

Rzadko występująca genodermatoza (*acral peeling skin syndrome*) – opis przypadku. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego odmiany ograniczonej i uogólnionej

Rarely occurring genodermatosis (*acral peeling skin syndrome*) – case report. Literature review of localized and generalized variants

Maria Kowalska¹, Katarzyna Wertheim-Tysarowska², Artur Kowalik³, Stanisław Góźdz⁴, Katarzyna Woźniak⁵, Cezary Kowalewski⁵

¹Praktyka prywatna

²Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

³Zakład Diagnostyki Molekularnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

⁴Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁵Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2015, 102, 508–513
DOI: 10.5114/dr.2015.55697

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

genodermatoza, mutacja genu TGM5, mutacja genu CDSN, koperta keratynowa, pęcherzowe oddzielanie naskórka – odmiana zwykła.

KEY WORDS:

genodermatosis, TGM5 gene mutation, CDSN gene mutation, corneum envelope, epidermolysis bullosa simplex.

Wprowadzenie. *Acral peeling skin syndrome* (APSS) jest rzadką genodermatozą dziedziczną autosomalnie recesywnie. W obrazie klinicznym charakterystyczne są cechy złuszczenia powierzchniowych warstw naskórka z tworzeniem nietrwałych pęcherzy w obrębie dłoni i stóp. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu mutacji genu kodującego transglutaminazę 5 (TGM5). Patogeniczne mutacje tego genu prowadzą do zniesienia aktywności katalitycznej białka. U pacjentów z APSS mutacje występują w postaci homozygot lub złożonych heterozygot. Najczęściej stwierdzana mutacja to *p.Gly113Cys*, która jest zlokalizowana blisko domeny katalitycznej TGM5.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku rzadkiej genodermatozy (APSS) z omówieniem genetycznego podłoża w postaci ograniczonej i uogólnionej tego schorzenia.

Opis przypadku. Przedstawiono przypadek 5-letniej dziewczynki z powierzchniowym złuszczeniem naskórka bez odczynu zapalnego z obecnością krótko trwających pęcherzy w obrębie powierzchni dłoniowej rąk. Zaostrzenia obserwowano w okresie wysokich temperatur.

Wnioski. Ze względu na powtarzające się mylne rozpoznania jako *epidermolysis bullosa simplex* przedstawiono różnicowanie obu jednostek na podstawie odmiennego podłoża genetycznego. W przeglądzie piśmiennictwa uwzględniono postać ograniczoną APSS oraz uogólnioną, zwłaszcza typu zapalnego B (PSS-B). W tej odmianie zasadniczą rolę odgrywa mutacja genu korneodesmozyny (CDSN). Dochodzi do zniszczenia bariery naskórkowej i utraty stabilności koperty keratynocytowej. Badania w tej dziedzinie w przyszłości mogą się stać modelem pozwalającym na zrozumienie patogenyzy takich chorób, jak atopia, rybia łuska, łuszczyca i zespół Nethertona.

ABSTRACT

Introduction. *Acral peeling skin syndrome* (APSS) is a rare autosomal recessive genodermatosis. Superficial exfoliation of the epidermis and

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Maria Kowalska
ul. Zagórska 58 m. 3
25-358 Kielce
tel.: +48 601 588 737
e-mail: slawwit@poczta.onet.pl

unstable blister formation within the hands and feet constitute the typical picture. Confirmation of diagnosis is based on the presence of mutation in the TGM5 gene that encodes transglutaminase 5. Pathogenic mutations in TGM5 eliminate catalytic activity of the enzyme. In APSS patients mutations are homozygous or compound heterozygous. The most frequent mutation is p.Gly113Cys, which lies close to the catalytic domain of TGM5.

Objective. To present a rare case of genodermatosis – acral peeling skin syndrome – and to discuss the genetic background of the localized and generalized form of this disease.

Case report. The case of a five-year-old girl with non-inflammatory shedding and short lasting blisters of the outer epidermis on the palms is presented. Exacerbation occurs during hot seasons.

