

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002985

STAT3 功能获得性突变致自身免疫性多腺体综合征 1 例 并文献复习

陈丹丹, 周巧利, 顾 威

(南京医科大学附属儿童医院内分泌科, 南京 210008)

Autoimmune polyglandular syndromes caused by a novel gain-of-function mutation in STAT3: a case report and literature review

Chen Dandan, Zhou Qiaoli, Gu Wei

(Department of Endocrinology, Children's Hospital of Nanjing Medical University)

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-12-23

自身免疫性多腺体综合征 (autoimmune polyglandular syndromes, APS) 是指由于自身免疫异常所致 2 种或 2 种以上器官功能障碍, 包括内分泌及非内分泌器官, 其中至少有 1 种为内分泌器官。APS 的发生是由于遗传和环境因素的交互作用。目前已发现 *AIRE*、*FOXP3*、*STAT1*、*STAT3*、*STAT5b*、*PIK3CD* 等 10 余种单基因突变所致 APS^[1-2]。2014 年, 首次报道了生殖系 *STAT3* 基因功能获得性 (gain of function, GOF) 突变致常染色体显性遗传的 APS^[3]。*STAT3* GOF 突变所致的 APS 常见表现包括自身免疫性血细胞减少、1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺功能减退症、炎症性肠病、间质性肺病、自身免疫性关节炎、特应性皮炎和淋巴结病^[1-2]。本文回顾性分析南京医科大学附属儿童医院诊治的 1 例 *STAT3* GOF 突变致 APS 患儿的临床资料和基因突变结果, 并就 *STAT3* GOF 突变进行文献复习, 旨在总结经验, 以期提高临床医生对此病的认识。

1 病例资料

患儿, 女, 7 个月 28 d, 因“多饮、多尿、多食 2 d”于 2015 年 11 月于南京医科大学附属儿童医院内分泌科住院治疗。患儿系母亲第 1 胎第 1 产, 足月剖宫产, 出生体质量 3.35 kg, 否认出生窒息抢救史, 人工喂养, 按时添加辅食。患儿外祖父有空腹血糖受损史, 曾外祖父有 2 型糖尿病史。

体格检查: 体温 36.8℃, 呼吸 32 次/min, 心率 120 次/min,

血压 96/42 mmHg, 体质量 5 kg (<P₃)。神志清楚, 精神萎靡, 皮下脂肪薄, 皮肤弹性差。唇稍红, 面色可, 无特殊面容。全身浅表淋巴结未及肿大。甲状腺未触及肿大。咽红, 呼吸平稳, 双肺呼吸音稍粗。心音有力, 未闻及杂音, 腹软, 肝脾未触及肿大。四肢活动可, 病理反射未引出。

辅助检查: 血气分析: PH 7.19, 标准碳酸氢盐 8.4 mmol/L; 尿常规: 尿酮体++, 尿糖+++; 血糖 22 mmol/L; 血常规: 白细胞 10.77×10⁹ 个/L (参考范围 4×10⁹~10×10⁹ 个/L), 血红蛋白 89 g/L (参考范围 110~160 g/L), 中性粒细胞百分比 58.1%, 血小板计数 307×10⁹ 个/L; 糖化血红蛋白: 12% (参考范围 4%~6%); 甲状腺功能: FT₃<0.4 pmol/L (参考范围 2.8~7.11 pmol/L), FT₄ 0.599 pmol/L (参考范围 12.1~22 pmol/L), TT₃<0.3 nmol/L (参考范围 1.29~3.11 nmol/L), TT₄ 6.35 nmol/L (参考范围 66.02~187.38 nmol/L), TSH>100 IU/mL (参考范围 0.2~5 IU/mL), TGAb 538.7 IU/mL (参考范围 0~115 IU/mL), TPOAb 529.5 IU/mL (参考范围 ≤34 IU/mL); 胰岛素 58.09 mU/L (参考范围 2.6~24.9 mU/L), C 肽 0.033 nmol/L (参考范围 0.366~1.47 nmol/L); 糖尿病自身抗体: 谷氨酸脱羧酶自身抗体 21.32 IU/mL, 胰岛素抗体 9.62% (<5%), 胰岛素细胞自身抗体 60.33 U/mL (参考范围 0~30 U/mL); 细胞免疫: 淋巴细胞亚群: NK 细胞 2.27% (参考范围 6%~27%), B 淋巴细胞 0.91% (参考范围 7%~22%), T 淋巴细胞 79.11%; 体液免疫: 补体 C3 0.695 g/L (参考范围 0.88~2.01 g/L), 补体 C4 0.124 g/L (参考范围 0.16~0.47 g/L), IgG 4.97 g/L; 肝肾功能、心损标志物、自身抗体组套无异常; 心电图: 右心室高电压、Q-T 间期延长; 胸片: 双肺纹理增多、增粗; 腹部 B 超: 肝肋下可见伴回声不均, 脾脏无肿大; 甲状腺 B 超: 甲状腺回声增粗、不均匀。

