaki-Nakashimada M, Zaltzman-Girshevich S, García-de la Puente S, De León-Bojorge B, Espinosa-Padilla S, Sáez-de Ocariz M, et al. Hyper-IgE syndrome and autoimmunity in Mexican children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(8):1200-1205. DOI: 10.1007/s00467-006-0178-3
 56. Jouhadi Z, Khadir K, Ailal F, Bouayad K, Nadifi S, Engelhardt KR, et al. Ten-year follow-up of a DOCK8-deficient child with features of systemic lupus erythematosus. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1458-e1463. DOI: 10.1542/peds.2013-1383.
 57. Shiozawa S, Tsumiyama K, Miyazaki Y, Uto K, Sakurai K, Nakashima T, et al. DOCK8-expressing T follicular helper cells newly generated beyond self-organized criticality cause systemic lupus erythematosus. *iScience.* 2022;25(1):103537. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103537
 58. Seo E, Lee BH, Lee JH, Park YS, Im HJ, Lee J. Hematopoietic stem cell transplantation in an infant with dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(13):e20866. DOI: 10.1097/MD.00000000000020866
 59. Takahashi K, Kohno T, Ajima R, Sasaki H, Minna JD, Fujiwara T, et al. Homozygous deletion and reduced expression of the DOCK8 gene in human lung cancer. *Int J Oncol.* 2006;28(2):321-328. DOI:10.3892/ijo.28.2.321
 60. Nagayama K, Kohno T, Sato M, Arai Y, Minna JD, Yokota J. Homozygous deletion scanning of the lung cancer genome at a 100-kb resolution. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(11):1000-1010. DOI: 10.1002/gcc.20485.
 61. Kelaidi C, Tzotzola V, Polychronopoulou S. The paradigm of hematological malignant versus non-malignant manifestations, driven by primary immunodeficiencies: a complex interplay. *Fam Cancer.* 2021;20(4):363-380. DOI: 10.1007/s10689-021-00266-w
 62. Cekic S, Metin A, Aytakin C, Edeer-Karaca N, Baris S, Karali Y, et al. The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients; a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(5):528-536. DOI: 10.1111/pai.13231
 63. Kuşkonmaz B, Ayvaz D, Barış S, Ünal Ş, Tezcan İ, Uçkan D. Acute myeloid leukemia in a child with dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12):e26695. DOI: 10.1002/pbc.26695
 64. Rubio-González B, Frieden IJ, McCalmont TH, Dorsey M, Funk T, Pincus LB. Folliculotropic mycosis fungoides driven by DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):229-232. DOI: 10.1111/pde.14424
 65. Dimitriades VR, Devlin V, Pittaluga S, Su HC, Holland SM, Wilson W, et al. DOCK 8 deficiency, EBV+ lymphomatoid granulomatosis, and intrafamilial variation in presentation. *Front Pediatr.* 2017;5:38. DOI: 10.3389/fped.2017.00038
 66. Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J.* 2012;18(5):469-474. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5e19
 67. Buchbinder D, Kirov I, Danielson J, Shah NN, Freeman AF, Chavan RS, et al. Compound heterozygous DOCK8 mutations in a patient with B lymphoblastic leukemia and EBV-associated diffuse large B cell lymphoma. *J Clin Immunol.* 2019;39(6):592-595. DOI: 10.1007/s10875-019-00663-y
 68. Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J.* 2012 Sep;18(5):469-474. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5e19
 69. Kuriyama S, Majima Y, Egawa Y, Suzuki Y, Moriki T, Tokura Y. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis with long-term absence of lung involvement. *J Dermatol.* 2019;46(2):e69-e70. DOI: 10.1111/1346-8138.14548
 70. Melani C, Jaffe ES, Wilson WH. Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. *Blood.* 2020;135(16):1344-1352. DOI: 10.1182/blood.2019000933
 71. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(3):208-215. DOI: 10.1007/s11899-012-0132-3
 72. Aydin-Goker ET, Cagdas D, Bajin IY, Kukul MG, Aytakin ES, Orhan D, et al. Multicentric Castleman disease in a DOCK8-deficient patient with Orf virus infection. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13666. DOI: 10.1111/pai.13666
 73. Ma CS, Tangye SG. Flow cytometric-based analysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2019;10:2108. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02108
 74. Okamoto K, Morio T. Inborn errors of immunity with eosinophilia. *Allergol Int.* 2021;70(4):415-420. DOI: 10.1016/j.alit.2021.08.008
 75. Meshaal SS, el Hawary RE, Eldash A, Grimbacher B, Camacho-Ordóñez N, Abd Elaziz DS, et al. Diagnosis of DOCK8 deficiency using

- flow cytometry biomarkers: an Egyptian center experience. *Clin Immunol.* 2018;195:36–44. DOI: 10.1016/j.clim.2018.07.011
76. Janssen E, Tsitsikov E, Al-Herz W, Lefranc G, Megarbane A, Dasouki M, et al. Flow cytometry biomarkers distinguish DOCK8 deficiency from severe atopic dermatitis. *Clin Immunol.* 2014;150(2):220–224. DOI: 10.1016/j.clim.2013.12.006.
