

## A cylindromatosis gén mutációi által okozott genodermatosisek Genodermatoses caused by mutations of the cylindromatosis gene

NAGY NIKOLETTA DR.<sup>1,2,3</sup>, FARKAS KATALIN<sup>3</sup>, TRIPOLSZKI KORNÉLIA<sup>1</sup>,  
SULÁK ADRIENN<sup>1</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>2,3</sup>, SZÉLL MÁRTA DR.<sup>1,3</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet<sup>1</sup>,  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika<sup>2</sup>, Magyar Tudományos Akadémia – Szegedi  
Tudományegyetem, Dermatológiai Kutatócsoport<sup>3</sup>, Szeged, Magyarország

### ÖSSZEFOGLALÁS

A Brooke-Spiegler szindróma (BSS, OMIM 605041) egy autoszomális domináns öröklődést mutató genodermatosis, melyet a bőr függelék tumorainak – cylindromák, trichoepitheliomák és/vagy spiradenomák – kialakulása jellemez. 1996-ban a betegség kialakulásáért felelős gén lokuszát a 16q12-13 régióban határozták meg, majd 2000-ben azonosították a cylindromatosis gént (CYLD), melynek mutációi eredményezik a BSS, a familiáris cylindromatosis (FC; OMIM 132700) és a multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus (MFT1, OMIM 601606) kialakulását. A gén egy deubiquitináz kódol. Mindaddig 95 mutációt azonosítottak a CYLD génen. Ebben az összefoglalóban a magyar betegekben azonosított és a korábban publikált mutációkat mutatják be a szerzők.

#### Kulcsszavak:

**cylindromatosis gén - Brooke-Spiegler szindróma - familiáris cylindromatosis - familiáris trichoepitheliomatosis - mutációk áttekintése**

### SUMMARY

Brooke-Spiegler syndrome (BSS; OMIM 605041) is an autosomal dominant condition characterized by skin appendageal neoplasms including cylindromas, trichoepitheliomas, and/or spiradenomas. In 1996, the gene locus for BSS was mapped to 16q12-13, and in 2000, mutations in the cylindromatosis gene (CYLD) were identified as causing BSS, familial cylindromatosis (FC; OMIM 132700) and multiple familial trichoepithelioma type 1 (MFT1; OMIM 601606). The gene codes for an enzyme with deubiquitinase activity. To date, a total of 95 different diseases-causing mutations have been published for the CYLD gene. A summary of mutations identified in Hungarian patients and a review of published mutations is presented in this update.

#### Key words:

**cylindromatosis gene - Brooke-Spiegler syndrome - familial cylindromatosis - familial trichoepitheliomatosis - mutation update**

A Brooke-Spiegler szindróma (BSS, OMIM 605041) egy autoszomális domináns öröklésmentet mutató ritka monogénis bőrbetegség (genodermatosis), melynek jellegzetessége a bőrfüggelék benignus tumorainak – cylindromák, trichoepitheliomák és/vagy spiradenomák – nagyszámú és változatos előfordulása (1, 2). A BSS szindróma első tünetei általában gyermekkorban, serdülőkorban alakulnak ki (3, 4). Ekkor jelennek meg az első bőrfüggelék tumorok, melyek kezdetben apró, bőrszínű papulák (3, 4). Az évek múlásával a tumorok lassú, de folyamatos növekedést mutatnak (5). Elhanyagolt esetekben a tumorok torzító méretű nodusokká fejlődhetnek (5). A kialakuló tünetek súlyossága családon belül is változhat (6).

A cylindromák lassan növekvő benignus tumorok, melyek leggyakrabban a hajas fejbőrön és az arcon helyezkednek el. A cylindromák a hajas fejbőrön gyakran multi-

plex, turbánszerű elrendeződést mutatnak, az így kialakuló klinikai kép kapcsán a BSS szindróma turbántumor szindróma néven is ismeretes (7). A cylindromák szövettani képét puzzle-szerű elrendeződést mutató basalooid tumorsejtek csoportjai jellemzik, melyeket PAS-pozitív hyalinmembrán határol (8).

A trichoepitheliomák szintén lassan növekvő benignus tumorok, melyek kicsi bőrszínű, esetleg gyöngyházfényű papulák formájában jelentkeznek elsősorban általában az arc középső részén: a nasolabialis redőben és periorbitalisan (9, 10). A trichoepitheliomák szövettani képét lóherelevélre emlékeztető basalooid sejtproliferáció, primitív szőrtüszőkre emlékeztető keratinnal telt cysták és mesenchyma szaporulat jellemzi (9).

A spiradenomák szintén benignus tumorok, melyek kékes árnyalatú nodusokként jelennek meg, elsősorban a

Levelező szerző: Dr. Nagy Nikolett  
e-mail: nikoletta.nagy@gmail.com

	Familiális cylindromatosis	Multiplex familiális trichoepitheliomatosis 1-es típus	Brooke-Spiegler szindróma
OMIM	132700	601606	605041
Klinikai tünetek	főként cylindromák	főként trichoepitheliomák	cylindromák, trichoepitheliomák, spiradenomák
CYLD mutációk	mindegyik típus	mindegyik típus és a misszensz mutációk többsége	mindegyik típus

1. táblázat

A *CYLD* gén mutációi által okozott kórképek

törzsön és a végtagokon helyezkednek el. A spiradenomák szövettani képén a tumorsejtek fészkeiben centrális elhelyezkedésű nagyobb, világos sejtek és körülöttük elhelyezkedő kisebb, sötéten festődő epitheloid sejtek láthatóak (11, 12). A spiradenomák ritkán malignizálódhatnak, ilyenkor spiradencarcinomákká alakulhatnak át (13-15). Előfordulnak ún. hibrid tumorok is, ilyenek például spiradenocylindromák, melyek mind a cylindromák, mind a spiradenomák jellegzetességeit mutatják (16-18).

A BSS szindróma hátterében egy deubiquitináz enzimet kódoló gén, a cylindromatosis (*CYLD*) gén mutációi állnak (19). A BSS szindróma mellett a *CYLD* gén mutációi felelősek további két genodermatosis, a familiális cylindromatosis (FC; OMIM 132700) és a multiplex familiális trichoepitheliomatosis 1-es típusának (MFT1, OMIM 601606) kialakulásáért is (1. táblázat) (19, 20). Ezen há-

rom kórkép esetében azonban nemcsak a genetikai háttér hasonló, hanem a kialakuló klinikai tünetek is jelentős átfedést mutathatnak. Míg a BSS szindróma esetében különböző típusú bőrfüggelék tumorok alakulhatnak ki ugyanazon betegen, az FC esetében cylindromák, az MFT1 esetében pedig trichoepitheliomák dominálják a klinikai képet. Tekintettel az átfedő klinikai tünetekre és az azonos genetikai háttérre az FC, MFT1 és BSS genodermatosi-

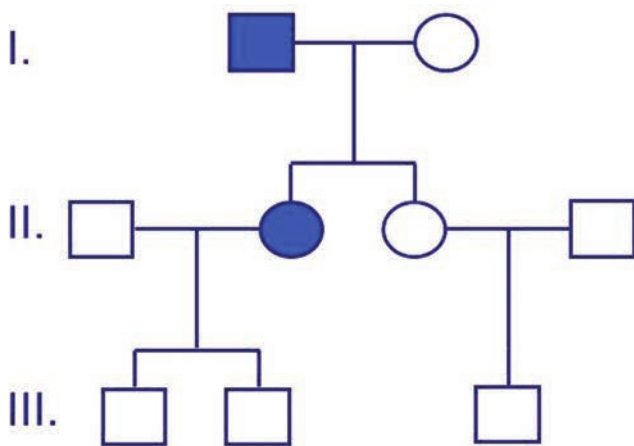
sokat ma már nem önálló entitásoknak, hanem ugyanazon kórkép eltérő súlyosságú variánsainak tekintjük, ahol a spektrum két végét az FC és az MFT1 képviseli (21-23).

## Anyag és módszer

Az irodalomban eddig közölt *CYLD* gén mutációk összegyűjtését a PubMed-en (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) történő kereséssel végeztük. Mindaddig 95 mutációt azonosítottak a *CYLD* génnel (24-53). Elvégeztük a mutációk pontos lokalizálását a *CYLD* génen és a róla keletkező fehérjén, valamint fenotípus-genotípus összefüggések feltárását tűztük ki célul. Ezen túlmenően, a magyar BSS betegek – akiknél a genetikai szűrést tudomásunk szerint Magyarországon mindössze munkacsoportunk végzi – vizsgálati eredményeit is részletesen bemutatjuk összefoglalónkban (5, 40, 41).

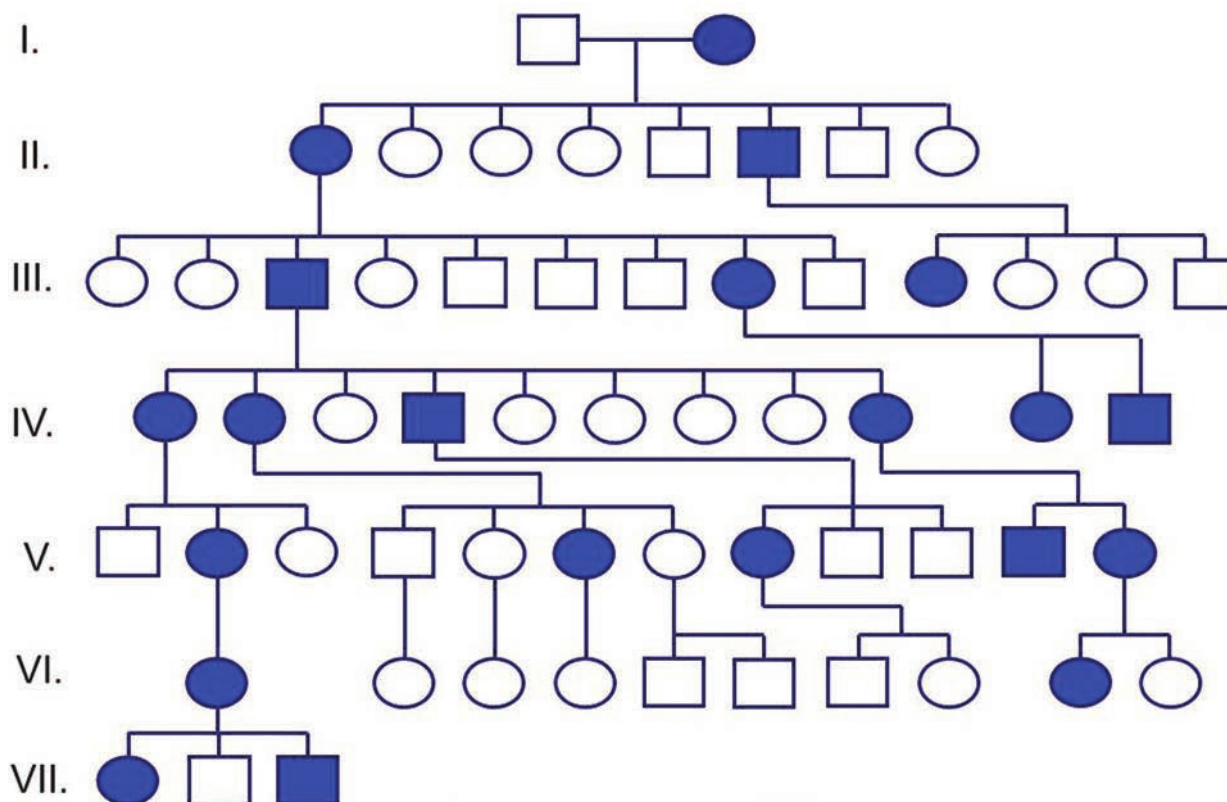
### A magyar betegek bemutatása

Magyarországon mindeddig két BSS család ismert: egy Szeged és egy Szekszárd környéki többgenerációs család. A Szeged környéki BSS család (1. ábra) esetében enyhe klinikai tünetek, míg a Szek-



