

## 전신고름물집건선의 병인 - 자가염증성질환의 측면에서

박지혜 · 이은소

아주대학교 의과대학 피부과학교실

### Pathogenesis of Generalized Pustular Psoriasis- From the Viewpoint of Autoinflammatory Disease

Ji-Hye Park, M.D., Eun-So Lee, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine,  
Suwon, Korea

Autoinflammatory diseases are a category of illnesses characterized by episodes of inflammation, without high-titer autoantibodies or antigen-specific T cells, in which, as in the autoimmune diseases. Although autoimmunity involves adaptive immune activation, autoinflammation involves innate immune activation. Newly discovered evidences established that innate immunity and autoinflammation play significant roles in pathophysiology of psoriasis. Generalized pustular psoriasis is an uncommon variant of psoriasis, which presents as an acute or subacute, widely distributed eruption of pustules. Although the pathogenesis of generalized pustular psoriasis is not fully understood, there has been increasing knowledge of the genetic background of generalized pustular psoriasis. Currently, two genes, *IL36RN* and *CARD14* are thought to be the causative or susceptibility genes in generalized pustular psoriasis. Recent genetic, clinical, and histopathological insights into generalized pustular psoriasis have revealed autoinflammatory pathways and highlight the potential for new targeted interventions of this condition.

**Key Words:** Autoinflammatory disease, Generalized pustular psoriasis, Pathogenesis, Psoriasis

### 서 론

건선은 다유전자성(polygenic) 면역학적 만성질환으로서, 피부 외에도 관절과 같은 다른 부위를 침범할 수 있으며, 대사증후군이나 심혈관계질환과의 관련성이 확인되면서 단순한 피부질환이라기보다는 전신질환으로 인식되고 있다. 최근에는 건선

의 임상, 조직학적 소견에 근거하여 자가면역 피부질환(autoimmune skin disease)이 아닌 전신적 자가염증성질환(autoinflammatory diseases, AIDs)의 하나로 보는 관점이 대두되고 있다.<sup>1</sup> 자가염증성질환은 자가면역질환과는 달리 자가항체나 항원특이 T세포가 발견되지 않는 상태에서 전신 염증이 자주 반복되는 양상을 보이는 질환군을 말한다. 면역계는 선천면역(innate immunity)과 후천면역(adaptive immunity)의 자극으로 활성화되는데, 자가염증성질환은 주로 선천면역에 관여하는 분자나 세포의 유전적 돌연변이로 인해 발생한다. 이로 인해 감염 인자 등의 특별한 유발인자가 없는 상태에서도 내부적으로 지속적인 선천면역의 활성화로 인해 고열, 발진, 관절통 등의 다양한 전신증상이 나타나게 된다. 반면에 자가면역질환은 T세포, B세포의 비정상적 활성화 및 자가항체에 의한 공격으로 신체 여러 장기에 만성염증 반응을 일으키는 후천면역 장애로 요약할 수 있다.<sup>1,2</sup>

### 본 론

#### 1. 자가염증성질환으로서의 건선

건선의 염증반응과 관련하여 현재까지 밝혀진 연구결과는 자가염증반응에서의 특징적인 소견들을 보이고 있다. 유전적 소인,<sup>3,4</sup> 인플라마솜(inflammasome)-매개 염증반응,<sup>5,6</sup> 뚜렷한 항원의 증거 없이 면역학적 이상반응이 초래되는 점 등은 건선의 자가염증질환으로서의 가능성을 시사하는 소견이다. 특히 호중구는 자가염증성질환 발병의 중요한 요소로 알려져 있는데, 건선과 연관된 많은 전염증성(proinflammatory) 분자들이 호중구의 영향을 받거나 호중구에서 분비되며, 이러한 소견들은 호중구가 건선 환자의 면역 반응에 있어 중요한 매개체가 됨을 시사한다. 최근 중증 전신고름물집건선 환자를 대상으로 흡착성 성분채집술(adsorptive apheresis)을 이용하여 활성화된 과립구(granulocyte)를 선택적으로 제거한 결과 유의한 호전을 보였다는 보고가 있었고,<sup>7</sup> 이를 통해 활성화된 골수성 백혈구가 전신고름물집건선의 주된 병태생리적 요인임을 짐작해 볼 수 있다.

