



HAL
open science

Revue de la littérature sur les syndromes auto-inflammatoires monogéniques liés aux actinopathies

P Mertz, V Hentgen, G Boursier, J Delon, Sophie GeorGIN-Lavialle

► To cite this version:

P Mertz, V Hentgen, G Boursier, J Delon, Sophie GeorGIN-Lavialle. Revue de la littérature sur les syndromes auto-inflammatoires monogéniques liés aux actinopathies. *La Revue de Médecine Interne*, 2023, 10.1016/j.revmed.2023.06.005 . hal-04265688

HAL Id: hal-04265688

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04265688>

Submitted on 6 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre : Revue de la littérature sur les syndromes autoinflammatoires monogéniques liés aux actinopathies

Title: Monogenic autoinflammatory diseases associated with actinopathies: a review of the literature

Auteurs : P. Mertz^a, V Hentgen^b, G Boursier^c, J Delon^d, S. Georgin-Lavialle^{e,f}

Affiliations :

^a Service de Rhumatologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Centre national de référence RESO, 67000 Strasbourg, France

^b Centre de référence des maladies autoinflammatoires et de l'amylose (CEREMAIA), service de pédiatrie, Centre hospitalier de Versailles, 78150 le Chesnay, France

^c Service de Génétique moléculaire et cytogénomique, Laboratoire de Référence des Maladies rares et Autoinflammatoires, CEREMAIA, IRMB, INSERM, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France

^d Université Paris Cité, Institut Cochin, Inserm, CNRS, 75014, Paris, France.

^e Sorbonne Université, Service de médecine interne, DHU32D, hôpital Tenon, université, Assistance publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

^f Centre de référence des maladies autoinflammatoires rares et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), CHU de Tenon, 75020 Paris, France

Auteur correspondant :

Pr Sophie Georgin-Lavialle

Département de médecine interne, DHUI2B, Département Hospitalo-Universitaire Inflammation, Immunopathologie, Biothérapie, Hôpital Tenon, université Paris 6, Pierre et Marie Curie, Assistance publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

Tel 0156016077, fax : 015601714

Email : sophie.georgin-lavialle@aphp.fr

MOTS CLES 5

Actinopathies / maladie auto-inflammatoire/ déficit immunitaire

Actinopathies /auto-inflammatory disease/ immunodeficiency

RESUME

Les maladies autoinflammatoires (MAI) sont des maladies aboutissant à une activation inadaptée de l'immunité innée en dehors de toute infection. Le champ des MAI monogéniques est en constante expansion, avec la découverte de nouvelles pathologies et mécanismes physiopathologiques grâce à notamment l'accès facilité aux séquençages pangénomiques. Les actinopathies avec manifestations autoinflammatoires sont un nouveau groupe émergent de MAI, lié à des défauts dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine. Ces maladies débutent le plus souvent en période néonatale, et associent à des degrés variables un déficit immunitaire primitif plus ou moins sévère, des cytopénies (en particulier thrombopénie), des manifestations autoinflammatoires notamment cutanéodigestives, des manifestations atopiques et auto-immunes. Le diagnostic est à évoquer essentiellement devant un tableau d'autoinflammation cutanéodigestif de début précoce, associé à un déficit immunitaire primitif et à une thrombopénie ou à une tendance aux saignements. Certaines de ces maladies présentent des spécificités, notamment un risque de syndrome d'activation macrophagique ou une tendance à l'atopie ou à la lymphoprolifération. Nous proposons ici une revue de la littérature sur ces nouvelles maladies, avec une proposition d'approche pratique en fonction des principales anomalies biologiques associées et quelques particularités cliniques. Le diagnostic demeure cependant génétique, et plusieurs diagnostics différentiels sont à évoquer. La physiopathologie de ces maladies n'est pas encore entièrement élucidée, et des études sont nécessaires afin de mieux éclaircir les mécanismes inhérents pouvant guider le choix des thérapeutiques. Dans la plupart des cas, la sévérité du tableau indique l'allogreffe de moelle.

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases (AIDs) are diseases resulting from an inappropriate activation of innate immunity in the absence of any infection. The field of monogenic AIDs is constantly expanding, with the discovery of new pathologies and pathophysiological mechanisms thanks to pangenomic sequencing. Actinopathies with autoinflammatory manifestations are a new emerging group of AIDs, linked to defects in the regulation of the actin cytoskeleton dynamics. These diseases most often begin in the neonatal period and combine to varying degrees a more or less severe primary immune deficiency, cytopenias (especially thrombocytopenia), autoinflammatory manifestations (especially cutaneous and digestive), atopic and autoimmune manifestations. The diagnosis is to be evoked essentially in front of a cutaneous-digestive autoinflammation picture of early onset, associated with a primary immune deficiency and thrombocytopenia or a tendency to bleed. Some of these diseases have specificities, including a risk of macrophagic activation syndrome or a tendency to atopy or lymphoproliferation. We propose here a review of the literature on these new diseases, with a proposal for a practical approach according to the main associated biological abnormalities and some clinical particularities. However, the diagnosis remains genetic, and several differential diagnoses must be considered. The pathophysiology of these diseases is not yet fully elucidated, and studies are needed to better clarify the inherent mechanisms that can guide the choice of therapies. In most cases, the severity of the picture indicates allogeneic marrow transplantation.

1. Introduction

Les maladies autoinflammatoires (MAI) sont une nouvelle famille de maladies liée à des dysrégulations du système immunitaire inné, induisant typiquement des accès récurrents de fièvre et d'inflammation systémique associés à des manifestations cliniques plus ou moins variées. Depuis leur première description en 1999 par Mc Dermott lors de la description du *Tumor necrosis factor-Receptor- Associated Periodic Syndrome* (TRAPS) (1), une meilleure caractérisation de ces maladies a été possible grâce à l'avancée des différentes techniques de génomique et à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui leurs sont inhérents. La classification actuelle des MAI dissèque les mécanismes physiopathologiques de ces maladies afin de les séparer en différentes catégories (2). Parmi ces catégories, les actinopathies sont une nouvelle classe de MAI liées à des défauts du cytosquelette d'actine de la cellule.

