

# Inmunodeficiencia combinada con compromiso cutáneo asociada a mutación en DOCK8

## *Combined immunodeficiency with cutaneous manifestations associated with DOCK8 mutation*

Dr. Claudio Cantisano<sup>a</sup>, Dr. Héctor Díaz<sup>a</sup>, Dra. Jeanette Balbaryski<sup>a</sup>, Dr. Matías Oleastro<sup>b</sup>, Dr. Héctor Quiroz<sup>a</sup> y Dr. Eduardo Gaddi<sup>a</sup>

### RESUMEN

Diferentes inmunodeficiencias primarias se caracterizan por niveles elevados de IgE e infecciones cutáneas de origen viral. Describimos el caso de un niño de 2 años y 8 meses de edad, con inmunodeficiencia combinada, dermatitis y molusco contagioso diseminado. El paciente presentaba niveles aumentados de IgE, eosinofilia y marcada linfopenia a predominio de TCD8. Se encontraron alteraciones en los ensayos funcionales por cultivo y en la respuesta a la vacunación. Resultados normales de la proteína ZAP-70, funcionalidad NK y niveles de HLA I, tendientes a verificar alteraciones cuantitativas y funcionales de las células citotóxicas, llevaron a la sospecha de deficiencia en el gen DOCK8. El resultado positivo del estudio molecular, junto con las características clínicas e inmunológicas del paciente, confirmaron el diagnóstico de esta nueva inmunodeficiencia, que, de acuerdo con nuestro conocimiento, sería el primer caso diagnosticado en un hospital pediátrico en nuestro país.

**Palabras clave:** *inmunodeficiencia, dermatitis, molusco contagioso, DOCK8.*

### ABSTRACT

Different primary immunodeficiencies present increased levels of IgE and cutaneous infections of viral etiology. We report a case of a 2 y, 8 m old boy with combined immunodeficiency, dermatitis and disseminated molluscum contagiosum. The patient presented high titers of IgE, eosinophilia and pronounced TCD8 lymphopenia. Impaired proliferation assays and abnormal antibody response to vaccination were found. Normal results of ZAP-70 protein, NK function, and HLA I levels, to test quantitative and functional defects of cytotoxic cells, lead us to suspect a mutation in DOCK8 gene. Positive result in molecular study together with clinical and immunology features in the patient confirmed the diagnosis of this new immunodeficiency, being to the authors' knowledge the first case recorded in a paediatric hospital in our country.

**Key words:** *immunodeficiency, dermatitis, molluscum contagiosum, DOCK8.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e147>

- a. División de Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Inmunología, Hospital Nacional de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Claudio Cantisano: ccantisa@intramed.net

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

Recibido: 19-11-2013

Aceptado: 8-1-2014

### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades genéticas que comprometen el desarrollo y la función del sistema inmune, presentando mayor susceptibilidad a infecciones y al desarrollo de procesos autoinmunes y neoplásicos.<sup>1,2</sup> Diferentes alteraciones cutáneas pueden ser su manifestación inicial.<sup>3</sup>

Entre las IDP con compromiso cutáneo, se encuentran los síndromes de hiper IgE (SHIE), inmunodeficiencias combinadas con elevaciones marcadas de los niveles de IgE y eosinofilia. La forma autosómica dominante (AD) se debe a mutaciones del factor de transcripción STAT3.<sup>4</sup> Se caracteriza por ser una enfermedad multisistémica, que afecta la función inmune, el tejido conectivo, el sistema esquelético, la dentición y la vasculatura.<sup>5</sup> Algunos pacientes con susceptibilidad incrementada a infecciones virales y un patrón de herencia autosómico recesivo presentan mutaciones en los genes TYK2 o DOCK8.<sup>6-8</sup>

Pacientes con mutaciones en DOCK8 desarrollan una respuesta inmune defectuosa. Los linfocitos (L) T CD4 y T CD8 están disminuidos y presentan deterioro proliferativo luego de la estimulación *in vitro* y alteración en la producción de citoquinas antivirales. La función del gen es crítica en la diferenciación de las células Th17, en la respuesta funcional de linfocitos B y en la supervivencia de los LT, en especial de memoria. La ausencia de estas células y la incapacidad de producir anticuerpos de alta afinidad explicaría la relación entre las infecciones recurrentes y las mutaciones en este gen.<sup>9,10</sup> A diferencia del SHIE-AD, los pacientes no presentan anomalías esqueléticas y dentarias, si bien tienen incremento de complicaciones autoinmunes.<sup>11</sup>

