

(91)

Zespół Klippela-Trenaunaya-Parkesa-Webera jako przykład genetycznego zaburzenia angiogenezy

The Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber syndrome as an example of genetic disorder of angiogenesis

Heinrich Holak¹, Sophie Holak², Ulrich Loel³, Bernd Kazimierczak⁴, Nikolai Holak¹

¹ Z Kliniki Okulistycznej w Centrum Medycznym im. Rudolfa Virchowa w Salzgitter
Kierownik: dr n. med. Heinrich Holak

² Z Kliniki Okulistycznej w Schlossparkklinik w Berlinie
Kierownik: dr n. med. Christoph Niederstadt

³ Z Neurologii w Centrum Medycznym im. Rudolfa Virchowa w Salzgitter
Kierownik: dr n. med. Ulrich Loel

⁴ Z Pracowni Genetyki w Centralnym Szpitalu w Bremie
Kierownicy: dr hab n. med. Bernd Kazimierczak i dr n. med. Stephanie Spranger

Summary:

Purpose: To report on the congenital vascular malformation syndrome, Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber (KTPW), which has recently been the focus of research on angiogenesis.

Material and methods: A case report which includes a fluorescein angiography, cerebral MRI, the investigation of parameters for congenital disorders of blood coagulation, structural and numerical analyses of chromosomes.

Results: All three typical symptoms of KTPW were found. An old cerebral insult in the thalamus with vascular encephalopathy was established with MRI. The direction of the venous drainage in the fusiform arterial-venous malformation of conjunctiva in the right eye has been changed during the observation. Dilated retinal veins were observed in the fluorescein angiography of the right eye. Structural changes in karyograms were also seen.

Conclusions: The congenital arterial-venous malformation in conjunctiva has been changed through venous thrombosis during our long observation. Anticoagulation therapy or surgical therapy of pathologic veins in childhood, should be recommended.

Słowa kluczowe:

Zespół Klippel-Trenaunay-Parkesa-Webera, nadtwardówkowa anastomoza tętniczo-żylna.

Key words:

Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber syndrome, episcleral arterial-venous malformation.

Odkrycie i opisanie u pacjentów z zespołem Klippela-Trenaunaya nowego białka VG5Q, które stymuluje rozwój naczyń krwionośnych, rozszerzyło nasze pojęcie o zaburzeniach angiogenezy (1). Równocześnie wzrosło przez to zainteresowanie rzadkimi zespołami wrodzonych zaburzeń angiogenezy, do których należą zespoły: Sturge'a-Webera (SW) i Klippela-Trenaunaya-Parkesa-Webera (KTPW). Chociaż w niektórych publikacjach rozgranicza się zespoły Klippela-Trenaunaya i Parkesa-Webera (2), w naszej publikacji używamy wspólnego nazewnictwa zgodnie z większością cytowanych prac naukowych (3,4). Oba te wrodzone zespoły cechuje wspólne występowanie:

- rozległych, ciemnoczerwonych, płaskich naczynek skóry, tzw. *naevus flammeus*,
- zaburzenia rozwoju żył z monstrualnymi żyłakami,
- hipertrofii tkanek miękkich na dotkniętych chorobą kończynach (5).

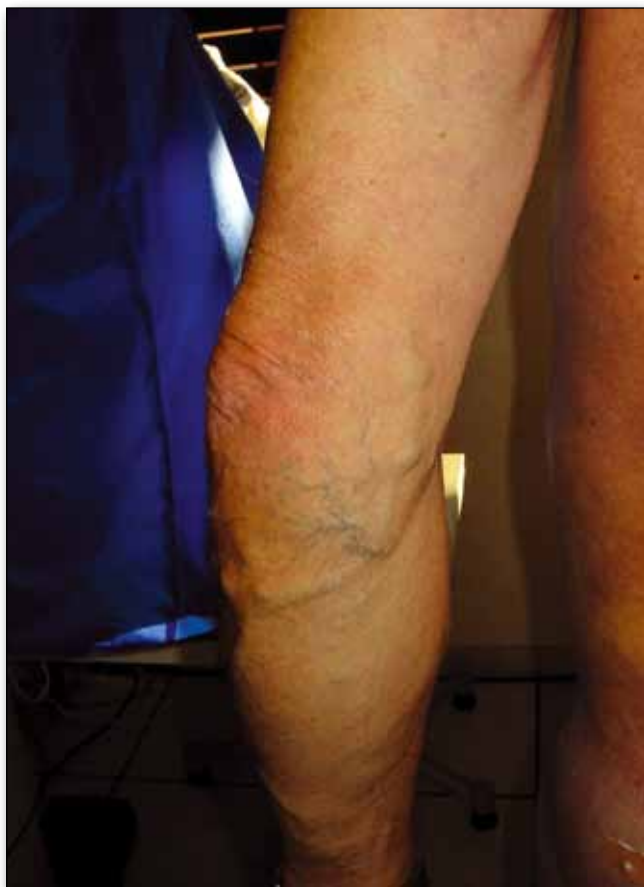
Jedyną różnicą jest częstsze występowanie większych połączeń tętniczo-żylnych w zespole Parkesa-Webera, tzw. fast-flow malformation, oraz występowanie rozlanych kapilarnych zaburzeń w zespole Klippela-Trenaunaya, tzw. slow-flow malformation (6). Ze względu na brak możliwości ścisłego odgraniczenia obu zespołów wspólna terminologia KTPW wydaje się najbardziej prawidłowa.

Normalny rozwój naczyń w okresie powstawania rynienki nerwowej zostaje w zespole KTPW uszkodzony, czego efektem jest w ramach dysgenezy mezodermalnej powstawanie asymetrycznych, patologicznych połączeń żylnych czy żylnolimfatycznych z wtórną hipertrofią uszkodzonych tkanek albo organów, np. kończyn (5).

W zależności od lokalizacji hipertrofia uszkodzonych tkanek może doprowadzić do poważnych komplikacji klinicznych, do których należą też różne zaburzenia w narządzie wzroku (3,7,8). Nasza praca jest próbą przedstawienia i przedyskutowania genetycznych aspektów zaburzeń angiogenezy na przykładzie przypadku zespołu KTPW.

Material i metodyka

69-letni pacjent podawał w wywiadzie, że od urodzenia występują u niego ciemnoczerwone przebarwienia skóry w górnej części tułowia oraz liczne rozszerzone naczynia żylna. W wieku 28 lat pacjent przeżył udar mózgowy z następowym, przejściowym, prawostronnym porażeniem ruchowo-czuciowym oraz ośrodkowym porażeniem nerwu twarzonego przy zachowanej zdolności zamykania oka. Jednocześnie został rozpoznany u niego udar mózgowy, wywodzący się z tętnicy mózgowej tylnej, oraz zespół KTPW. Do roku 1987 pacjent przeżył wielokrotne zakrze-



Ryc. 1a. Rozszerzone żylakowato żyły na lewym ramieniu.
Fig. 1a. Dilated varicous veins on the left arm.



Ryc. 1b. Rozszerzone żylakowato żyły prawego ramienia.
Fig. 1b. Dilated varicous veins on the right arm.



Ryc. 1c. Hypertrofia i zaznaczona asymetria kończyn dolnych.
Fig. 1c. Hypertrophy and marked asymmetry at the lower extremity.

py naczyń żylnych, leczone za pomocą heparyny. Od tego czasu otrzymuje regularnie 100 mg kwasu acetylosalicylowego (Aspirin® Bayer) oraz nosi specjalne uciskowe rajtuzy. Badania pacjenta obejmowały pełny stan internistyczny łącznie z badaniami laboratoryjnymi, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wrodzone zaburzenia krzepliwości krwi, z określeniem aktywności białka C i S, antytrombiny III oraz homocysteiny. Badania neurologiczne uzupełnione były przez MRT mózgu. Ocena dermatologiczna pacjenta potwierdzona była fotodokumentacją. Badania okulistyczne obejmowały, poza dokumentacją fotograficzną, angiografię fluorescencyjną i pomiar grubości rogówki za pomocą pachymetru. Wykonane badania genetyczne obejmowały strukturalną i numeryczną analizę chromosomów uzyskanych z hodowli limfocytów.

