

Von Hippel-Lindau-szindróma, amit gyakran félreismernek és gyakoriságát alábecsülik

Hartmut P. H. Neumann dr.

Medizinische Universitätsklinik, Abteilung IV, Freiburg im Breisgau (osztályvezető főorvos: Hartmut P. H. Neumann dr.)

A von Hippel-Lindau-szindróma egy kevésbé ismert tünetegyüttes, amelynek gyakoriságát alábecsülik. Ezt támasztják alá a közelmúltban végzett epidemiológiai vizsgálatok. Különösen ritkán ismerik fel, ha a különböző elváltozások alapján számba vehető betegek esetében nem végzik el gondosan a teljes vizsgálati programot. A szindróma abban különbözik az örökletes megbetegedések többségétől, hogy hatékony terápia lehetséges, így a prognózis jelentősen javítható.

Kulcsszavak: von Hippel-Lindau-szindróma

The von Hippel-Lindau syndrome is less known and its frequency often underestimated. Results of epidemiological investigations were published only recently. The syndrome is particularly seldom diagnosed if the examination program is carried out not carefully enough in the case of patients, who have to be taken into consideration on the basis of different lesions. The syndrome differs from the majority of the hereditary diseases in the possibility of an efficient therapy improving the prognosis decisively.

Key words: von Hippel Lindau syndrome

Meghatározás és gyakoriság

A von Hippel-Lindau-szindróma egy örökletes daganatos megbetegedés. A névadó sérülések az angiomas retinæ (von Hippel) és a központi idegrendszerben előforduló hemangioblastoma (a kisagyban legtöbbször ciszta formájában jelentkező Lindau-daganat). További jellegzetes elváltozások a veseciszták és vesekarcinómák, a hasnyálmirigy ciszták, a pheochromocytomák és a mellékhere cisztadenomái (13, 15). A diagnózis alapjául mind a mai napig a léziók klinikai kimutatása és a családi kórelőzmény szolgál. Azokban a családokban, ahol több az érintett, a diagnózis viszonylag egyszerű, míg kis családokban, kevés érintett esetében nehezebb és itt nagyon lényegesek az ún. minimálkritériumok, amelyek akkor teljesülnek, ha egy személynél az angiomas retinæ vagy a központi idegrendszeri hemangioblastoma és egy elsőfokú rokonnál a hat fő elváltozás (1. táblázat) egyike lép fel (13, 15). Ritka az az eset, amikor

ezek a minimális feltételek egyetlen személynél adódnak anélkül, hogy a család más tagjában nem lehet valamilyen károsodást kimutatni. A szerző (18) és angol kutatók (12) 1991-ben végzett vizsgálatai szerint a szindróma gyakorisága 1 : 39 000, ill. 1 : 53 000. Így Németországban mintegy 2000 beteggel lehet számolni.

Nem és életkor szerinti megoszlás

A szindróma mindkét nemet egyforma gyakorisággal érinti. Nincsenek olyan bizonyítékok, hogy akár a tünetek szerint, akár az esetek súlyosságában vagy a betegek életkorában a nemek szerint különbségek lennének. A tünetek először általában 30-35 éves kor között jelentkeznek, ami azt jelenti, hogy a szindróma egy későn manifesztálódó örökletes kór. Az első manifesztáció ideje egyénenként nagyon változó, az általunk vizsgált 92 érintett esetében ez a 4. és a 61. életév közé esett.

A diagnózis gyakori elmulasztásának okai

A von Hippel-Lindau-szindróma tünetei szokatlanul nagy változatosságot mutatnak, ezért nagyon ritkán ismerik fel. Az elváltozások széles spektruma négy jelenséggel jellemezhető:

1. Az elváltozások súlyossága rendkívül változó, mégpedig a tünetmentestől, illetve a hosszú ideig változatlan tüneteken át az előrehaladó halálos megbetegedésig.

