

SAVI-syndroom: casuïstiek van een mild fenotype

E. Van Aerde¹, M-A. Morren¹, J. Van den Oord², P. De Haes¹, M. Aelbrecht⁵, C. Wouters³,
I. Meyts³, A. Corveleyn⁴, E. Legius⁴

¹ *Afdeling Dermatologie, UZ Leuven*

² *Afdeling Anatomopathologie, UZ Leuven*

³ *Afdeling Kindergeneeskunde, UZ Leuven*

⁴ *Centrum Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven*

⁵ *Perifere dermatologiepraktijk, OLV Ziekenhuis Aalst*

Correspondentieadres:

Marie-Anne Morren

E-mail: dermatologie@uzleuven.be t.a.v. Marie-Anne Morren

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een jongetje vertoont kort na de geboorte een gefixeerd erytheem op de wangen. Tien jaar later verschijnen progressief teleangiëctasieën op de wangen, ledematen en gluteaal (figuur 1). Sinds de leeftijd van 15 jaar ontwikkelt hij recurrent pernio's met pijnlijke acrale erosies die genezen als atrofe littekens op de oorschelpen, neus en falanges (figuur 2). Zijn huidletsels reageren matig op pentoxifylline en acetylsalicylzuur. Hij heeft geen

raynaudfenomeen of systemische symptomen. Zijn familieleden zijn asymptomatisch.

De volledige bloedonderzoek toont normale lever- en nierfunctie, ANF (antinucleaire factor) en stollingsfactoren; cryoglobulines en porfyrienes zijn afwezig. Tijdens een opvlamming van acrale ulceraties waren er lage titers van acutefase-eiwitten. Een capillaroscopie van de vingernagels is normaal. Biopsies van gluteale lesionele huid tonen gedilateerde capillairen zonder vasculitis of trombose. *Computed tomography* (CT) van de longen toont perihilaire adenopathieën zonder interstitieel longlijden. Mutatieanalyse wordt uitgevoerd op lesionele huid van de patiënt en bloedstalen van patiënt en ouders. Een nieuwe heterozygote puntmutatie (c.617G>A of p.Cys206Tyr) wordt gedetecteerd in exon 6 van het TMEM173-gen in lesioneel en kiemlijn-DNA van de patiënt. Functionele testen tonen een constitutieve activiteit van STING (*stimulator of interferon genes*), analoog aan de activiteit bij de eerder in exon 5 beschreven mutaties en onafhankelijk van cGAMP-stimulatie. Bovendien wordt een verhoogde expressie van *interferon stimulated genes* teruggevonden in het bloed van de patiënt (zogenoemde *interferon signature*). Bijgevolg wordt deze de novo heterozygote kiemlijnmutatie als oorzaak beschouwd van het SAVI-syndroom (*STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy*).

BESPREKING

Het SAVI-syndroom is een recent beschreven zeldzame interferonopathie met onderliggende *gain of function*-mutaties in het TMEM (transmembrane proteïne) 173-gen,^{1,2} tot hiertoe allemaal in exon 5. Hyperactiviteit van STING-proteïne leidt tot constitutief verhoogde productie van interferon alfa en bèta, chronische systemische inflammatie met secundair vasculopathie. Het klinisch spectrum van het SAVI-syndroom omvat continu gestegen inflammatieparameters, spontane koortsaanvallen, progressieve dyspneu en cutane vasculopathie. De huidletsels verschijnen vroeg na de geboorte en evolueren van erytheem naar uitbreidende teleangiëctastieën, koudegeïnduceerde acrale erosies tot littekens en zelfs autoamputatie.

De differentiële diagnose van het SAVI-syndroom is breed: naast auto-immune aandoeningen zoals systemische lupus erythematosus en childhood granulomatosis met polyangiitis behoren ook hyperviscositeitssyndromen (polycytemia vera), koudegeïnduceerde idiopathische dermatosen en andere interferonopathies tot de mogelijkheden (tabel 1).