Depuis quelques années, des défauts du cytosquelette d'actine ont été décrits dans un nombre grandissant de maladies immunologiques et notamment dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) comme le syndrome de Wiskott-Aldrich (3) ou le déficit en DOCK8 (4). Plus récemment, ces défauts du cytosquelette d'actine ont également été décrits chez des patients présentant des phénotypes cliniques de MAI, dévoilant un lien entre défaut de régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine et autoinflammation.

Nous proposons ici une revue de la littérature de l'ensemble des actinopathies avec un phénotype de MAI prédominant ou présentant des particularités méritant d'être mentionnées dans cette revue selon les auteurs. Les autres actinopathies dont le phénotype prédominant est de type déficit immunitaire primitif ne sont pas traitées dans cette revue.

2. Rappels sur le cytosquelette d'actine

L'actine est une protéine ubiquitaire dont la séquence est très préservée au sein de différentes espèces, avec 6 isoformes différentes décrites chez les mammifères. Parmi ces isoformes, 3 sont des isoformes d'actine α présentes dans différents types musculaires (cardiaque, squelettique et lisse), deux sont des isoformes d'actine γ (l'une présente dans le muscle lisse entérique, et l'autre au niveau des stéréocils de la cellule auditive sensorielle) et la dernière est une isoforme non-musculaire β -cytoplasmique. Ces différents isotypes ont des séquences très

proches, mais jouent des rôles complètement différents au niveau cellulaire (5). L'actine existe également sous une forme globulaire (**G-actine**) et filamenteuse (**F-actine**), dont la principale fonction est de former des microfilaments participant à l'architecture du cytosquelette cellulaire.

Ces filaments d'actine se situent entre autres sous la membrane plasmique et contribuent à donner à la cellule sa forme et son architecture intérieure. Les filaments d'actine peuvent exister sous **forme branchée ou linéaire** (ou un mélange des deux), et la polymérisation de ces filaments sous une forme ou l'autre dépend de différentes **protéines dites de nucléation** :

- Le complexe *actin-related proteins-2/3* (**ARP2/3**) (comprenant 7 sous-unités différentes) (6) est responsable de la polymérisation des filaments d'actine sous forme branchée par un processus dépendant de l'ATP : les réseaux d'actine branchée sont nécessaires à la formation de **lamellipodes** utilisés par la cellule pour assurer une mobilité ou une adhésion cellulaire.

Ce complexe ARP2/3 existe sous une forme inactive à l'état basal, et nécessite d'être activé par les protéines *Wiskott-Aldrich syndrome protein* (**WASP**) ou par le complexe de régulation *WAVE regulatory complex* (**WRC**) (hétéro-pentamère contenant notamment la protéine **HEM1** spécifique aux cellules hématopoïétiques), eux-mêmes sous le contrôle de différentes protéines parmi lesquelles on retrouve la RHO GTPase **CDC42** (*cell division cycle 42*) (7) ou encore la proline–serine thréonine phosphatase-interacting protein 1 (**PSTPIP1**).

- D'un autre côté, les **formines** sont d'autres protéines de nucléation activées par RHOA et aboutissant à la formation de filaments d'actine linéaire mais permettant également l'élongation de filaments d'actine pré-existants (8).
- De façon intéressante, CDC42, RHOA and PSTPIP1 jouent un rôle important dans la régulation de l'**inflammasome pyrine** (9–11).

Il existe par ailleurs plusieurs protéines régulatrices de la dynamique de l'actine (12) :

- Des protéines de régulation permettant de contrôler la quantité de G-actine présente dans le cytoplasme : p.ex. la Cofilin/actin depolarizing factor (**ADF**) catalyse la dépolymérisation de l'actine filamenteuse et son activité peut être accélérée par des protéines contenant un motif d'environ 40 acides aminés terminant souvent par un

dipeptide tryptophane - acide aspartique (WD) appelés WD40 repeat, dont la plus connue est la WD40 repeat protein 1 (**WDR1**)

- Des protéines de coiffage se liant à l'extrémité d'un filament d'actine pour empêcher la croissance du filament
- Des protéines de fragmentation permettant de cliver les filaments.

La **figure 1** récapitule les principaux intervenants dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine

Figure 1 : Principaux intervenants dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine

3. Actinopathies autoinflammatoires

La plupart des actinopathies sont associées à un DIP. La **figure 2** est une proposition d'approche des actinopathies basée sur les principales anomalies biologiques associées et particularités cliniques.

Figure 2 : Approche pratique des actinopathies avec manifestations autoinflammatoires en fonction des principales anomalies biologiques associées et quelques particularités cliniques

3.1. Actinopathies autoinflammatoires avec thrombopénie constitutionnelle

3.1.1. Thrombopénie isolée et anomalies des muqueuses : maladie associée au gène *WDR1*

Une transmission autosomique récessive associée au gène *WDR1* a été décrite chez deux enfants d'une famille pakistanaise consanguine qui présentaient une MAI sévère ayant débuté pendant la première année de vie, responsable d'un syndrome appelé **autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT)** (13).

Les deux sœurs ont présenté dès la naissance des accès fébriles périodiques toutes les 6 à 12 semaines pendant 3 à 7 jours, associés à un syndrome inflammatoire biologique majeur (CRP > 270 mg/L et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperferritinémie > 1500

µg/ml) et une thrombopénie < 100 G/L pendant les accès fébriles. Toutes les deux présentaient également des ulcérations buccales (avec cicatrices) et péri-anales. Elles présentaient également un phénotype de DIP caractérisé (avant même tout traitement par immunosuppresseurs) par des épisodes infectieux sévères (pneumopathie à *P. jiroveci* pour l'une et *S. pneumonia* pour l'autre, arthrite septique à *S. aureus*, cellulite nécrosante). Une biopsie ostéo-médullaire chez l'une des deux patientes montrait des anomalies structurales des mégacaryocytes en microscopie électronique.

Les deux patientes présentaient une réponse partielle à la corticothérapie et à la colchicine, avec persistance des accès inflammatoires et un retard de croissance significatif. L'anakinra a montré un effet d'épargne cortisonnée transitoire avec malheureusement décès de l'une des sœurs à l'âge de 14 ans par tableau de défaillance multi-viscérale en contexte inflammatoire. L'autre patiente a été traitée par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à l'âge de 8 ans, avec absence de récurrence de ses symptômes après un recul de 3 ans.