治疗经过: 根据患儿临床和实验室检查结果, 患儿诊断为 1 型糖尿病和自身免疫性甲状腺功能减退症, 并给予胰岛

作者介绍: 陈丹丹, Email: 714278478@qq.com,

研究方向: 小儿内分泌。

通信作者: 顾 威, Email: guwei154@163.com。

基金项目: 南京市科技计划资助项目 (编号: 201823014)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.012.html>

(2022-04-01)

素和左旋甲状腺素治疗。患儿 1 岁 3 个月开始出现腹泻、低血钾。大便呈稀水样,无脓血,5~6 次/d。多次查粪便常规和粪便培养未见异常。血钾波动在 1.9~3.05 mmol/L。期间使用抗感染、益生菌、补钾、小百肽配方奶和去麦麸饮食等综合治疗,患儿血钾维持正常,但腹泻无好转。2 岁起患儿大便次数逐渐减少,停药服补钾后血钾维持正常。4 岁起大便完全正常。目前患儿每日胰岛素(诺和灵 R)用量为 9.5 IU,约占 0.6 IU/kg,维持血糖稳定。目前每日口服左旋甲状腺素 112.5 μ g,维持 FT_4 和 TSH 在正常范围。

生长发育情况:患儿自诊断后一直于本中心随访生长发育情况。患儿表现出严重的生长障碍(图 1)。

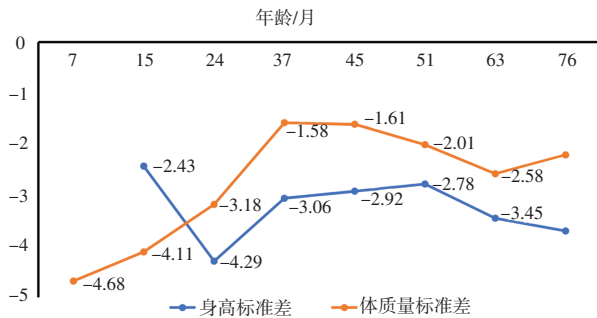
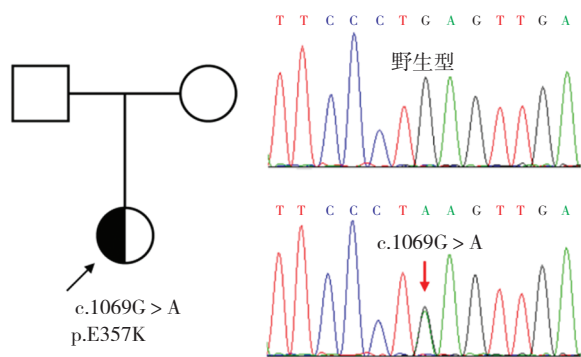


图 1 本例患儿自诊断起至 6 岁 4 个月龄时身高、体质量标准差转归情况

基因检测:全外显子组测序结果显示患儿 *STAT3* 基因第 11 外显子存在新生杂合突变 c.1069G>A。该突变使得所编码蛋白的第 357 位氨基酸由谷氨酸突变为赖氨酸(p.E357K),为错义突变。Sanger 测序家系验证显示患儿父母该位点无变异(图 2A)。c.1069G>A(p.E357K)位于 *STAT3* 蛋白的 DNA 结合域。Provean, PolyPhen-2 和 SIFT 3 种软件预测 p.E357K 为致病性突变。保守性分析显示 p.E357K 在物种间高度保守(图 2B)。