Als onderzoeken worden aanbevolen: volledig bloedonderzoek, inflammatieparameters en ANF, porfyrienes en cryoglobulines; huidbiopsie ter exclusie van vasculitis; capillaroscopie; CT-scan van de longen ter detectie van interstitiële longziekte; mutatieanalyse van TMEM173-gen. Een jaarlijkse longfunctiemeting wordt aanbevolen om progressief restrictief longlijden op te sporen.



Figuur 1. Fijne teleangiëctastieën in het gelaat.



Figuur 2. Oorschelp met teleangiëctastieën, atrofe littekens en kraakbeenverlies.

De behandeling van het SAVI-syndroom is moeizaam: in de eerste plaats moeten acra goed worden beschermd tegen koude en infecties. De koudegeïnduceerde huidletsels reageren matig op calciumkanaalblockers (amlodipine en nifedipine) en antitrombotische medicatie (pentoxifylline, acetylsalicylzuur). Zowel de huidletsels als de interstitiële longziekte en systemische inflammatie zijn refractair aan klassieke immunosuppressiva. JAK-remmers blokkeren overmatige interferonaanmaak en vormen misschien een therapeutische optie in de toekomst.

CONCLUSIE

We beschrijven een nieuwe *gain of function*-puntmutatie in exon 6 van het TMEM173-gen (p.Cys206Tyr) bij een 15 jaar oude jongen met uitbreidende teleangiëctastieën en koudegeïnduceerde acrocyanose met erosievorming meest uitgesproken op de oorschelpen. Deze de novo heterozygote kiemlijnmutatie zou kunnen correleren met een mild fenotype

van het SAVI-syndroom, in tegenstelling tot exon 5-mutaties die aanleiding geven tot zowel huidafwijkingen als interstitieel longlijden.^{1,2}

LITERATUUR

1. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *N Engl J Med* 2014;371;6:507-18.
2. Crow YJ, Casanova JL. STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy -A New Interferonopathy. *N Engl J Med* 2014;371;6:568-71.

Tabel 1. Differentiële diagnose van het SAVI-syndroom.

Auto-immune aandoeningen	Vasculitis: small vessel vasculitis, cryoglobulemische vasculitis Systemische lupus erythematosus Childhood granulomatosis met polyangiitis Antifosfolipidensyndroom
Type I-interferonopathieën	Aicardi-goutièresyndroom Familial chilblain lupus C1q-deficiëntie
Aandoeningen met hyperviscositeit (al dan niet gepaard gaand met secundaire perniones)	Neoplasie: polycytemia vera, chronische myeloïde leukemie Cholesterolembolie Koudeagglutinines, cryoglobulinemie Monoklonale gammopathie
Koudegeïnduceerde idiopathische aandoeningen	Acraal: primaire perniones, frostbite, Raynaudfenomeen, acrocyanose Onderste ledematen: livedo reticularis, cold panniculitis Erythromelalgia

SAMENVATTING

Het SAVI-syndroom (*STING* [stimulator of interferon genes]-Associated Vasculopathy with onset in Infancy) is een zeldzame type I-interferonopathie, veroorzaakt door gain of function-mutaties van het TMEM173-gen. Deze mutaties veroorzaken constitutieve activatie van het STING-eiwit, verhoogde interferonproductie (*interferon signature* in het bloed) en systemische inflammatie. De kliniek is een spectrum van laaggradige inflammatie, spontane koortsaanvallen, interstitieel longlijden en (lethale) vasculopathie. We beschrijven de casus van een 15-jarige jongen met progressieve acrocyanose op de oorschelpen, neus en falanges en een *interferon signature* bij wie we een nieuwe onderliggende exon 6-kiemlijnmutatie konden aantonen in TMEM173.

TREFWOORDEN

interferonopathie – mutatie – STING – vasculopathie

SUMMARY

STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) is a rare type I interferonopathy caused by gain of function mutations in the TMEM173 gene that encodes STING protein. Constitutive STING activation causes excessive interferon production, systemic inflammation and (lethal) vasculopathy. We present a case of a 15 year old boy with progressive acrocyanosis of the ear helices, nose and phalanges with a typical 'interferon signature'. We found a new exon 6 germline mutation in the TMEM173 gene that is thought to be causative of SAVI syndrome in our patient.

KEYWORDS

interferonopathy – mutation – STING – vasculopathy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen