

# *SDHD* génmutációhoz társult extraadrenalis pheochromocytoma

LENDVAI NIKOLETT DR.<sup>1</sup> ■ SZABÓ ILDIKÓ<sup>1</sup> ■ BUTZ HENRIETT DR.<sup>1</sup>  
BEKŐ GABRIELLA DR.<sup>2</sup> ■ HORÁNYI JÁNOS DR.<sup>3</sup>  
TARJÁNYI MÁRIA DR.<sup>3</sup> ■ ALFÖLDI SÁNDOR DR.<sup>4</sup> ■ SZABÓ ISTVÁN<sup>5</sup>  
RÁCZ KÁROLY DR.<sup>1</sup> ■ PATÓCS ATTILA DR.<sup>2, 6</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Központi Izotóplaboratórium, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Fővárosi Szent Imre Kórház, Budapest

<sup>5</sup>Szent István Egyetem, Környezetipari Regionális Egyetemi Tudásközpont, Gödöllő

<sup>6</sup>Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A familiáris paraganglioma/pheochromocytoma szindróma autoszomális domináns öröklődésű betegség, amelyet a mitokondrium légzési láncban részt vevő szukcinát dehidrogenáz (SDH) enzim alegységeit kódoló gének mutációi okoznak. A betegség kialakulásában az *SDH* génmutációk patogenetikai szerepét 2000-ben ismertették elsőként. A szerzők az első genetikailag igazolt hazai beteg kórtörténetét ismertetik, és áttekintik az *SDH* génmutációk következményeként kialakuló örökletes szindrómák legfontosabb jellemzőit. *Esetismertetés:* A 33 éves férfit magas vérnyomás, verejtékezés és palpáció miatt vizsgálták. A laboratóriumi vizsgálatok megnövekedett vizeletnoradrenalin- és -normetanephrin-ürítést, a radiológiai képalkotó vizsgálatok az aorta hasi szakasza előtt 3,5 cm átmérőjű szolid daganatot mutattak ki. A daganat műtéti eltávolítása után a beteg panaszmentessé vált, a szövettani vizsgálat extraadrenalis pheochromocytomát igazolt. A beteg családi anamnézise nem, de fiatal életkora felvetette örökletes daganat lehetőségét. A perifériás vér DNS-mintájában az *SDHD* gén nukleotidszekvencia-analízise kereteltolódással járó heterozigóta c. 148-149 insA mutációt igazolt, amely csonkolt fehérjét eredményez. Családvizsgálattal a mutációt a tünetmentes édesapában is kimutatták, míg a beteg édesanyja és testvére nem hordozta a mutációt. *Következtetés:* A bemutatott eset az első hazai beteg, akiben az extraadrenalis pheochromocytoma háttérben genetikai vizsgálattal *SDHD* génmutációt mutattak ki. A családvizsgálat felfedezte a betegségre jellemző genomális imprinting jelenség lehetőségét.

**Kulcsszavak:** paraganglioma, pheochromocytoma, szukcinát dehidrogenáz, anyai imprinting

## Extraadrenal pheochromocytoma associated to *SDHD* gene mutation

Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome is an autosomal dominantly inherited disease caused by germline mutation of the genes encoding subunits of the mitochondrial succinate dehydrogenase (SDH) enzyme involved in the mitochondrial respiratory chain. The pathogenetic role of *SDH* gene mutations was first recognized in 2000. Authors present the history of a patient with extraadrenal pheochromocytoma who represents in Hungary the first genetically confirmed case of hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome due to disease-causing mutation of the *SDHD* gene. Also, the authors review the progress of our knowledge about this syndrome. *Case report:* A 33 years-old man was observed with hypertension, increased perspiration and palpitation. Laboratory analysis showed increased urinary catecholamine metabolite excretion, abdominal radiologic imaging revealed a retroperitoneal tumor with 3.5 cm extension located close to the abdominal aorta. After tumor resection the clinical symptoms disappeared. Histological examination of the tumor proved extraadrenal pheochromocytoma. Although family history was unremarkable, the young age of the patient raised the possibility of a hereditary syndrome. Mutation screening using peripheral blood DNA samples of the patient indicated the presence of c.148-149 insA frameshift mutation of the *SDHD* gene. Genetic analysis of family members revealed the presence of the same mutation in his asymptomatic father while the mutation was not present in his mother and brother. *Conclusion:* The presented patient represents the first case with hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome from Hungary, in whom genetic analysis identified a disease-causing mutation of the *SDHD* gene. Pedigree analysis was compatible with genomic imprinting which has been demonstrated in many families with this syndrome.

