

# Epidermolysis bullosa epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálata

## Epidemiological and molecular genetic examination in epidermolysis bullosa

MEDVECZ MÁRTA DR.<sup>1</sup>, BECKER KRISZTINA DR.<sup>1</sup>, SILLÓ PÁLMA DR.<sup>1</sup>,  
KATONA MÁRIA DR.<sup>2</sup>, SZŐCS HAJNAL IRÉN DR.<sup>3</sup>, HATVANI ZSÓFIA DR.<sup>1</sup>,  
VIRÁGH ZSÓFIA DR.<sup>4</sup>, GLÁSZ-BÓNA ANNAMÁRIA DR.<sup>1</sup>, RÁCZ EMÓKE DR.<sup>5</sup>,  
HORVÁTH BARBARA DR.<sup>5</sup>, LEPESI-BENKŐ RÉKA<sup>1</sup>, MAZÁN MERCÉDESZ<sup>1</sup>,  
PINTÉR DÓRA<sup>1</sup>, MAYER BALÁZS DR.<sup>1</sup>, KÁRPÁTI SAROLTA DR.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország<sup>1</sup>, Zuglói Egészségügyi Szolgálat, Gyermekek Bőrgyógyászat Szakrendelés, Budapest, Magyarország<sup>2</sup>, Men for Care Egészségügyi Központ, Százhalombatta, Magyarország<sup>3</sup>, Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Bőrgyógyászati Szakambulancia és Lymphoedema Rehabilitációs Osztály, Budapest, Magyarország<sup>4</sup>, Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands<sup>5</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a genodermatosisok közé tartozó hereditár epidermolysis bullosa betegségcsoport magyarországi epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálatáról számolnak be. Az epidermolysis bullosa dystrophica fenotípusú betegek körében a COL7A1 gén c.425A>G rekurráló splice-site mutációját kiemelkedő gyakoriságúnak találták.

**Kulcsszavak:**  
epidermolysis bullosa - epidemiológia -  
genetika

### SUMMARY

The authors report on the epidemiological and molecular genetic examination in hereditary epidermolysis bullosa, in Hungary.

The recurring splice-site mutation c.425A>G of COL7A1 gene was found with outstanding high frequency among patients with epidermolysis bullosa dystrophica phenotype.

**Key words:**  
epidermolysis bullosa - epidemiology -  
genetics

Az örökletes hólyagos betegségek közé tartozó hereditár epidermolysis bullosa (EB) betegségcsoportra a hám fokozott sérülékenysége jellemző, mechanikai traumát követően vagy látszólag spontán, a bőrön és a nyálkahártyákon hólyagképződés zajlik (mechano-bullosus genodermatosis). Az EB számos, klinikailag sokszínű alcsoportjának hátterében elsősorban a bőr bazálmembrán zóna (BMZ) másnéven dermo-epidermális junkciós zóna (DEJZ) struktúrproteinjeit meghatározó gének mutációi állnak (1, 2, 3, 4, 5).

#### A hereditár epidermolysis bullosa klasszifikációja

Az EB klasszikus klinikai felosztása a korábbiakban el-

sősorban a bőr BMZ-ban zajló hólyagképződés szintjét figyelembe vevő módon történt: 1. intraepidermális (epidermolítikus), 2. intralamina lucida (lamina lucidolítikus), 3. sublamina densa (dermolítikus). Az elmúlt két évtizedben a genodermatosisok kutatása világszerte felgyorsult. A bevezetett új molekuláris technológiák segítségével a klinikailag, hisztológiailag és prognosztikailag is jelentősen különböző epidermolysis bullosa alcsoportok hátterében sikerült az érintett target proteinek és az ezeket meghatározó gének azonosítása. Az EB négy fő klinikai típusa a következő: EB simplex (EBS), junctionalis EB (JEB), dystrophias EB (DEB) és a Kindler szindróma (6, 7, 28) (1. táblázat).

A bőr lízisének szintje	Fő klinikai EB típusok	Fő klinikai EB altípusok	Betegség gén	Target fehérje
Intraepidermális („epidermolítikus”)	EBS	Szuprabazális EBS  Bazális EBS	<i>TGM5</i> <i>PKP1</i> <i>DSP</i> <i>JUP</i> <i>KRT5</i> <i>KRT14</i> <i>PLEC1</i> <i>EXPH5</i> <i>DST</i>	Transzglutaminase 5 Plakophilin-1 Desmoplakin Plakoglobin Keratin-5 Keratin-14 Plectin Exophilin 5 (Slac2-b) Bullous pemphigoid antigén-1 (BPAG1, BP230)
Intralamina lucida („lamina lucidolítikus”)	JEB	JEB, generalizált  JEB, lokalizált	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> <i>COL17A1</i> <i>ITGA6, ITGB4</i> <i>ITGA3</i> <i>COL17A1</i> <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> <i>ITGA6, ITGB4</i>	Laminin-332 (laminin 5) XVII. típusú kollagén* α6β4 integrin α3 integrin subunit XVII. típusú kollagén* Laminin-332 (laminin 5) α6β4 integrin
Sublamina densa („dermolítikus”)	DEB	Domináns DEB Recesszív DEB	<i>COL7A1</i> <i>COL7A1</i>	VII. típusú kollagén VII. típusú kollagén
Kevert	Kindler szindróma	–	<i>KIND1</i>	Fermitin family homolog 1 (Kindlin-1)
EBS epidermolysis bullosa simplex JEB junctionalis epidermolysis bullosa (EB junctionalis) DEB dystrophiás epidermolysis bullosa (EB dystrophica) * másnéven BPAG2 (bullous pemphigoid antigén-2) vagy BP 180				

### 1. táblázat

Az EB fontosabb klinikai típusai és háttérben álló gén/fehérje rendszerek („Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification” JAAD 2014 70,1103-26 ajánlása alapján)

Az EB klasszifikációja, az új molekuláris genetikai eredmények és a nemzetközi konszenzus konferenciák ajánlásainak figyelembevételével időről-időre revízióra szorul. Az elmúlt évben a korábban széleskörűen alkalmazott, elsősorban klinikai megfigyeléseken alapuló nomenklatúra eliminálása mellett új terminológia bevezetésére, valamint újabb fenotípusok integrálására került sor (6, 7) (2. táblázat).

#### A hereditér epidermolysis bullosa epidemiológiai sajátosságai

Az Európai Unió országaiban azokat a megbetegedéseket hívják ún. ritka betegségnek, amelyek 10.000 emberből ötnél kevesebbet érintenek (prevalencia 1:2.000) (7). A hereditér EB is a ritka betegségek közé tartozik. A hereditér EB panetnikus, így valamennyi kontinensen és rasszban előfordul, azonban epidemiológiai megoszlása más genodermatosisokhoz hasonlóan sajátos és jelentős geográfiai és etnikai eltéréseket mutathat, ennek háttérben gyakran földrajzi vagy szociokulturális izoláció áll. A hereditér EB becsült incidenciája világszerte 1:20.000 körüli, ami az EB összgyakoriságát tükrözi, altípusonként és egyes populációnként ettől figyelemre-méltó eltérés észlelhető (7). Magyarországon közel 150 hereditér EB betegségben szenvedő beteget ismertünk fel, melyek jelentős hányada Klinikánk gondozása alatt állt az elmúlt két évtizedben, míg másokat a családi anamnézis alapján azonosítottunk. A betegek közel

51%-a EBS, 3%-a JEB, 33%-a domináns DEB és 13% recesszív DEB diagnózisú, Kindler szindrómát 2 esetben észleltünk (8).

#### Országos Epidermolysis Bullosa Centrum – DEBRA Hungary

Az EB betegek kivizsgálását és multidiszciplináris gondozását Magyarországon a Semmelweis Egyetem Bőr-, Némikórtani és Bőronkológiai Klinikáján működő, 1995-ben alapított Országos Epidermolysis Bullosa Centrum végzi, ami DEBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) nemzetközi szervezetbe DEBRA Hungary néven integrálódott ([www.debra-hungary.com](http://www.debra-hungary.com)) (9, 29). A Centrum feladata a speciális egészségügyi ellátás szervezése mellett az oktatás és a széleskörű ismeretterjesztés is, ami az esetenként stigmatizáló bőrtünetekkel rendelkező betegek társadalmi beilleszkedését, elfogadottságát könnyíti meg.

#### A hereditér epidermolysis bullosa diagnosztikája

Az EB kivizsgálása során a klinikai kép, az egyéni és családi anamnézis, a családfa és az öröklődésment elemzése szükséges. A bőrtünetek mellett egyéb extracután komplikációk és tünetek felkutatása társszakkák bevonásával történhet. A diagnosztika fontos eleme a hisztopatológiai verifikáció. Szöveti mintavétel a spontán vagy mechanikai provokációt követően képződött bullák esetében sebészi kimetszéssel vagy punch biopsziával történik. A rutin hematoxin-eozin hisztopatológiai vizs-

Fő EB típusok	Fő EB altípusok	További EB altípusok
EBS	Szuprabazális EBS  Bazális EBS	<p>Acralis peeling skin szindróma (APSS)  EBS superficialis (EBSS)  Acantholyticus EBS (EBS-acanth)  „Skin fragility” szindrómák  – Desmoplakin deficiencia (EBS-desmoplakin)  – Plakoglobin deficiencia (EBS-plakoglobin)  – Plakophilin deficiencia (EBS-plakophilin)  EBS, lokalizált (EBS-lok)<sup>1</sup>  EBS, generalizált súlyos (EBS-gen súlyos)<sup>2</sup>  EBS, generalizált intermed (EBS, gen intermed)<sup>3</sup>  EBS foltos pigmentációval (EBS-MP)  EBS migráló, circiner (EBS-migr)  EBS, autoszomális recesszív K14 (EBS-AR K14)  EBS izomdystrophiával (EBS-MD)  EBP pylorusatresióval (EBS-PA)  EBS, Onga-variáns (EBS-Og)  EBS, autoszomális recesszív-BP230 deficiencia (EBS-AR BP230)  EBS, autoszomális recesszív-exophilin 5 deficiencia (EBS-AR exophilin 5)</p>
JEB	JEB, generalizált  JEB, lokalizált	<p>JEB, generalizált súlyos (JEB-gen súlyos)<sup>4</sup>  JEB, generalizált intermed (JEB-gen intermed)<sup>5</sup>  JEB pylorusatresióval (JEB-PA)  JEB, késői (JEB-Lo)  JEB, respiratorikus és renális érintettséggel (JEB-RR)  JEB, lokalizált (JEB-lok)  JEB, inversa (JEB-inv, JEB-I)  JEB-LOC (laryngo-onycho-cutan) szindróma</p>
DEB	Domináns DEB (DDEB)  Recesszív DEB (RDEB)	<p>DDEB, generalizált (DDEB-gen)<sup>6</sup>  DDEB, acralis (DDEB-ac)  DDEB, praetibiális (DDEB-Pt)  DDEB, pruriginosa (DDEB-Pr)  DDEB, csak körömdystrophia (DDEB-no)  DDEB, neonatalis bullosus dermolysis (DDEB-BDN)  RDEB, súlyos generalizált (RDEB-Sg)<sup>7</sup>  RDEB, generalizált intermed (RDEB-gen intermed)<sup>8</sup>  RDEB, inversa (RDEB-inv, RDEB-I)  RDEB, lokalizált (RDEB-loc)  RDEB, praetibiális (RDEB-Pt)  RDEB, pruriginosa (RDEB-Pr)  RDEB, centripetális (RDEB-Ce)  RDEB, neonatalis bullosus dermolysis (RDEB-BDN)</p>
Kindler szindróma	Kindler szindróma	–

<sup>1</sup> Korábban EBS, Weber-Cockayne, <sup>2</sup> Korábban EBS, Dowling-Meara, <sup>3</sup> Korábban EBS, Kőbner, <sup>4</sup> Korábban JEB, Herlitz, <sup>5</sup> Korábban JEB, nem-Herlitz, <sup>6</sup> Korábban DDEB, Cockayne-Touraine és Pasini, <sup>7</sup> Korábban RDEB, Hallopeau-Siemens, <sup>8</sup> Korábban RDEB, nem-Hallopeau-Siemens

## 2. táblázat

Az EB fenotípus klinikai klasszifikációja („Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification” JAAD 2014 70,1103-26 ajánlása alapján)

gálat nem informatív, ezért elsősorban a minta immunfluoreszcens antigén mapping és ultrastrukturális, elektronmikroszkópos elemzése szükséges. Az immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálat a BMZ proteinek mennyiségének immunhisztokémiai módszerekkel történő meghatározására és a hólyagalaphoz ill. a hólyagfedélhez viszonyított festődésük – ezáltal a hólyagképződés szintjének – meghatározására szolgáló módszer. A bőrbioptizás mintát számos BMZ komponens ellen irányuló antitesttel, kontroll bőrminta jelenlétében festjük. A festődésnek a

hólyagfedélhez vagy a hólyagalaphoz való viszonya, mintázata, intenzitása alapján következtetünk a hólyagképződés szintjére és az adhéziós fehérjék mennyiségére (1. és 2. ábra). Molekuláris genetikai vizsgálat, mutáció analízis a célmolekula azonosítását követően indikálható (10).

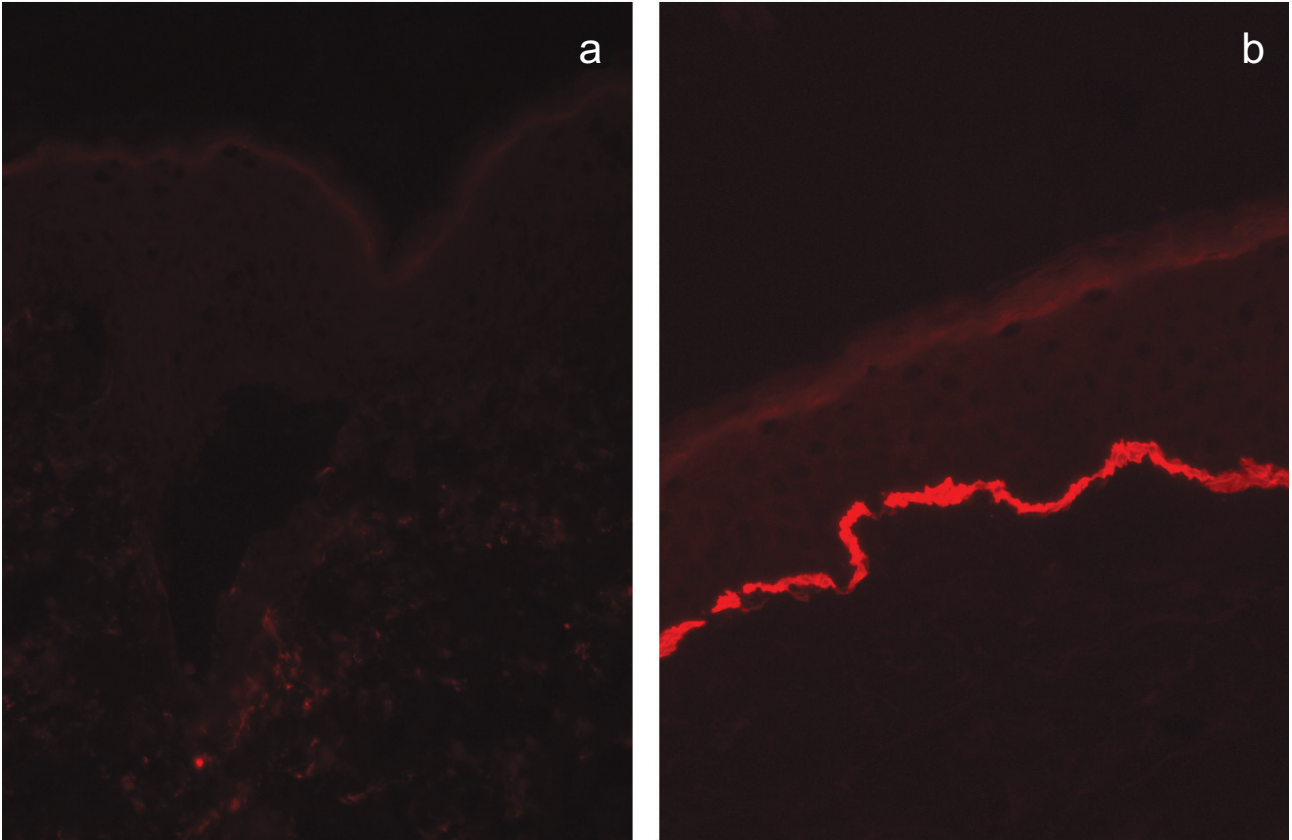
A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Genetikai Laboratóriumában számos genodermatosis háttérben álló gén vizsgálatát végzik. A vizsgált gének egy része a hereditér EB etiológiájában játszik szerepet (11-18), a továbbiak egyéb genodermatosis-

Genodermatosis	OMIM szám	Gén	Fehérje
Epidermolysis bullosa simplex	OMIM 131760 OMIM 131800 OMIM 131900	<i>KRT5, KRT14</i>	Keratin-5, Keratin-14
Dowling-Degos-1 betegség (DDD1) Epidermolyticus palmoplantaris keratoderma (Vörner típus)	OMIM 179850 OMIM 144200	<i>KRT5</i> <i>KRT9</i>	Keratin-5 Keratin-9
Epidermolyticus hyperkeratosis (epidermolyticus ichthyosis, bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma)	OMIM 113800	<i>KRT1, KRT10</i>	Keratin-1, Keratin-10
Monilethrix	OMIM 158000	<i>KRT81 (KRTHB1)</i> <i>KRT83 (KRTHB3)</i> <i>KRT86 (KRTB6)</i>	Haj cortex keratinok (Keratin-81, Keratin-83, Keratin-86)
Epidermolysis bullosa junctionalis	OMIM 226700 OMIM226650	<i>LAMA3, LAMB3,</i> <i>LAMC2</i>	Laminin-332
Epidermolysis bullosa dystrophica	OMIM 131750 OMIM 226600	<i>COL7A1</i>	VII. típusú kollagén
Hailey-Hailey betegség (pemphigus chronicus benignus familiaris)	OMIM 169600	<i>ATP2C1</i>	2C1-típusú ATP-áz, Ca (2+)-transzporter (PMR1/SPCA Ca2+/Mn2+-transzport ATP-áz)
Darier betegség (dyskeratosis follicularis)	OMIM 124200	<i>ATP2A2</i>	Sarco/endoplasmaticus reticulum Ca(2+)-ATP-áz-2 izofорма (SERCA2)
Lamellaris ichthyosis-1 Autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok (Harlequin ichthyosis, lamellaris ichthyosis-2, congenitalis ichthyosiform erythroderma)	OMIM 242300 OMIM 242500 OMIM 601277	<i>TGMI</i> <i>ABCA12</i>	Keratinocita transzglutamináz-1 ATP-kötő/casette-transzporter (A12-típus)
Comel-Netherton szindróma (ichthyosis linearis circumflexa)	OMIM 256500	<i>SPINK5, (LEKTI)</i>	Serin proteáz inhibitor, Kazal-5 típus
Conradi-Hünemann-Happle szindróma (X-hez kötött domináns chondrodysplasia punctata-2: CDPX2)	OMIM 302960	<i>EBP</i>	Delta(8)-delta(7) szterol-izomeráz (emopamil-kötő protein)
Marie-Unna hereditér hypotrichosis-1 (MUHH1)	OMIM 146550	<i>HR</i> („hairless gén) szabályozó régió	„Hairless” protein transzkripció faktor ( <i>U2HR</i> )
Sjögren-Larsson szindróma	OMIM 270200	<i>ALDH3A2</i>	Zsír-aldehid dehidrogenáz enzim (FALDH)
Oculocutan albinizmus (OCA) IA típus	OMIM 203100	<i>TYR</i>	Tirozináz enzim

**OMIM:** (Online Mendelian Inheritance in Man) online adatbázis, a genetikai kötődéssel rendelkező betegségek katalógusa.

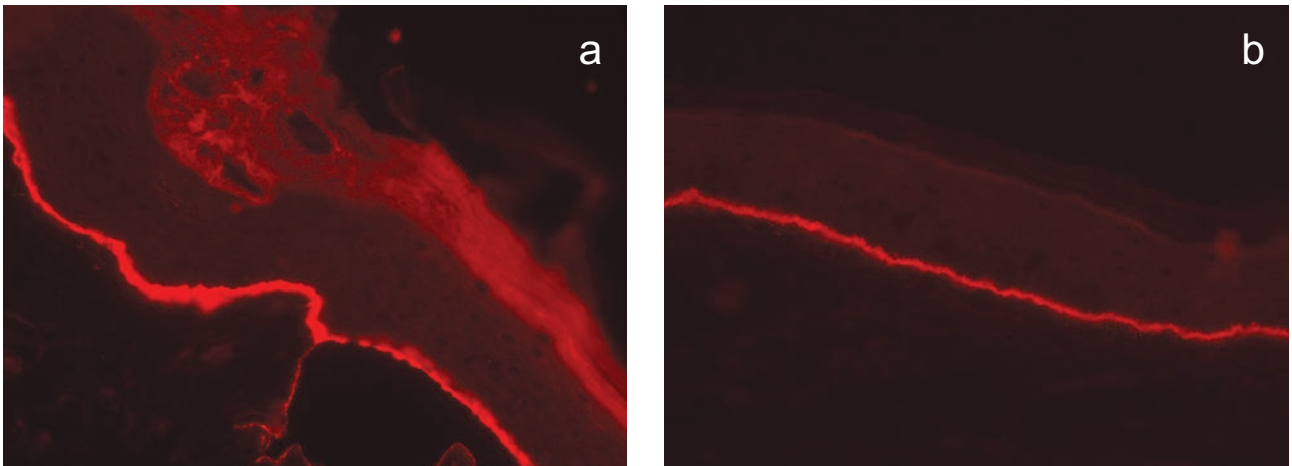
### 3. táblázat

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Genetikai Laboratóriuma által vizsgált genodermatosisok és gének



1. ábra

Junctionalis epidermolysis bullosa (JEB), súlyos generalizált forma (korábbiakban Herlitz variáns) immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálata (Laminin-332 festés) *a*: kiterjedt résképződés a lamina lucidában, a Laminin-332 festődés komplett hiánya, *b*: normál kontroll bőrminta, megtartott Laminin-332 festődés (GB3-Cy3 festés, 100x)



2. ábra

Domináns dystrophias epidermolysis bullosa (DDEB) immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálata (VII. típusú kollagén festés) *a*: dermolyticus, az anchor rostok (VII. típusú kollagén) szintjén történő résképződés, megtartott VII. típusú kollagén festődéssel, *b*: normál kontroll bőrminta, megtartott VII. típusú kollagén festődés (LH7.2-Cy3 festés, 100x)

sok (pl. ichthyosisok, epidermolyticus palmoplantaris keratoderma, Darier betegség, Hailey-Hailey betegség) kóroki tényezői (19-26) (3. táblázat).

Vizsgálataink során számos új, az irodalomban korábbiakban nem publikált gén mutációt azonosítottunk, ami

a genotípus-fenotípus korreláció pontosabb megismeréséhez vezetett. Esetismertetéseink között a recesszív epidermolysis bullosa dystrophica (RDEB) ismert komplikációi között számon tartott carcinoma spinocellulare mellett (11, 15, 18) a secunder reaktív renalis és pulmo-

nalis amyloidosisra hívtuk fel az elsők között a figyelmet (11). Epidermolysis bullosa simplex (EBS) esetében a bazális keratin gének vizsgálatát a pseudogének jelenléte nagyban megnehezíti, ennek kiküszöbölésére új diagnosztikai methodikát dolgoztunk ki (16), valamint az EBS egy ritka, ún. foltos pigmentációval társult formáját is közöltük (17) a gyakori fenotípusú betegek genotípusának feltárása mellett (12). Magyarországon Centrumunk elsőként végezett DNS-alapú prenatális genetikai vizsgálatokat lethalis generalizált, súlyos (korábban ún. Herlitz-típusú) junctionalis epidermolysis bullosa (JEB) esetében kezdetben külföldi együttműködés keretén belül (27), a későbbiekben pedig önálló hazai vizsgálatokra támaszkodva.

### A COL7A1 gén rekurráló c.425A>G rekurráló splice-site mutációja

A VII. típusú kollagént meghatározó COL7A1 gén mutációi halmozottan észlelhetők a gén 73. exonában. E kiemelt fontosságú régiót több rekurráló glicin szubsztitúciós mutáció is érinti, melyek gyakran dominánsan öröklődnek, és a leggyakrabban azonosíthatók a domináns DEB hátterében.

A recesszív DEB betegek genotípusában kisebb számú rekurráló mutáció ismert, melyek jellegzetes geográfiai halmozódást mutatnak, vagy izolált észlelésük miatt tekinthetők jellegzetesnek az adott régióra: Olaszországban (c.497insA, c.8441-14del21, c.4783-1G>A), Nagy-Britanniában (p.R2814X, p.R578X, c.7786delG), Mexikóban (c.2470insG) és Japánban (c.5818delC, p.E2857X, c.6573+1G>C, p.Q2827X) (10, 13). Korábbi tanulmányunkban nagyszámú (n=43) DEB diagnózisú, a DEBRA Hungary és DEBRA Germany által gondozott beteget vizsgáltunk új és rekurráló mutációk azonosítása céljából. A közép-európai régióban az érintett allélon PTC-t generáló c.425A>G, p.K142R splice-site mutáció gyakoriságát kiemelkedően magasnak találtuk, a vizsgált probandok ill. családok ~23%-ában, összességében 11 allélon azonosítottuk (9 recesszív DEB beteg heterozigóta és 1 beteg homozigóta módon hordozta a mutációt). A c.425A>G mutáció allélfrekvenciája 12,8% volt az általunk vizsgált betegcsoportban, ami azt támasztotta alá, hogy a régió domináló gyakoriságú COL7A1 mutációját azonosítottuk a DEB fenotípusú betegek csoportjában (10, 13, 30).

### A hereditár epidermolysis bullosa gondozása

A hereditár EB-ben szenvedők az élethosszig tartó bőrgyógyászati gondozás mellett multidiszciplináris követést is igényelnek. Tüneti kezelésként a feszülő bullák megnyitása, majd lokális antiszeptikus és hámosító kezelés javasolt. Súlyos szuperinfekciókban szisztémás antibiotikum alkalmazása is szükséges lehet. Elsősorban JEB és DEB esetében felmerülő onkodermatológiai komplikációk miatt szoros onkológiai obszerváció javasolt. Fontos a belgyógyászati szövödmények megelőzése és korai kezelése, a vas és fehérjehiányos állapotok korrekciója. A klinikai alcsoportok rendkívül változatos,

egymástól lényegesen eltérő, társuló extracutan tüneteinek megfelelően sebészi, szemészeti, fül-orr-gégészeti, pulmonológiai, fogászati, szájszészeti, gasztroenterológiai, urológiai, orthopédiai, pszichológiai gondozása javasolt.

Letális vagy az életminőséget nagyfokban rontó EB formák esetében a prevenció kap hangsúlyt. A DNS molekuláris genetikai vizsgálatán alapuló, a magzattal genetikailag identikus chorionboholy mintavétel segítségével kivitelezhető vizsgálat hazánkban is elérhető, azonban a preimplantációs diagnosztika rutinszerű alkalmazása még várat magára. A hereditár EB betegek definitív kezelése a későbbiekben várhatóan elérhető közelségbe kerülő és kontrollált körülmények között zajló proteinpótló, gén- ill. őssejt transzplantációs terápiától várható (1, 2, 3, 7).

### Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Horváth Attila professzor úrnak, Dr. Leena Bruckner-Tuderman professzor asszonynak és Dr. Angela Christiano professzor asszonynak a támogatásáért, a Semmelweis Egyetem I. és II. számú Gyermekgyógyászati Klinikájának, a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályának, Dr. Török Éva professzor asszonynak és Dr. Szalai Zsuzsanna főorvos asszonynak a betegek gondozásáért, Dr. Cserhalmi-Friedman Péternek, Dr. Burcsi Natáliának és Dr. Kornse Zoltánnak az orvosi és tudományos munkájáért, Dr. Blazsek Antal Zsoltnak és Sajó Ráchelnek a molekuláris genetikai vizsgálatok során végzett munkájáért, Menyhárt Ferencnének a labor diagnosztikai vizsgálatokban nyújtott segítségért, Czippán Ágnesnek, Búdi Szilviának és Juhász Erikának az Epidermolysis Bullosa Alapítványban végzett munkájáért, Kimpián Enikőnek a betegek klinikai ellátása során végzett munkájáért, Szak Tamásnak a több évtizedes művészi színvonalú klinikai fotodokumentációért, valamint az EB beteget képviselő DEBRA Hungary szervezetnek a támogatásáért.

### IRODALOM

1. Csikós M., Kárpáti S.: Hólyagos bőrbetegségek, struktúrproteinek funkcióvesztése. MOTESZ Magazin (2005) 1, 24-28.
2. Csikós M.: Genodermatosisek. Háziorvos Továbbképző Szemle (2005) 10, 480-86.
3. Csikós M.: Epidermolysis bullosa. Focus Medicinæ (2006) 3, 26-30.
4. Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.: A keratinok szerkezete és funkciói (Structure and function of keratins). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (1999) 75(2), 53-57.
5. Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.: Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. (Keratin mutations associated genodermatoses). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2001) 77(4), 149-55.
6. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. és mtsai.: Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. (2014) 70(6), 1103-26.
7. Bruckner-Tuderman L., McGrath J. A., Robinson E. C. és mtsai.: Progress in Epidermolysis Bullosa Research: Summary of DEBRA International Research Conference 2012. J Invest Dermatol (2013) 133, 2121-26.
8. Medvecz M., Kárpáti S.: Epidermolysis bullosa care in Hungary. Dermatol Clin. (2010) 28(2), 421-23.
9. Kárpáti S., Csikós M., Cserhalmi-Friedman P. és mtsai.: Az Országos Epidermolysis Bullosa Centrum megalakulása és öt éves működése. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2000) 76 (6), 283-85.
10. Csikós M., Becker K., Rác E. és mtsai.: Hereditár epidermolysis bullosa molekuláris genetikai vizsgálata. (Molecular genetic analysis of hereditár epidermolysis bullosa). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2004) 80(4), 195-202.