1. ábra

A Szeged környéki BSS család családfája és klinikai képei



2. ábra

A Szekszárd környéki BSS család családfája és klinikai képei

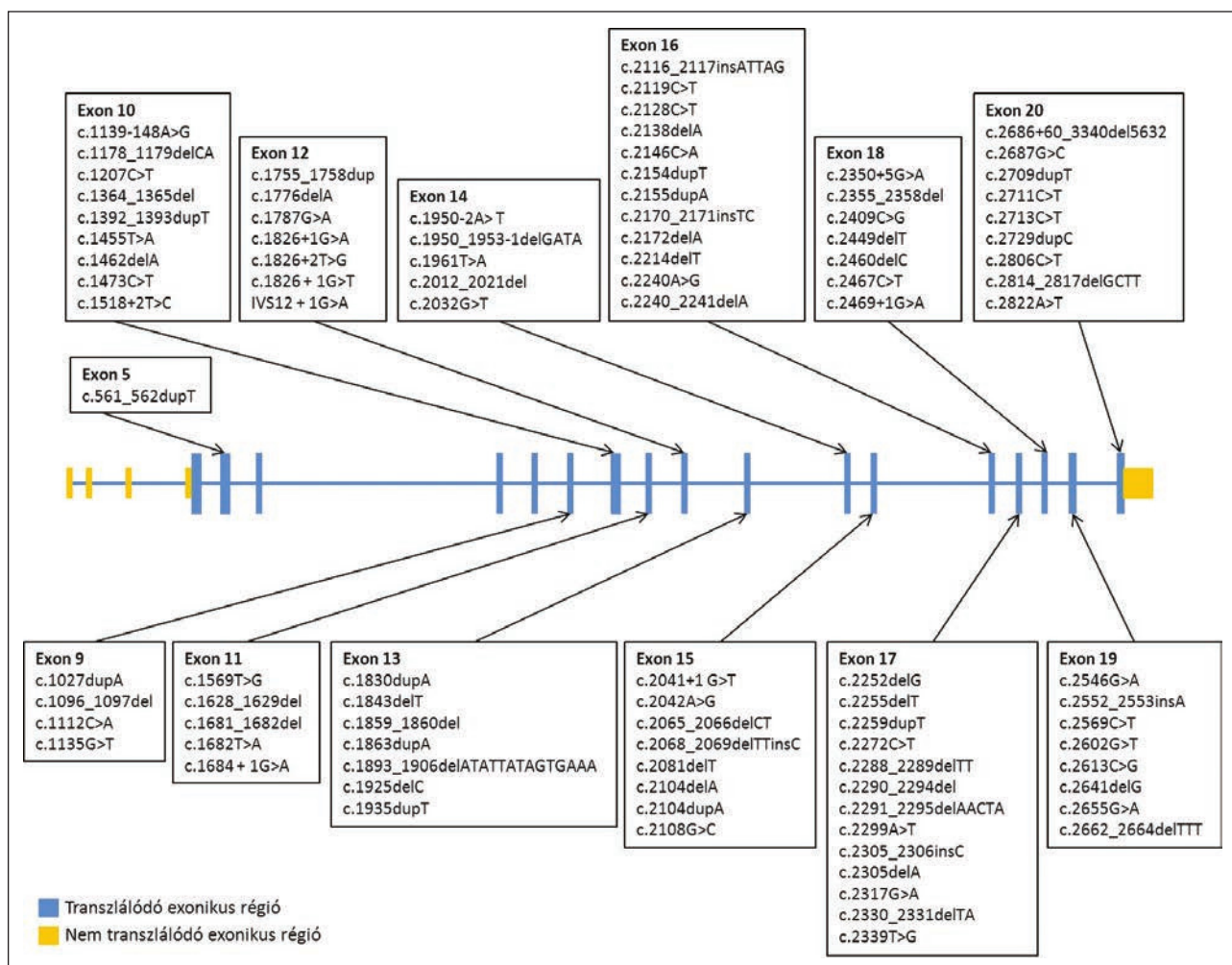
szárd környéki BSS család (2. ábra) esetében kifejezetten súlyos, torzító jellegű tünetek jelentkeztek (5, 40). Mindkét család esetében az elérhető tünetes és tünetmentes családtagok genetikai vizsgálata során azonosítottuk a betegség kialakulásáért felelős kóroki mutációt (40, 41). A Szeged környéki BSS család esetében egy új, misszensz mutációt (c.2613C>G, p.His871Gln) azonosítottunk, míg a Szekszárd környéki BSS család esetében egy, az irodalomból már ismert nonszensz mutációt (c.2806C>T, p.Arg936X) detektáltunk (40, 41). A kóroki genetikai mutációk azonosításának jelentősége, hogy a prenatális szűrést lehetővé téve nagy hatással lehet a későbbiekben a családtervezésre. A Szeged környéki BSS család által hordozott újonnan azonosított, misszensz mutáció funkcionális vizsgálata során azt is igazoltuk, hogy a mutáció csökkenti a CYLD fehérje deubiquitinációs aktivitását (40). A Szekszárd környéki BSS szindrómában szenvedő magyar család esetében egy olyan kóroki mutációt azonosítottunk, mely már ismert volt az irodalomból, és egy angliai BSS szindrómában szenvedő család esetében is azonosították (41). Kutatócsoportunk felvette a kapcsolatot az angliai család

kezelőorvosával, és nemzetközi együttműködés keretében haplotípus vizsgálatot végeztünk (41). Haplotípus vizsgálati eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a földrajzilag egymástól távol élő két család esetében a hordozott mutáció két független mutációs esemény eredménye (41). A Szeged és a Szekszárd környéki BSS család mellett számos további esetben végeztük el a CYLD gén mutáció szűrését olyan betegek esetében, akiknél szövettanilag igazoltan bőrfüggelék tumor került eltávolításra, azonban ezen esetekben CYLD gén kóroki mutációt nem tudtunk igazolni.

## Eredmények

### A mutációk elhelyezkedése a CYLD génen

A BSS szindróma genetikai hátterének megismerésében nagy előrelépést jelentettek a kapcsoltsági vizsgálatok, melyek révén a betegség kialakulásáért felelős gén lokuszát a 16q12-13 kromoszóma régió területén határozták



3. ábra  
Az eddig azonosított mutációk a *CYLD* génen

meg (54, 55). A betegség háttérében álló gén, a *CYLD* gén azonosítása 2000-ben történt meg (19). A *CYLD* gén 56 kb hosszú és 20 exont tartalmaz (GenBank NG\_012061.1).

Mindaddig mintegy 95 különböző kóroki mutációt azonosítottak a *CYLD* génen (3. ábra). A *CYLD* gén mutációi világszerte előfordulnak, de a legtöbb mutációt az Egyesült Államokban és Nagy-Britanniában mutatták ki (10, 19). Az eddig azonosított mutációk 98%-a a gén kódoló szakaszain, az exonok területén helyezkedik el. A mutációk eloszlása a kódoló szakaszokban nem egyenletes, a mutációk mintegy 99%-a a 9. és 20. exonok által határolt régióban helyezkedik el (3. ábra).

A *CYLD* mutációk mintegy fele (47%) ún. frameshift mutáció, mely a leolvasási keret eltolódását és emiatt rövidebb, diszfunkcionális *CYLD* fehérje keletkezését eredményezi (4. ábra). A frameshift mutációk eloszlása a *CYLD* génen nem egyenletes, a többség (72%) a 12-20 exonok által határolt régióban helyezkedik el, míg ezen mutációk harmada az 5-11 exon által határolt régióban lokalizált (5. ábra).

A *CYLD* mutációk között gyakoriak továbbá a nonszensz mutációk (26%) és a misszensz mutációk (12%) is

(4. ábra). A többi előforduló mutáció típus együttesen alkotja a mutációk mintegy 13%-át (4. ábra). A nonszensz és a misszensz mutációk eloszlása a *CYLD* génen szintén nem egyenletes. A nonszensz mutációk többsége (72%) a 12-20 exonok által határolt régióban helyezkedik el, míg ezen mutációk mintegy harmada a 9-11 exonok által határolt régióban lokalizált (5. ábra). A misszensz mutációk esetében az összes eddig leírt misszensz mutáció a gén 12-20 exonjai által határolt régióban helyezkedik el (5. ábra).

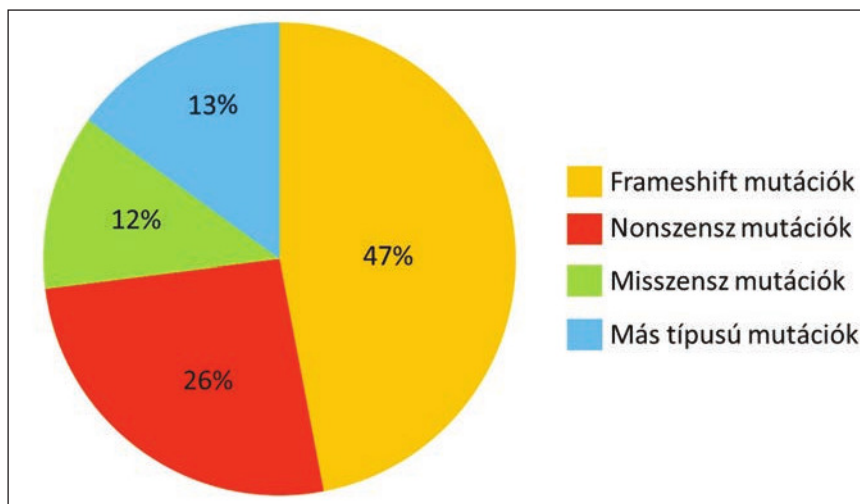
A *CYLD* gén meglehetősen keveset változott az evolúció során: a hasonlóság az ember és az egér *CYLD* génje között 94%, és különösen nagymértékű a homológia a gén 3' végén (6. ábra). A BSS-ben szenvedő betegeknek detektált mutációk 99%-a a gén 3' végén helyezkedik el a 12. és a 20. exonok által határolt régióban. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége, hogy az érintett betegnél tervezett, a kóroki mutáció azonosítását célzó genetikai vizsgálatokban célszerű a vizsgálatot a 9. és a 20. exonok között elhelyezkedő kódoló szakaszok szűrésével indítani. A mutációt leggyakrabban hordozó exonok a 16. és 17. exonok, melyeken az eddig azonosított mutációk mintegy negyede (26%) helyezkedik el.

### A mutációk hatása

#### a CYLD fehérje működésére

A *CYLD* gén által kódolt fehérje 956 aminosavból áll, 120 kDa tömegű és deubiquitináz aktivitással rendelkezik (GenBank NP\_056062). A CYLD fehérje más fehérjék poszt-transzlációs módosításában vesz részt a fehérjéken lévő ubiquitin láncok eltávolítása révén. A CYLD fehérje deubiquitináz aktivitása révén elsősorban a lizin-63 kapcsolt ubiquitin láncok eltávolítását végzi, és kisebb affinitást mutat a lizin-48 kapcsolt láncok irányába (56, 57). A lizin-63 kapcsolt poliubiquitináció elsősorban a fehérjék más fehérjékkel történő interakcióját befolyásolja specifikus, az adott fehérje más fehérje által történő felismerését szolgáló kötőhelyek kialakítása révén (58). A CYLD fehérje ismert interakciós partnerei közé tartoznak a TNF receptor asszociált faktor fehérjék (TRAF2, TRAF6 és TRAF7), illetve az NF- $\kappa$ B jelátviteli útvonalat szabályozó NEMO fehérje (7. ábra). A CYLD fehérje számos biológiai folyamat szabályozásában vesz részt, mint például a sejtprolifерáció és a gyulladás.