Wyniki badań

Badanie internistyczne: 69-letni pacjent, 186 cm wzrostu, z hipertrofią i lekką asymetrią kończyn dolnych, zaznaczoną prawostronnie, ze znacznie rozszerzonymi żyłami, zwłaszcza na udach i ramionach (ryc. 1 a,b,c) oraz w podbrzuszu, z wyraźnym zastojem żylnym zewnętrznych genitaliów.

W wywiadzie zaznaczono, iż pacjent od wielu lat cierpi na zaburzenie erekcyjne. W górnej środkowej części klatki piersiowej stwierdzono obecność purpurowoczerwonego przebarwienia skóry (około 40 cm przekroju), przechodzącego na ramiona i częściowo przedramię, a odpowiadającego naczyniakowi plamistemu, tzw. *naevus flammeus* (ryc. 2). Badania kardiologiczne wykazały znaczne zwolnienie akcji serca (38/min), bez zaburzeń

rytmu i bez objawów niewydolności krążenia. W pomiarze ciśnienia skurczowego krwi zwrócono uwagę na różnice między prawą a lewą nogą (prawostronnie – 120 mm Hg, lewostronnie – 130 mm Hg). W ultrasonografii dopplerowskiej stwierdzono niewydolność obu żył odpiszczelowych, szczególnie prawostronnej (*vena saphena magna*), bez dowodów na większe połączenia tętniczo-żylnie. Badania laboratoryjne, ze szczególnym uwzględnieniem genetycznych czynników uczestniczących w krzepliwości krwi, były w normie.

W badaniu neurologicznym, pomimo przebytego udaru mózgowego, nie stwierdzono śladów porażenia połowicznego, natomiast opisano występowanie zaburzenia czucia powierzchownego i głębokiego kończyn dolnych. Od lat pacjent cierpi również na zaburzenia pamięci krótkiej.



Ryc. 2. Purpurowo-czerwone przebarwienia skóry tułowia (naevus flammeus).

Fig. 2. Clearly defined purple-red macula at the breast (naevus flammeus).

Badanie MRT głowy wykazało stan po przebyłym udarze mózgu, ze stosunkowo małą (1 cm) blizną poudarową w lewym wzgórze, oraz przykomorowe zwiększenie sygnałów w okolicy trójkąta pobocznego i przednich rogów, świadczące o encefalopatii naczyniowej (ryc. 3). Część tylna wzgórza z ciałkiem kolankowatym bocznym i przyśrodkowym – bez zmian patologicznych. W ocodolach nie stwierdzono rozszerzonych naczyń żylnych.



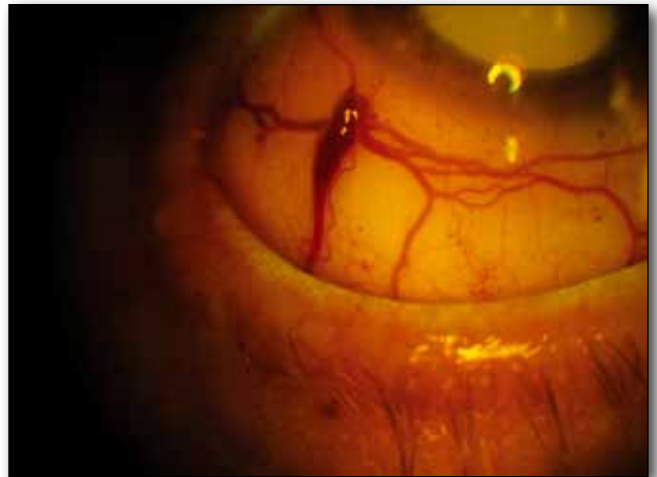
Ryc. 3. Poudarowe ognisko we wzgórzu w obrazie MRT.

Fig. 3. Post-apoplectic focus in the MRI of the cerebrum.



Ryc. 4a. Wrzecionowato rozszerzona żyła podspojówkowa opróżniająca się przede wszystkim w żyłach skroniowych przedtwardówkowych.

Fig. 4a. Subconjunctival dilated vein emptying above all into episcleral veins.



Ryc. 4b. Zmiana kierunku opróżniania po trzech latach, przede wszystkim w kierunku nosowym, z wytworzeniem aneurysmu w żyłę skroniowej przebiegającej promieniowo.