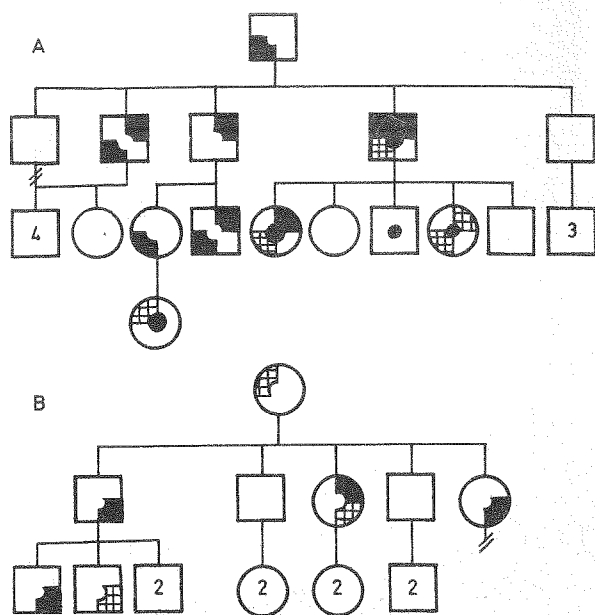
2. A léziók száma különböző; több helyen történő megjelenés, gyakran egy szervben (szervrendszerben) való többszöri előfordulás a jellemző; így találtunk egy szem retináján 20 angiomát és a központi idegrendszerben 8 hemangioblastomát.

3. Az érintett szervek száma változó (1. ábra). A betegeink 50%-ában (18) csak egy érintett szerv volt, a többiek esetében 2, 3, 4 vagy 5 szervben (szervrendszerben)

1. táblázat: A von Hippel-Lindau-szindróma legfontosabb tünetei

	Gyakoriság a génhordozóknál	A génhordozás rizikója
1. Angiomas retinæ	47%	86%
2. Központi idegrendszeri hemangioblastoma	42%	19%
3. Veseciszták és vesesejt-karcinóma	30%	ismeretlen
4. Pheochromocytoma	23%	19%
5. Pankréaszciszták/-cisztadenómák	17%	ismeretlen
6. Mellékhere cisztadenómák	3%	ismeretlen

*% a freiburgi beteganyagban: 29 család, 92 génhordozó



1. ábra: Két von Hippel-Lindau-szindrómás család: „A” családban nincs pheochromocytoma, „B” családban nincs vese- és hasnyálmirigy érintettség. Négyzetek = férfiak, körök = nők; a jelek: fent bal oldalt = angiomatosis retinae, fent jobb oldalt = hemangioblastoma a központi idegrendszerben; középen = hasnyálmirigy lézió; lent bal oldalt = veseérintettség, lent jobb oldalt = pheochromocytoma. Tele jelek = tünettel járó, rácsosak = a vizsgálatok során felfedezett tünetmentes esetek

keletkeztek tumorok. A többszöri előfordulás esetében is rendszerint csak az egyik okoz tünetet.

4. Egy családon belül az egyes érintettek között is találhatóak különbségek; szabályként csak az érvényesül, hogy pheochromocytomával együtt csak nagyon ritkán fordulnak elő vese, hasnyálmirigy és mellékvese-elváltozások, és ez fordítva is igaz (1.a. és 1.b. ábrák).

Így könnyen megmagyarázható és a tapasztalatainknak is megfelel, hogy mélyreható családi anamnézis hiányában nem diagnosztizálják a von Hippel-Lindau-szindrómát egy olyan családban, amelyben az egyik beteget Lindau-tumorról, a másikat pedig esetleg évekkal később pheochromocytomával operálják, vagy aki az egyik szemére megvakul. A szindróma hiányos ismerete különös tekintettel a hozzá tartozó „nem névadó” elváltozásokra – még abban az esetben is okozhatja a diagnózis elmulasztását, amikor egy betegnél két fő sérülés (pl. tünetes pheochromocytoma és tünetmentes, véletlenül felfedezett retinális angioma) fordul elő (21). Ezért lényeges, hogy az egyik fő tünet megállapításakor a von Hippel-Lindau-szindróma teljes körű vizsgálati programját elvégezzék (2. táblázat).