Ante la novedad etiológica y diagnóstica que la deficiencia de DOCK8 representa para el pediatra, presentamos un paciente estudiado en la División de Inmunología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde, que, de acuerdo con nuestro

conocimiento, es el primer caso diagnosticado en un hospital pediátrico del país.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, padres no consanguíneos, 32 meses de edad, con percentilo 10 para peso y talla, derivado por antecedentes de dermatitis atópica, molusco contagioso e infecciones recurrentes.

El peso al nacer fue de 2850 g; se comprobó criptorquidia unilateral y agenesia renal izquierda por ecografía. Recibió alimentación materna exclusiva hasta los seis meses.

Un síndrome febril sin foco a los 36 días de vida fue la primera manifestación clínica. Al tercer mes, comenzó con dermatitis atópica en la cara, que no respondió al tratamiento local ni al uso de antihistamínicos y corticoides por vía oral, y que luego se generalizó. Al sexto mes, presentó diarrea, que no tuvo respuesta terapéutica y evolucionó a la cronicidad. Al año de edad, por la persistencia de lesiones cutáneas y diarreas, se confirmó alergia a las proteínas de la leche de vaca y huevo. La suspensión de los alérgenos de la dieta se tradujo en una mejoría leve y transitoria; sin embargo, a los 18 meses, comenzó con lesiones de molusco contagioso en el rostro. Posteriormente, fue internado por deshidratación secundaria a gastroenteritis aguda y por neumonía con derrame cuatro meses después. Debido a las manifestaciones clínicas e

infectológicas precedentes, el niño fue derivado a nuestra División para evaluarlo.

Los resultados del estudio hematoinmunológico de ingreso demostraron leucocitosis de predominio neutrofílico, eosinofilia moderada de 1341 células/mm<sup>3</sup>, plaquetas normales en número y morfología. Los estudios de inmunidad humoral presentaron niveles normales de inmunoglobulinas A y G, ligera disminución de IgM y franco aumento de IgE, mientras que los de inmunidad celular mostraron marcada linfopenia T con aumento de LB (Tabla 1). Los demás parámetros hematológicos, glucemia, perfiles hepático y renal se encontraron dentro de intervalos de referencia. Se realizaron, además, pruebas de funcionalidad celular por cultivo y respuesta anticorpórea posvacunación. La respuesta funcional frente al mitógeno CD3 y a los antígenos toxoide tetánico y candidina presentó franca disminución, con respuesta anticorpórea subóptima frente a hepatitis B, pneumococo y toxoide tetánico (Tabla 2).

Para confirmar o descartar diferentes presunciones diagnósticas sobre la base de los hallazgos inmunológicos previos, se efectuaron estudios de HLA I, funcionalidad NK y detección de la proteína ZAP-70, con resultado normal. El porcentaje de LTCD4 productores de IL17 se encontró disminuido frente a un control (Th17 paciente: 0,87 vs. Th17 control: 1,4). La evaluación de estos estudios, la constante linfopenia T CD8, el nivel creciente de IgE, la presencia de eosinofilia

Tabla 1. Valores porcentuales y absolutos de linfocitos T CD3, CD4, CD8, B, células NK y niveles de inmunoglobulinas A, G, M y E del paciente al momento del ingreso

	Paciente		Valores de referencia	
	%	mm <sup>3</sup>	% (mediana-rango)	mm <sup>3</sup> (mediana-rango)
LTCD3+	25	798	68 (63,5-73)	3295 (2210-4017)
LTCD4+	18	504	37 (30-40,5)	1747 (1275-2295)
LTCD8+	6	170	23 (21-24,5)	1197 (878-1450)
LB CD19+	59	1671	16,5 (14-22)	862 (648-1178)
NK CD16/56+	8	226	10 (8-12)	539 (420-630)
IgA mg/dl	78		61 ± 19	
IgG mg/dl	850		892 ± 183	
IgM mg/dl	32		71 ± 37	
IgE IU/ml	1179		< 60	

Los valores de referencia de las poblaciones linfocitarias están expresados como mediana e intervalo de percentilos 25 y 75.