Conclusions. Due to frequent occurrence of misdiagnosis between APSS and epidermolysis bullosa simplex, clinical and genetic aspects of both diseases are discussed. A review of the literature concerns the localized form (APSS) and generalized inflammatory type B (PSS-B). The mutation of the corneodesmosin (CDSN) plays the main role in PSS-B. Destruction of the epidermal barrier and loss of corneum envelope stability are the main damage. Investigations in this field may provide a model for understanding the pathogenesis of such diseases as atopy, ichthyosis, psoriasis and Netherton syndrome.

WPROWADZENIE

Peeling skin syndrome (PSS) jest rzadką autosomalną recesywną grupą genodermatoz, charakteryzującą się powierzchownym złuszczeniem zewnętrznych warstw naskórka w wyniku rozdzielenia warstwy rogowej i ziarnistej. Opisano dwie formy tego schorzenia: ograniczoną, *acral* PSS (APSS, OMiM 609769) oraz rzadziej występującą uogólnioną (OMiM 270300) [1]. Sugerowano podział formy uogólnionej na typ A – niezapalny (PSS-A) oraz typ B – zapalny (PSS-B), z odmiennymi defektami molekularnymi [2, 3].

Odmiana ograniczona PSS powstaje głównie w wyniku mutacji genu transglutaminazy 5 (*TGM5*). Klinicznie ma obraz powierzchownego złuszczenia naskórka w obrębie dłoni i stóp, bez cech stanu zapalnego, z okresowym powstawaniem nietrwałych pęcherzy [1].

Odmiana uogólniona typu A ma charakter niezapalny, występuje rzadko, brakuje opracowań molekularnych i genetycznych. Postać zapalna – typu B ma cechy erytrodermii ichtiotycznej zbliżonej do zespołu Nethertona. Zasadniczą rolę odgrywają w niej mutacje genu korneodesmozyny (*CDSN*).

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku rzadkiej genodermatozy – *acral peeling skin syndrome* – oraz omówienie podłoża genetycznego w odmianie ograniczonej i uogólnionej tego schorzenia.

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka, lat 5, z rodziców niespokrewnionych. Zmiany chorobowe pojawiły się w szóstym miesiącu życia. Obraz kliniczny charakteryzował się obecnością wiotkich pęcherzy oraz powierzchownego złuszczenia naskórka, bez odczynu zapalnego, zlokalizowanych na dłoniowej powierzchni rąk. Tego rodzaju zmiany występowały corocznie latem, zwłaszcza przy wysokiej temperaturze otoczenia. W okresie niskich temperatur objawy złuszczenia zanikały, odsłaniając ogniskowe rumienie niezapalne, które również ustępowały (ryc. 1, 2). Pacjentka była konsultowana w lipcu ubiegłego roku. Obraz był na tyle charakterystyczny, że skierowano ją na badania genetyczne. Metodą sekwencjonowania wykazano obecność mutacji w wybranych fragmentach (eksony 2, 3 oraz złącza ekson-intron) genu *TGM5*. Zidentyfikowano mutację *p.Gly113Cys* w obu allelach genu *TGM5*. Jednocześnie stwierdzono oburodzicielskie pochodzenie mutacji. Ryzyko posiadania w przyszłości dziecka chorego na APSS przez pacjentów jest wyższe niż populacyjne i wynosi 1/100 przy założeniu populacyjnego ryzyka nosicielstwa mutacji w genie *TGM5* (2%) u partnera pacjentki. U matki (lat 33) zidentyfikowano mutację *p.Gly113Cys* w jednym allelu genu *TGM5*, natomiast u ojca (lat 34) w obu allelach. Prawdopodobieństwo posiadania dziecka chorego na APSS jest wyższe niż populacyjne i wynosi 25% (1/4). Badania zostały wykonane przez Zakład



Rycina 1. *Acral peeling skin syndrome.* Zmiany rumieniowe niezależne z resztkowym złuszczeniem. Zdjęcie wykonane w okresie niskich temperatur

Figure 1. *Acral peeling skin syndrome.* Erythematous noninflammatory lesions with residual exfoliation. The photo was taken during a period of low temperature



Rycina 2. *Acral peeling skin syndrome.* Resztkowe złuszczenie na tle zmian rumieniowych niezależnych. Tworzenie wiotkiego pęcherza w obrębie kłębu palca V (strzałka)

Figure 2. *Acral peeling skin syndrome.* Residual exfoliation on erythematous noninflammatory lesions. Development of a flaccid blister on the thenar (arrow)

Genetyki Medycznej przy Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie.