Tünetrendszer, diagnózis, terápia, prognózis

A von Hippel-Lindau-szindróma csak nagyon ritkán jelentkezik komplex problémaként, klinikailag rendszerint csak az egyik lézió dominál.

Angiomatosis retinae

Az angiomatosis retinae (2.a. ábra) a látást a retina leválása révén fenyegeti. Ez figyelmeztető tünet nélkül és fáj-

2. táblázat: Vizsgálati program a feltételezett von Hippel-Lindau-szindrómás betegek és a diagnosztizált betegek elsőfokú rokonai számára

- Részletes családi kórtörténet és családfa analízis
- Ophthalmoscopya mydriasisban hármas tükörrel
- Koponya MR vizsgálat gadoliniummal
- Hasi CT-vizsgálat (Ultrahang*)
- Vérnyomásmérés, catecholaminok meghatározása a 24 órás vizeletben*
- A herék ultrahangos vizsgálata

A* -gal jelzett vizsgálati programok elegendőek a 6–10 éves gyermekek számára.

dalommentesen lép föl. Szenttükörözéskor a tumor arról ismerhető fel, hogy egy megnövekedett átmérőjű, kanyargós érpár látja el (23). Kezdeti állapotban az elváltozások kevésbé jellegzetesek, azonkívül gyakran a széleken helyezkednek el, ezért a vizsgálatot ajánlatos hármas tükörrel végezni (24). A lézerterápia hatékony és veszélytelen beavatkozás (30).

Hemangioblastoma a központi idegrendszerben

A központi idegrendszerben előforduló hemangioblastoma (2.b. ábra) több mint 80%-ban a hátsó koponyaüregben és mintegy 15%-ban spinálisan helyezkedik el. A kisagyi daganatok legtöbbször ciszta formájában jelentkeznek, amelyek helyi tüneteket (járászavarok, ataxia), vagy az agyra gyakorolt nyomás jeleit (fejfájás, rosszul-lét, hányás) okoznak és ezáltal életveszélyesek (17). Retrospektív analízisek szerint ez a vezető halálok (10, 16). A komputer tomográfia (CT) segítségével a ciszták és a daganatok legtöbbször kimutathatók, mégis manapság a kontrasztanyaggal végzett mágneses rezonancia (MR) vizsgálat az ajánlott módszer, amely mind a cisztákat, mind a nagyon kicsi szolid tumorokat is kimutatja (4). A diagnosztikai lehetőségek javulásával és a mikrosebészeti eljárásoknak az idegsebészetben történő bevezetésével a hemangioblastoma operálhatósága és prognózisa jelentősen javult (14, 20).