A. 患儿 *STAT3* 基因第 11 外显子 c.1069G>A 杂合突变 (箭头示突变位置);患儿父母无此突变,为野生型

2 文献复习

以“*STAT3* 基因、功能获得性突变、*STAT3* gene, gain-of-function”为关键词在中国知网、万方及 PubMed 数据库进行检索,共发现 31 篇已发表文献,其中 4 篇中文,27 篇英文,共计 81 例患者。国外报道的 77 例中 56 例有比较完整的临床资料。本次文献复习共纳入 60 例患者。1 例男性患者 44 岁发病^[9],其余患者平均发病年龄为 3 岁(0~5 岁),男女比例 1:1。41 例患者出现多器官自身免疫病,其中 27 例累及 3 个器官及以上。①血液系统:血液病:35 例(58%)出现自身免疫性血细胞减少,以自身免疫性血小板减少最常见;2 例(3%)出现血液系统恶性肿瘤:1 例为霍奇金淋巴瘤,1 例为大颗粒淋巴细胞白血病;免疫缺陷:38 例(63%)有免疫缺陷表现,其中 15 例有反复呼吸道感染,24 例有低丙种球蛋白血症;淋巴瘤:28 例(47%)出现淋巴结大,28 例(47%)出现肝脾增大,其中 23 例 2 种表现均有。②消化系统:36 例(60%)有肠病表现,其中 13 例患者详细描述了肠病起病年龄,平均为 11 个月;12 例(20%)出现肝病,其中 5 例为自身免疫性肝炎,2 例为肝性肉芽肿。③呼吸系统:28 例(47%)有间质性肺病及反复下呼吸道感染,其中 20 例有间质性肺病。④内分泌系统:15 例(25%)出现 1 型糖尿病,其中 5 例在生后 1 个月内、3 例在生后 1 岁内发生,发病中位年龄为 8 周(0~6 岁);16 例(27%)出现自身免疫性甲状腺功能减退症,其中 2 例在生后 1 个月内、2 例在生后 1 岁内发生,发病中位年龄为 2 岁(0~6 岁)。⑤生长发育:29 例记录生后身高的患者中有 18 例(62%, 18/29)有生长障碍,其中 3 例有宫内生长迟缓,16 例记录出生身长的患者中 7 例(44%, 7/16)有宫内生长迟缓。⑥其他:20 例(33%)出现皮肤病,其中 15 例表现为特应性皮炎,4 例表现为脱发,1 例表现为白癜风;13 例(22%)出现关节炎,其中 6 例为多关节炎;6 例(10%)出现骨质疏松;5 例(8%)出现眼部炎症,其中 2 例为角膜结膜炎合并葡萄膜炎;

Patient	T T K V R L L V K F P K L N Y
Human	T T K V R L L V K F P E L N Y
Proglodytes	T T K V R L L V K F P E L N Y
Mmulatta	T T K V R L L V K F P E L N Y
Fcatius	T T K V R L L V K F P E L N Y
Mmusculus	T T K V R L L V K F P E L N Y
Ggallus	T T K V R L L V K F P E L N Y
Trubripes	T N K V R L L V K F P E L N Y
Drerio	T T K V R L L V K F P E L N Y

B. 对 8 个物种相应 *STAT3* 进行保守性对比, E357 在物种间高度保守

图 2 患儿 *STAT3* 基因 Sanger 测序图和保守性分析

4例(7%)出现肾脏疾病;1例成年后出现肾结石,1例在5岁时出现近端小管病变伴严重高尿钙症,1例表现为宫内近端小管发育不良,1例表现为慢性肾损害;3例(5%)出现神经系统疾病;1例为眼肌型重症肌无力,1例为脑萎缩伴精神运动异常,1例为脑瘫;3例(5%)出现血栓,其中1例进展为弥漫性血管内凝血。在所有确诊病例中,共检测到50种 $STAT3$ GOF突变,1种无义突变,49种错义突变,多位于DNA结合区域。本例患儿携带 $STAT3$ 杂合突变(c.1069G>A, p.E357K),位于DNA结合区域,为新发突变,未见文献和数据库报道。