WDR1 est une protéine catalysant la dépolymérisation des filaments d'actine, existant sous deux isoformes issues d'un épissage alternatif. Le variant faux sens présenté à l'état homozygote par les deux sœurs affectait les deux transcrits (NM_017491.5:c.877C>T p.Leu293Phe dans l'exon 8 et NM_005112.4:c.457C>T p.Leu153Phe dans l'exon 5). L'analyse tridimensionnelle de la protéine mutée prédisait une modification des interactions hydrophobes intramoléculaires induisant un changement structural de la protéine finale.

Le phénotype présenté par les patientes atteintes de PFIT ressemble à celui qui avait été décrit au préalable chez la souris hypomorphe WDR1 rd/rd (14,15), où le phénotype auto-inflammatoire est lié à une sécrétion accrue d'IL-18 par les monocytes (et indépendant de l'IL-1) suite à une activation constitutionnelle de l'inflammasome pyrine. Des explorations fonctionnelles menées chez les patients ont montré des anomalies similaires (13). Ceci pourrait expliquer en partie l'efficacité que très partielle des anti-IL1β, et indiquer plutôt un traitement par anti-IL18 chez les patients souffrant de PFIT.

3.1.2. Macro-thrombopénie et pancytopénie avec épisodes de syndrome d'activation macrophagique récurrents : maladie associée au gène *CDC42*

CDC42 est une guanosine triphosphate phosphatase (GTPase) de la famille des Ras-homologous (Rho) - GTPases, impliquée dans des phénomènes de régulation de polarité et migration cellulaire, endocytose et contrôle de progression du cycle cellulaire (16,17). Des

variants faux-sens de *CDC42* ont été décrites initialement dans le syndrome de Takenouchi-Kosaki qui associe un retard intellectuel et de croissance, des traits faciaux dysmorphiques, des malformations cardiaques, des infections récurrentes et une macro-thrombocytopénie (18,19). Ces variants de transmission autosomique dominante ont été initialement décrits chez 4 patients issus de 4 familles différentes sans notion de consanguinité (20). Depuis, ces variants et d'autres ont été décrits chez un total de 15 patients rapportés dans la littérature, responsables d'un syndrome auto-inflammatoire appelé **Neonatal onset of cytopenia, autoinflammation, rash, and episodes of HLH (NOCARH)** (20–24). Dans le syndrome NOCARH, les variants faux-sens sont responsables d'un phénotype très différent associant anomalies hématologiques et autoinflammation. Nous avons choisi ici de présenter uniquement les données concernant les patients présentant un phénotype auto-inflammatoire. D'autres variants responsables de phénotypes intermédiaires ou atypiques ont également été décrites, et ne sont pas considérées dans les analyses présentées ici (25–28). Parmi les 12 patients NOCARH, le variant le plus fréquemment retrouvé est p.Arg186Cys (9/12 patients), suivi de p.Cys188Tyr (2/12) et du variant NM_001791.4:c.576A>C p.*192Cysext*24 qui abolit le codon stop et ajoute 24 AA supplémentaires sur l'extrémité C-terminale de la protéine (1/12) (20–24). La substitution p.Arg186Cys survient dans une région hypervariable de l'extrémité C-terminale, entraînant une palmitoylation aberrante en Cys186 responsable d'une rétention de la protéine dans le Golgi induisant une hyper-activation de la voie NF-κB responsable de la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (21,22). Il est intéressant de noter qu'il existe 2 patients présentant le variant p.*192Cysext*24 et un phénotype différent (un patient avec tableau de DIP pédiatrique et de polychondrite atrophique (26), l'autre avec un tableau ressemblant à un CINCA/NOMID(20)).

Les patients avec phénotype NOCARH présentaient dès la naissance ou alors dès la période néo-natale des épisodes de fièvre récurrente associés à un retard de croissance, à une éruption cutanée pseudo-urticarienne et à une hépato-splénomégalie. Il existait un syndrome inflammatoire biologique (100%) associé à une hyperferritinémie majeure (58%). Presque la moitié (42%) présentaient des traits dysmorphiques.

Tous les patients présentaient une pancytopenie sévère, et 58% des patients ont présenté au moins un épisode de syndrome d'activation macrophagique (SAM), mortel dans la moitié des cas. Chez les 8 patients ayant eu des explorations médullaires, on retrouvait des signes de dyshématopoïèse concernant toutes les lignées et 2 d'entre eux présentaient une myélofibrose

(décrite avec les autres variants de CDC42 responsables du syndrome de Takenouchi-Kosaki). Des taux sériques très élevés d'IL-18 étaient rapportés chez tous les patients (données disponibles pour 11/12 patients). Deux patients présentaient une hyperIgE importante, et l'un présentait également une hyperéosinophilie. Il existait également des anticorps anti-plaquette, thyroglobuline et thyroperoxydase chez ce même patient.

Il existait une atteinte inflammatoire du système nerveux central chez ¼ des patients, avec une méningite aseptique associée à uvéite postérieure et œdème papillaire chez l'un et des crises d'épilepsie généralisée tonico-cloniques en lien avec des lésions de la substance blanche et grise chez l'autre. Un 3^{ème} patient présentait une inflammation infra-clinique, avec hyperprotéinorachie au LCR et leptoméningite à l'IRM. Des signes digestifs étaient présents chez presque la moitié des patients (42%) et une cytolysse chez 50% des patients.

Trois patients ont pu recevoir un traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais l'un d'entre eux est décédé d'un nouvel épisode de SAM post greffe de moelle osseuse et un autre d'une hypertension pulmonaire sévère post-greffe de moelle osseuse. La plupart des autres patients ont été traités par de l'anakinra avec une efficacité partielle. Un patient a reçu un traitement par tocilizumab et a présenté une réaction allergique sévère immédiatement après la perfusion.

3.1.3. Thrombopénie et hyperIgE

Associée à une atopie et hyperéosinophilie : maladie associée au gène ARPC1B (ARP2/3)

Un nouveau syndrome de transmission autosomique récessive associé au gène *ARPC1B* codant pour la protéine ARP2/3 et associant DIP, atopie et autoinflammation a été décrit chez 20 patients (29–33).