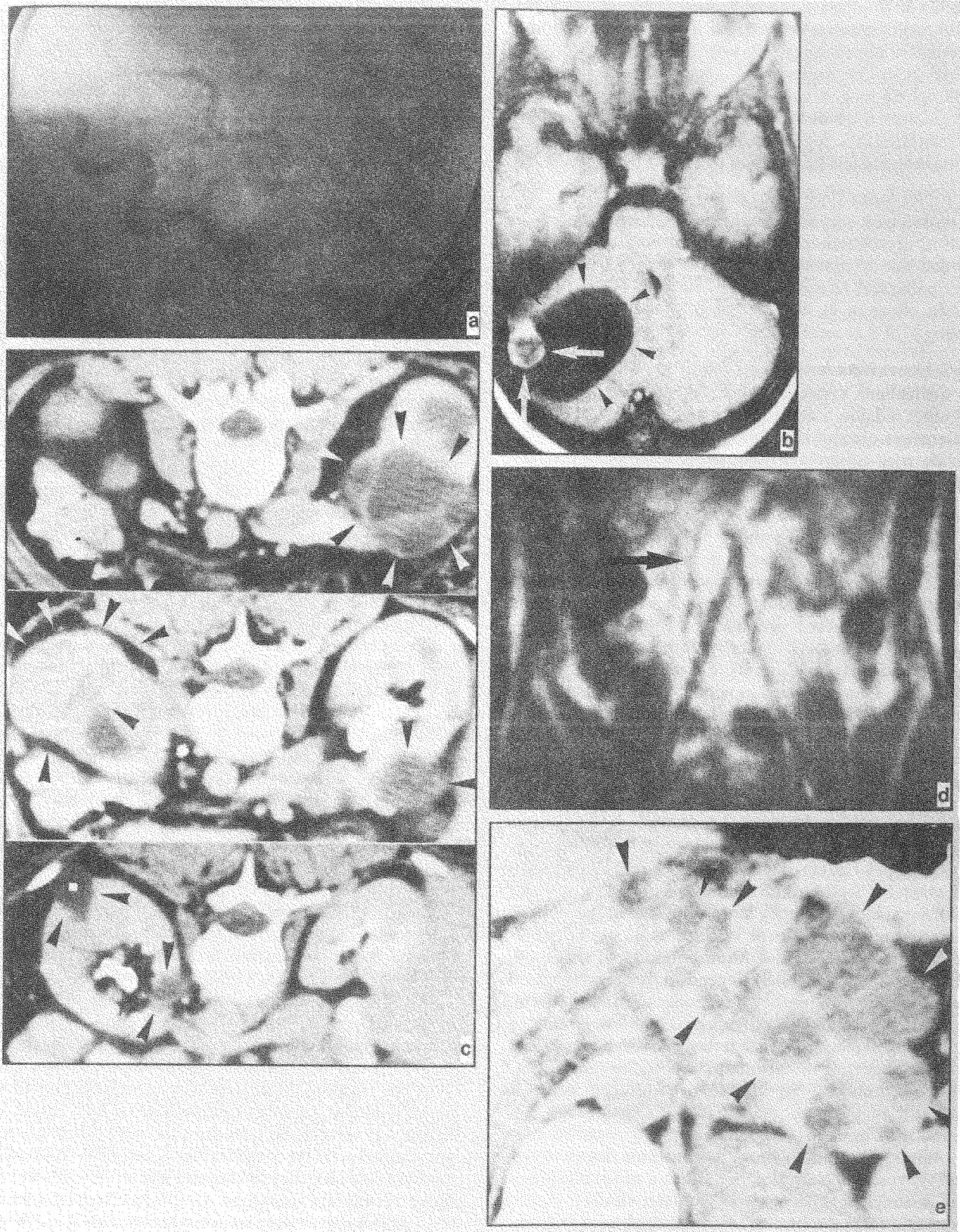
Veseciszták és vesesejt karcinómák

A veseciszták és a vesekarcinómák a von Hippel-Lindau-szindróma renális manifesztációi és a betegséget hordozóknak mintegy 15–30%-ában fordulnak elő (10, 15, 18). Jellegzetes, de nem törvényszerű jelenség, hogy mindkét vesében multiplex elváltozás alakul ki. Legtöbbször a kiterjedt sérülések sem okoznak tüneteket, nagyon ritka a véres vizelet. Az elváltozások ultrahangos vizsgálattal is jól felismerhetők, bár a legmegbízhatóbb a komputer tomográfia (1).

Terápiásan a daganat kihámazása javasolt, lehetőség szerint hosszú működőképes parenchyma meghagyásával. Ezen beavatkozások mértékének és időpontjának az eldöntése központi és jelenleg megoldatlan probléma. Retrospektíve a vesekarcinóma a második leggyakoribb halálok (10, 16).

Pheochromocytoma

A pheochromocytoma (2.c. ábra) a von Hippel-Lindau-szindrómában adrenálisan, extraadrenálisan, egyedi vagy multiplex formában fordulhat elő. Klinikailag tachycardia, izzadás, fejfájás és magas vérnyomás jelentkezik. A 24 órás vizeletben noradrenalin, adrenalin és