 77. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr.* 2004;144(1):93–99. DOI: 10.1016/S0022-3476(03)00449–9
 78. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, López-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1289–1302. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.038
 79. Dedicator of cytokinesis 8; DOCK8 [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man; c2022. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/611432?search=dock8&highlight=dock8>
 80. e!Ensembl [Internet]. Transcript: ENST00000432829.7 DOCK8-204; 2022. Disponible en: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG00000107099;r=9:214854-465259;t=ENST00000432829
 81. Kunimura K, Uruno T, Fukui Y. DOCK family proteins: key players in immune surveillance mechanisms. *Int Immunol.* 2020;32(1):5–15. DOI: 10.1093/intimm/dxz067
 82. Hara S, Kiyokawa E, Iemura S, Natsume T, Wassmer T, Cullen PJ, et al. The DHR1 domain of DOCK180 binds to SNX5 and regulates cation-independent Mannose 6–phosphate receptor transport. *Mol Biol Cell.* 2008;19(9):3823–3835. DOI: 10.1091/mbc.E08-03-0314
 83. Côté JF, Motoyama AB, Bush JA, Vuori K. A novel and evolutionarily conserved PtdIns(3,4,5)P3-binding domain is necessary for DOCK180 signalling. *Nat Cell Biol.* 2005;7(8):797–807. DOI: 10.1038/ncb1280
 84. Yousefnezhad S, Ghaharouran J, Ghafouri-Fard S, Hosseinzadeh H, Ahmadian-Heris J, Jafari-Rouhi AH, et al. DOCK8-related immunodeficiency syndrome (DIDS): report of novel mutations in Iranian patients. *J Mol Neurosci.* 2021;71(12):2456–2461. DOI: 10.1007/s12031-021-01843-5
 85. Jing H, Zhang Q, Zhang Y, Hill BJ, Dove CG, Gelfand EW, et al. Somatic reversion in dedicator of cytokinesis 8 immunodeficiency modulates disease phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1667–1675. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.025
 86. Alsum Z, Hawwari A, Alsmadi O, Al-Hissi S, Borrero E, Abu-staiteh A, et al. Clinical, immunological and molecular characterization of DOCK8 and DOCK8-like deficient patients: single center experience of twenty-five patients. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):55–67. DOI: 10.1007/s10875-012-9769-x
 87. Kienzler AK, van Schouwenburg PA, Taylor J, Marwah I, Sharma RU, Noakes C, et al. Hypomorphic function and somatic reversion of DOCK8 cause combined immunodeficiency without hyper-IgE. *Clin Immunol.* 2016;163:17–21. DOI: 10.1016/j.clim.2015.12.003
 88. Burbank AJ, Shah SN, Montgomery M, Peden D, Tarrant TK, Weimer ET. Clinically focused exome sequencing identifies a homozygous mutation that confers DOCK8 deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):96–98. DOI: 10.1111/pai.12451
 89. Al-Kzayer LFY, Al-Arabi HMH, Shigemura T, Sano K, Tanaka M, Hamada M, et al. DOCK8 mutation diagnosed using whole-exome sequencing of the dried blood spot-derived DNA: a case report of an Iraqi girl diagnosed in Japan. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):114. DOI: 10.1186/s12881-019-0837-4
 90. Ponsford MJ, Klocper KA, Pulvirenti F, Dalm VASH, Milota T, Cinetto F, et al. Hyper-IgE in the allergy clinic—when is it primary immunodeficiency? *Allergy.* 2018;73(11):2122–2136. DOI: 10.1111/all.13578
 91. Tay TR, Bosco J, Aumann H, O’Hehir R, Hew M. Elevated total serum immunoglobulin E (> 1000 IU/mL): implications? *Intern Med J.* 2016;46(7):846–849. DOI: 10.1111/imj.13073.