Presque tous les patients décrits présentent un DIP (95%) et des signes cutanés apparaissant entre la période néo-natale et la première année de vie pour la plupart (100%). Parmi les manifestations cutanées, la plus fréquente est un eczéma atopique (70%), suivie d'une vascularite leucocytoclasique (50%). Quelques patients présentent un rash maculo-papuleux généralisé notamment en période néo-natale. Sont au premier plan également des épisodes de saignement digestif dès le plus jeune âge (75%). En dehors des vascularites, il existe des manifestations inflammatoires chez presque 50% des patients : arthrites plus ou moins érosives, entérocolites inflammatoires et un cas de panniculite. Des manifestations atopiques

(incluant l'eczéma, mais également respiratoires ou alimentaires) sont également rapportées chez 85% des patients.

Biologiquement, il existe une thrombopénie chez 75% des patients, avec souvent un volume plaquettaire moyen diminué. Plus de la moitié des patients présentent également une hyper-IgE (65%) associée dans 50% des cas à une hyperéosinophilie. Un seul cas de SAM est rapporté. Il existait une autoimmunité chez ¼ des patients : 3 patients présentaient des ANCA positifs (tous les trois présentaient une vascularite leucocytoclasique), et 2 patients présentaient un test de Coombs direct positif.

Ces patients ont tous reçu une prophylaxie secondaire par antibiothérapie ou Ig IV. En cas de manifestations auto-immunes, un traitement par corticothérapie et différents immunosuppresseurs a permis de contrôler le tableau. Les cas de SAM ont également rapidement répondu au traitement standard. Plusieurs patients ont dû bénéficier d'une greffe de moelle en raison de la sévérité du tableau, ayant permis un amendement des manifestations inflammatoires.

En situation normale, le branchement des filaments d'actine est polymérisé par le complexe ARP2/3 après stimulation par la protéine WASP ou la protéine WAVE, toutes les deux appartenant à la famille des *nucleation promoting factors* (NPFs). Les isoformes de WAVE forment l'échafaudage du *WAVE regulatory complex* (WRC), un complexe hétéropentamérique contenant entre autres les protéines hematopoietic protein 1/2 (HEM1/2). Des niveaux d'expression différentiels de RNA dictent quelle isoforme sera incorporée dans le complexe WRC. Ainsi, le complexe WAVE2 est exprimé de façon ubiquitaire et prédomine dans les cellules hématopoïétiques, alors que l'expression des complexes WAVE1 et WAVE3 est restreinte au tissu nerveux. L'expression de HEM1 est quant à elle limitée aux cellules hématopoïétiques, alors que son isoforme HEM2 est exprimée dans tous les autres tissus. Ces données suggèrent qu'en fonction des isoformes retrouvées dans le complexe WRC, sa fonction sera différente d'un type cellulaire à l'autre.

Ancré à la membrane, le complexe WRC répond à différents stimuli activateurs puis va initier la polymérisation branchée de l'actine par le biais d'ARP2/3 pour générer des lamellipodes issus du réseau d'actine sous-corticale. Cette polymérisation est primordiale pour le développement et la fonction des différentes lignées cellulaires hématopoïétiques, et notamment à la formation de la synapse immunologique entre une cellule présentatrice de

l'antigène et les lymphocytes. Chez les patients mutés dans *ARPC1B*, il existe un défaut quantitatif en protéine ARP2/3 (29) qui est indétectable dans les différents *western-blot*, expliquant probablement les différentes manifestations observées.

Associée à une lymphoprolifération : maladie associée au gène NCKAP1L (HEM1)

Une maladie de transmission autosomique récessive associée au gène *NCKAP1L* codant pour la protéine HEM1 (un membre de la famille WRC spécifique aux cellules hématopoïétiques) a été décrite chez 5 patients issus de 4 familles différentes (34). Depuis, différents variants ont été décrits chez un total de 9 patients rapportés dans la littérature, responsables d'un syndrome complexe associant DIP, atopie, lymphoprolifération, stigmates d'auto-immunité et autoinflammation (34–36).

Le phénotype dominant est celui d'un DIP, avec des infections récurrentes bactériennes et virales dès le plus jeune âge (100%) associé à une hépato-splénomégalie (100%) et à des adénopathies récurrentes (presque 50% des patients). Un tiers des patients (33%) présentait des traits syndromiques divers à la naissance. La plupart des patients présente également un déficit des sérologies post-vaccinales (86%, données disponibles pour 7 patients). Un terrain atopique (56%) et une hyperIgE (44,4%) sont fréquents aussi. Un tiers des patients a présenté des épisodes de SAM. Il peut exister également des stigmates d'auto-immunité (44,4%), avec deux patients ayant présenté notamment des glomérulonéphrites avec des caractéristiques similaires à celles observées au cours du lupus systémique (avec un des deux patients ayant en plus des anticorps anti-ADN double brin). A noter que le diagnostic différentiel de syndrome ALPS avait été évoqué chez la plupart des patients rapportés par Cook et al. (34) en raison de la présence d'une population significative de lymphocytes T double négatifs chez certains patients. Le patient qui présentait une glomérulonéphrite sans anticorps anti-DNA double brin avait eu une biopsie d'adénopathie montrant à deux reprises des anomalies évocatrices de Rosai-Dorfmann.

Le phénotype auto-inflammatoire est ici moins évident, avec des épisodes de fièvre très fréquents dans un contexte de DIP caractérisé. Des épisodes de fièvre récurrente sans cause identifiée sont rapportés de façon certaine chez les deux patients rapportés par Salzer et al. (35). L'un d'eux présentait également des rashes cutanés et une aphtose récidivante, mais a développé un lupus systémique à anti-DNA double brin dans un deuxième temps.

Ces patients ont tous reçu essentiellement un traitement des infections récidivantes et une prophylaxie secondaire par antibiothérapie ou Ig IV. En cas de manifestations auto-immunes ou de lymphoprolifération invalidante, un traitement par corticothérapie et différents immunosuppresseurs a permis de contrôler le tableau. Les cas de SAM ont également rapidement répondu au traitement standard.