2. ábra: A von Hippel-Lindau-szindróma tipikus léziói: a) Angiomatosis retinae: ophtalmoscopiás lelet, egy kerek tumor, amelyet egy megvastagodott és kanyargós érpár lát el. b) Központi idegrendszeri hemangioblastoma: kisagyi daganat nagy cisztával (kis nyilak) és kontrasztanyaggal kimutatott kis szolid tumoros képlet (nagy nyilak). Transzverzális MR gadoliniummal. c) Vese érintettség: bilaterális elváltozások cisztákkal (felső rész, jobb oldalt; középső rész, bal oldalt), vesekarcinóma (középső rész, jobb oldalt) és szep-tált térfoglaló folyamat (alsó rész); CT. d) Jobboldalt középen: extraadrenális pheochromocytoma (nyíllal jelölve) az aorta bifurkáció mellett; MR. e) Jobboldalt lent: multiplex hasnyálmirigy ciszták, CT

vanillin-mandulasav, a plazmában noradrenalin és adrenalin meghatározást kell végezni. A pheochromocytoma kiterjedése ultrahanggal, CT-vel, MR-rel, vagy meta-jód-benzil-guanidin segítségével végzett scintigraphiával határozható meg. A nagyfokú érzékenység miatt az MR-vizsgálat és a 24 órás vizeletben levő catecholaminok meghatározása a legfontosabb (22, 27). A tumor eltávolítása legalábbis középtávon teljes gyógyuláshoz vezet.

Multiplex hasnyálmirigy ciszták

A szórványos cisztadenomák mellett a multiplex hasnyálmirigy ciszták (2. d. ábra) típusosak von Hippel-Lindau-szindrómában, és gyakran csak diszkrét felső hasi panasszal járnak. Endo- és exokrinológiai tünetet ritkán okoznak és általában nem szorulnak kezelésre (19).

Mellékhere cisztadenomák

A mellékhere cisztadenomák felléphetnek egy vagy mindkét oldalon s az ondóvezetékek elzárásával terméketlenséget okozhatnak (29). Mivel biológiailag jóindulatúak, nem igényelnek terápiát. A kimutatásuk ultrahanggal történik (1, 10).

Genetika

A von Hippel-Lindau-szindróma autoszomális domináns öröklődési utat követ (1. ábra), amelynek a penetranciája magas; a génhordozók több mint 90%-ában manifesztálódik a betegség. 1987-ben Seizinger és munkatársai (25) kapcsolt gén analízis segítségével a szindrómát a 3 (3p) kromoszóma rövid karján lokalizálták. A vese karcinómás, a központi idegrendszeri hemangioblastomás és a pheochromocytomás betegeknek citogenetikailag (2, 6, 7, 9) és molekulárbiológiailag (3, 28) a 3p kromoszóma szerkezeti elváltozását mutatták ki. Új kromoszómamarkerekkel (ún. RFLP-k) az elváltozást a telomerközeli 3p25–26 régióban lokalizálták (5, 11, 26).

Nagyszámú génhordozó tüneteinek analízisekor feltűnt nekünk, hogy bizonyos manifesztációk átlagon felüli gyakorisággal kombinálódnak. Ez azt jelentheti, hogy a von Hippel-Lindau-szindrómát egy komplex genetikai lokuszon belül előforduló különböző mutációk okozzák (18). A gén klónozása még hátra van: feltehetőleg egy ún. tumor szuppresszorgénről van szó. A tumor megjelenésének magyarázatául a Knudson-elmélet (8) szolgál. Mivel egy intakt gén (allél) elegendő a fiziológiai funkció fenntartásához, ahhoz, hogy a manifesztáció kialakuljon az adott gén mindkét alléljének hibásnak kell lennie. Az egyik allél defektje veleszületett, a másikat pedig az élet folyamán szerzett mutáció kapcsolja ki. Maga a tumorképződés mindkét homológ allél elvesztését tételezi fel. A második allél károsodásának nagy valószínűsége magyarázza a domináns öröklődési mintát a családokban.

Abból kell kiindulni, hogy a szindróma összes tünete szórványosan is előfordul, bár ehhez a molekulárbiológiai bizonyíték hiányzik. A Knudson-elmélet szerint ilyen szórványos tumorok keletkezésének az a feltétele, hogy mind a két homológ tumor szuppresszora elveszzen; ez az élet során lejátszódó folyamat, ami valószínűleg ritkábban és később következik be mint a szindróma esetében. Egyes esetekben a multifokális tumornövekedés és a fiatal életkor utal az örökletességre, vagyis a von Hippel-Lindau-szindrómára. Ez a központi idegrend-

szerben előforduló hemangioblasztóma esetében bizonyított (17, 20), a retinális angióma, a vese karcinóma és a pheochromocytoma esetében okkal feltételezhető (10, 17, 20, 21, 30).