Los de las inmunoglobulinas A, G y M, como M±DE. Ambos corresponden al intervalo etario de 24-36 meses.

y el compromiso cutáneo de etiología viral (Figura 1) llevaron a la sospecha de deficiencia de DOCK8, nueva inmunodeficiencia incorporada a la Clasificación de IDP en el año 2009.<sup>12</sup> Ante el diagnóstico probable de esta patología, se decidió enviar una muestra de sangre del paciente al *National Institute of Allergy and Infectious*

*Diseases* (EE. UU.), para el estudio de alteraciones genéticas asociadas a la deficiencia de DOCK8. Se comprobó la ausencia de la proteína, lo que confirmó el diagnóstico definitivo de esta nueva inmunodeficiencia. A los fines epidemiológicos, queda pendiente la caracterización del tipo de mutación portada por el paciente.

TABLA 2. Resultado de las pruebas funcionales frente a mitógenos, antígenos y respuesta a vacunación

	Paciente	Intervalo de referencia
<b>Cultivos celulares</b>		
<b>Mitógenos</b>	(cuentas)	(cuentas)
Basal	2858	150-5851
PHA	17 3465	93 235-188 129
CD3	69 422	85 038-176 294
PMA + Ionomicina	113 435	80 223-238 517
<b>Antígenos</b>		
	(cuentas)	(cuentas)
Basal	6299	≤ 5000
Toxoide tetánico	7317	15 191-56 558
Candidina	4173	14 850-61 914
<b>Respuesta a vacunación</b>		
	(unidades)	(unidades)
Ac. anti-HBAgs	9 UI/mL	≥ 10 UI/mL
Ac. antirubeola IgG	400 UI/mL	≥ 15 UI/mL
Ac. antipneumococo	90 mg/L	≥ 114 mg/L
Ac. antitoxoide tetánico	0,03 UI/mL	≥ 0,15 UI/mL

PHA: fitohemaglutinina; PMA: forbol-miristato-acetato.

FIGURA 1. Hallazgos dermatológicos característicos en el paciente con inmunodeficiencia combinada por mutación en DOCK8: a) dermatitis atópica en la cara (piel inflamada, eritematosa, escamosa) con lesiones superpuestas de molusco contagioso (pápulas redondeadas, brillantes, con pequeña depresión central) y lesiones autoprovocadas por intenso prurito; b) diseminación de las lesiones en la espalda



## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un niño con dermatitis atópica, molusco contagioso, infecciones recurrentes, marcada depleción T CD8, hiper IgE, eosinofilia y alteraciones funcionales linfocitarias. Tales manifestaciones sugerían solapamiento entre diferentes inmunodeficiencias combinadas, lo que planteó el diagnóstico diferencial. La confirmación de niveles elevados de IgE, junto con la linfopenia de células T, orientó hacia un SHIE o una deficiencia de las células citotóxicas, si bien en esta última entidad se encuentran valores normales de inmunoglobulinas séricas. La presencia de la proteína ZAP-70 y las características plaquetarias normales descartaron tanto la deficiencia de ZAP-70 como el síndrome de Wiskott-Aldrich. De cualquier modo, ciertas características humorales, como los bajos niveles de IgM, la inadecuada respuesta funcional de los LB y el porcentaje disminuido de los LTCD4Th17, confería rasgos distintivos al sistema inmune del paciente. El grave compromiso cutáneo con lesiones diseminadas de molusco contagioso sugería, además de la reducción cuantitativa de los LTCD8, un defecto intrínseco de estas células, reflejado en una respuesta *in vitro* anómala frente a los estímulos antigénicos. La evaluación clínica e inmunológica conjunta y la búsqueda en registros de IDP de pacientes con antecedentes similares nos remitieron a la Clasificación de IDP de la Organización Mundial de la Salud del año 2009, en la que se describe por primera vez la deficiencia de DOCK8. Tanto esta deficiencia como el clásico SHIE presentan signos de dermatitis atópica, abscesos cutáneos por *Staphylococcus aureus*, infecciones en tejidos blandos, hiper IgE y eosinofilia. Estas dos condiciones a veces no son fácilmente distinguibles en niños pequeños, puesto que manifestaciones específicas asociadas a la mutación de STAT3, como la facies característica, los neumatoceles, la retención de los dientes primarios y fracturas patológicas, pueden tardar varios años en evidenciarse. El síndrome de Wiskott-Aldrich también presenta *rash* eczematoso, susceptibilidad a infecciones e hiper IgE; sin embargo, solamente la deficiencia de DOCK8 está asociada con asma y alergias graves, que incluyen anafilaxia alimenticia. El hallazgo clínico relevante para distinguir la deficiencia de DOCK8, del SHIE-AD y otras condiciones son las infecciones virales cutáneas crónicas. Están asociadas al desarrollo de carcinomas a células escamosas, linfomas y leiomiomas, lo que sugiere

