

Diagnostische Herausforderung: Chronische mukokutane Candidiasis und systemischer Lupus erythema- todes bei *STAT1*-Gain-of-Function- Mutation

Diagnostic challenge: Chronic mucocutaneous candidiasis and systemic lupus erythematosus with a *STAT1* gain-of-function mutation

Anna Zott, Christine Wagger

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen
Privatuniversität Salzburg

Schlüsselwörter:

Chronische mukokutane Candidiasis; *STAT1* Gain-of-Function Mutation; systemischer Lupus erythematodes; primärer Immundefekt; JAK-Inhibition

Informationen zum Manuskript:

Wortanzahl (Haupttext): ~1250 Wörter

Tabelle: 1

Abbildungen: 2

Korrespondenzautorin:

Dr. Anna Zott

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen
Privatuniversität Salzburg

Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich

Tel.: +43 (0) 572 55-579 09

E-Mail: a.zott@salk.at

Finanzierung:

Die Autorinnen erhielten keine spezifische Finanzierung für diese Arbeit.

Interessenkonflikte:

Die Autorinnen erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit:

Alle im Rahmen dieser Studie generierten oder analysierten Daten sind in diesem veröffentlichten Artikel enthalten. Weitere Anfragen können an die korrespondierende Autorin gerichtet werden.

Department of Dermatology and Allergology, University
Hospital of the Paracelsus Medical Private University
Salzburg

Keywords:

Chronic mucocutaneous candidiasis; *STAT1* gain-of-function mutation; systemic lupus erythematosus; primary immunodeficiency; JAK inhibition

Manuscript Information:

Word count (main text): ~1,250 words

Table: 1

Figures: 2

Corresponding author:

Dr. Anna Zott

Department of Dermatology and Allergology
University Hospital of the Paracelsus Medical
Private University Salzburg

Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Austria

Tel.: +43 (0) 572 55-579 09

E-mail: a.zott@salk.at

Funding:

The authors received no specific funding for this work.

Conflict of interest:

The authors declare no conflicts of interest.

Data availability statement:

All data generated or analyzed during this study are included in this published article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ein Fallbericht

Anamnese und klinische Präsentation

Eine 14-jährige Patientin stellte sich mit einem fazialen Erythem im Sinne eines Schmetterlingserythems (Abb. 1) sowie Bauchschmerzen, Arthralgien und ausgeprägter Fatigue vor. Anamnestisch bestanden seit kurz nach der Geburt wiederkehrende Candida-Infektionen, die sich zunächst als Mundsoor und Candida-Windeldermatitis äußerten. Im frühen Kindesalter traten zusätzlich vulvovaginale Candidosen und Onychomykosen auf (Abb. 2). Auf eine topische und systemische antimykotische Therapie sprachen die Infektionen nur unzureichend an.



Abbildung 1. Faziales Erythem im Sinne eines Schmetterlingserythems | **Figure 1.** Facial erythema consistent with malar rash

Diagnostische Abklärung

Laborchemisch zeigten sich positive antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper, ein Komplementverbrauch sowie ein positiver direkter Coombs-Test. Sonographisch wurden eine Polyarthrit und eine Splenomegalie nachgewiesen. Auf Grundlage der klinischen und serologischen Befunde wurde die Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) gestellt.

Aufgrund der langjährig bestehenden, therapierefraktären mukokutanen Candidiasis erfolgte eine weiterführende genetische Diagnostik. Dabei wurde die heterozygote de novo In-Frame-Deletion NM_007315.4(STAT1):c.977_982del, p.(Pro326_Thr327del), nachgewiesen. Die Variante führt zum vorhergesagten Verlust von zwei Aminosäuren innerhalb der DNA-Bindungsdomäne von STAT1. Sie wurde gemäß den ACMG/AMP-Kriterien als wahrscheinlich pathogen (Klasse 4) eingestuft und im klinischen Kontext als ursächlich für eine STAT1-Gain-of-Function-assoziierte Immundysregulation gewertet.

In der Zusammenschau stützten die Befunde die Diagnose eines SLE mit Polyarthrit bei chronischer mukokutaner Candidiasis (CMC) infolge einer STAT1-Gain-of-Function-Mutation.

A case report

Patient history and clinical presentation

A 14-year-old girl presented with facial erythema consistent with a malar rash (Fig. 1), accompanied by abdominal pain, arthralgia, and marked fatigue. Her medical history was notable for recurrent Candida infections beginning shortly after birth, initially manifesting as recurrent oral thrush and candidal diaper dermatitis. During early childhood, she subsequently developed recurrent vulvovaginal candidiasis and onychomycosis (Fig. 2). These infections had shown limited response to standard topical and systemic antifungal therapy.