Hangsúlyozni kell, hogy nincs egy olyan életkor határ, aminek az átlépése után valószínűtlenné válik a von Hippel-Lindau-szindróma, továbbá, hogy a tumorok egyedi megjelenése semmiképpen sem zárja ki a szindróma lehetőségét. Ezért minden betegnél, akinél a fő tünetek egyike beigazolódott, javasolt a vizsgálati protokoll elvégzése; ez érvényes a vizsцерális léziókra is, kivéve a vese karcinómát, mert ez utóbbi olyan gyakori, hogy ha nem multiplex formában lép föl, akkor nem indokolt a költségráfordítás. A tanácsadós fontos olyan betegek számára, akiknek egy fő elváltozásuk (1. táblázat) van anélkül, hogy a von Hippel-Lindau-szindrómának felismerhető jelei lennének, mivel mi egy véletlenszerűen kiválasztott nagyobb minta esetében a 2. táblázatban feltüntetett program segítségével az angiomatosis retinaeiben szenvedők 86%-ánál, a központi idegrendszeri hemangioblasztómás betegek 19%-ánál és a pheochromocytomás betegek 19%-ánál tudtuk a von Hippel-Lindau-szindrómát diagnosztizálni (18). A többi beteg esetében indokolt azt feltételezni, hogy szórványos és nem familiárisan fellépő tumorokról van szó. Ahhoz, hogy egy ilyen feltételezést molekulárgenetikailag igazolni lehessen, vérmintákra lenne szükség, hogy klónozás után a von Hippel-Lindau-szindrómáért felelős genetikai zavarokat ki lehessen mutatni.

Elvileg friss mutációk is okozhatják a von Hippel-Lindau-szindrómát. Egy ilyen elképzelés feltétele az apasági vizsgálaton kívül mindkét szülő 2. táblázat szerint történő teljes kivizsgálása; bár egyes esetekben génhordozás (amit a családfa igazol) és a 35. életév betöltése után sem mutathatók ki léziók – még igen érzékeny és nagy feloldóképességű vizsgálati módszerek alkalmazásával sem. Valószínű, hogy az új mutációk száma elenyésző a szindrómát hordozók összlétszámához képest. Emellett szól az is, hogy tapasztalataink szerint a génhordozó gyermekek száma nem különbözik a normál népességben előforduló génhordozók számától. Olyan betegek esetében, akik a tünetek mindkét minimál feltételét teljesítik (1. definíciót), továbbá akiknek a családjában nincs több szindróma – hordozó, génhordozónak tekinthető és a gyermekeik 50%-os rizikóval öröklik a hajlamot.

Általánosságban mondható az, hogy a génhordozók gyermekei 50%-os valószínűséggel öröklik a hajlamot, de azt nem lehet előre megmondani, hogy mikor jelenik meg, hány szervet érint és azt milyen súlyosan károsítja.

A von Hippel-Lindau-szindróma molekulárgenetikájának fejlődése kapcsolt génanalíziseket tesz lehetővé. Ezáltal egy ismeretlen génhordozás nagy valószínűséggel kizárható, illetve megerősíthető. Legalább két rokon génhordozónak és egy közeli nem érintett hozzátartozónak a vérmintája szükséges. Az eljárás bizonyítási lehetőségének korlátait itt most nem részletezzük. A módszer személyre szóló és időigényes. Ezért a von Hippel-Lindau-szindrómában jártas kis számú speciális laboratóriumnak jelenleg még az ok felderítését illetően át kell engedni az elsőbbséget a génlónozásnak. Mindazonáltal a betegek klinikai dokumentálása rendkívül fontos marad.