**Keywords:** paraganglioma, pheochromocytoma, succinate dehydrogenase, maternal imprinting

(Beérkezett: 2009. február 6.; elfogadva: 2009. március 2.)

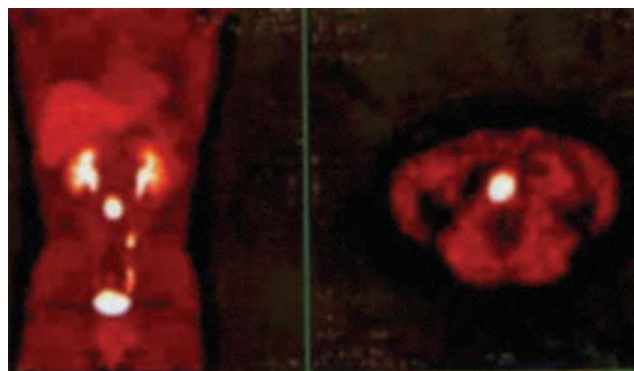
## Rövidítések

18-F-DOPA PET = 18-fluoro-DOPA pozitronemissziós tomográfia; Ins = inszcio; MEN2 = multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa; *NFI* = neurofibromatosis 1-es típusúért felelős gén; PCR = polimeráz láncreakció; PGL = paraganglioma; PGL/Phaeo: paraganglioma/phaeochromocytoma; *RET* = (rearranged during transfection) Ret fehérjét kódoló gén; *SDH* = szukcinát dehidrogenáz enzim; *SDHB* = szukcinát dehidrogenáz enzim B alegységét kódoló gén; *SDHD* = szukcinát dehidrogenáz enzim D alegységét kódoló gén; *VHL* = von Hippel-Lindau-szindróma; *VHL* = von Hippel-Lindau-szindrómát okozó gén; *VMA* = vanillin-mandulasav

A phaeochromocytoma a mellékvese-velőállomány kromaffin sejtjeiből vagy ritkábban (az esetek mintegy 10%-ában) a szimpatikus ganglionsejtekből kiinduló daganat (extraadrenális phaeochromocytoma, paraganglioma). A klinikai tüneteket a daganatban nagy mennyiségben képződő catecholaminok okozzák. Jellegzetes tünetei a nehezen kezelhető vagy paroxizmális hypertonia, fejfájás, elsápadással, izzadással, palpítációval, mellkasi fájdalommal, néha neurológiai és emésztőrendszeri tünetekkel járó rosszulletek, de a betegség viszonylag tünetszegény megjelenésű is lehet [1, 2, 3]. A túlzott mennyiségben képződő catecholaminok típusa befolyásolhatja a klinikai megjelenést; a túlnyomórészt noradrenalinintermelő daganatok (amelyek rendszerint extraadrenális lokalizációjúak) gyakran normális pulzusszám és verőtérfogat mellett a szisztolés és diasztolés vérnyomás növekedését okozzák, míg a mellékvesevelőből kiinduló adrenalinintermelő daganatok gyakran paroxizmális szívdobogásérzéssel, tremorral és szorongással járnak [3, 4]. Hypertóniás betegek körében a phaeochromocytoma gyakorisága <1%. Ritka előfordulása ellenére felismerése és megfelelő kezelése különösen fontos a betegség szövődésével összefüggő nagy mortalitás és morbiditás miatt [2].

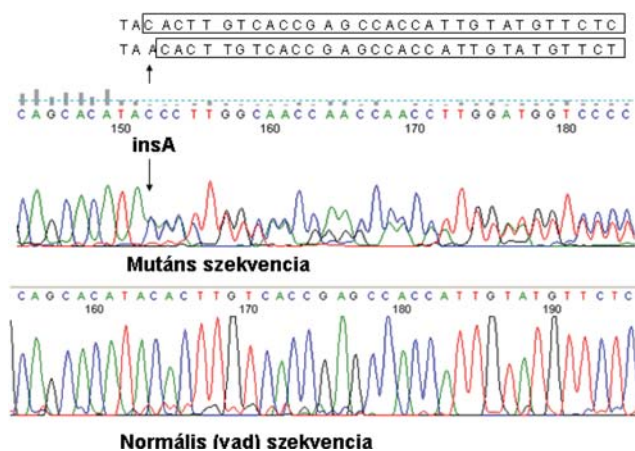
A phaeochromocytomák/paragangliomák többsége sporadikus, de a betegek mintegy 25–30%-ában örökletes szindrómák részjelenségeként alakul ki. Ezek közül a leggyakoribb 4 szindróma [5] a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2), a von Hippel-Lindau (VHL-) szindróma, a familiáris paraganglioma/phaeochromocytoma (PGL/Phaeo) szindróma és a neurofibromatosis 1-es típusa [4, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. A PGL/Phaeo szindrómáért felelős gént 2000-ben azonosították [7, 12]. MEN2- és VHL-szindrómákban több fontos genotípus-fenotípus összefüggést figyeltek meg [4, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17], de PGL/Phaeo szindrómában viszonylag kevés ilyen adat áll rendelkezésre.

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Belgyógyászati Klinikán 2002-ben vált lehetségessé az *SDH* génmutációk vizsgálata. Munkánkban egy PGL/Phaeo szindrómás beteg kórtörténetét ismertettük, akiben betegségkózo *SDHD* génmutációt mutatunk ki. Az *SDHD* génmutációval összefüggő első hazai PGL/Phaeo beteg családvizsgálata lehetőséget kínál a betegségre jellemző anyai imprinting jelenség bemutatására és az *SDH* génmutációk következményeként kiala-



1. ábra

18-F-DOPA PET/CT vizsgálat. A lumbalis III. csigolya előtt elhelyezkedő jelölőanyag-dúsulás extraadrenális phaeochromocytomára utal



2. ábra

Kereteltolást okozó (c.147–148 insA) *SDHD* mutáció kromatogramja

kuló örökletes szindróma patomechanizmusának áttekintésére.

## Esetismertetés

A korábban aktívan sportoló 33 éves férfi négy éve észlelt magas vérnyomás (szisztolés: 120–167 Hgmm, diasztolés: 87–110 Hgmm, amely 5 perces kerekpározás után 251/117 Hgmm-re emelkedett), szédülés, verejtékezés és palpítáció miatt fordult orvoshoz. Fizikális vizsgálattal nem találtunk kóros eltérést. A laboratóriumi rutinvizsgálatok enyhe hypokalaemiát (szérumkálium 3,5 mmol/l), enyhe hypocalcaemiát (szérumkalcium 2,16 mmol/l) mutattak ki, a vérékép, vörösvérsejt-süllyedés, vércukor-, szérumkreatinin-, húgysav-, koleszterin-, triglicerid- és májfunkciós értékek normálisak voltak. A panaszok phaeochromocytoma gyanúját vetették fel, ezért 24 órán keresztül gyűjtött vizeletben catecholaminmetabolit-meghatározást végeztünk, ami megnövekedett vanillin-mandulasav (VMA, 18,2 mg/24 óra, referenciatartomány: 1,8–6,7 mg/24 óra) és normetanephrinürítést (2812,9 µg/24 óra, referenciatartomány: 105–354 µg/24 h) mutatott ki. A metanephrinürí-

Gén	OMIM hivatkozás	Locus	Mutációk száma		Fenotípus
			Nonsense és splice	Missense	
<i>SDHB</i>	185470	1p36.1-p35	38	34	Phaeochromocytoma, extraadrenalis phaeochromocytoma, paraganglioma, veserák
<i>SDHC</i>	602413	1q21-23	3	3	Paraganglioma
<i>SDHD</i>	602690	11q23	34	14	Phaeochromocytoma, extraadrenalis phaeochromocytoma, paraganglioma, carcinoid, Merkel-sejtes rák

tés normális volt (101,3  $\mu\text{g}/24$  óra, referenciartomány: 74–297  $\mu\text{g}/24$  h). A mellékvese ultrahang-, komputer-tomográfiás (CT) és mágneses rezonanciavizsgálata (MRI) nem mutatott ki kóros eltérést. A phaeochromocytoma és neuroendokrin daganatok kimutatására kifejlesztett 18-fluoro-DOPA pozitronemissziós tomográfiás vizsgálatot (18-F-DOPA PET-CT) külföldi intézetben végezték el; a vizsgálat az aorta hasi szakasza előtt a lumbalis III. csigolya magasságában kórjelző izotóp-dúsulást mutatott (1. ábra). A 18-F-DOPA PET vizsgálattal jelzett daganatot később MR-vizsgálattal is azonosítani lehetett. Gyógyszeres előkezelést (alfa- és béta-adrenerg receptorblokkoló) követően az aorta bifurkációja előtt lévő 3,5 cm-es daganatot laparoszkópos műtéttel eltávolították. A műtéti szövettani lelet paragangliomát (extraadrenalis phaeochromocytoma) igazolt. A műtét után a beteg panaszai megszűntek, vérnyomása normálissá vált.

A betegnél nem észleltünk 1-es típusú neurofibromatosisra utaló bőrijelenséget, a MEN2-szindróma szűrésére elvégzett szérumkalcitonin-vizsgálat eredménye normális volt, és a családi anamnézis sem utalt pheochromocytomával járó örökletes szindróma lehetőségére. A beteg fiatal életkora miatt genetikai tanácsadást és írásbeli beleegyező nyilatkozatot követően a szóba jövő többi örökletes szindróma vizsgálatára a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően elvégeztük a *VHL*, *SDHB*, *SDHC* és *SDHD* gének mutációanalízisét.

## VHL, SDHB, SDHC és SDHD gének mutációanalízise

A beteg perifériás véréből gyári kit (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, Egyesült Államok) segítségével DNS-t vontuk ki. A *VHL*, *SDHD* és *SDHB* gének exonjait és exonközeli szakaszait polimeráz láncreakcióval (PCR) sokszorozítottuk és a nukleotidszekvenciákat mindkét irányból elvégzett direkt szekvenálással azonosítottuk [17].

A genetikai vizsgálatok a *VHL*, *SDHC* és *SDHB* gének exonjain és exonközeli szakaszain nem mutattak ki eltérést, de az *SDHD* gén 2-es exonja esetében leolvasási kereteltolódással járó heterozigóta c. 148-149 insA mutációt találtunk (2. ábra). A leolvasási kereteltolód-

dás csonkolt és ezáltal zavart működésű fehérje képződését eredményezi.

## Családszűrés

Az *SDHD* gén 2-es exonjának mutációanalízisét a beteg szüleinél és testvérénél végeztük el. A édesanyjánál és testvérénél a vizsgálat nem mutatott ki eltérést, azonban a klinikailag tünetmentes édesapában a betegben talált heterozigóta c. 148-149 insA mutációt azonosítottuk. Az édesapa mutációhordozó állapota ellenére a részletes klinikai, laboratóriumi és radiológiai képalkotó vizsgálatok (vizeleth catecholamin-, szérumkromogranin-, hasi CT-vizsgálat) nem igazolták pheochromocytoma vagy paraganglioma jelenlétét.

## Megbeszélés

A 2000-es évek elején vált ismertté, hogy a familiáris PGL/Phaeo szindróma a Krebs-ciklusban és a mitokondriális elektrontranszportban szerepet játszó *SDH* enzimalegységeket kódoló gének mutációival függ össze [7, 12, 18]. *Baysal és munkatársai* 2000-ben elsőként mutatták ki familiáris paragangliómában az *SDHD* gén eltérését. Azóta bebizonyosodott, hogy a familiáris paragangliomaesetek mintegy 50–70%-áért az *SDHD*, *SDHB* és *SDHC* gének mutációi a felelősek [1, 19]. A legújabb eredmények arra utalnak, hogy az *SDH* génnek a familiáris PGL/Phaeo szindrómán kívül más daganatok kialakulásában is szerepet játszhatnak [20, 21]. Az *SDHD* génmutációkhoz társuló daganatképződés molekuláris mechanizmusaival foglalkozó jelenlegi kutatások a kóros oxigénérzékenység, az 1-es típusú hypoxiaindukált transzkripciós faktor 1. stabilizálódás [22, 23], a fokozott reaktív oxigéngyök-képződés [24], valamint az apoptózis zavarára utalnak [21, 22].

A familiáris PGL/Phaeo szindróma autoszomális domináns öröklődésű betegség. Négy altípusát különíthetjük el. Az 1-es altípusért felelős *SDHD* gén a 11. kromoszómán (11q23 szakasz), a 3-as altípust okozó *SDHC* gén az 1. kromoszómán (1q21-23 szakasz) és a 4-es altípussal összefüggő *SDHB* gén az 1. kromoszómán (p35.1-p36 szakasz) található. A 2-es altípust eddig egyetlen nagy létszámú családban írták le; a betegség-



okozó gént még nem azonosították, de feltehetően a 11. kromoszómán helyezkedik el.

A fej-nyak régió általában benignus daganatain kívül a hasüregben elhelyezkedő paragangliomás esetekben is észleltek *SDH* géneltéréseket, sőt, *SDHD* és *SDHB* génmutációk nemcsak familiáris, hanem sporadikus phaeochromocytomában is előfordulhatnak [5, 25]. A vizsgálatok számos fontos genotípus-fenotípus összefüggést is feltártak. Az intraabdominalis paragangliomák gyakrabban társulnak *SDHB* géneltérésekkel, és az *SDHB* génmutációkkal összefüggő esetek gyakrabban rosszindulatúak és többgócúak [5]. Az *SDHD* géneltérésekhez közel azonos arányban társul intraabdominalis és fej-nyak lokalizációjú daganat, míg *SDHC* mutációt eddig csak fej-nyak paragangliomában írtak le [19]. Az *SDHB* és *SDHC* gének esetében közel egyenlő számban fordulnak elő a különböző nonsense és missense mutációk, míg *SDHD* esetében a különböző nonsense mutációk száma felülmúlja a missense mutációkét (1. táblázat).

A bemutatott beteg az első hazai eset, akinél az extraadrenalis phaeochromocytoma háttérében genetikai vizsgálattal *SDHD* génmutáció igazolódott. A betegben kimutatott heterozigóta c.148-149 insA mutációt egy török családban már korábban leírták (www.chromium.liacs.nl/lovd\_sdh) [26]. Az *SDHD* génmutációk és a PGL/Phaeo szindróma családon belüli transzmissziójának sajátossága betegünk családjában is észlelhető volt; az édesapa a mutációhordozó állapot ellenére klinikai, laboratóriumi és radiológiai képalkotó vizsgálatokkal tünetmentes volt. *SDHD* génmutációkhoz társuló familiáris PGL/Phaeo szindrómában a betegség apai transzmisszióját nagyszámú klinikai megfigyelés támasztja alá. A jelenségre az anyai imprinting adhat magyarázatot [27]; *SDHD* génmutációkkal összefüggő PGL/Phaeo családokban a beteg vagy tünetmentes mutációhordozó férfiak gyermekeiben alakulhat ki a betegség, azonban a mutációhordozó nők gyermekei a mutáció jelenlététől függetlenül rendszerint tünetmentesek. *SDHD* génmutációk esetén a genomális imprinting patogenetikai alapja még nem kellőképpen tisztázott, de a jelenség sok esetben megnehezítheti a betegség örökletes természetének felismerését.

A phaeochromocytomával járó örökletes szindrómák jellegzetessége a fiatalkori megjelenés és a családon belüli halmozott előfordulás. A sporadikus esetekhez képest örökletes szindrómákban gyakoribb a bilaterális phaeochromocytoma, illetve az extraadrenalis phaeochromocytomák gyakran többszörösek. Familiáris esetekben leggyakrabban MEN2- és VHL-szindróma igazolható, de ugyanezen szindrómákért felelős gének betegségek okozó csírasejtes mutációi sporadikus phaeochromocytomás betegek mintegy 25%-ában is jelen lehetnek [5]. Esetünk kórtörténete bizonyítja, hogy fiatalkorban a látszólag sporadikus extraadrenalis phaeochromocytoma háttérében örökletes *SDHD* génmutáció is állhat. Ilyen esetekben a mutáció kimutatása után a genetikai és klinikai vizsgálatokat a vérrokon családta-

gokban is ajánlatos elvégezni. A mutációt nem hordozó családtagokban nem szükségesek további vizsgálatok, de a mutációhordozó személyekben a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő rendszeres klinikai, laboratóriumi és radiológiai képalkotó vizsgálatok elvégzése ajánlott.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Szent István Egyetem, Környezet- és Regionális Egyetemi Tudásközpont: Pázmány: RET-12/2005 és Baross: Kmkinnov támogatásának.

## Irodalom

- [1] Benn, D. E., Gimenez-Roqueplo, A. P., Reilly, J. R. és *mtsa*: Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006, 91, 827–836.
- [2] Bravo, E. L.: Pheochromocytoma. Cardiol. Rev., 2002, 10, 44–50.
- [3] Gerlo, E. A. M., Sevens, C.: Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases. Clin. Chem., 1994, 40, 250–256.
- [4] Eisenhofer, G., Walther, M. M., Huynh, T. T. és *mtsa*: Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 1999–2008.
- [5] Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R. és *mtsa*: Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1459–1466.
- [6] Amar, L., Bertherat, J., Baudin, E. és *mtsa*: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J. Clin. Oncol., 2005, 23, 8812–8818.
- [7] Baysal, B. E., Ferrell, R. E., Willett-Brozick, J. E. és *mtsa*: Mutations in SDHD, a mitochondrial complex gene, in hereditary paraganglioma. Science, 2000, 287, 848–851.
- [8] Eng, C., Crossey, P., Mulligan, L. M.: Mutations in the RET protooncogene and the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in sporadic and syndromic pheochromocytomas. J. Med. Genet., 1995, 32, 934–937.
- [9] Hes, F. J., Höppener, J. W. M., Lips, C. J.: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, 88, 969–974.
- [10] Januszewicz, A., Neumann, H. P., Lon, I.: Incidence and clinical relevance of RET proto-oncogene germline mutations in pheochromocytoma patients. J. Hypertens., 2000, 18, 1019–1023.
- [11] Riccardi, V. M.: Von Recklinghausen neurofibromatosis. N. Engl. J. Med., 1981, 305, 1617–1627.
- [12] Gimm, O., Armanios, M., Dziema, H. és *mtsa*: Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. Cancer Res., 2000, 60, 6822–6825.
- [13] Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A. és *mtsa*: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type I and type 2. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 5658–5871.
- [14] Chen, F., Kishida, T., Dub, F. M. és *mtsa*: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: correlations with phenotype. Hum. Mutat., 1995, 5, 66–75.
- [15] Crossey, P. A., Richards, F. M., Foster, K. és *mtsa*: Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. Hum. Mol. Genet., 1994, 3, 1303–1308.
- [16] Mulligan, L. M., Ponder, B. A. J.: Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, 1989–1995.