3.2. Actinopathies autoinflammatoires sans thrombopénie constitutionnelle

3.2.1. Associées à des manifestations auto-immunes : maladie associée au gène *DOCK11*

Des variants faux-sens touchant le gène *DOCK11* localisé sur le chromosome X ont été décrits chez 8 garçons issus de 7 familles différentes, et responsable d'un tableau d'actinopathie associée à des manifestations auto-immunes avec notamment des lupus systémiques et des cytopénies auto-immunes de début pédiatrique (37). De façon intéressante et au contraire des autres maladies associées aux gènes *DOCK2* et *DOCK8*, ces patients ne présentent pas de déficit immunitaire primitif associé.

L'âge médian de début des manifestations était 5 ans (intervalle interquartile 25-75 = 4,5 – 6). Tous les 8 patients présentaient une auto-immunité, avec 2 lupus systémiques (avec ANA, anti-Sm et anti-RNP positifs) et 6 cytopénies auto-immunes (3 syndromes d'Evans, 1 PTI sévère, 1 anémie hémolytique à anticorps chauds, 1 neutropénie auto-immune). En dehors des cas de thrombopénie auto-immune, les autres patients ne présentaient pas d'anomalies du chiffre ou de la morphologie plaquettaire. Aucun patient (y compris le patient souffrant de PTI considéré sévère) n'a présenté de tendance aux saignements. La moitié des patients présentaient également des manifestations inflammatoires digestives (dont 1 avec une aphtose bipolaire). La moitié d'entre eux présentait également des manifestations inflammatoires cutanées (syndrome de Sweet, panniculite, lupus discoïde, lupus bulleux, folliculite, ecthyma gangrenosum). Un patient présentait un rhumatisme inflammatoire de type arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à facteur rhumatoïde positif. Aucun patient ne présentait de manifestations atopiques.

Un seul patient présentait un tableau auto-inflammatoire avec épisodes récurrents de fièvre associés à des myalgies et diarrhées, et développa dans un deuxième temps une aphtose bipolaire. Il présentait également un tableau de lymphoprolifération.

La corticothérapie semble efficace chez ces patients, et la plupart des patients ont été traités selon les recommandations standard des différentes maladies auto-immunes associées.

Les variants hémizygotés faux-sens décrits sur le gène *DOCK11* concernent différents domaines fonctionnels de la protéine. Elles semblent aboutir à un défaut de régulation du cytosquelette d'actine lié à un défaut d'activité de CDC42 peut-être lié à une modification de la balance d'activité entre CDC42 et RHOA.

3.2.2. Associées à des défauts fonctionnels des neutrophiles : maladie associée au gène CEBPE codant le du facteur de transcription C/EBPε

Un variant gain de fonction (GOF) de transmission autosomique récessive a été décrit chez une famille finlandaise non apparentée qui présentait une MAI mal caractérisée associée à une anomalie de Pelger-Huet (hyposégmentation des lobules du noyau des neutrophiles associée à un déficit des fonctions effectrices et de réponse au chimiotactisme) (38). Grâce au *whole exome sequencing*, un variant faux sens p.Arg219His du facteur de transcription C/EBPε a été mise en évidence, responsable d'un syndrome appelé **C/EBPε-associated autoinflammation and immune impairment of neutrophils (CAIN)**.

Les quatre patients étaient toutes des femmes, ayant présenté peu après la naissance des abcès linguaux récurrents. Pendant leur enfance, elles ont présenté de façon récurrente des tableaux de lymphangite sur panaris et des infections cutanées récurrentes à staphylocoques, associées à un retard de cicatrisation par rapport aux autres membres de la famille. Elles présentaient également une tendance aux saignements sans cause évidente retrouvée, se manifestant essentiellement par des épistaxis récidivantes ou un temps de saignement augmenté après prise de sang ou des hématomes importants post-opératoires, sans anomalie évidente identifiée.

A l'adolescence, les quatre patientes ont commencé à présenter des accès douloureux abdominaux fébriles de 4 – 5 jours avec une récurrence initiale toutes les 2 à 4 semaines, s'espacant avec l'âge. Elles présentaient de façon concomitante des accès d'aphtose buccale, des abcès cutanés et des accès de lymphangite, arthro-myalgies, pleurésie, sclérite et épisclérite avec des taux de CRP > 100 mg/L.

L'une des patientes a présenté un léiomyosarcome iléal à l'âge de 35 ans, et un épisode de pyoderma gangrenosum. Une deuxième a présenté des infections respiratoires basses

récurrentes, et une masse abdominale découverte à l'âge de 55 ans dont les explorations ont mise en évidence des lésions de granulomatose non-nécrotique et stériles.

L'espérance de vie des patients ne semble pas diminuée, et aucun cas d'amylose AA a été décrit.

Le variant p.Arg219His concerne le domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription, et aboutit à une interaction accrue entre C/EBP ϵ et l'ADN probablement en rapport avec des défauts d'interaction entre C/EBP ϵ et ses répresseurs.

C/EBP ϵ est un facteur de transcription codé par le gène *C/EBPE* exprimé dans les lignées myéloïdes et lymphoïdes, connu pour jouer un rôle dans la différenciation tardive et les fonctions cellulaires de la lignée myéloïde (39). Des variants perte de fonction (LOF) étaient déjà décrits responsables d'un déficit complet en granules spécifiques des neutrophiles avec une transmission autosomique récessive (*specific granule deficiency*, SGD) et un phénotype plus ou moins sévère en fonction du type, aboutissant dans tous les cas à un DIP des neutrophiles (40,41).

Des études fonctionnelles chez ces patients ont montré que C/EBP ϵ joue un rôle dans la régulation de la voie de l'interféron (IFN) et de l'inflammasome NLRP3 (42). En effet, il existe chez ces patients une expression accrue de la caspase 5 (dont l'expression est normalement sous le contrôle de l'IFN) notamment dans les macrophages, et une sécrétion augmentée d'interleukine (1 (IL-1) et IL-18, le tout aboutissant à des macrophages répondant de façon hyperinflammatoire à des stimuli bactériens. Des traitements ciblés par anti-IL1 β et anti-IL18 pourraient donc être intéressants chez les patients atteints de CAIN.

3.2.3. Associées à des anomalies de régulation de l'inflammasome pyrine

Ces maladies appartiennent à la famille des inflammasomopathies, maladies liées à une activation aberrante des inflammasomes aboutissant au phénotype auto-inflammatoire. Récemment, des anomalies de régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine ont également été décrites dans ces maladies (fièvre méditerranéenne familiale (10,43,44), déficit en mévalonate kinase (45,46)). A la différence des autres actinopathies, ces dernières ne sont pas associées à un phénotype de DIP.