11. Csikós M., Orosz Zs., Bottlik Gy. és mtsai.: Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. *Clin Exp Dermatol* (2003) 28, 163-66.
12. Csikós M., Szalai Zs., Becker K. és mtsai.: Novel Keratin 14 Gene Mutations in Hungarian Patients with Epidermolysis Bullosa Simplex. *Exp Dermatol* (2004) 13(3), 185-91.
13. Csikós M., Szócs H.I., Lászik A. és mtsai.: High Frequency of the 425A→G Splice Site Mutation and Novel Mutations of COL7A1 Gene in Central-Europe: Significance for Future Mutation-Detection Strategies in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Br J Dermatol* (2005) 152(5), 879-86.
14. Szalai Zs., Csikós M., Kárpáti S.: Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling-Meara típusa – két eset ismertetése és az irodalom áttekintése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2000) 76(6), 247-50.
15. Kivisaari A. K., Kallajoki M., Mirtti T. és mtsai.: Transformation-specific matrix metalloproteinases (MMP)-7 and MMP-13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* (2008) 158(4), 778-85.
16. Glász-Bóna A., Medvecz M., Sajó R. és mtsai.: Easy method for keratin 14 gene amplification to exclude pseudogene sequences: new keratin 5 and 14 mutations in epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* (2009) 129(1), 229-31.
17. Glász-Bóna A., Medvecz M., Virágh Zs. és mtsai.: Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation - mutation analysis proved the diagnosis in a four-generation pedigree. *Eur J Dermatol.* (2010) 20(6), 698-700.
18. Kivisaari A. K., Kallajoki M., Ala-aho R. és mtsai.: Matrix metalloproteinase-7 activates heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* (2010) 163(4), 726-35.
19. Becker K., Csikós M., Horváth A. és mtsai.: Identification of a novel mutation in 3 $\beta$ -hydroxysteroid- $\Delta$ 8- $\Delta$ 7-isomerase in a case of Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Exp Dermatol* (2001) 10(4), 286-89.
20. Csikós M., Holló P., Becker K. és mtsai.: Novel N160I mutation of keratin 9 in a large pedigree from Hungary with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Acta Derm Venereol.* (2003) 83(4), 303-05.
21. Becker K., Csikós M., Sárdy M. és mtsai.: Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp Dermatol* (2003) 12(3), 324-29.
22. Rácz E., Csikós M., Kornsee Z. és mtsai.: Identification of mutations of the ATP2A2 gene in Hungarian patients with Darier's disease. *Exp Dermatol* (2004) 13(6), 396-99.
23. Rácz E., Csikós M., Benkő R. és mtsai.: Three novel mutations in the ATP2A2 gene in Hungarian families with Darier's disease, including a novel splice-site generating intronic nucleotide change. *J Dermatol Sci* (2005) 38(3), 231-34.
24. Rácz E., Csikós M., Kárpáti S.: Novel mutations in the ATP2C1 gene in two patients with Hailey-Hailey disease. *Clin Exp Dermatol* (2005) 30(5), 575-77.
25. Rácz E., Kornsee Z., Csikós M. és mtsai.: Darier's disease associated with cutis verticis gyrata, hyperprolactinaemia and depressive disorder. *Acta Derm Venereol* (2006) 86, 59-60.
26. Benkő R., Csikós M., Sárdy M. és mtsai.: Comèl-Netherton szindróma és molekuláris biológiai háttere (The Comèl-Netherton syndrome and molecular background). *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2005) 81, 254-57
27. Cserhalmi P. B., Horvath A., Boros V. és mtsai.: Identification of the LAMB3 hotspot mutation R635X in a Hungarian case of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* (1997) 6(2), 70-74.
28. <http://www.omim.org>
29. <http://www.debra-hungary.com>
30. Wertheim-Tysarowska K., Sobczyńska-Tomaszewska A., Kowalewski C és mtsai.: The COL7A1 mutation database. *Hum Mutat* (2012) 33(2), 327-31.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.