 92. Frey-Jakobs S, Hartberger JM, Fliegau M, Bossen C, Wehmeyer ML, Neubauer JC, et al. ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence. *Sci Immunol.* 2018;3(24):eaat4941. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat4941
 93. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z
 94. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, Leonardi L, la Torre F, et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: a practical guide for allergists. *World Allergy Organ J.* 2021;14(2):100513. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100513
 95. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(4):368–379. DOI: 10.1111/imcb.12209
 96. Papan C, Hagl B, Heinz V, Albert MH, Ehrh O, Sawalle-Belohradsky J, et al. Beneficial IFN-treatment of tumorous herpes simplex blepharoconjunctivitis in dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1456–1458. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.008
 97. Al-Zahrani D, Raddadi A, Massaad M, Keles S, Jabara HH, Chatila TA, et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clin Immunol.* 2014;153(1):104–108. DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.005
 98. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(6):1066–1075. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.012
 99. Gomes N, Miranda J, Lopes S, Carneiro-Leão L, Torres-Costa J, Baudrier T, et al. Omalizumab in the treatment of hyper-IgE syndrome: 2 case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(3):191–192. DOI: 10.18176/jiaci.0469
 100. Ollech A, Mashiah J, Lev A, Simon AJ, Somech R, Adam E, et al. Treatment options for DOCK8 deficiency-related severe dermatitis. *J Dermatol.* 2021;48(9):1386–1393. DOI: 10.1111/1346-8138.15955
 101. Albert MH, Freeman AF. Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and dedicator of cytokinesis 8- (DOCK8) deficiency. *Front Pediatr.* 2019;7:451. DOI: 10.3389/fped.2019.00451
 102. Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency – conventional and emerging indications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(2):103–114. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1424627

103. Al Shekaili L, Sheikh F, Al Gazlan S, Al Dhekri H, Al Mousa H, Al Ghonaium A, et al. Novel mutation in DOCK8-HIES with severe phenotype and successful transplantation. *Clin Immunol.* 2017;178:39-44. DOI: 10.1016/j.clim.2016.08.002
104. Happel CS, Stone KD, Freeman AF, Shah NN, Wang A, Lyons JJ, et al. Food allergies can persist after myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in dedicator of cytokinesis 8-deficient patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1895-1898.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.017
105. Al-Herz W, Chu JI, van der Spek J, Raghupathy R, Massaad MJ, Keles S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation outcomes for 11 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):852-859.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.022
106. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, Branch A, Sharma M, et al. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1130-1139. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.008
107. Cagdas D, Halacli SO, Tan C, Esenboga S, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. Diversity in serine/threonine protein kinase-4 deficiency and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3752-3766.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.032
108. Zhang Q, Boisson B, Béziat V, Puel A, Casanova JL. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mammalian Genome.* 2018;29(7-8):603-617. DOI: 10.1007/s00335-018-9767-2
109. Kolukisa B, Baser D, Akcam B, Danielson J, Bilgic Eltan S, Haliloglu Y, et al. Evolution and long-term outcomes of combined immunodeficiency due to CARMIL2 deficiency. *Allergy.* 2022;77(3):1004-1019. DOI: 10.1111/all.15010
110. Guo W, Feng X, Yang M, Shangguan Y, Shi P, Wang S, et al. Mycobacterium intracellulare infection associated with TYK2 deficiency: a case report and review of the literature. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4347-4353. DOI: 10.2147/IDR.S279438

ORCID

Eduardo Liquidano-Pérez, 0000-0003-4859-3151; Gibert Maza-Ramos, 0000-0001-9001-6513; Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, 0000-0002-7609-3923; Tania Barragán-Arévalo, 0000-0002-0377-9916; Saúl Oswaldo Lugo-Reyes; 0000-0002-3730-4150; Selma Scheffler-Mendoza; 0000-0001-6548-5721; Sara Elva Espinosa-Padilla, 0000-0003-4859-3151; María Edith González-Serrano, 0000-0002-2779-0466