Maladie associée au gène PSTPIP1 (PSTPIP1-associated inflammatory diseases)

La protéine PSTPIP1 est l'un des activateurs de WASP, et joue un rôle connu dans l'organisation du cytosquelette d'actine, la libération d'IL-1 β et la modulation des lymphocytes T. Des variants hétérozygotes gain de fonction du gène *PSTPIP1* codant pour une proline–serine–thréonine phosphatase-interacting protein 1 sont responsables de deux tableaux cliniques très différents.

D'un côté, des variants faux sens récurrents A230T et E250Q ont été associées au syndrome PAPA (*pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) dont le spectre des manifestations possibles a été complété pendant ces dernières années (47). Ces patients présentent des arthrites récidivantes pouvant être favorisées par des traumatismes mineurs, associées à des manifestations dermatologiques inflammatoires variées (acné conglobata, pustulose palmo-plantaire, pyoderma gangrenosum, phénomène de pathergie, hydradénite suppurative). Plus rarement sont observés également des tableaux de spondyloarthrite axiale ou périphérique associées, tout comme des tableaux d'entérocolopathie inflammatoire. Ces variants entraveraient l'interaction de PSTPIP1 avec une tyrosine phosphatase régulatrice (PTP-PEST), entraînant une sécrétion incontrôlée d'IL-1 β par le biais de l'inflammasome pyrine (48).

De l'autre côté, des variants récurrents E250K ou E257K sont responsables du syndrome PAMI (*PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome*) caractérisé par une inflammation systémique majeure associée à des lésions inflammatoires cutanées, des arthrites, une pancytopenie et un retard de croissance dès la première année de vie. Ce syndrome se caractérise par des taux élevés de calprotectine sérique (complexe formé par l'association des deux alarmines myeloid-related protein (MRP) 8/ S100A8 et MRP14/S100A9) et de zinc. Ce variant semble toucher un site inhibant l'auto-dimérisation nécessaire à l'activation de PSTPIP1, aboutissant à une activation constitutionnelle de cette protéine et donc de l'inflammasome pyrine (49).

Diagnostiques différentiels

La **figure 3** récapitule les principales manifestations qui doivent faire évoquer une actinopathie (en laissant de côté celles qui sont classées comme inflammasomopathies), et leurs principales caractéristiques et diagnostics différentiels sont présentés dans la **table 1**.

Le diagnostic d'actinopathie demeure à l'heure actuelle un diagnostic génétique. Le diagnostic est à évoquer principalement chez le nouveau-né (ou l'adolescent pour les

mutations liées à C/EBP ϵ) présentant des manifestations inflammatoires cutanées ou digestives associées à des anomalies hématologiques de type cytopénie (notamment thrombopénie ou saignements fréquents, neutropénie) et à un terrain de DIP.

Les principaux diagnostics différentiels sont les MICI de début précoce et les déficits immunitaires spécifiques aux neutrophiles pour les maladies liées à C/EBP ϵ , *DOCK11* et *WDR1*. La fréquence des épisodes de SAM dans les maladies liées à *CDC42* doit faire évoquer une MAI associée au gène *NLCRC4* ou un déficit en XIAP. Les tableaux de lymphoprolifération importants observés dans les maladies liées à *NCKAP1L* doivent faire éliminer un *autoimmune lymphoproliferative syndrome* (ALPS) et ALPS-like. La fréquence de l'hyperéosinophilie et les taux élevés d'IgE en contexte de DIP observés dans les maladies liées à *ARPC1B* doivent faire éliminer des déficits immunitaires complexes sévères comme les déficits en *STAT3*, *DOCK8* ou encore le syndrome de Wiskott-Aldrich.

Figure 3 : Principales manifestations qui doivent faire évoquer une actinopathie autoinflammatoire

Conclusion

Les actinopathies autoinflammatoires sont un nouveau groupe émergent dans les MAI, lié à des défauts dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine. Ces maladies débutent le plus souvent en période néonatale, et associent des manifestations inflammatoires cutanéomuqueuses et digestives au premier plan à des cytopénies et à un DIP sévère. Le diagnostic demeure génétique, et plusieurs différentiels sont à évoquer. La physiopathologie de ces maladies n'est pas encore entièrement élucidée, et des études sont nécessaires afin de mieux éclaircir les mécanismes inhérents pouvant guider le choix des thérapeutiques. Dans la plupart des cas, la sévérité du tableau indique l'allogreffe de moelle.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Illustrations créées à partir de www.BioRender.com.

Table 1 : Caractéristiques des principales actinopathies

ACRONYME DE LA MALADIE si disponible (<i>gène muté</i>) (nombre de patients)	CAIN (C/EBPE) (1 famille, 4 cas)	PFIT (WDR1) (1 famille, 2 cas)	NOCARH (CDC42) (cosmopolite, 13 patients)	NCKAP1L (cosmopolite, 9 patients)	ARPC1B (cosmopolite, 20 patients)	DOCK11 (cosmopolite, 8 patients)
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Lié à l'X
Variants décrits	R219H	L293F	R186C C188Y c.576A>C (p.*192Cext*24)	P359L P359L/V519L M371V R258L R129W V141 F c.2862+1 G>A (splice site skipping exon 26)	A105V V208F V208del W104S W86* E363Gfs*95 F164Sfs*32 V91Wfs*30 N107Tfs*13 E300Pfs*153 c.64+1G>C c.64+1G>A c.64+2T>A c.392+2T>C c.708-1G>A	L1298R H1336R T275S D414Y L1706S R1366Q R1885C
Age de début	Infections pédiatriques Manifestations inflammatoires à l'adolescence (14 – 18 ans)	Début néonatal	Début néonatal	Début néonatal	Début néonatal	Début pédiatrique
Durée et récurrence des poussées	4-5 jours Toutes les 2-4 semaines, plus espacées avec l'âge	3-7 jours Toutes les 6-12 semaines	?	?	?	?
Principales manifestations cliniques	Déficit immunitaire (100%) Manifestations inflammatoires : accès douloureux abdominaux fébriles et aphtose buccale (100%) Tendance aux saignements (100%)	Déficit immunitaire (100%) Manifestations inflammatoires : accès fébriles, ulcérations buccales (avec cicatrices) et péri-anales (100%)	Déficit immunitaire (50%) Dysmorphie faciale (50%) Fièvre, éruption cutanée urticarienne ou psoriasiforme, hépatosplénomégalie (100%) Douleurs abdominales	Déficit immunitaire (100%) Lymphoprolifération avec hépatosplénomégalie (100%) et adénopathies récurrentes (50%) Terrain atopique (56%)	Déficit immunitaire (95%) Signes cutanés (100%) : eczéma atopique, vascularite, rash maculopapuleux généralisé néonatal Atopie (85%) Episodes de saignement (80%)	Pas de déficit immunitaire ni d'atopie Auto-immunité (100%) : 2 lupus systémiques et 6 cytopénies auto-immunes Manifestations inflammatoires digestives (50%) et cutanées (50%)