un mecanismo de inmunovigilancia antitumoral defectuoso. Ante la falla en la respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos, la deficiencia en la inmunidad celular y las infecciones recurrentes, se comenzó un tratamiento de sostén con gammaglobulina endovenosa mensual y trimetoprima-sulfametoxazol en días alternos. Se continuó con controles mensuales del desarrollo pondoestatural y evaluaciones dermatológicas para el tratamiento del prurito y la prevención de infecciones sobreagregadas. Fue importante, además, el apoyo psicológico del paciente y su núcleo familiar, puesto que las características visibles de la enfermedad y la inmunodeficiencia grave podrían repercutir en el ámbito social y educativo del niño, y llevarlo al aislamiento.

Hasta el momento, son 32 pacientes deficientes en DOCK8 descritos en la literatura que poseen mutaciones homocigotas o heterocigotas del gen, confirmadas en ambos alelos.<sup>6</sup> Ante la ausencia de la proteína DOCK8 y las implicancias futuras del curso de esta patología, se inició la búsqueda de un donante histocompatible para realizar un tratamiento curativo mediante trasplante de células progenitoras.<sup>13</sup>

Distintas etiologías son responsables de cuadros de deficiencia inmune con compromiso cutáneo. Frente a un paciente con este tipo de manifestaciones, y a pesar de la baja incidencia de la deficiencia de DOCK8, el pediatra debe tener conocimiento de esta nueva patología, a fin de realizar la interconsulta inmunológica para ampliar el diagnóstico diferencial y prevenir complicaciones a futuro. ■

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Daniela Di Giovanni del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez por la valiosa sugerencia en la evaluación del paciente y a la Dra. Helen Matthews del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (EE. UU.), por la realización de los estudios de biología molecular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Conley M, Notarangelo L, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) *Clin Immunol* 1999;93(3):190-7.
2. Hernández-Trujillo H, Chapel H, Lo Re V 3<sup>rd</sup>, Notarangelo L, et al. Comparison of american and european practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2012;169(1):57-69.
3. Moin A, Farhadi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N.

- Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Children. *Iran Allergy Asthma Immunol* 2006;5(3):121-6.
4. Grimbacher B, Holland S, Puck J. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005;203:244-50.
  5. Young P, Freeman A, Engelhardt K, Holland S, et al. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012;14(6): 228.
  6. Su H. DOCK8 (Dedicator of cytokinesis 8) deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(6):515-20.
  7. Su H. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations and related immunodeficiencies. *Dis Markers* 2010;29(3-4):121-2.
  8. Zhang Q, Davis J, Lamborn I, Freeman A, et al. Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. *N Engl J Med* 2009;361(21):2046-55.
  9. Randall K, Chan S, Ma C, Fung I, et al. DOCK8 deficiency impairs CD8 T cell survival and function in humans and mice. *J Exp Med* 2011;208(11):2305-20.
  10. Lambe T, Crawford G, Johnson A, Crockford T, et al. DOCK8 is essential for T-cell survival and the maintenance of CD8+T-cell memory. *Eur J Immunol* 2011;41(12):3423-35.
  11. Renner E, Puck J, Holland S, Schmitt M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144(1):93-9.
  12. Notarangelo L, Fischer A, Geha R, Casanova J, et al. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.
  13. McDonald D, Massaad M, Johnston A. Successful engraftment of donor marrow after allogeneic hematopoietic cell transplantation in autosomal recessive Hyper IgE syndrome caused by dedicator of cytokinesis deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1304-5. e3.