A CYLD fehérje 5' része két szakaszra bontható: az exon 4-5 által kódolt szakaszán mutáció mindaddig nem fordult elő, míg az exon 5-11 által kódolt szakaszon az eddig detektált mutációk mindössze 18%-a található meg. A CYLD fehérje 5' része három citoskeletonhoz kapcsolt glicin gazdag domént (CAP-GLY) tartalmaz, melyek a CYLD fehérje mikrotubulusokhoz történő kapcsolódásában játszanak szerepet (57, 59). A CYLD fehérje 5' része erősen konzervált az evolúció során (6. ábra). Ebben a ré-

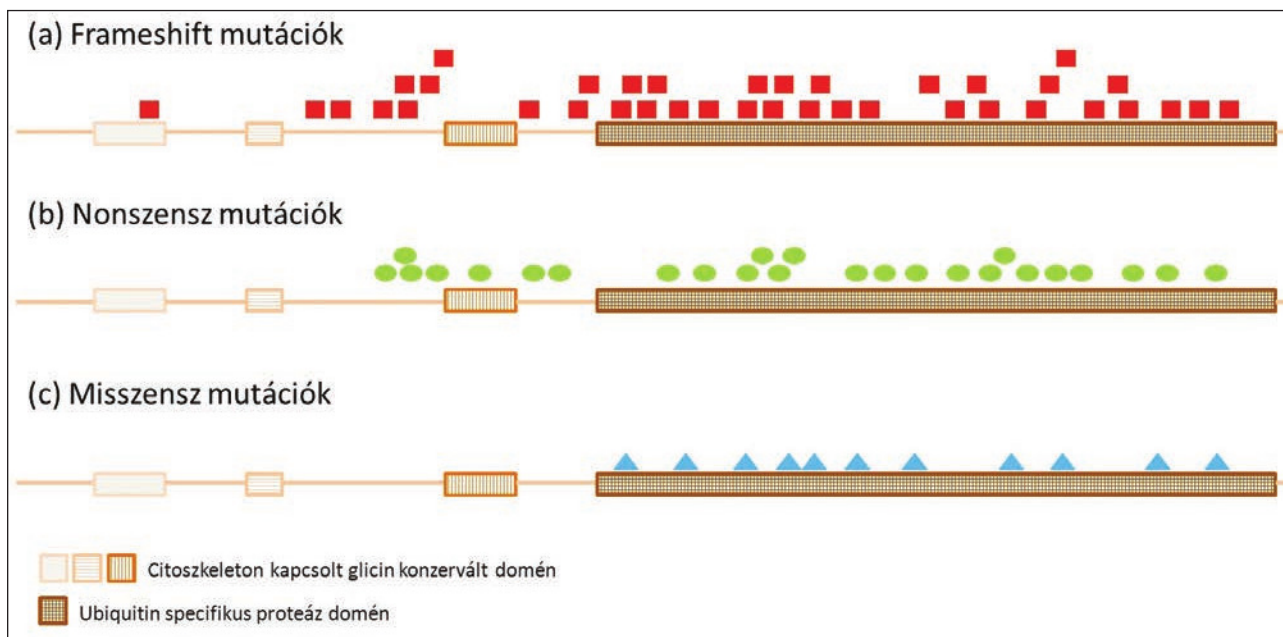


4. ábra

A *CYLD* génen detektált mutációk leggyakoribb típusainak aránya

gióban a gyakoribb mutáció típusok közül csak a frameshift és a nonszensz mutációk fordulnak elő, de ezen mutációk eloszlása sem egyenletes. A nonszensz mutációk elsősorban a harmadik CAP-GLY domén körül halmozódnak, míg a frameshift mutációk valamennyi CAP-GLY domén körül előfordulnak (5. ábra).

A CYLD fehérje deubiquitináz aktivitásáért felelős domén a fehérje 3' részén helyezkedik el, kialakításában a 12. és a 20. exonok között elhelyezkedő kódoló szakaszok vesznek részt. Ebben a régióban helyezkedik el a BSS betegekben detektált mutációk 82%-a. A gyakoribb mutáció típusok közül a frameshift mutációk mintegy 72%-a, a nonszensz mutációk 72%-a és a misszensz mutációk 100%-a. A 12. és a 20. exonok által határolt régióban elhelyezkedő mutációk tehát a CYLD fehérje deubiquitináz aktivitását befolyásolják. A Szeged környéki



5. ábra

A különböző mutációk eloszlása a *CYLD* génen



nonszensz (c.2806C>T, p.Arg936X) mutációt hordozó Szekszárd környékén élő BSS család esetében (5, 40, 41). Az enyhébb tünetek a tumorok kevesebb számában és kisebb méretében jelentkeztek. A tünetek súlyosságának összehasonlításánál azonban azt is figyelembe kell venni, hogy a Szekszárd környéki család esetében előrehaladottabb életkorú betegekről, elhanyagoltabb tünetekről van szó. A klinikai megfigyelés hátterében – miszerint a *CYLD* gén misszensz mutáció főként trichoepitheliomák kialakulását eredményezik – álló okok mindeddig ismeretlenek. Azonban a misszensz mutációk lokalizációját megfigyelve az egyedüli gyakoribb mutáció típus, mely esetében a mutációk 100%-a az exon 12-20 régióban helyezkedik el, mely a *CYLD* fehérje deubiquitinációs aktivitásáért felel (7. ábra).

