

Identificación de la nueva variante heterocigótica c.497g>a (p.gly166glu) en el exón 5 del gen *STING1* como factor causativo de vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI): informe de un caso

Autores:

M. Mansilla-Polo^{1,2*}, D. Martín-Torregrosa^{1,2}, M. Saro-Buendía^{2,3,4}, B. Escutia-Muñoz^{1,2}, R. Botella-Estrada^{1,2,5}

¹Dermatology Department. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

²Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe. Valencia, Spain.

³Department of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

⁴Departament de Cirurgia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València, España

⁵Departament de Dermatologia, Facultat de Medicina i Odontologia. Universitat de València, España

***Autor para correspondencia:**

Miguel Mansilla-Polo (miguel_yecla96@hotmail.com).

Sr. Director:

Las interferonopatías autoinflamatorias de tipo I son trastornos caracterizados por la presencia de firma de interferón (IFN) tipo I en sangre periférica y diversos grados de inflamación sistémica. Dentro de este grupo raro de enfermedades, la vasculopatía asociada a genes de interferón (STING) con inicio en la infancia (SAVI), dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada/ síndrome autoinflamatorio asociado a proteasoma (CANDLE/PRAAS), y síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) son los más prevalentes^{1,2}.

En este artículo, presentamos un caso típico de síndrome SAVI con una variante genética no descrita previamente en la literatura.

Una mujer de 75 años describió historia clínica pasada de lesiones cutáneas dolorosas en las zonas acrales desde la infancia temprana. Específicamente, durante los meses fríos del año, aparecían erosiones y úlceras en las zonas dorsales y palmares de los dedos distales de manos y pies. Como síntoma acompañante, reportó disnea con esfuerzo significativo desde la infancia, impidiéndole realizar la realización de actividades físicamente exigentes a lo largo de su vida. Había consultado a múltiples especialistas, con diagnóstico final de perniosis idiopática. En el diagnóstico diferencial se excluyeron otras causas de perniosis, incluyendo lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, trastornos hematológicos (incluyendo gammapatías monoclonales), traumatismos y etiología inducidas por los medicamentos.

En el examen (**Figura 1**), se observaron placas eritematosas y edematosas dolorosas en la palpación superficial y profunda, con algunas erosiones superficiales en los dedos de las manos (**Figura 1a**) y los pies (**Figura 1b**). No pudo realizarse biopsia cutánea de las lesiones perniosisiformes, tras negarse la paciente a someterse al procedimiento. No se observaron otras lesiones mucocutáneas.

Durante la historia clínica dirigida, reportó que 2 de sus 3 hijos tenían síntomas similares y que, en virtud de la información disponible, su madre fallecida también padeció esta afección a edad joven. Sospechando perniosis de origen genético, se realizó un estudio genético para descartar otras causas, incluyendo síndrome SAVI, lupus pernio familiar, criopirinopatías o síndrome COPA. El análisis genético reportó la presencia de la variante c.497G>A, p.Gly166Glu (NM_198282.4) en el exón 5 del gen STING1, confirmando por tanto el diagnóstico de síndrome SAVI. Posteriormente, el estudio confirmó resultados positivos en sus dos hijos sintomáticos, y resultados negativos en el hijo asintomático. Además, la tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) torácica reflejó resultados normales. Por último, las pruebas de la función pulmonar (PFT) reflejaron un patrón restrictivo leve. Dada la naturaleza relativamente no incapacitante de los síntomas, y tras llegar a consenso con la paciente en cuanto a las opciones terapéuticas, se seleccionó realizar supervisión clínica, destacando la evitación de exposición al frío.

El estimulador de genes de interferón (STING), codificado por el gen 173 de la proteína (TMEM137), juega un papel esencial en la activación de la respuesta a IFN. Las variantes patológicas de ganancia de función heterocigótica en STING1 originaron una activación constitutiva, causando el síndrome clínico denominado SAVI, descrito por primera vez en 2014³. Aunque sigue un patrón dominante autosómico, se han reportado mutaciones *de novo*⁴. Sus signos clínicos incluyen lesiones cutáneas de tipo perniosis en zonas acrales, y necrosis del tabique nasal y el cartílago auricular. Los síntomas asociados pueden incluir fiebre intermitente de bajo grado, tos recurrente y disnea indicativos de enfermedad pulmonar intersticial, y fallo del crecimiento ocasional y compromiso articular^{3,4}. El diagnóstico se sospecha en la presentación clínica refractaria de tipo perniosis, especialmente cuando está asociada a enfermedad pulmonar intersticial e historia familiar de herencia dominante autosómica. Las pruebas genéticas confirman el

diagnóstico, con cerca de 20 mutaciones reportadas, siendo p.V155M la más común⁴. Sin embargo, la paciente exhibió una mutación no descrita aún en las bases de datos de registro internacional, y específicamente la variante heterocigótica c.497G>A, p.Gly166Glu (NM_198282.4) en el exón 5 del gen STING1. Es esencial diferenciarla de otras causas de perniosis o síndromes genéticos, tales como el síndrome COPA, lupus pernioso familiar, o criopirinopatías^{2,4}. Su pronóstico está normalmente influido por compromiso pulmonar, recomendándose por tanto realizar evaluación pulmonar con PFT y HRCT a todos los pacientes. Su tratamiento implica la evitación de frío, pudiendo proporcionar respuestas parciales los corticosteroides sistémicos^{4,5}. Recientemente, los inhibidores de JAK han resultado ser seguros y efectivos en algunos casos⁵. En conclusión, presentamos un caso de síndrome SAVI típico con una nueva mutación. La concienciación sobre esta afección es esencial en la perniosis refractaria, necrosis del cartílago nasal o auricular, disnea y enfermedades articulares desde la infancia, con herencia dominante autosómica.

Referencias

1. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* 2015;15(7):429–40
2. Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):601-613.
3. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 7;371(6):507-518.

4. Frémond ML, Hadchouel A, Berteloot L, et al. Overview of STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy (SAVI) Among 21 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):803-818.e11.

5. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R, et al. Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. *J Clin Immunol.* 2019;39(5):476-485

Figura 1. Aspecto clínico de las lesiones. Además de las lesiones características de osteoartritis (nódulos de Heberden y Bouchard), se observaron eritema y edema en las regiones distales de las manos [panel (a)] y pies [panel (b)]. Las lesiones fueron más pronunciadas en los dedos 2º y 4º del pie izquierdo, y el 5º dedo del pie derecho, correspondiendo a los sitios de ulceración grave en años previos.