3 讨论

自身免疫性多腺体综合征是少见的内分泌系统疾病,但近年来随着临床医生对此病认识的提升,其发病率逐年升高,且随着免疫学及基因检测技术的进步,对其病因及发病机制也有了更深入的研究。自2014年开始,陆续有学者报道生殖系 $STAT3$ GOF突变所致APS。既往报道显示, $STAT3$ 基因失活性(loss-of-function, LOF)突变可引起常染色体显性遗传的高IgE综合征,该病以反复感染、结缔组织病、免疫功能低下、IgE升高、嗜酸性粒细胞增多和Th17降低为主要特征^[5];体细胞 $STAT3$ GOF突变与AA、MDS、白血病及淋巴瘤等发病有关^[6-7];生殖系 $STAT3$ GOF突变则常导致常染色体显性遗传的APS、生长障碍和淋巴病等^[1,8-9],但不同患者临床异质性强。

本病患儿生后7个月起病,初表现为1型糖尿病、自身免疫性甲状腺功能减退,后出现肠病和生长障碍,查血清IgE正常,结合全外显子组测序结果,证实患儿存在生殖系 $STAT3$ GOF突变。文献复习显示,生殖系 $STAT3$ GOF突变最常表现为自身免疫性血细胞减少、反复感染、淋巴病、生长障碍、低丙种球蛋白血症和肠病,其次较常见的表现是间质性肺病、内分泌疾病和皮肤病,恶性肿瘤、眼部及肾脏疾病等较罕见。其中,内分泌疾病及肠病多出现较早,血液病次之,间质性肺病出现最迟。本例患儿目前随访至6岁4个月,尚未出现血液系统和肺部受累,这可能是由于患儿年龄尚小,仍需密切随访。

$STAT3$ 是转录因子 $STAT$ 家族中的一员,参与细胞增殖、分化、凋亡、调节免疫和炎症等多种生物学过程^[10]。人 $STAT3$ 基因位于染色体17q21.1-21.2,由24个外显子组成,编码含770个氨基酸的蛋白结构,该蛋白结构主要包括N端保守序列、卷曲螺旋结构域、DNA结合域、连接域、Ser-Homology2结构域、C端转录激活结构域。 $STAT3$ 主要通过IL-6/酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)- $STAT3$ 通路发挥作用。其被白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)激活后,上调下游的负调节因子细胞因子信号转导3(suppressor of cytokine signalling 3, SOCS3)^[11]。SOCS3下调IL-2- $STAT5b$ 通路,引起Th17细胞扩增和Treg细胞受损而导致自身免疫。1型糖尿病作为常见的自身免疫性疾病之一,也被发现存在Th17细胞及Tregs细

胞比例失衡(Th水平升高及Tregs水平下降),且研究显示此比例的失衡与1型糖尿病的发病密切相关^[12-13]。 $STAT5b$ 通路上游的生长激素(growth hormone, GH)作用也被SOCS3抑制,导致患者出现生长障碍^[14]。需要注意的是,肠病、糖尿病、甲状腺功能减低、激素的应用等也可能影响患儿生长速率。此外, $STAT3$ 可能通过参与成纤维细胞转化介导肺纤维化,导致 $STAT3$ GOF患者出现间质性肺病^[15]。

$STAT3$ GOF突变患者常合并免疫功能异常。既往文献显示, $STAT3$ GOF突变患儿常出现B淋巴细胞、NK细胞、Tregs细胞、IgE和IgG降低, Th17和DNT(CD4-CD8-TCR $\alpha\beta^+$)细胞升高^[16-18]。本例患儿查NK细胞及B淋巴细胞降低,与既往病例大致相符。但既往报道中大多数患者有IgE和IgG降低,而本例患儿IgE及IgG均在正常范围内。由于实验室水平限制,未检测DNT、Th17及Tregs细胞水平。但已报道的病例中也有部分患者的Tregs、DNT、Th17细胞水平正常^[1,8]。由此可见,免疫细胞及抗体的敏感性和特异性不高,不足以用于 $STAT3$ GOF突变致APS的辅助诊断。