OMÓWIENIE

Odmiana ograniczona APSS powstaje głównie w wyniku mutacji genu *TGM5*, dotyczy dłoni i stóp [1]. Opisano również przypadek z zajęciem wyłącznie twarzy [4]. Charakterystycznym objawem jest powierzchowne złuszczenie naskórka oraz okresowe tworzenie nietrwałych pęcherzy o wiotkiej pokrywie. Usuwanie powierzchownych, odstających warstw łusek bez odsłaniania podłoża zapalnego jest łatwe i niebolesne. Nasilenie objawów wiąże się z wysoką temperaturą otoczenia, zwiększoną wilgotnością oraz urazem. Dłuższy kontakt z wodą (5–10 min) może powodować powstanie pęcherzy. Charakterystycznym objawem towarzyszącym APSS jest



Rycina 3. *Acral peeling skin syndrome* z wyraźnym złuszczeniem w obrębie stóp (ze zbiorów Kliniki Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawa)

Figure 3. *Acral peeling skin syndrome* with evident exfoliation within feet (collection of Department of Dermatology and Immunodermatology, Warsaw)

zwykle nadmierna potliwość. Obraz kliniczny APSS można znaleźć w każdym opisie kazuistycznym. Jest on tak charakterystyczny, że pozwala ustalić wstępne rozpoznanie na podstawie zdjęcia fotograficznego [5–8] (ryc. 3). Jakość życia w APSS jest znacznie obniżona również z powodu braku skutecznego leczenia. Dodatkową trudność sprawia zła tolerancja kontaktu z wodą.

Warto podkreślić fakt, że w wielu przypadkach APSS jest rozpoznawane jako pęcherzowe oddzielenie naskórka – *epidermolysis bullosa simplex* (EBS). Z danych statystycznych wynika, że odsetek nieprawidłowych diagnoz wynosi 11%, a nawet 35–50% [9, 10]. Pęcherzowe oddzielenie naskórka należy do grupy chorób o podłożu genetycznym i dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Pęcherze pojawiają się zwykle po urodzeniu, ze szczególną predylekcją do dłoni i stóp. Podobnie jak w APSS pęcherze powstają w miejscach urazu i pogarszają się pod wpływem wysokich temperatur, jednak w EBS pokrywa pęcherzy jest napięta, a zmiany, ustępując, mogą powodować powstanie blizn i prosiaków. W obrazie histopatologicznym oddzielenie pokrywy występuje ponad warstwą podstawną lub w obrębie keratynocytów warstwy podstawnej naskórka. Cechą rozpoznawczą odróżniającą EBS od APSS są mutacje genów kodujących keratynę 5 i 14 (*KRT5* i *KRT14*), desmoplakiny, plakofiliny, plektyny lub α B4 integryny [11].

Najczęstszą przyczyną APSS są mutacje genu *TGM5*, które znoszą aktywność tego enzymu [1]. *TGM5* odpowiada za krzyżowe wiązanie białek (np. inwolukryny, SPR i innych) tworzących skeratynizowaną otoczkę (ang. *cornified envelope*) keratynocytów, katalizując utworzenie wiązania γ -glutamilo- ϵ -lizynowego. *TGM5* składa się z 720 aminokwasów, w których można wyróżnić cztery

domeny: β -kanapkę, katalityczny rdzeń, β -beczkę 1 i 2. Opisano również izoformy tego enzymu: TGM5 z delecją eksonu 3, eksonu 11 oraz z jednoczesną delecją eksonu 3 i 11. TGM5 z delecją eksonu 3 zachowuje swoją pełną aktywność [12]. Mutacje zamiany aminokwasu powodują zniszczenie miejsca aktywnego enzymu TGM5. Mutacje mogą również powodować zmianę ramki odczytu, czego wynikiem jest powstanie kodonu stop, który powoduje przedwczesną terminację translacji białka TGM5. Mutacje u chorych występują zwykle w postaci homozygotycznej (*p.[Gly113Cys];[Gly113Cys]*) lub np. jako złożone heterozygoty (*p.[L214CfsX15];[S604IfuX9]*) [13]. Badania statystyczne wykazują, że *Gly113Cys* jest najczęstszą mutacją w populacji europejskiej [10]. Gen *TGM5* ulega powszechnie ekspresji w naskórku. Zdumiewający jest fakt występowania choroby tylko na rękach i stopach. Spekuluje się, że w miejscach tych może ulegać ekspresji ważny substrat dla enzymu TGM5 [6]. W naskórku osób z APSS spowodowaną mutacją genu *TGM5* można zaobserwować zmiany kompensacyjne w postaci zwiększonej ekspresji keratyn 1 i 10, inwolukryny, lorykryny czy CDSN [13].