Fig. 4b. Change of the direction of emptying especially nasally after three years resulting in an aneurysma in the temporal vein running radially.

Badanie okulistyczne: przy minimalnie obniżonej, poprzez zaćmę jądrową, obustronnej ostrości wzroku (0,8) w części skroniowej prawej gałki ocznej stwierdzono wrzecionowato rozszerzoną żyłę nadtwardówkową przebiegającą promieniowo, łączącą się z rozszerzonymi żyłami nadtwardówkowymi przebiegającymi równoległe do rąbka rogówki i zajmującymi około połowy jej obwodu (ryc. 4 a,b).

Interesujący jest, zaobserwowany przez nas w ciągu 3 lat, różny sposób i kierunek drenażu żyły wrzecionowatej promienistej. Przed trzema laty następował on głównie w kierunku skroniowym, przy czym zwracała uwagę maksymalnie rozszerzona żyła nadtwardówkowa w okolicy skroniowej, odchodząca od żyły równoległej do rąbka rogówki (ryc. 4a).

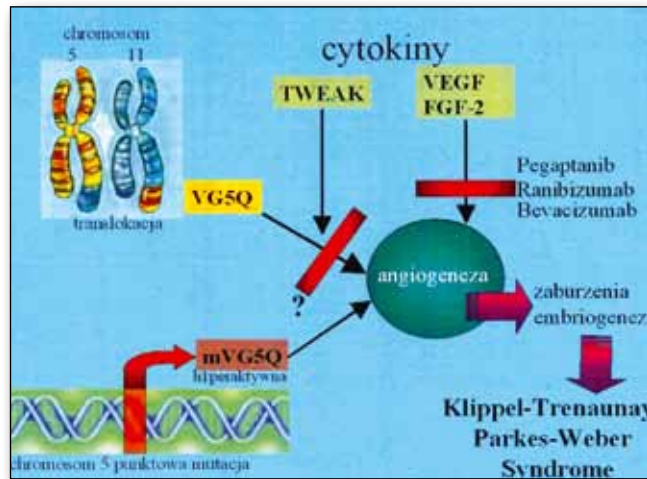
Po 3 latach żyła ta uległa zanikowi, zapewne poprzez procesy zakrzepowe, z pozostawieniem tętniaka, natomiast rozwinął się drenaż przez bardziej rozszerzone nadtwardówkowe żyły

w kierunku nosowym (ryc. 4b). W obu przypadkach ciśnienie śródgałkowe pozostawało w granicach normy, a kąt przesączania nie wykazywał żadnych anomalii. Również rogówka wykazywała w ciągu trzyletniej obserwacji normalną grubość: prawostronnie – 558 mikronów, lewostronnie – 547 mikronów. Zlokalizowane we wzgórzu mózgu ognisko poudarowe nie spowodowało ubytków w polu widzenia. Poza poszerzeniem żył na dnie oka prawego w angiografii fluorescencyjnej nie znaleziono żadnych zmian patologicznych (ryc. 5).



Ryc. 5. Angiografia fluoresceinowa naczyń siatkówki z rozszerzonymi naczyniami żylnymi.

Fig. 5. Fluorescein Angiography of retinal vessels showing dilated veins.



Ryc. 6. Schematyczne przedstawienie funkcji genu VG5Q w zespole KTPW. Translokacja 5;11, albo mutacja punktowa chromosomu 5 powoduje zwiększoną produkcję proteiny VG5Q, albo produkcję jej hiperaktywnej formy (mVG5Q). Obie pobudzają angiogenezę współdziałając z TWEAK. Blokowanie funkcji tych cytokin byłoby nową drogą blokowania angiogenezy. Po prawej stronie wyszczególnione są do tej pory używane w okulistyce inhibitory angiogenezy (działające poprzez VEGF).

Fig. 6. Diagram showing the function of the VG5Q gene in the group of KTPW. Translocation 5;11 or punctate mutation of chromosome 5 induces a raised synthesis of VG5Q protein or its overactive form (mVG5Q). Both induce angiogenesis associated with TWEAK. Blockage of the function of these cytokines would result in a new way to block angiogenesis. All inhibitors of angiogenesis currently used in Ophthalmology (working by means of VEGF) are shown at right side.