Abbildung 2. Gelbe Verfärbung der Nägel mit subungueller Hyperkeratose | **Figure 2.** Yellow nail discoloration with subungual hyperkeratosis

Diagnostic workup

Laboratory tests revealed positive antinuclear antibodies (ANA), elevated anti-double-stranded DNA antibodies, complement consumption, and a positive direct Coombs test. Ultrasound revealed polyarthrit and splenomegaly. Based on the clinical and serological findings, a diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) was made. Due to the long-standing, treatment-refractory mucocutaneous candidiasis, further genetic testing was performed. This identified the heterozygous de novo in-frame deletion NM_007315.4(STAT1):c.977_982del, p.(Pro326_Thr327del). The variant is predicted to result in the loss of two amino acids within the DNA-binding domain of STAT1. According to the ACMG/AMP criteria, it was classified as likely pathogenic (class 4) and, in the clinical context, was considered causative of STAT1 gain-of-function-associated immune dysregulation.

Taken together, the findings supported the diagnosis of SLE with polyarthrit and chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) resulting from a STAT1 gain-of-function mutation.

Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in Tab. 1 zusammengefasst [1–5]. Aufgrund der kutanen Manifestationen, der Nagelbeteiligung, der rezidivierenden mukokutanen Infektionen und der systemischen Symptomatik wurden insbesondere eine Dermatomyositis, eine Psoriasis mit Psoriasis-Arthritis, eine Pachyonychia congenita sowie eine HIV-Infektion in Betracht gezogen. Die Kombination aus Lupus-spezifischen serologischen Auffälligkeiten, systemischer Beteiligung und chronischer mukokutaner Candidiasis (CMC) sprach letztlich jedoch für einen angeborenen Immundefekt auf dem Boden einer *STAT1*-Gain-of-Function-Mutation.

Differential-diagnose	Klinische Merkmale
Dermatomyositis	Symmetrische proximale Muskelschwäche; charakteristische Hautmanifestationen wie heliotropes Erythem, Gottron-Papeln bzw. Gottron-Zeichen, Schulterschulter- und V-Zeichen; Photosensitivität; Nagelfalzkapillarveränderungen; mögliche interstitielle Lungenerkrankung; mögliche Assoziation mit Malignomen (insbesondere bei Erwachsenen) [1].
Psoriasis mit Nagelbeteiligung und Psoriasis-Arthritis	Chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit erythematösen, scharf begrenzten Plaques und silbrig-weißer Schuppung; Tüpfelnägel, Onycholyse und subunguale Hyperkeratose; Psoriasis-Arthritis mit peripherem Gelenkbefall, Daktylitis, Entesitis oder axialer Beteiligung [2].
Pachyonychia congenita	Hypertrophe Nageldystrophie; schmerzhafte palmoplantare Keratodermie; orale Leukokeratose; folliculäre Hyperkeratose; Zystenbildung; häufig bereits im Kindesalter einsetzende plantare Schmerzen. Mutationen in <i>KRT6A</i> , <i>KRT6B</i> , <i>KRT6C</i> , <i>KRT16</i> und <i>KRT17</i> sind beschrieben [3].
Systemischer Lupus erythematoses	Systemische Autoimmunerkrankung mit Multiorganbeteiligung; Schmetterlingserythem, Photosensitivität und orale Ulzerationen; Arthritis; Serositis; Nierenbeteiligung (Lupus-Nephritis); hämatologische Veränderungen; neurologische Manifestationen; positive ANA und Anti-dsDNA-Antikörper [4].
HIV-Infektion	Chronische Virusinfektion mit progredienter Immundefizienz; akutes retrovirales Syndrom (Fieber, Exanthem, Lymphadenopathie); opportunistische Infektionen; Gewichtsverlust; Malignome (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [5].

Tabelle 1. Relevante Differentialdiagnosen

Differential diagnoses

The most important differential diagnoses are summarized in Tab. 1 [1–5]. Based on the cutaneous manifestations, nail involvement, recurrent mucocutaneous infections, and systemic symptoms, dermatomyositis, psoriasis with psoriatic arthritis, pachyonychia congenita, and HIV infection were considered in particular. However, the combination of lupus-specific serological abnormalities, systemic involvement, and chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) ultimately pointed to a congenital immunodeficiency caused by a *STAT1* gain-of-function mutation.