교신저자: 이은소  
443-380 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164  
아주대학교 의과대학 피부과학교실  
Tel: 031-219-5190  
Fax: 031-219-5189  
E-mail: esl@ajou.ac.kr

자가염증성질환은 피부에서는 주로 손발바닥농포증, 연속말단피부염, 전신고름물집건선 등과 같은 농포성질환으로 나타나게 된다.<sup>8</sup> 이 외에도 각질층하 고름물집피부염, Sweet's 증후군, 괴저고름피부증, 베체트병과 같은 다른 호중구성 피부질환 또한 자가염증질환의 성질을 가지고 있으며, 공통적으로 병변에 호중구 증가소견과 함께 주기적으로 재발하는 경향을 가진다.<sup>8</sup>

앞서 언급한 질환들과는 달리, 판상 건선은 선천면역과 후천면역반응이 혼합된 형태의 염증소견을 보인다. 만성 판상 건선 한 개의 병변에서도 부분적으로 Munro's microabscess와 같은 'hot spot' 양상의 염증 소견을 보이며 부위에 따라 임상적, 조직학적으로 균일하지 않은 소견을 보일 수 있는데, 이는 T세포에 의해 유도된 자가면역반응과 함께 선천 자가염증반응이 반복적, 간헐적으로 발생하는 것과 연관 지어 생각해 볼 수 있다.<sup>9</sup> Terui 등<sup>10</sup>은 만성 건선 환자에서 국소적으로 급성 염증 변화를 보이는 현상에 대해 건선의 병태생리에 있어 호중구의 역할의 중요성을 역설하며 'neutrophil-associated inflammation-boosting loop'의 기전을 제시하였다.

## 2. 전신고름물집건선의 특징과 병인

전신고름물집건선은 건선의 특이 임상형 중 하나로서, 병리 조직학적으로 호중구의 침윤이 특징적이며, 다수의 무균성 농포가 전신적으로 나타난다. 발열 등의 전신증상이 흔하게 동반되며, 드물지만 사망에 이를 수도 있다.<sup>11</sup> 전신고름물집건선 발병 이전 또는 이후에 판상건선이 동반될 수 있고,<sup>12,13</sup> 주기적으로 재발하는 양상을 보이기도 한다. 어느 연령에서나 나타날 수 있고, 악화 또는 유발요인으로는 감염,<sup>11,12</sup> 임신,<sup>14</sup> 저칼슘혈증, 약물<sup>15,16</sup> 등이 있으며 그 외에도 스테로이드의 전신투여를 갑자기 중지했을 때,<sup>12,17</sup> 비고름물집건선병태가 국소치료로 과도하게 자극되었을 때에도 발생할 수 있다.<sup>18</sup> 전신고름물집건선의 발생기전은 아직 불명확하나, 유전학적 연구에서 유의미한 결과들이 보고되었다. 전신고름물집건선은 일반적으로 건선의 한 아형으로 분류되나, 임상양상의 특이성을 고려할 때 건선과 다른 발생기전을 가질 것으로 추측하고 있으며, 유전적 요인들은 만성 판상 건선과는 전혀 다르게 나타난다. 최근 열성 유전되는 가족성 전신고름물집건선의 원인 유전자로서 *IL36RN* 유전자의 변이가 보고된 바 있으며,<sup>19</sup> 현재까지 *IL36RN*과 *CARD14* 두 개의 유전자가 전신고름물집건선에 유전적 감수성(genetic susceptibility)을 가지는 것으로 확인되었다.

*IL-36*은 *IL-36* 수용체에 결합하는 *IL-1*군 사이토카인으로서, nuclear transcription factor-kappa B (NFκB)와 mitogen-activated pro-

tein (MAP) kinase와 관련된 신호전달을 유도하는 기능을 한다. *IL-36* 수용체 길항제는 2번 염색체에 encoding 되어있으며 *IL-36* 수용체에 경쟁적으로 결합하여 *IL-36* 신호전달에 음성되먹임 기전(negative feedback)으로 작용한다.<sup>19,20</sup> 따라서 *IL-36* 수용체 길항제의 결핍은 과도한 염증반응을 일으켜 *IL-1* 수용체 길항제 결핍과 유사한 양상으로 나타나게 되며, 이러한 경로들이 전신고름물집건선과 같은 농포성 질환의 발병기전과 관련이 있을 것으로 추정된다. *IL36RN*의 동종접합 돌연변이(homozygous mutation)는 보통염색체 열성 유전하는 전신고름물집건선을 가진 튀니지 환자 9명을 대상으로 한 연구에서 최초로 보고되었고,<sup>19</sup> 이후 가족력이 없는 산발성 전신고름물집건선 환자에서도 변이가 보고된 바 있다.<sup>20-24</sup> 국내에서도 가족력이 없으면서 *IL36RN* 유전자변이를 동반한 전신고름물집건선이 두 명의 환자에서 최근 보고되었으며,<sup>25</sup> 임상적으로 조기발병 및 반복적으로 재발하며 치료에 불응하는 양상을 보였다. 그러나 모든 전신고름물집건선 환자에서 *IL36RN* 돌연변이가 나타나는 것은 아니다. 전신고름물집건선 환자 84명을 대상으로 한 연구에서 7명(8.3%)에서만 *IL36RN* 돌연변이가 검출된 연구결과가 있었고,<sup>24</sup> 또 다른 연구에서는 총 19명의 전신고름물집건선 환자 중 7명(36.8%)에게 *IL36RN* 돌연변이가 검출된 바 있다.<sup>26</sup>