Badanie genetyczne wykazało prawidłowy numerycznie (46, XY) i strukturalnie kariotyp męski.

Dyskusja

Opisane do tej pory zmiany okulistyczne w zespole KTPW obejmują przede wszystkim oczodół, w którym opisano powstawanie żyłaków z hipoplazją nerwu wzrokowego (7).

Na dnie oka obserwowano anomalie tarczy nerwu wzrokowego z żyłakowatym rozszerzeniem naczyń oraz powstawanie naczynek w naczyniówce (3,7). W naszym przypadku zespołu KTPW zaobserwowano jedynie rozszerzenie nadtworówkowych naczyń żylnych z powstaniem żyłakowatej anastomozy tętniczo-żylniej. Specjalne zainteresowanie budzi w zespole KTPW rozwój jaskry, związanej z występowaniem zaburzeń rozwoju naczyń nadtworówkowych – EVM (episcleral vascular malformation) (8). U dzieci stwierdzono zmiany w kącie przesączania z przesunięciem do przodu przyczepu tętcówki i ciała rzęskowego oraz brakiem ostrogi twardówkowej (8). Przyczyn rozwoju jaskry u dzieci z zespołem KTPW upatruje się w trabekulodysgenezie przy przedwczesnym dojrzewaniu kąta przesączania (3). O wiele częstsze występowanie jaskry w zespole SW aniżeli KTPW spowodowane jest zmianami patologicznymi rozszerzonych naczyń nadtworówkowych na całym obwodzie rogówki (360°). W zespole KTPW zmiany te występują najczęściej segmentalnie, co potwierdza też obserwacja naszego przypadku. Interesujące wydaje się nasze spostrzeżenie, że z biegiem czasu, z powodu towarzyszących zmian zakrzepowych, może się zmieniać kierunek nadtworówkowego drenażu żylnego.

Zakrzepy są rzadkim, ale często śmiertelnym powikłaniem wrzecionowatych połączeń tętniczo-żylnych występujących w zespole KTPW (9). Stąd zalecane jest profilaktyczne stosowanie leków obniżających krzepliwość krwi, co również miało miejsce u naszego pacjenta. Wykonany u naszego pacjenta MRT mózgu wykluczył wrodzone zaburzenia rozwojowe, a mały ośrodek poudarowy we wzgórzu związany był z lokalną embolizacją w obszarze zaopatrywanym przez tylną tętnicę mózgową. Najlepszą metodą zapobiegającą tym komplikacjom wydaje się wczesna chirurgiczna interwencja u dzieci z KTPW (np. podwiązanie albo wycięcie naczyń), co usuwa przyszłe zaburzenia hemodynamiczne w tym zespole (2).

Z około 1000 udokumentowanych do tej pory przypadków KTPW, co jest stosunkowo niewielką liczbą, przeprowadzono dwa badania kliniczne o częstości występowania poszczególnych objawów chorobowych (5). Największe badanie, przeprowadzone na 252 pacjentach w klinice Mayo, wykazało u 98% pacjentów występowanie *naevus flammeus*, u 72% – zaburzenia rozwoju żył, a u 67% – przerost kończyn (5).

Dotychczas, pomimo pewnych sugestii, trudno było określić genetyczne podłoże choroby na podstawie badań genealogicznych. Stąd też powstała hipoteza patogenetyczna o zaburzeniach wczesnej embriogenezy i oba zespoły SW i KTPW umieszczano w jednej wspólnej grupie, przy czym o wiele częściej występujący zespół SW klasyfikuje się do grupy fakomatoz. U podstawy zespołu KTPW leży zaburzenie modelowania naczyń krwionośnych (vascular plexus), przez co dochodzi do ich deformacji i rozwoju wrodzonych defektów naczyniowych (10). Często płodowa sieć naczyń żylnych pozostaje bez rozwoju dojrziałych wielowarstwowych ścian naczyń (10).