## Megbeszélés

A genodermatózisek a bőrgyógyászatban az ún. ritka betegségekhez tartoznak. A ritka betegség olyan betegség, amely a lakosság kis százalékát érinti. Az EU meghatározása szerint ritka betegségnek számít az a betegség, amelynek előfordulási aránya 1:2000 vagy kevesebb egy adott populációban. A monogénis bőrbetegségek incidenciája alacsony, országos viszonylatban is kevés páciens érintenek. Általánosságban elmondható, hogy ezek a körképek a gyakori bőrbetegségekhez képest kevésbé ismertek, a gyakorló orvosok praxisában ritkábban fordulnak elő, és a betegségek hátterében álló eltérések kutatására fordított figyelem is kevesebb. Ezen ritka betegségek azonban a gyakori betegségekhez hasonlóan okozhatnak enyhe, súlyos vagy igen súlyos fenotípusbeli eltérést is, és az érintett betegek számára a kialakuló tünetek jelentősen ronthatják az életminőséget, stigmatizációt és szocializációs nehézségeket okozva, mint ahogy ez tapasztalható a súlyos BSS esetekben is.

Tanulmányunkban összesítettük a *CYLD* génen eddig előfordult mutációkat (n=95) különös tekintettel a magyar BSS betegekben leírt mutációkra. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a mutációk 99%-a a *CYLD* gén második részén, az exon 9 és 20 által határolt régióban helyezkedik el. Mindezek alapján a genetikai szűrvizsgálat végzése során ezen régió vizsgálatát javasoljuk elsődlegesen, különös tekintettel az exon 16 és 17-re. Ezen régióon belül a mutációk 82%-a az exon 12 és 20 által határolt régiót érinti, ami a fehérje deubiquitinációs aktivitásáért felelős domén kódolásában vesz részt. A mutációk kevesebb, mint negyede mutat halmozódást az exon 9 és 11 által határolt régióban, mely a harmadik CAP-GLY domén kódolásáért felelős. A 9. exon előtti területen – mely az első és a második CAP-GLY domén kódolásáért felel – eddig mindössze egy mutációt detektáltak. A CAP-GLY domének a fehérje mikrotubulusokhoz való kötődésében játszanak szerepet, és erősen konzerváltak az evolúció során.

Az eddig azonosított *CYLD* mutációk között a leggyakoribbak a frameshift, nonszensz és misszensz mutációk, melyek együttesen az összes mutáció 87%-át alkotják. A misszensz mutációk csak az ubiquitin specifikus proteáz domént érintik, míg a nonszensz és frameshift mutációk

előfordulnak a CAP-GLY domének régiójában is. Fenotípus-genotípus összefüggések tekintetében elmondható, hogy a misszensz mutációk általánosságban enyhébb klinikai tünetekkel járnak, és esetükben főként trichoepitheliomák kialakulását figyelték meg. Az enyhébb klinikai kép kialakulását a magyar betegek vizsgálati eredményei is alátámasztják, habár a trichoepitheliomák mellett az érintett, misszensz mutációt hordozó Szeged környéki BSS család esetében spiradenomákat és cylindromákat is detektáltunk. A tény, hogy az ismert 95 *CYLD* mutáció ellenére is csak ilyen kevés fenotípus-genotípus összefüggés állapítható meg, felveti további, jelenleg még nem ismert genetikai és/vagy környezeti tényezők módosító hatását is.

A genetikai vizsgálat jelentősége a BSS-ben szenvedő páciensek és kezelőorvosok számára az, hogy a vizsgált betegek esetében a kóroki mutáció azonosításával lehetőség nyílik prenatális diagnosztika végzésére, és ezáltal a családtervezés befolyásolására. Ugyanakkor a kóroki eltérés azonosítása alapjául szolgálhat további új kezelési stratégiák kidolgozására is. A génkorrekció, génterápia szempontjából a monogénis bőrbetegségek különösen jó modellbetegségek lehetnek, mivel a korrekciót követően helyreáll a fenotípus könnyen vizsgálható, követhető.

## Köszönetnyilvánítás

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

## IRODALOM

1. Brooke H. G.: Epithelioma adenoides cysticum. Brit J Derm (1892) 4, 269-287.
2. Spiegler E.: Ueber Endotheliome der Haut. Arch Derm Syph (1899) 50, 163-176.
3. Evans C. D.: Turban Tumour. Br J Dermatol (1954) 66, 434-443.
4. Sima R., Vanecek T., Kacerovska D. és mtsai.: Brooke-Spiegler syndrome: report of 10 patients from 8 families with novel germline mutations: evidence of diverse somatic mutations in the same patients regardless of tumor types. Diagn Mol Pathol (2010) 19, 83-91.
5. Bajor K., Karagity E., Szemes L. és mtsai.: Brooke-Spiegler szindróma hat generációban. Bőr Vener Szemle (2010) 2, 40-45.
6. Poblete Gutierrez P., Eggermann T., Holler D. és mtsai.: Phenotype diversity in familial cylindromatosis: a frameshift mutation in the tumor suppressor gene *CYLD* underlies different tumors of skin appendages. J Invest Dermatol (2002) 119, 527-531.
7. Ueda K., Yamamoto Y., Furukawa F.: Brooke-Spiegler syndrome associated with cylindroma, trichoepithelioma, spiradenoma, and syringoma. J Dermatol (2004) 31, 32-38.
8. Lian F., Cockerell C. J.: Cutaneous appendage tumors: familial cylindromatosis and associated tumors update. Adv Dermatol (2005) 21, 217-234.
9. Alsaad K. O., Obaidat N. A., Ghazarian D.: Skin adnexal neoplasms—Part 1: An approach to tumours of the pilosebaceous unit. J Clin Pathol (2007) 60, 129-144.
10. Blake P. W., Toro J. R.: Update of cylindromatosis gene (*CYLD*) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. Hum Mutat 30:1025-36.
11. Obaidat N. A., Alsaad K. O., Ghazarian D.: 2007. Skin adnexal neoplasms—Part 2: An approach to tumours of cutaneous sweat glands. J Clin Pathol (2009) 60, 145-159.