Za zróżnicowanym tłem genetycznym APSS przemawia fakt występowania mutacji genu *CSTA*, kodującego cystatinę A, opisanej u rodzeństwa z rozpoznaniem APSS. Mutacja *p.Lys22X* powoduje wczesną terminację translacji, co uniemożliwia powstanie funkcjonalnego białka *CSTA* [14]. *CSTA* ulega ekspresji w naskórku i reguluje aktywność proteaz poprzez ich inhibicję, co umożliwia powstanie prawidłowej bariery naskórkowej. Zmutowane białko nie blokuje proteaz, powodując nadmierne złuszczenie naskórka [15, 16]. Opisano przypadek licznej rodziny z APSS, w której u chorych nie wykryto mutacji w następujących genach: *TGM5*, *KRT14*, *KRT5* i *CDSN*. Podejrzewając bliskie pokrewieństwo tych osób, przeprowadzono u chorych mapowanie homozygotyczności przy wykorzystaniu wielkoskalowej analizy jednonukleotydowych polimorfizmów (SNP) za pomocą mikromacierzy. U chorych wykryto pięć bloków homozygotycznych zlokalizowanych na chromosomach 1, 6, 10, 13 i 16, jednak w zidentyfikowanych regionach nie było *loci* odpowiedzialnych za autosomalne recesywne formy *congenital ichthyosis* lub genów kodujących białka funkcjonalnie związane z fizjologicznym złuszczeniem naskórka [17].

Cechą wspólną odmian APSS - PSS-A i PSS-B - w obrazie histopatologicznym jest charakterystyczne oddzielenie naskórka pomiędzy warstwą rogową a ziarnistą przy braku akantolizy i spongiozy. Nie obserwuje się również zmian w warstwie kolczystej i podstawnej [6, 7].

Uogólniona niezapalna postać PSS-A jest rzadką, mało znaną genodermatozą. Skóra nie ma cech

zapalnych, występuje tendencja do hiperpigmentacji. Schorzenie to pojawia się zwykle między 3. a 6. rokiem życia. Dotychczas nie wykryto zmian molekularnych i genetycznych charakterystycznych dla PSS-A [3, 18].

Uogólniona postać zapalna typu B jest rzadkim schorzeniem, występującym od urodzenia. Zmiany mają charakter erytrodermii ichtiotycznej z powierzchownym złuszczeniem naskórka, utrzymującym się przez całe życie. Opiswane są przypadki z towarzyszącym silnym świądem, eozynofilią, z wysokim poziomem IgE. Schorzenie ma pewne cechy zbliżone do zespołu Nethertona z częstymi objawami skazy atopowej. Cechą różnicującą PSS-B od zespołu Nethertona jest brak mutacji w genie *SPINK5* (ang. *serine protease inhibitor Kazal-5*) oraz brak zmian we włosach typu *trichorrexes invaginata* (ang. *bamboo hairs*) [19]. Zasadniczą rolę w PSS-B odgrywa mutacja w genie *CDSN* dla korneodesmosomy, która może prowadzić do kompletnej utraty korneodesmosomów. Opisane mutacje, tj. delecje lub insercje, powodują zmianę ramki odczytu i wprowadzenie kodonu stop, co prowadzi do przedwczesnej terminacji translacji *CDSN*. *CDSN* wchodzi w skład korneodesmosomów odpowiedzialnych za utrzymanie integralności warstwy rogowej naskórka [3]. *CDSN* jest zlokalizowany w rdzeniu korneodesmosomów i jest kowalencyjnie związany ze skeratynizowaną otoczką korneocytów. Brak *CDSN* powoduje ciężkie uszkodzenie bariery naskórkowej, co objawia się odklejeniem warstwy rogowej od warstwy ziarnistej oraz brakiem integralności górnych partii warstwy ziarnistej [20]. Podobieństwo zespołu Nethertona do APSS wynika z bliskiej zależności funkcjonalnej *SPINK5* i *CDSN*. *SPINK5* jest inhibitorem proteaz (np. kallikrein) degradujących *CDSN*. Brak aktywności *SPINK5* powoduje przedwczesną degradację *CDSN* w górnych warstwach warstwy rogowej naskórka [21], natomiast brak *CDSN* osłabia adhezję komórek w górnych warstwach naskórka, co prowokuje nadmierną reakcję układu immunologicznego w postaci niekontrolowanego stanu zapalnego [2, 22]. Dodatkowo u pacjentów z PSS-B wykryto zwiększoną zawartość różnego typu kallikrein degradujących m.in. *CDSN* przy normalnej aktywności *SPINK5*, co prowadzi do nadmiernego złuszczenia korneocytów. Nie jest znany mechanizm powodujący nadekspresję kallikrein w warstwie rogowej [23]. Przypuszcza się, że proces zniszczenia bariery naskórkowej może być modelem do badań w schorzeniach atopowych, rybiej łusce, zespole Nethertona oraz łuszczycy [3, 19, 20].