W przeciwieństwie do naczyń krwionośnych nowotworów, w których następuje ekscesywny rozrost komórek endotelialnych, w przypadku wrodzonych zaburzeń naczyniowych naczyń mają normalną liczbę komórek endotelialnych, jednakże zaburzone jest modelowanie ścian naczyń (10). Udział układu limfatycznego w zespole KTPW wydaje się wtórny, bowiem zamiast niefunkcjonującego systemu żylnego system limfatyczny przejmuje transport nagromadzonych płynów w tkankach. Dlatego ograniczanie zespołu Klippela-Trenaunaya do powstawania patologicznych połączeń żylny-limfatycznych wydaje się błędne (11). Przykładem jest nasz przypadek KTPW z występowaniem nadtwardówkowego połączenia tętniczo-żylnego, czego wyrazem było powstanie monsturalnej żyły wrzecionowatej. Jak wykazaliśmy, kierunek drenażu wrzecionowato rozszerzonej żyły ulega z biegiem czasu pewnym zmianom. Jednakże w żadnym momencie długoletniej obserwacji nie występowały zabarwione erytrocytami cystowate zmiany w spojówce, co świadczyłoby o patologicznym drenażu limfatycznym (12).

Znalezienie w niektórych przypadkach KTPW różnych aberracji chromosomowych, takich jak translokacja 8;14, albo 5;11, oraz występowanie pierścieniowatego 18 chromosomu (1,4,13) stworzyły podstawy do dalszych badań genetycznych i doprowadziło do wykrycia genu VG5Q na chromosomie 5 (vascular gene on chromosome 5Q) (1). Powstałe z niego należące do cytokin białko VG5Q (ryc. 6) zawiera 714 aminokwasów i pobudza angiogenezę *in vitro* i *in vivo* (1). Jeszcze silniejszą aktywność angiogenną ma zmutowane białko (mVG5Q) powstające poprzez punktową mutację na chromosomie 5 (1). Nadaktywne zmutowane białko różni się tylko jednym aminokwasem od normalnego białka VG5Q (w pozycji 133. glutamina zastąpiona jest lizyną) (1). To tłumaczy, dlaczego u naszego pacjenta z KTPW nie znaleziono żadnych numerycznych i strukturalnych zmian chromosomalnych. Wystąpiła u niego bowiem mutacja punktowa.

Interesująca jest możliwość współdziałania w angiogenezie nowego białka z innymi cytokinami TWEAK (14), które jako słabsza (weak) wersja należą do grupy TNF (tumor necrosis factor). Białko VG5Q znaleziono nie tylko w komórkach endotelialnych, ale również w mięśniach gładkich i osteoblastach (1). Również u człowieka na chromosomie 5 znajduje się gen (RASA1), którego mutacja odpowiedzialna jest za zaburzenia rozwoju kapilar krwionośnych i powstawania połączeń tętniczo-żylnych (11).

Wprowadzona nowa terminologia jednostki chorobowej: CM-AVM (Capillary malformation – arteriovenous malformation), zawiera również wcześniej opisane zespoły: SW i KTPW (6,11,15). Na marginesie warto dodać, że określenie lokalizacji tego genu dało w dermatologii podstawę wyjaśnienia dziedziczności naczyniaków skórnych (*naevus flammeus*), przekazywanych autosomalnie dominująco (11).

Wydaje się, że określenie lokalizacji tego genu może stworzyć w przyszłości możliwości terapii wrodzonych anomalii CM-AVM.

Wykrycie nowych białek (np. VG5Q, TWEAK) regulujących angiogenezę inną drogą niż poprzez znane do tej pory cytokiny: VEGF-A (vascular endothelial growth factor) lub FGF-2 (fibroblast growth factor), stwarza w przyszłości nową szansę docelowego blokowania angiogenezy poprzez blokowanie również i tych ostatnio wykrytych cytokin (1). Wszystkie dotychczas

stosowane w okulistyce preparaty blokujące specyficznie angiogenezę oparte były tylko na działaniu przeciwko VEGF; należą do nich: Pegaptanib (Macugen® Eye Tech-Pfizer), Ranibizumab (Lucentis® Genentech-Novartis) oraz Bevacizumab (Avastin® Genentech). W przyszłości poprzez próby blokowania wielu angiogenetycznie aktywnych cytokin zwiększa się szansę leczenia schorzeń neowaskularyzacyjnych (do których należą nowotwory), w okulistyce zaś – przede wszystkim makulopatii.