12. Michal M., Lamovec J., Mukensnabl P. és mtsai.: Spiradenocylindromas of the skin: tumors with morphological features of spiradenoma and cylindroma in the same lesion: report of 12 cases. *Pathol Int* (1999) 49, 419–425.
13. Cooper P. H., Frierson Jr H. F., Morrison A. G.: Malignant transformation of eccrine spiradenoma. *Arch Dermatol* (1985) 121, 1445–1448.
14. Engel C. J., Meads G. E., Joseph N. G. és mtsai.: Eccrine spiradenoma: a report of malignant transformation. *Can J Surg* (1991) 34, 477–480.
15. Chou S. C., Lin S. L., Tseng H. H.: Malignant eccrine spiradenoma: a case report with pulmonary metastasis. *Pathol Int* (2004) 54, 208–212.
16. Kazakov D. V., Soukup R., Mukensnabl P. és mtsai.: Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with combined lesions containing cylindromatous, spiradenomatous, trichoblastomatous, and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* (2005) 27, 27–33.
17. Kazakov D. V., Magro G., Kutzner H. és mtsai.: Spiradenoma and spiradenocylindroma with an adenomatous or atypical adenomatous component: a clinicopathological study of 6 cases. *Am J Dermatopathol* (2008) 30, 436–441.
18. Pizinger K., Michal M.: Malignant cylindroma in Brooke-Spiegler syndrome. *Dermatology* (2000) 201, 255–257.
19. Bignell G. R., Warren W., Seal S. és mtsai.: Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nat Genet* (2000) 25, 160–165.
20. Zhang X. J., Liang Y. H., He P. P. és mtsai.: Identification of the cylindromatosis tumor-suppressor gene responsible for multiple familial trichoepithelioma. *J Invest Dermatol* (2004) 122, 658–664.
21. Welch J. P., Wells R. S., Kerr C. B.: Ansell-Spiegler cylindromas (turban tumours) and Brooke-Fordyce trichoepitheliomas: evidence for a single genetic entity. *J Med Genet* (1968) 5, 29–35.
22. Young A. L., Kellermayer R., Szigeti R. és mtsai.: CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet* (2006) 70, 246–249.
23. Oranje A. P., Halley D., den Hollander J. C. és mtsai.: Multiple familial trichoepithelioma and familial cylindroma: one cause! *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) 22, 1395–1396.
24. Almeida S., Maillard C., Itin P. és mtsai.: Five new CYLD mutations in skin appendage tumors and evidence that aspartic acid 681 in CYLD is essential for deubiquitinase activity. *J Invest Dermatol* (2008) 128, 587–593.
25. Amaro C., Freitas I., Lamarão P. és mtsai.: Multiple trichoepitheliomas—a novel mutation in the CYLD gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2010) 24, 844–846.
26. Bowen S., Gill M., Lee D. A. és mtsai.: Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma: lack of genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* (2005) 124, 919–920.
27. Chen M., Liu H., Fu X. és mtsai.: Mutation analysis of the CYLD gene in two Chinese families with multiple familial trichoepithelioma. *Australas J Dermatol* (2011) 52, 146–147.
28. Espana A., Garcia-Amigot F., Aguado L. és mtsai.: A novel missense mutation in the CYLD gene in a Spanish family with multiple familial trichoepithelioma. *Arch Dermatol* (2007) 143, 1209–1210.
29. Furuichi M., Makino T., Yamakoshi T. és mtsai.: Blaschkoid distribution of cylindromas in a germline CYLD mutation carrier. *Br J Dermatol* (2012) 166, 1376–1378.
30. Grossmann P., Vanecek T., Steiner P. és mtsai.: Novel and recurrent germline and somatic mutations in a cohort of 67 patients from 48 families with Brooke-Spiegler syndrome including the phenotypic variant of multiple familial trichoepitheliomas and correlation with the histopathologic findings in 379 biopsy specimens. *Am J Dermatopathol* (2013) 35, 34–44.
31. Heinritz W., Grunewald S., Strenge S. és mtsai.: A case of Brooke-Spiegler syndrome with a new mutation in the CYLD gene. *Br J Dermatol* (2006) 154, 992–994.
32. Hester C. C., Moscato E. E., Kazakov D. V. és mtsai.: A new Cylindromatosis (CYLD) gene mutation in a case of Brooke-Spiegler syndrome masquerading as basal cell carcinoma of the eyelids. *Ophthal Plast Reconstr Surg* (2013) 29, 10–11.
33. Hu G., Onder M., Gill M. és mtsai.: A novel missense mutation in CYLD in a family with Brooke-Spiegler syndrome. *J Invest Dermatol* (2003) 121, 732–734.
34. Huang T. M., Chao S. C., Lee J. Y.: A novel splicing mutation of the CYLD gene in a Taiwanese family with multiple familial trichoepithelioma. *Clin Exp Dermatol* (2009) 34, 77–80.
35. Kacerovská D., Szép Z., Kolláriková L. és mtsai.: A novel germline mutation in the CYLD gene in a Slovak patient with Brooke-Spiegler syndrome. *Cesk Patol* (2013) 49, 89–92.
36. Linos K., Schwartz J., Kazakov D. V. és mtsai.: Recurrent CYLD nonsense mutation associated with a severe, disfiguring phenotype in an African American family with multiple familial trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* (2011) 33, 640–642.
37. Lv H. L., Huang Y. J., Zhou D. és mtsai.: A novel missense mutation of CYLD gene in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma. *J Dermatol Sci* (2008) 50, 143–146.
38. Ly H., Black M. M., Robson A.: Case of the Brooke-Spiegler syndrome. *Australas J Dermatol* (2004) 45, 220–222.
39. Melly L., Lawton G., Rajan N.: Basal cell carcinoma arising in association with trichoepithelioma in a case of Brooke-Spiegler syndrome with a novel genetic mutation in CYLD. *J Cutan Pathol* (2012) 39, 977–978.
40. Nagy N., Farkas K., Kinyo A. és mtsai.: A novel missense mutation of the CYLD gene identified in a Hungarian family with Brooke-Spiegler syndrome. *Exp Dermatol* (2012) 21, 967–969.
41. Nagy N., Rajan N., Farkas K. és mtsai.: A mutational hotspot in CYLD causing cylindromas: A comparison of phenotypes arising in different genetic backgrounds. *Acta Derm Venereol* (2013) 93, 743–745.
42. Nasti S., Pastorino L., Bruno W. és mtsai.: Five novel germline function-impairing mutations of CYLD in Italian patients with multiple cylindromas. *Clin Genet* (2009) 76, 481–485.
43. Oiso N., Mizuno N., Fukai K. és mtsai.: Mild phenotype of familial cylindromatosis associated with an R758X nonsense mutation in the CYLD tumour suppressor gene. *Br J Dermatol* (2004) 151, 1084–1086.
44. Reuven B., Margarita I., Dov H. és mtsai.: Multiple trichoepitheliomas associated with a novel heterozygous mutation in the CYLD gene as an adjunct to the histopathological diagnosis. *Am J Dermatopathol* (2013) 35, 445–447.
45. Saggat S., Chernoff K. A., Lodha S. és mtsai.: CYLD mutations in familial skin appendage tumours. *J Med Genet* (2008) 45, 298–302.
46. Salhi A., Bornholdt D., Oeffner F. és mtsai.: Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* (2004) 64, 5113–5117.
47. Scheinfeld N., Hu G., Gill M. és mtsai.: Identification of a recurrent mutation in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome. *Clin Exp Dermatol* (2003) 28, 539–541.
48. Schmidt A., Schmitz R., Giefing M. és mtsai.: Rare occurrence of biallelic CYLD gene mutations in classical Hodgkin lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* (2010) 49, 803–809.
49. Scholz I. M., Nümann A., Froster U. G. és mtsai.: New mutation in the CYLD gene within a family with Brooke-Spiegler syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* (2010) 8, 99–101.
50. van den Ouweland A. M., Elfferich P., Lamping R. és mtsai.: Identification of a large rearrangement in CYLD as a cause of familial cylindromatosis. *Fam Cancer* (2011) 10, 127–132.
51. Wang F. X., Yang L. J., Li M. és mtsai.: A novel missense mutation of CYLD gene in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma. *Arch Dermatol Res* (2010) 302, 67–70.
52. Ying Z. X., Ma H. Q., Liu Y. és mtsai.: A novel mutation of CYLD in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26, 1420–1423.
53. Zuo Y. G., Xu Y., Wang B. és mtsai.: A novel mutation of CYLD in a Chinese family with multiple familial trichoepithelioma and no CYLD protein expression in the tumour tissue. *Br J Dermatol* (2007) 157, 818–821.