Większość autorów nie przywiązuje wagi do trzeciej, rzadko opisywanej postaci uogólnionej PSS-C. Charakteryzuje się ona obecnością ognisk rumieniowo-zapalnych otoczonych złuszcującym się naskór-

kiem. Występują objawy zapalenia spojówek, warg i głębokie pęknięcia typu *perlèche* oraz świąd. W tej odmianie brakuje badań molekularno-genetycznych [24–26].

Przyszłość badań genetycznych w APSS i PSS zależy od postępu technologii masowego równoległego sekwencjonowania [27].

WNIOSKI

Opis przypadku APSS ma na celu zwrócenie uwagi na rzadko występującą genodermatozę. Przedstawiony przypadek jest siedemnastym rozpoznany w Polsce. Znaczenie praktyczne i diagnostyczne w postaci ograniczonej APSS mają badania mutacji genu *TGM5*. W celu ustalenia prawidłowego rozpoznania pacjenci powinni być konsultowani w wyspecjalizowanym ośrodku, mającym doświadczenie w diagnostyce laboratoryjnej i molekularnej genodermatoz. Jednostka ta jest często mylnie rozpoznawana jako *epidermolysis bullosa simplex*, której cechą różniącą z APSS stanowi obecność mutacji genu *KRT5* i *KRT14*. Duże zainteresowanie wzbudza uogólniona postać PSS typu zapalnego B, w której zasadniczą rolę odgrywa mutacja genu *corneodesmosyny CDSN* prowadząca do zaburzenia stabilności koperty keratynowej. Poznanie procesu zniszczenia bariery naskórkowej może być w przyszłości modelem badań w takich schorzeniach, jak atopia, rybia łuska, łuszczyca i zespół Nethertona.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Cassidy A.J., van Steensel M.A.M., Stejlen P.M., van Geel M., Candi E., McLean W.H.: A homozygous missense mutation in *TGM5* abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome. *Am Hum Genet* 2005, 77, 909-917.
- Israeli S., Zamir H., Sarig O., Bergman R., Sprecher E.: Inflammatory peeling skin syndrome caused by a mutation in *CDSN* encoding corneodesmosin. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 779-781.
- Bowden P.E.: Peeling skin syndrome: genetic defects in late terminal differentiation of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 561-564.
- Janjua S.A., Hussain J., Khachemoune A.: Facial peeling skin syndrome: a case report and a brief review. *Int J Dermatol* 2007, 46, 287-289.
- Hashimoto K., Hamzavi I., Tanaka K., Shawayder T.: Acral peeling skin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43, 1112-1119.
- Kharfi M., Fekih N.E., Ammar D., Jaafoura H., Schwonbeck S., Stansel M.A.M. i inni: A missense mutation in *TGM5* causes acral peeling skin syndrome in a Tunisian family. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 2512-2515.
- Wakade O., Adams B., Schwayde T.: Acral peeling skin syndrome: a case of two brothers. *Pediatr Dermatol* 2009, 26, 328-330.
- Kiprono S.K., Chaula M.C., Naafs B., Masenga I.: Acral peeling skin syndrome in two East-African siblings: case report. *Dermatology* 2012, 12, 2.
- Kiritsi D., Cosgarea I., Claus-Werner F., Schumann H., Oji V., Kohlhasse J. i inni: Acral peeling skin syndrome with *TGM5* gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 1741-1746.
- Szczecinska W., Nesteruk D., Wertheim-Tysarowska K., Greenblatt D.T., Baty D., Browne F. i inni: Under-recognition of acral peeling skin syndrome: 59 new cases with 15 novel mutations. *Br J Dermatol* 2014, 171, 1206-1210.