Wnioski

1. Rozwój trombozy jest wczesną i relatywnie częstą komplikacją zespołu KTPW.
2. Pacjenci z zespołem KTPW powinni rutynowo otrzymywać środki przeciwkrzepliwne.
3. Rozszerzone nadtwardówkowe naczynia żyłne w zespole KTPW rzadko prowadzą do rozwoju jaskry, która rozwija się tylko przy występowaniu tej anomalii naczyniowej w większości naczyń żylnych otaczających okrężnie całą rogówkę.

Praca w części przedstawiona na 101. Zjeździe Okulistycznym Niemiec (DOG) w Berlinie.

PIŚMIENNICTWO:

1. Tian X.L., Kadaba R., You S.A., Liu M., Timur A.A., Yang L., Cheng Q., Szafranski P., Rao S., Wu L., Husman D.E. DiCorleto P.E., Driscoll D.J., Borrow J., Wang Q.: *Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome*. Nature, 2004, 427, 640-645.
2. Baraldini V., Colleti M., Cipolat L., Santuari D., Vercellio G.: *Early surgical management of Klippel-Trenaunay syndrome in childhood can prevent long-term haemodynamic effects of distal venous hypertension*. J. Pediatr. Surg., 2002, 37, 232-235
3. Limaye S.R., Doyle H.A., Tang R.A.: *Retinal varicosity in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1979, 16, 371-373.
4. Whelan A.J., Watson M.S., Porter F.D., Steiner R.D.: *Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5;11 balanced translocation*. Am. J. Med. Genet., 1995, 59, 492-494.
5. Jacob A.G., Driscoll D.J., Shaughnessy W.J., Stanson A.W., Clay R.P., Gloviczki P.: *Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management*. Mayo Clin. Proc., 1998, 73, 28-36.
6. Eerola I., Boon L.M., Watanabe S., Grynberg H., Mulliken J.B., Vikkula M.: *Locus for susceptibility for familial capillary malformation („port-wine stain”) maps to 5q*. Eur. J. Hum Genet., 2002, 10, 375-380.
7. O'Connor P.S., Smith L.J.: *Optic nerve variant in the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome*. Ann. Ophthalmol., 1978, 10, 131-134.
8. Reynolds J.D., Johnson B.L., Gloster S., Biglan A.W.: *Glaucoma and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome*. Am. J. Ophthalmol., 1988, 106, 494-496.
9. Mikula N. Jr., Gupta S.M., Miller M., Felder S.: *Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with recurrent pulmonary embolism*. Clin. Nucl. Med., 1991, 16, 253-255.
10. Carmeliet P.: *Manipulating angiogenesis in medicine*. J. Intern. Med., 2004, 255, 538-561.
11. Eerola I., Boon L.M., Mulliken J.B., Burrows P.E., Domp Martin A., Watanabe S., Vanwijck R., Vikkula M.: *Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic di-*

- order caused by *RASA1* mutations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003, 73, 1240-1249.
12. Scott K.R., Tse D.T., Kronish J.W.: *Hemorrhagic lymphangiectasia of the conjunctiva*. *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109, 286-287.
13. Timur A.A., Sadgehour A., Graf M., Schwartz S., Libby E.D., Driscoll D.J., Wang Q.: *Identification and molecular characterization of a de novo supernumerary ring chromosome 18 in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome*. *Ann. Hum. Genet.*, 2004, 68, 353-361.
14. Willey S.R., Winkles J.A.: *TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor*. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, 14, 241-249.
15. Boon L.M., Mulliken J.B., Vikkula M.: *RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations*. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2005, 15, 265-269.

Praca wpłynęła do Redakcji 11.10.2005 r. (856).
Zakwalifikowano do druku 24.10.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr med. Henryk Holak
Augenlinik im Rudolf-Virchow Ärztehaus
Heckenstrasse 46
38226 Salzgitter

VII Sympozjum

SEKCJI SOCZEWEK KONTAKTOWYCH
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
OKULISTYCZNEGO

20-22 września
2007 roku
Warszawa

Wszelkie informacje dotyczące sympozjum
wraz z blankietem wpłat dostępne
są na stronie internetowej:
www.pto.com.pl w menu Plan Imprez