虽然生殖系 $STAT3$ GOF突变患者常表现为APS、生长障碍、淋巴病等,但其临床表型仍有异质性,且外显率不同。携带相同突变的家系成员之间可能存在不同的临床表现,部分家系成员甚至无症状^[3]。已报道的50种突变位点中, p.T716M突变患者最多(8/60, 13%), 7例有肠病表现,同时合并自身免疫性血细胞减少、免疫缺陷、原发性甲状腺功能减退症、1型糖尿病、生长障碍或淋巴病等多种临床表现, 1例仅有自身免疫性血细胞减少表现。此外,有1例无症状家系成员^[4]。6例(6/60, 10%)携带 p.P715L患者均存在自身免疫性血细胞减少, 1例仅伴肠病,余同时合并生长障碍、反复感染或糖尿病等多种临床表现。共3例(3/60, 5%)携带 p.A703T突变的患者^[9],发现于同一家系,均有自身免疫性血细胞减少、淋巴病表现,但有1例同时存在间质性肺病、特应性皮炎等。余突变位点仅报道了一两例患者。本例为新发突变,既往无文献及数据库报道,扩大了 $STAT3$ GOF基因致病突变谱。

治疗方面,目前尚无统一的专家共识或指南。本例患儿自诊断后一直使用胰岛素及左旋甲状腺素治疗,未使用免疫抑制剂及激素治疗。已报道的病例中,激素仅对5/21患者有效,免疫抑制药物赛可平(2/5)、他克莫司(1/5)、硫唑嘌呤(0/5)和利妥昔单抗(1/3)的疗效也欠佳^[1,19-21]。也有专门针对IL-JAK- $STAT3$ 通路的靶向药物,主要包括IL-6单抗(托珠单抗)、JAK抑制剂(鲁索替尼),已成功应用于治疗有关节炎、间质性肺病和肠病等表现的患者^[22]。共2例单用IL-6单抗, 3例单用JAK抑制剂, 9例两药联用,治疗后患者症状都较前改善,其中两药联用者改善更明显^[23]。因此靶向药物治疗可能是本病的有效治疗手段之一。已发表的文献中6例患者接受了造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 4例死于HSCT后并发症, 2例存活患者的自身免疫性疾病均有所改善,其中1例患儿同时存在生长障碍,也有

明显改善^[1,24]。这 6 例中有 1 例患有 1 型糖尿病, HSCT 后 42 d 死于严重感染^[25], 故 HSCT 对 1 型糖尿病的疗效未知。另一尚未发表的研究中, 18 例 *STAT3* GOF 患者进行了 HSCT, 已知有 11 例存活, 具体疾病转归尚不清楚^[24]。本例患儿存在严重生长发育障碍。由于患儿已患有 1 型糖尿病, 未进行 GH 相关检查和 GH 治疗。文献复习发现, 5 例患儿行 GH 激发试验, 4 例显示 GH 缺乏; 8 例患儿进行 GH 治疗, 3 例有效, 4 例部分有效, 1 例无效^[26]。因此对于合并生长障碍的患儿来说, GH 治疗可能是有效的治疗手段。

综上所述, *STAT3* GOF 突变致 APS 存在临床异质性, 且外显率不同, 容易被漏诊及误诊。目前基因检测是唯一的诊断方法。提高临床医师对 *STAT3* GOF 突变致 APS 的认识, 有助于提高检出率、促进在更多病例中进行 *STAT3* GOF 突变的致病机制、临床表型和诊疗方案等研究。