			(41,7%) Saignements (41,7%)		Manifestations inflammatoires (50%) : vascularite leucocytoclasique, entérocolite, arthrite	
Manifestations biologiques	CRP > 100 mg/L Hyposegmentation des neutrophiles et déficit fonctionnel	CRP > 200 mg/L avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles Hyperferritinémie > 1500 µg/ml Thrombopénie < 100 G/L pendant les accès fébriles (100%)	Syndrome inflammatoire biologique avec hyperferritinémie majeure Pancytopenie sévère sur dyshématopoïèse, avec macrothrombocytopenie (100%) Cytolyse hépatique SAM (58,3%)	Déficits des sérologies post-vaccinales (86%) HyperIgE (44%) SAM (33%) Auto-immunité (44%)	Thrombopénie (75%) Hyper-IgE (65%) Hyperéosinophilie (50%) Auto-immunité : ANCA, Coombs direct	Cytopénies auto-immunes (3 syndromes d'Evans, 1 PTI sévère, 1 anémie hémolytique à anticorps chauds, 1 neutropénie auto-immune) Auto-immunité : 2 lupus systémiques (ANA, RNP, Sm +)
Principaux diagnostics différentiels	MICIs Anomalies des PNNs	MICIs	<i>NLCR4</i> <i>XIAP</i>	ALPS	Déficit immunitaire combiné sévère Syndromes hyper IgE (<i>STAT3</i> , <i>DOCK8</i> ...) Syndrome de Wiskott-Aldrich	MICIs Lupus systémique
Traitement	Non codifié Intérêt des anti-IL1β et anti-IL18 ?	Non codifié Efficacité partielle des corticoïdes, anakinra Efficacité de l'allogreffe de CSH Intérêt des anti-IL18 ?	Non codifié Efficacité partielle de l'anakinra Efficacité de l'autogreffe de CSH associée à de l'emapalumab jusqu'au J28 et anakinra jusqu'au J100 pour éviter SAM post-greffe de moelle osseuse Une réaction allergique sévère au tocilizumab chez le seul patient en ayant reçu	Non codifié Antibioprophylaxie et supplémentation Ig IV Corticothérapie et immunosuppression en cas de manifestations auto-immunes ou lymphoprolifération symptomatique	Non codifié Efficacité des corticoïdes et immunosuppresseurs sur les manifestations inflammatoires notamment vascularite Eviction des allergènes efficace sur les manifestations atopiques Considérer allogreffe de CSH	Non codifié Efficacité des corticoïdes et des immunosuppresseurs sur les manifestations auto-immunes

REFERENCES

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133–44.
2. Delplanque M, Fayand A, Boursier G, Grateau G, Savey L, Georgin-Lavialle S. Diagnostic and therapeutic algorithms for monogenic autoinflammatory diseases presenting with recurrent fevers among adults. *Rheumatol Oxf Engl*. 2022 Dec 28;keac712.
3. Abdul-Manan N, Aghazadeh B, Liu GA, Majumdar A, Ouerfelli O, Siminovitch KA, et al. Structure of Cdc42 in complex with the GTPase-binding domain of the “Wiskott-Aldrich syndrome” protein. *Nature*. 1999 May 27;399(6734):379–83.
4. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2046–55.
5. Vedula P, Kashina A. The makings of the “actin code”: regulation of actin’s biological function at the amino acid and nucleotide level. *J Cell Sci*. 2018 May 8;131(9):jcs215509.
6. Mullins RD, Heuser JA, Pollard TD. The interaction of Arp2/3 complex with actin: nucleation, high affinity pointed end capping, and formation of branching networks of filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6181–6.
7. Goley ED, Welch MD. The ARP2/3 complex: an actin nucleator comes of age. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Oct;7(10):713–26.
8. Pruyne D, Evangelista M, Yang C, Bi E, Zigmond S, Bretscher A, et al. Role of formins in actin assembly: nucleation and barbed-end association. *Science*. 2002 Jul 26;297(5581):612–5.
9. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016;17(8):914–21.
10. Spel L, Zaffalon L, Hou C, Nganko N, Chapuis C, Martinon F. CDC42 regulates PYRIN inflammasome assembly. *Cell Rep*. 2022 Nov;41(7):111636.
11. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 11;100(23):13501–6.
12. Pollard TD. Actin and Actin-Binding Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 Aug 1;8(8):a018226.