- Bruckner-Tuderman L.J.: Pęcherzowe oddzielanie naskórka. [w:] Braun-Falco Dermatologia. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolf, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, 650-662.
- Candi E., Oddi S., Terrinoni A., Paradisi A., Ranalli A., Finazzi-Agro A. i inni: Transglutaminase S cross-links lorricrin, involucrin and small proline-rich proteins in vitro. *J Biol Chem* 2001, 276, 35014-35023.
- Pigors M., Kiritsi D., Cobzaru C., Schwieger-Briel A., Suárez J., Faletra F. i inni: *TGM5* mutations impact epidermal differentiation in acral peeling skin syndrome. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 2422-2429.
- Krunic A.L., Stone K.L., Simpson M.A., McGrath J.A.: Acral peeling skin syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in the *CSTA* gene encoding cystatin A. *Pediatr Dermatol* 2013, 30, e87-e88.
- Eckert R.L., Sturniolo M.T., Broome A.M., Pluse M., Rorke E.A.: Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol* 2005, 124, 481-492.
- Blaydon D.C., Nitoin D., Eckl K.M., Cabral R.M., Bland P., Hausser J. i inni: Mutations in *CSTA* encoding cystatin A, underlie exfoliative ichthyosis and reveal a role for this protease inhibitor in cell-cell adhesions. *Am J Hum Genet* 2011, 89, 564-571.
- Pavlovic S., Krunic A.L., Bulj T.K., Medenica M.M., Fong K., Arita K. i inni: Acral peeling skin syndrome: a clinically and genetically heterogeneous disorder. *Pediatr Dermatol* 2012, 29, 258-263.
- Ilknur T., Demirtaşoğlu M., Akarsu S., Lebe B., Güneş A.T., Ozkan S.: Peeling skin syndrome. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 287-289.
- Błażewicz I., Rustowska A., Wilkowska A., Nowicki R.J.: Zespół Comèla-Nethertona – opis przypadku. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 481-486.
- Matsumoto M., Zhou Y., Matsuo S., Nakanishi H., Hirose K., Oura H. i inni: Targeted deletion of the murine corneodesmosin gene delineates its essential role in skin and hair physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105, 6720-6724.
- Oji V., Eckl K.M., Aufvenne K., Nätebus M., Tarinski T., Ackermann K. i inni: Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet* 2010, 87, 274-281.
- Telem D.F., Israeli S., Sarig O., Sprecher E.: Inflammatory peeling skin syndrome caused a novel mutation in *CDSN*. *Arch Dermatol Res* 2012, 304, 251-255.
- Komatsu N., Suga Y., Saijoh K., Liu A.C., Khan S., Mizuno Y. i inni: Elevated human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of peeling skin syndrome-type B patients suggests an over-desquamation of corneocytes. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 2338-2342.
- Mevorah B., Frenk E., Saurat J.H., Siegenthaler G.: Peeling skin syndrome: a clinical, ultrastructural and biochemical study. *Br J Dermatol* 1987, 116, 117-125.

25. **Kharfi M., Khaled A., Ammar D., Ezzine N., Fekih N., Faza'a B. i inni:** Generalized peeling skin syndrome: case report and review at the literature. *Dermatol Online J* 2010, 16, 1.
26. **Sarma N., Boler A.K., Bhanja D.C.:** Peeling skin syndrome in eight cases of four different families from India and Bangladesh. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012, 78, 625-631.
27. **Dahl A., Mertes F., Timmermann B., Lehrach H.:** The application of massively parallel sequencing technologies in diagnostics. *F1000 Biol Rep* 2010, 2, 59.

Otrzymano: 18 VI 2015 r.

Zaakceptowano: 1 IX 2015 r.