- [17] *Patocs, A., Karadi, E., Toth, M.*: Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2004, 13, 403–409.
- [18] *Astuti, D., Latif, F., Dallol, A. és mtsa*: Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 69, 49–54.
- [19] *Schiavi, F., Boedeker, C. C., Bausch, B. és mtsa*: Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*, 2005, 294, 2057–2063. Erratum in: *JAMA*, 2006, 295, 628.
- [20] *Matyakhina, L., Bei, T. A., McWhinney, S. R. és mtsa*: Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 2938–2943.
- [21] *Ni, Y., Zbuk, K. M., Sadler, T. és mtsa*: Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2008, 83, 261–268.
- [22] *Dahia, P. L., Ross, K. N., Wright, M. E. és mtsa*: A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS Genet.*, 2005, 1, 72–80.
- [23] *Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D. és mtsa*: Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.*, 2005, 7, 77–85.
- [24] *Slane, B. G., Aykin-Burns, N., Smith, B. J. és mtsa*: Mutation of succinate dehydrogenase subunit C results in increased O<sub>2</sub>·-, oxidative stress, and genomic instability. *Cancer Res.*, 2006, 66, 7615–7622.
- [25] *Koper, J. W., Lamberts, S. W. J.*: Sporadic endocrine tumors and their relationship to the hereditary endocrine neoplasia syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30, 493–500.
- [26] *Astrom, K., Cohen, J. E., Willett-Brozick, J. E. és mtsa*: Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect. *Hum. Genet.*, 2003, 113, 228–237.
- [27] *Van der Mey, A. G. L., Maaswinkel-Mody, P. D., Cornelisse, C. J. és mtsa*: Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: Evidence for new genetic theory. *Lancet*, 1989, 2, 1291–1294.

(Patócs Attila dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: patatt@bel2.sote.hu)

## MEGHÍVÓ

Tisztelettel meghívjuk a *Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság*,  
a *Péterfy Miklós Thrombosis és Haemostasis Alapítvány* és a *Péterfy Sándor Utcai Kórház-  
Rendelőintézet* közös szervezésében megrendezendő

### Péterfy Miklós Emlékülésre.

Időpont: 2009. április 15. (szerda) 14 óra  
Helyszín: Péterfy Sándor utcai Kórház – Tanácsterem  
1076 Budapest, Péterfy S. u. 8–20.

#### Program

Megnyitó, üdvözlés

*Dr. Budaházy Emil*

*Prof. Dr. Romics László*

*Dr. Masszi Tamás*

*Dr. Ferenczy István*: Péterfy Miklós kórházunkban

*Dr. Bodó Imre*: Szerzett von Willebrand-szindróma – egy ritka eset tanulságai

*Dr. Benedek Szabolcs*: ADAMTS13 és TTP

*Dr. Fekete Sándor*: ITP és thrombopoiesis

*Prof. Dr. Udvardy Miklós*: Thrombocyta működési zavarok a myeloproliferatív betegségekben

*Prof. Dr. Losonczy Hajna*: Új anticoagulánsok

Zárszó: *Dr. Rónaszéki Aladár*

*Masszi Tamás dr.*  
az MHTT elnöke

*Bodó Imre dr.*  
az Alapítványi kuratórium  
elnöke

*Pecze Károly dr.*  
hematológus főorvos  
Péterfy Kórház