Az érintettek és családjaik gondozása

A von Hippel-Lindau-szindrómás betegeknek gyakran odüsszeusi előtörténetük van, különösen akkor, amikor a pheochromocytomás tüneteket nem tudják megmagyarázni s a terápiás kísérletek egészen a pszichoszomatikus kezelésekhez vezetnek, vagy ha a hemangioblastóma okozta hányásokat mint gasztroenterológiai megbetegedéseket, és a fejfájásokat pedig mint lelki betegségeket értelmezik. Az újonnan felismert génhordozók számára gyakran súlyos terhet jelent a rokonok fiatal korban bekövetkezett halála. Prospektív jelentőségű, hogy a megbetegedés veszélye egy életen át fennáll. Ez azt jelenti, hogy a rendszeres ellenőrzések (a 2. táblázatnak megfelelően) a legtöbb von Hippel-Lindau-szindrómát által évenként ajánlottak. Gondosan kell mérlegelni és megmagyarázni, hogy szükséges-e, és ha igen akkor mikor és milyen mértékű terápiát szükséges alkalmazni.

Köszönetnyilvánítás: A fényképekért köszönetemet fejezem ki prof. dr. D. Schmidtnak (2.a. ábra), Szemészeti Klinika; prof. dr. M. Schumachernak (2.b.), Neuroradiológiai Osztály és priv. doz. dr. B. Wimmernek, valamint priv. doz. dr. H. Friedburgnak (2.c., d., e.), Röntgendiagnosztikai Osztály; Freiburgi Egyetem.

IRODALOM: 1. Choyke, P. L., Filling-Katz, M. R., Showker, T. H. és mtsai: Von Hippel-Lindau-disease: radiologic screening for visceral manifestations. *Radiology*, 1990, 174, 815-820. - 2. Decker, H. J., Neumann, H. P. H., Walter, T. A. és mtsai: 3p involvement in a renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome: region of tumor break point clustering on 3p? *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1988, 33, 59-65. - 3. Decker, H. J., Gemill, R., Neumann, H. P. H. és mtsai: Loss of heterozygosity on 3p in von Hippel-Lindau renal cell carcinoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1988, 39, 289-293. - 4. Filling-Katz, M. R., Choyke, P. L., Patronas, J. és mtsai: Radiologic screening for von Hippel-Lindau disease: The role of Gd-DTPA enhanced MR imaging of the CNS. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1989, 13, 743-755. - 5. Hosoe, S., Brauch, H., Latif, F. és mtsai: Localization of the von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. *Genomics*, 1990, 8, 634-640. - 6. Kiechle-Schwarz, M., Neumann, H., Decker, H. és mtsai: Cytogenetic studies on 3 pheochromocytomas derived from patients with von Hippel-Lindau syndrome. *Hum. Genet.*, 1989, 82, 127-130. - 7. King, C. R., Schimke, R. N., Arthur, T. és mtsai: Proximal 3p deletion in renal cell carcinoma cells from a patient with von Hippel-Lindau's disease. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1987, 27, 345-348. - 8. Knudson, A. G.: Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res.*, 1985, 45, 1437-1443. - 9. Kovacs, G., Emanuel, A., Neumann, H. P. H. és mtsai: Cytogenetic of renal cell carcinomas associated with von Hippel-Lindau disease. *Genes, Chromosomes, Cancer*, 1991, 3, 256-262. - 10. Lamiell, J. M., Salazar, F. G., Hsia, Y. E.: Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine*, 1989, 68, 1-29. - 11. Lerman, M. J., Latif, F., Glenn, G. M. és mtsai: Isolation and regional localization of a large collection (2000) of single-copy DNA fragments on human chromosome 3 for mapping and cloning tumor suppressor genes. *Hum. Genet.*, 1991, 86, 567-577. - 12. Maher, E. R., Jselius, L., Yates, J. R. W. és mtsai: Von Hippel-Lindau disease: a