Differential diagnosis	Main clinical features
Dermatomyositis	Symmetrical proximal muscle weakness; characteristic skin manifestations such as heliotrope erythema, Gottron's papules or Gottron's sign, shawl sign, and V sign; photosensitivity; nailfold capillary changes; possible interstitial lung disease; possible association with malignancies (especially in adults) [1].
Psoriasis with nail involvement and psoriatic arthritis	A chronic inflammatory skin disease characterized by erythematous, sharply demarcated plaques and silvery-white scaling; pitted nails, onycholysis, and subungual hyperkeratosis; psoriatic arthritis with peripheral joint involvement, dactylitis, enthesitis, or axial involvement [2].
Pachyonychia congenita	Hypertrophic nail dystrophy; painful palmoplantar keratoderma; oral leukokeratosis; follicular hyperkeratosis; cyst formation; plantar pain often beginning in childhood. Mutations in <i>KRT6A</i> , <i>KRT6B</i> , <i>KRT6C</i> , <i>KRT16</i> , and <i>KRT17</i> have been described [3].
Systemic Lupus Erythematosus	A systemic autoimmune disease involving multiple organs; butterfly rash, photosensitivity, and oral ulcers; arthritis; serositis; kidney involvement (lupus nephritis); hematologic abnormalities; neurological manifestations; positive ANA and anti-dsDNA antibodies [4].
HIV infection	Chronic HIV infection with progressive immunodeficiency; acute retroviral syndrome (fever, rash, lymphadenopathy); opportunistic infections; weight loss; malignancies (e.g., Kaposi's sarcoma, lymphomas) in advanced stages of the disease [5].

Table 1. Differential diagnoses considered in this case

Behandlung und klinischer Verlauf

Die Therapie umfasste orales Fluconazol, systemische Kortikosteroide und Hydroxychloroquin. Zur gezielten Behandlung der zugrunde liegenden Immundysregulation wurde zusätzlich eine Off-label-Therapie mit dem JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib eingeleitet. Unter dieser Kombinationstherapie kam es zu einer raschen klinischen Besserung mit Rückgang der systemischen Symptomatik und des Schmetterlingserythems sowie einer deutlichen Besserung der mukokutanen Candidiasis.

Diskussion

Das *STAT1*-Gain-of-Function-Syndrom ist eine primäre Störung der Immunregulation, die durch eine verstärkte Interferon-Signalübertragung und eine beeinträchtigte IL-17-vermittelte Immunantwort gekennzeichnet ist. Dies erklärt sowohl die erhöhte Anfälligkeit für chronische Candida-Infektionen als auch das breite Spektrum autoimmuner Manifestationen [6, 7].

Die chronische mukokutane Candidiasis (CMC) stellt typischerweise die früheste und charakteristischste klinische Manifestation dar und kann als wichtiger dermatologischer Hinweis auf eine zugrunde liegende Immundysregulation dienen [6]. Neben dem SLE wurden unter anderem autoimmune Zytopenien, Autoimmunthyreopathien, Typ-1-Diabetes mellitus, autoimmune Hepatitis und Enteropathien mit dem klinischen Bild einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung beschrieben [7–10].

Mutationen im JAK–STAT-Signalweg können sowohl zu Gain-of-Function- (GOF) als auch zu Loss-of-Function-Phänotypen (LOF) führen, die mit ausgeprägten, jedoch klinisch unterschiedlichen Formen der Immundysregulation einhergehen. *STAT1*-GOF-Varianten sind mit einer gesteigerten Interferon-Signalübertragung, einer beeinträchtigten Th17-Differenzierung, chronischer mukokutaner Candidiasis und einer erhöhten Prädisposition für Autoimmunmanifestationen assoziiert. *STAT1*-LOF-Mutationen hingegen gehen infolge einer beeinträchtigten interferonvermittelten Immunabwehr häufiger mit einer erhöhten Suszeptibilität für virale und mykobakterielle Infektionen einher. Diese funktionelle Dualität verdeutlicht die zentrale regulatorische Bedeutung des JAK–STAT-Signalwegs für die Immunhomöostase und zeigt, dass sowohl eine überschießende als auch eine unzureichende Signalübertragung zu unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen führen kann [11].

Aus dermatologischer Sicht sollte insbesondere eine früh einsetzende, persistierende und therapierefraktäre Candidiasis Anlass zu einer weiterführenden diagnostischen Abklärung geben. Treten zusätzlich autoimmune Manifestationen auf, sollte an einen angeborenen Immundefekt gedacht und eine genetische Diagnostik veranlasst werden.

Die gezielte Inhibition des JAK–STAT-Signalwegs stellt einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar, da hierdurch sowohl die zugrunde liegende Immundysregulation als auch

Treatment and clinical course

Treatment consisted of oral fluconazole, systemic corticosteroids, and hydroxychloroquine. To specifically target the underlying immune dysregulation, off-label therapy with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib was additionally initiated. Under this combination therapy, rapid clinical improvement occurred, and reductions in systemic symptoms and the butterfly rash were observed, as well as a marked improvement in the mucocutaneous candidiasis.

Discussion

STAT1 gain-of-function syndrome is a primary disorder of immune regulation characterized by enhanced interferon signaling and an impaired IL-17-mediated immune response. This explains both the increased susceptibility to chronic Candida infections and the broad spectrum of autoimmune manifestations [6, 7].

Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) typically represents the earliest and most characteristic clinical manifestation and can serve as an important dermatological indicator of underlying immune dysregulation [6]. In addition to SLE, conditions such as autoimmune cytopenias, autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, autoimmune hepatitis, and enteropathies with the clinical presentation of chronic inflammatory bowel disease have been described [7–10].

Mutations in the JAK–STAT signaling pathway can lead to both gain-of-function (GOF) and loss-of-function (LOF) phenotypes, which are associated with pronounced but clinically distinct forms of immune dysregulation. *STAT1* gain-of-function variants are associated with enhanced interferon signaling, impaired Th17 differentiation, chronic mucocutaneous candidiasis, and autoimmune manifestations. *STAT1*-LOF mutations, on the other hand, are more frequently associated with an increased susceptibility to viral and mycobacterial infections due to impaired interferon-mediated immune defense. This functional duality highlights the central regulatory role of the JAK–STAT signaling pathway in immune homeostasis and demonstrates that both excessive and insufficient signaling can lead to different disease manifestations [11].

From a dermatological perspective, early-onset, persistent, and treatment-resistant candidiasis in particular should prompt further diagnostic evaluation. If autoimmune manifestations also occur, a congenital immunodeficiency should be considered, and genetic testing should be initiated.

Targeted inhibition of the JAK–STAT signaling pathway represents a promising therapeutic approach, as it can therapeutically modulate both the underlying immune

die erhöhte Infektanfälligkeit therapeutisch beeinflusst werden können [12–14].

Schlussfolgerung für die klinische Praxis

Eine chronische mukokutane Candidiasis (CMC) im Kindes- und Jugendalter sollte insbesondere bei therapierefraktärem Verlauf an einen zugrunde liegenden angeborenen Immundefekt wie das *STAT1*-Gain-of-Function-Syndrom denken lassen. Bei zusätzlichen autoimmunen Manifestationen ist eine weiterführende genetische Diagnostik indiziert. Zielgerichtete Therapieansätze wie JAK-Inhibitoren können bei komplexen Formen der Immundysregulation eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen.

dysregulation and the increased susceptibility to infection [12–14].

Conclusion for clinical practice

Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) in children and adolescents should raise suspicion of an underlying congenital immunodeficiency, such as *STAT1* gain-of-function syndrome, particularly in cases that are refractory to treatment. If additional autoimmune manifestations are present, further genetic testing is indicated. Targeted therapeutic approaches, such as JAK inhibitors, may represent a promising treatment option for complex forms of immune dysregulation.

Literatur | References

1. Didona D, Solimani F, Caposiena Caro RD, Sequeira Santos AM, Hinterseher J, Kussini J, et al. Dermatomyositis: a comprehensive review of clinical manifestations, serological features, and therapeutic approaches. *Ital J Dermatol Venerol.* 2023;158:84–98.
2. Tan EST, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375–88.
3. Samuelov L, Smith FJD, Hansen CD, Sprecher E. Revisiting pachyonychia congenita: a case-cohort study of 815 patients. *Br J Dermatol.* 2020;182:738–46.
4. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:834291.
5. Mohseni Afshar Z, Goodarzi A, Emadi SN, Miladi R, Shakoei S, Janbakhsh A, et al. A comprehensive review on HIV-associated dermatologic manifestations: from epidemiology to clinical management. *Int J Microbiol.* 2023;2023:6203193.
6. Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2011;208:1635–48.
7. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016;127:3154–64.
8. Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, et al. Dominant gain-of-function *STAT1* mutations in *FOXP3* wild-type immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1611–23.
9. Khatib S, Bader-Meunier B, Puel A, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with *STAT1* gain-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1126–9.
10. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, Nagtzaam N, van Hagen PM, van der Burg M, et al. Phenotypic diversity of autoimmune manifestations in *STAT1* gain-of-function mutations. *Clin Immunol.* 2017;183:246–55.
11. Ott N, Faletti L, Heeg M, Andreani V, Grimbacher B. JAKs and STATs from a clinical perspective: loss-of-function mutations, gain-of-function mutations, and their multidimensional consequences. *J Clin Immunol.* 2023;43:1326–59.
12. Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, Conlon N, Feighery C, Lilic D. Use of ruxolitinib in patients with *STAT1* gain-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:551–3.
13. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, et al. JAK inhibition in the treatment of immune dysregulation in patients with *STAT1* gain-of-function mutations. *J Clin Immunol.* 2018;38:864–71.
14. Zimmerman O, Rosler B, Zerbe CS, Rosen LB, Hsu AP, Uzel G, et al. Risks and benefits of JAK inhibition in *STAT1* gain-of-function-associated immune dysregulation. *Clin Infect Dis.* 2019;69:1546–55.

<https://doi.org/10.61783/oegdv11106>