13. Standing ASI, Malinova D, Hong Y, Record J, Moulding D, Blundell MP, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. *J Exp Med*. 2017;214(1):59–71.
14. Kile BT, Panopoulos AD, Stirzaker RA, Hacking DF, Tahtamouni LH, Willson TA, et al. Mutations in the cofilin partner Aip1/Wdr1 cause autoinflammatory disease and macrothrombocytopenia. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2371–80.
15. Kim ML, Chae JJ, Park YH, De Nardo D, Stirzaker RA, Ko HJ, et al. Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1 β . *J Exp Med*. 2015 Jun 1;212(6):927–38.
16. F B, S C, G B, Pp DF, W D, M L, et al. Spatial control of Cdc42 signalling by a GM130-RasGRF complex regulates polarity and tumorigenesis. *Nat Commun [Internet]*. 2014 Nov 9 [cited 2023 Feb 22];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208761/>
17. El Masri R, Delon J. RHO GTPases: from new partners to complex immune syndromes. *Nat Rev Immunol*. 2021 Aug;21(8):499–513.
18. Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, Hata K, Kosaki K. Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2015 Nov;167A(11):2822–5.
19. Martinelli S, Krumbach OHF, Pantaleoni F, Coppola S, Amin E, Pannone L, et al. Functional Dysregulation of CDC42 Causes Diverse Developmental Phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2018 Feb 1;102(2):309–20.
20. Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, Macaubas C, Roy A, Lovell D, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homolog (CDC42) successfully treated with IL-1 β inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):1122-1125.e6.
21. Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, Prencipe G, Insalaco A, Cifaldi C, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*. 2019 Dec 2;216(12):2778–99.
22. Bekhouche B, Tourville A, Ravichandran Y, Tacine R, Abrami L, Dussiot M, et al. A toxic palmitoylation of Cdc42 enhances NF- κ B signaling and drives a severe autoinflammatory syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):1201-1204.e8.
23. He T, Huang Y, Ling J, Yang J. A New Patient with NOCARH Syndrome Due to CDC42 Defect. *J Clin Immunol*. 2020 May;40(4):571–5.
24. Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shibata H, et al. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med*. 2022 Jun 6;219(6):e20211889.
25. Verboon JM, Mahmut D, Kim AR, Nakamura M, Abdulhay NJ, Nandakumar SK, et al. Infantile Myelofibrosis and Myeloproliferation with CDC42 Dysfunction. *J Clin Immunol*. 2020;40(4):554.

26. van Wijck RTA, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Hagen PM, van Daele PLA. A CDC42 Stop-loss Mutation in a Patient with Relapsing Polychondritis and Autoinflammation. *J Clin Immunol*. 2023 Jan;43(1):69–71.
27. Bucciol G, Pillay B, Casas-Martin J, Delafontaine S, Proesmans M, Lorent N, et al. Systemic Inflammation and Myelofibrosis in a Patient with Takenouchi-Kosaki Syndrome due to CDC42 Tyr64Cys Mutation. *J Clin Immunol*. 2020 May;40(4):567–70.
28. Szczawinska-Poplonyk A, Ploski R, Bernatowska E, Pac M. A Novel CDC42 Mutation in an 11-Year Old Child Manifesting as Syndromic Immunodeficiency, Autoinflammation, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, and Malignancy: A Case Report. *Front Immunol*. 2020;11:318.
29. Volpi S, Cicalese MP, Tuijnburg P, Tool ATJ, Cuadrado E, Abu-Halaweh M, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jun;143(6):2296–9.
30. Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, Pfajfer L, Barzaghi F, Scala S, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood*. 2018 Nov 29;132(22):2362–74.
31. Somech R, Lev A, Lee YN, Simon AJ, Barel O, Schiby G, et al. Disruption of Thrombocyte and T Lymphocyte Development by a Mutation in ARPC1B. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017 Dec 15;199(12):4036–45.
32. Kahr WHA, Pluthero FG, Elkadri A, Warner N, Drobac M, Chen CH, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun*. 2017 Apr 3;8:14816.
33. Kuijpers TW, Tool ATJ, van der Bijl I, de Boer M, van Houdt M, de Cuyper IM, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):273-277.e10.
34. Cook SA, Comrie WA, Poli MC, Similuk M, Oler AJ, Faruqi AJ, et al. HEM1 deficiency disrupts mTORC2 and F-actin control in inherited immunodysregulatory disease. *Science*. 2020 Jul 10;369(6500):202–7.
35. Salzer E, Zoghi S, Kiss MG, Kage F, Rashkova C, Stahnke S, et al. The cytoskeletal regulator HEM1 governs B cell development and prevents autoimmunity. *Sci Immunol*. 2020 Jul 10;5(49):eabc3979.
36. Castro CN, Rosenzweig M, Carapito R, Shahrooei M, Konantz M, Khan A, et al. NCKAP1L defects lead to a novel syndrome combining immunodeficiency, lymphoproliferation, and hyperinflammation. *J Exp Med*. 2020 Dec 7;217(12):e20192275.
37. Boussard C, Delage L, Gajardo T, Kauskot A, Batignes M, Goudin N, et al. DOCK11 deficiency in patients with X-linked actinopathy and autoimmunity. *Blood*. 2023 Mar 23;blood.2022018486.
38. Murros J, Konttinen A. Recurrent attacks of abdominal pain and fever with familial segmentation arrest of granulocytes. *Blood*. 1974 Jun;43(6):871–4.

39. Bedi R, Du J, Sharma AK, Gomes I, Ackerman SJ. Human C/EBP-epsilon activator and repressor isoforms differentially reprogram myeloid lineage commitment and differentiation. *Blood*. 2009 Jan 8;113(2):317–27.
40. Gombart AF, Shiohara M, Kwok SH, Agematsu K, Komiyama A, Koeffler HP. Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein--epsilon. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2561–7.
41. Khanna-Gupta A, Sun H, Zibello T, Lee HM, Dahl R, Boxer LA, et al. Growth factor independence-1 (Gfi-1) plays a role in mediating specific granule deficiency (SGD) in a patient lacking a gene-inactivating mutation in the C/EBPepsilon gene. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4181–90.
42. Göös H, Fogarty CL, Sahu B, Plagnol V, Rajamäki K, Nurmi K, et al. Gain-of-function CEBPE mutation causes noncanonical autoinflammatory inflammasomopathy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Nov;144(5):1364–76.
43. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):237–41.
44. Gao W, Yang J, Liu W, Wang Y, Shao F. Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control Pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 16;113(33):E4857–4866.
45. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SHL, Buurman SWM, Houten SM, Wanders RJA, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2794–803.
46. Mandey SHL, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3690–5.
47. Genovese G, Moltrasio C, Garcovich S, Marzano AV. PAPA spectrum disorders. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2020 Oct;155(5):542–50.
48. Waite AL, Schaner P, Richards N, Balci-Peynircioglu B, Masters SL, Brydges SD, et al. Pyrin Modulates the Intracellular Distribution of PSTPIP1. *PloS One*. 2009 Jul 7;4(7):e6147.
49. Hashmi SK, Bergstrom K, Bertuch AA, Despotovic JM, Muscal E, Xia F, et al. PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome: A rare cause of childhood neutropenia associated with systemic inflammation and hyperzincemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jan;66(1):e27439.