genetic study. *J. Med. Genet.*, 1991, 28, 443-447. - 13. Melmon, K. L., Rosen, S. W.: Lindau's disease; review of the literature and study of large kindred. *Am. J. Med.*, 1964, 36, 595-617. - 14. Müller-Jensen, A., Zangemeister, W. H., Küchler, J. és mtsai: Hemangioblastome des Zentralnervensystems. Eine klinische Studie. *Eur. Arch. Psychiat. Neurol. Sci.*, 1984, 234, 149-156. - 15. Neumann, H. P. H.: Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *J. Vasc. Dis.*, 1987, 16, 220-229. - 16. Neumann, H. P. H.: Prognosis of von Hippel-Lindau syndrome. *J. Vasc. Dis.*, 1987, 16, 309-311. - 17. Neumann, H. P. H., Eggert, H., Weigel, K. és mtsai: Hemangioblastoma of the central nervous system: a ten year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. *J. Neurosurg.*, 1989, 70, 24-30. - 18. Neumann, H. P. H., Wiestler, O. D.: Clustering of features of von Hippel-Lindau-syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet*, 1991, 337, 1052-1054. - 19. Neumann, H. P. H., Dinkel, E., Brambs, H. és mtsai: Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology*, 1991, 101, 465-471. - 20. Neumann, H. P. H., Eggert, H. R., Scheremet, R. és mtsai: Lesions of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1992, 55, 898-901. - 21. Neumann, H. P. H., Hofmann, V., Zäuner, I. és mtsai: Phäochromocytom als dominierende Manifestation des Von-Hippel-Lindau-Syndroms. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1992, 117, 1709-1716. - 22. Quint, I., Glazer, G. M., Francis, J. R. és mtsai: Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and ¹³¹I-MIBG scintigraphy. *Radiology*, 1987, 165, 89-93. - 23. Ridley, M., Green, J., Johnson, G.: Retinal angiomatosis: the ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Can. J. Ophthalmol.*, 1986, 21, 276-283. - 24. Schmidt, D., Neumann, H.: Atypische retinale Veränderungen beim von Hippel-Lindau-Syndrom. *Fortschr. Ophthalmol.*, 1987, 84, 187-189. - 25. Seizinger, B. R., Rouleau, G. A., Ozelius, L. J. és mtsai: Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*, 1988, 332, 268-269. - 26. Seizinger, B. R., Smith, D. J., Filling-Katz, M. R. és mtsai: Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of von Hippel-Lindau disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991, 88, 2964-2968. - 27. Shapiro, B., Copp, J. E., Sission, J. C. és mtsai: Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J. Nucl. Med.*, 1985, 26, 576-585. - 28. Tory, K., Brauch, H., Linehan, M. és mtsai: Specific genetic change in tumors associated with von Hippel-Lindau disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81, 1097-1101. - 29. Tsuda, H., Fukushima, S., Takakashi, M. és mtsai: Familial bilateral papillary cystadenoma of the epididymis; report of 3 cases in siblings. *Cancer*, 1976, 37, 1831-1839. - 30. Wessing, A.: Die Von Hippel-Lindausche Erkrankung. In: *Ophthalmology. Genetik. Symposium der D. O. G. Szerk.: Hammerstein, W.; Lisch, W. Encke Verlag, Stuttgart*, 1985, 349-355. old.

(Hartmut P. H. Neumann dr., Hugstetter Str. 55., D-79106 Freiburg im Breisgau)

A Deutsches Arztlblatt 1993. márc. 19.-i számában (90. Heft 11, 27-32.) megjelent dolgozat magyar fordítása (Süliné dr. Vargha Helga), melyet a szerző és a Dt. Arztlbl. szerkesztőse szíves hozzájárulásával közlünk. Az átvételre - mely gyakorlatunkban ritka - a témakörben nemzetközi szaktekin-télyként elismert Neumann dr. tanulmányának kitűnő tovább-képző kvalitásai adtak indítást. (A szerkesztőség.)

Klinikai vizsgálatokhoz szabad kapacitást keres?

Forduljon az e téren nagy tapasztalatokkal és nemzetközi referenciával rendelkező PharmaCross Kft.-hez.

A vizsgálatok teljes körű lebonyolítását, monitorozását vagy auditálását végezzük.

PharmaCross Kft., 1142 Budapest, Szikszó u. 11. Telefon/fax: 251-5802, 252-5588.