Caspase recruitment domain family member 14 (*CARD14*)의 de novo mutation 또한 소아 전신고름물집건선의 단일유전자형으로 보고되었다.<sup>27,28</sup> *CARD14* 돌연변이는 이전에 판상건선과 모공성 홍색비강진에서도 보고되었다.<sup>27-29</sup> *CARD14*는 NFκB를 활성화시키는데, *CARD14*의 gain-of-function 돌연변이는 NFκB를 상향조절(upregulate)하여 건선관련 케모카인과 사이토카인(*IL-8*, chemokine ligand 20, *IL-36* 등)의 전사를 증가시킨다.<sup>27</sup> *CARD14*-매개 고름물집건선(*CARD14*-mediated pustular psoriasis, CAMPS)은 소아기에 발병하는 심한 전신고름물집 형태로 나타나며, 발열, 손발바닥각질피부증, 손발톱함몰(nail pitting)이 동반될 수 있다. *CARD14*-연관성 판상건선과 모공성 홍색비강진에서는 건선관절염이 보고되었으나, CAMPS에서는 현재까지 보고된 바는 없다.<sup>27,28</sup>

*IL36RN* 돌연변이는 전신고름물집건선이 다른 건선과 관련 없이 독립적으로 발생한 경우 더욱 유의한 연관성이 있다는 보고도 있었다.<sup>30</sup> 최근 일본에서 시행된 코호트 연구에서 건선의 과거력이 있는 전신고름물집건선 환자에서는 20명 중 2명(10.0%)에서, 과거력이 없는 경우 11명 중 9명(81.8%)에서 *IL-36RN* 돌연변이가 확인되었다.<sup>31</sup> 이후 추가적인 연구를 통해 판상건선의 과거력 없이 발생한 전신고름물집건선의 경우

IL36RN 돌연변이와 관련이 있고, CARD14의 gain-of-function 돌연변이는 판상건선과 연관되어 발생한 전신고름물집건선과 관련성이 있는 것으로 보고되었다.<sup>32</sup>

## 맺음말

자가염증성질환의 병태생리에는 선천면역의 역할이 중요하며, 최근에는 건선을 자가염증성질환의 하나로 보는 관점이 제기되고 있다. 전신고름물집건선의 병태생리는 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않으나, 임상, 조직소견과 함께 현재까지 알려진 유전적 요인들은 전신고름물집건선 발병에 자가염증성 경로가 관여되어 있음을 시사한다. 추후 이를 바탕으로 항사이토카인 치료를 비롯한 새로운 표적치료의 개발이 향후 난치성 전신고름물집건선의 치료에 도움이 될 것이라 생각된다.

## 참고문헌

- Rivas Bejarano JJ, Valdecantos WC. Psoriasis as autoinflammatory disease. *Dermatol Clin* 2013;31:445-460
- Chang C. The pathogenesis of neonatal autoimmune and autoinflammatory diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:100-110
- Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaelsson G, Evans J, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-632
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-456
- Salskov-Iversen ML, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2011;131: 670-676
- Dombrowski Y, Peric M, Goglin S, Kammerbauer C, Goss C, Anz D, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci Transl Med* 2011;3:82ra38
- Ikedo S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, et al. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:609-617
- Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin* 2013;31:405-425
- Christophers E, Metzler G, Rocken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;170:59-65
- Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 2000;9:1-10
- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1339-1345
- Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2014;53:676-684
- Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol* 1996;76:68-71
- Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol* 2006;24:101-104
- Georgala S, Koumantaki E, Rallis E, Papadavid E. Generalized pustular psoriasis developing during withdrawal of short-term cyclosporin therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:1057-1058
- Hong SB, Kim NI. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of short-term cyclosporin therapy for psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:522-523
- Borges-Costa J, Silva R, Goncalves L, Filipe P, Soares De Almeida L, Marques Gomes M. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:271-276
- Posso-De Los Rios CJ, Pope E. New insights into pustular dermatoses in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:767-773
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620-628
- Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet* 2011;89:432-437
- Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, et al. A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167:699-701
- Li M, Han J, Lu Z, Li H, Zhu K, Cheng R, et al. Prevalent and rare mutations in IL-36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2013;133:2637-2639
- Kanazawa N, Nakamura T, Mikita N, Furukawa F. Novel IL36RN mutation in a Japanese case of early onset generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2013;40:749-751
- Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon SE, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013;133:1366-1369
- Song HS, Yun SJ, Park S, Lee ES. Gene mutation analysis in a Korean patient with early-onset and recalcitrant generalized pustular psoriasis. *Ann Dermatol* 2014;26:424-425
- Korber A, Mossner R, Renner R, Sticht H, Wilsman-Theis D, Schulz P, et al. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol* 2013;133:2634-2637
- Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012;90:784-795
- Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Duan S, Helms CA, Nair RP, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012;90:796-808
- Fuchs-Telem D, Sarig O, Van Steensel MA, Isakov O, Israeli S, Noursbeck J, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012;91:163-170
- Capon F. IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: just the tip of the iceberg? *J Invest Dermatol* 2013;133:2503-2504
- Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2013;133:2514-2521
- Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci* 2014; 74: 187-192