54. Biggs P. J., Wooster R., Ford D. és mtsai.: Familial cylindromatosis (turban tumour syndrome) gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumour suppressor gene. *Nat Genet* (1995) 11, 441–443.
  55. Takahashi M., Rapley E., Biggs P. J. és mtsai.: Linkage and LOH studies in 19 cylindromatosis families show no evidence of genetic heterogeneity and refine the CYLD locus on chromosome 16q12-q13. *Hum Genet* (2000) 106, 58–65.
  56. Reiley W. W., Zhang M., Jin W. és mtsai.: Regulation of T cell development by the deubiquitinating enzyme CYLD. *Nat Immunol* (2006) 7, 411–417.
  57. Komander D., Lord C. J., Scheel H. és mtsai.: The structure of the CYLD USP domain explains its specificity for Lys63-linked polyubiquitin and reveals a B box module. *Mol Cell* (2008) 29, 451–464.
  58. Haglund K., Dikic I.: Ubiquitylation and cell signaling. *EMBO J* (2005) 24, 3353–3359.
  59. Gao J., Huo L., Sun X. és mtsai.: The tumor suppressor CYLD regulates microtubule dynamics and plays a role in cell migration. *J Biol Chem* (2008) 283, 8802–8809.
- Érkezett: 2014. 03. 20.  
Közlésre elfogadva: 2014. 07. 29.

## Hazai hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap

### 2013. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

#### Legjobb összefoglaló munka

*Dr. Pap Eszter Barbara, Dr. Lukács Andrea, Németh Ilona, Dr. Marschalkó Márta,  
Dr. Pónyai Györgyi, Dr. Kárpáti Sarolta, Dr. Temesvári Erzsébet:*

Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis  
necrolysis provokáló faktorai és klinikai megjelenése  
(89. évf. 2013/1. szám 3-12.)

#### Legjobb kazuisztika

*Dr. Csoma Zsanett, Dr. Gál Péter, Dr. Meszes Angéla, Dr. Rácz Gábor,  
Dr. Rácz Katalin, Dr. Tóth-Molnár Edit, Dr. Bartha Erika, Dr. Varga Erika,  
Dr. Bata Zsuzsanna, Dr. Katona Márta, Dr. Kemény Lajos:*

Lyell-szindróma gyermekkorban  
(89. évf. 2013/6. szám 191-198.)

#### Legjobb kísérletes munka

*Boros Gábor, Dr. Miko Edit, Dr. Horkay Irén, Dr. Karikó Katalin,  
Dr. Emri Gabriella, Dr. Remenyik Éva:*

Az mRNS-alapú génterápia dermatológiai alkalmazásának lehetőségei:  
fényvédelem újragondolva  
(89. évf. 2013/5. szám 119-122.)

#### Legjobb terápiás közlemény

*Vörös Laura, Dr. Altmayer Anita, Dr. Kemény Lajos, Dr. Bata Zsuzsanna:*  
A fogászati kontakt allergénekkal szembeni érzékenység vizsgálata  
(89. évf. 2013/5. szám 133-136.)