参 考 文 献

- [1] Fabre A, Marchal S, Barlogis V, et al. Clinical aspects of *STAT3* gain-of-function germline mutations; a systematic review[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(6): 1958–1969.e9.
- [2] Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency[J]. Curr Opin Pediatr, 2019, 31(6): 851–862.
- [3] Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, et al. Activating germline mutations in *STAT3* cause early-onset multi-organ autoimmune disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(8): 812–814.
- [4] Tanita K, Sakura F, Nambu R, et al. Clinical and immunological heterogeneity in Japanese patients with gain-of-function variants in *STAT3*[J]. J Clin Immunol, 2021, 41(4): 780–790.
- [5] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of *STAT3* cause hyper-IgE syndrome[J]. Nature, 2007, 448(7157): 1058–1062.
- [6] Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic *STAT3* mutations in large granular lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2012, 366(20): 1905–1913.
- [7] Schultz KR. *STAT3* mutations and persistence of autoimmunity[J]. Blood, 2013, 122(14): 2295–2296.
- [8] Faletti L, Ehl S, Heeg M. Germline *STAT3* gain-of-function mutations in primary immunodeficiency: impact on the cellular and clinical phenotype[J]. Biomed J, 2021, 44(4): 412–421.
- [9] Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline *STAT3* gain-of-function mutations[J]. Blood, 2015, 125(4): 591–599.
- [10] Hillmer EJ, Zhang HY, Li HS, et al. *STAT3* signaling in immunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 1–15.
- [11] Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway[J]. Protein Sci, 2018, 27(12): 1984–2009.
- [12] Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Mysliwiec M, et al. Loss of the balance between CD4(+)Foxp3(+)regulatory T cells and CD4(+)IL17A(+)Th17 cells in patients with type 1 diabetes[J]. Hum Immunol, 2013, 74(6): 701–707.
- [13] Jäger A, Kuchroo VK. Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation[J]. Scand J Immunol, 2010, 72(3): 173–184.
- [14] Gutiérrez M, Scaglia P, Keselman A, et al. Partial growth hormone insensitivity and dysregulatory immune disease associated with de novo germline activating *STAT3* mutations[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 473: 166–177.
- [15] Ray S, Ju X, Sun H, et al. The IL-6 trans-signaling-*STAT3* pathway mediates ECM and cellular proliferation in fibroblasts from hypertrophic scar[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(5): 1212–1220.
- [16] Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HL, et al. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in *STAT3*[J]. Blood, 2015, 125(4): 639–648.
- [17] Jägle S, Heeg M, Grün S, et al. Distinct molecular response patterns of activating *STAT3* mutations associate with penetrance of lymphoproliferation and autoimmunity[J]. Clin Immunol, 2020, 210: 108316.
- [18] Johnson MB, Flanagan SE, Martins TB, et al. Low IgE is a useful tool to identify *STAT3* gain-of-function mutations[J]. Clin Chem, 2016, 62(11): 1536–1538.
- [19] Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) or *STAT3* mutations[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(5): 1665–1669.
- [20] Giovannini-Chami L, Vogel TP, Forbes LR, et al. *STAT3* gain of function: a new aetiology of severe rheumatic disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(2): 365–367.
- [21] Weinreich MA, Vogel TP, Rao VK, et al. Up, down, and all around: diagnosis and treatment of novel *STAT3* variant[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 49.
- [22] Parlato M, Charbit-Henrion F, Abi Nader E, et al. Efficacy of ruxolitinib therapy in a patient with severe enterocolitis associated with a *STAT3* gain-of-function mutation[J]. Gastroenterology, 2019, 156(4): 1206–1210. e1.
- [23] Sarfati E, Hadjadj J, Fusaro M, et al. Life-saving, dose-adjusted, targeted therapy in a patient with a *STAT3* gain-of-function mutation[J]. J Clin Immunol, 2021, 41(4): 807–810.
- [24] Bakhtiar S, Fekadu J, Seidel MG, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital immune dysregulatory disorders[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 461.
- [25] Sediva H, Dusatkova P, Kanderova V, et al. Short stature in a boy with multiple early-onset autoimmune conditions due to a *STAT3* activating mutation: could intracellular growth hormone signalling be compromised?[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(2): 160–166.
- [26] Gutiérrez M. Activating mutations of *STAT3*: impact on human growth[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 518: 110979.

(责任编辑: 唐秋姗)