

medgen 2007 · 19:229–233  
 DOI 10.1007/s11825-007-0016-4  
 Online publiziert: 20. April 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

D. Lohmann

Klinische Forschergruppe Ophthalmologische Onkologie und Genetik,  
 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Essen

# Erbliche Disposition zu Tumoren des Auges

Das Auge ist aus Geweben unterschiedlicher entwicklungsbiologischer Herkunft aufgebaut. In Anbetracht dieser Heterogenität ist es verständlich, dass es bei verschiedenen Tumordispositionserkrankungen mit pleiotropem Manifestationsspektrum mitbeteiligt sein kann. Das erbliche Retinoblastom ist in diesem Zusammenhang von herausragender Bedeutung, da bei ihm die Manifestation am Auge für den Krankheitsverlaufbestimmend ist. Bei den meisten anderen erblichen Krebserkrankungen sind die Veränderungen im Bereich des Auges für den Verlauf nur von untergeordneter Bedeutung, können aber für die Diagnose hinweisend sein. Der häufigste primäre bösartige Tumor des Auges ist das Aderhautmelanom. Epidemiologische Daten zeigten, dass auch bei seiner Entstehung genetische Faktoren eine Rolle spielen.

## Retinoblastom (Rb)

### Erkrankung

Es handelt sich um den häufigsten bösartigen Tumor des Auges im Kindesalter. Bei 1:15.000–1:20.000 neugeborenen Kindern wird er in den ersten 7 Lebensjahren erkannt. Es gibt einzelne Fälle von Neuerkrankungen im Erwachsenenalter. Sie entstehen möglicherweise aus Retinomen – nichtprogressiven tumorartigen Veränderungen der Netzhaut – die häufiger bei Angehörigen von Patienten mit Rb gefunden werden und dann meist eine Manifestation einer bestehenden erblichen Disposition zu dieser Erkrankung sind (s. unten).

Im Kindesalter ist eine Leukokorie (weißer Pupillenreflex durch die ein-

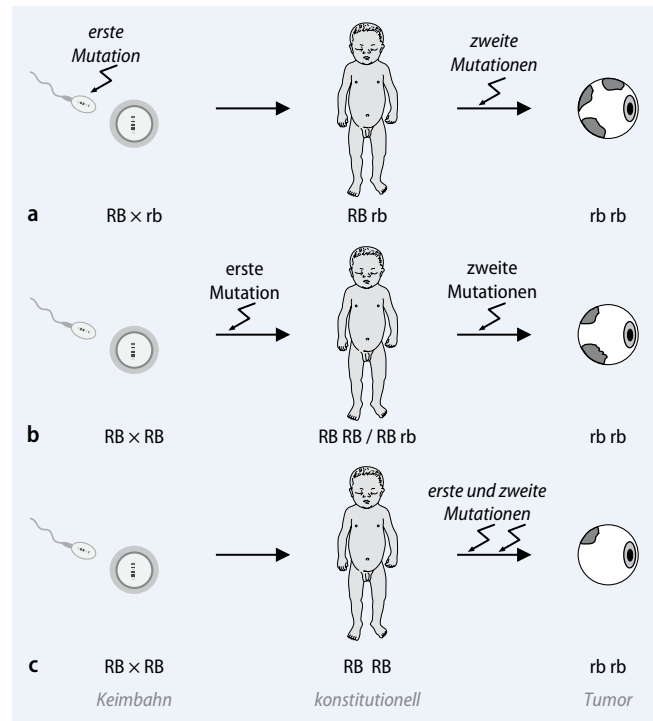
fallende Licht reflektierenden intraokularen Tumormassen) meist das erste Zeichen der Erkrankung. Seltener sind Strabismus oder eine Entzündung die ersten Symptome. Bei 60% der Kinder ist nur ein Auge betroffen (unilaterales Rb), 40% haben Retinoblastome in beiden Augen. Ein zusätzliches Pinealoblastom, ein histologisch dem Retinoblastom gleichender Tumor der Zirbeldrüse, wird als trilaterales Rb bezeichnet. In Abhängigkeit von der Lage, der Größe und der Zahl der Tumorherde kommen verschiedene Behandlungsformen zur Anwendung (Entfernung des Augapfels, Bestrahlung, Laserkoagulation, Chemotherapie).

Bei den meisten Kindern sind die Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose noch

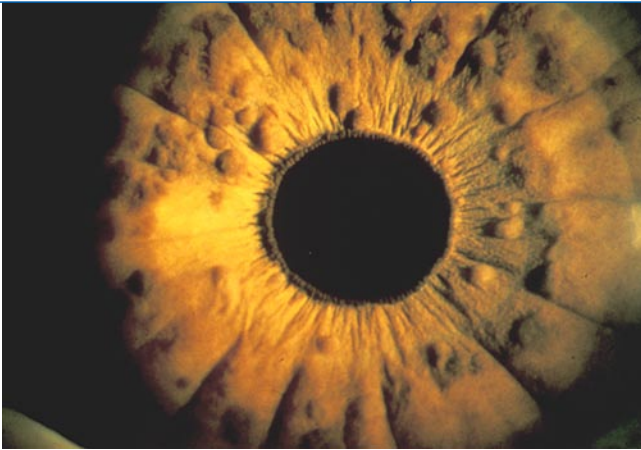
auf das Innere des Auges beschränkt, und die Prognose ist gut. Kinder mit Tumorstadium außerhalb des Auges haben eine deutlich schlechtere Prognose, da der Tumor metastasieren kann und dann kaum noch erfolgreich zu behandeln ist. Die langfristige Prognose von Patienten mit beidseitigem Rb wird beeinträchtigt durch die Disposition zu Tumoren außerhalb des Auges (Zweitumoren), insbesondere Sarkome und das kutane maligne Melanom.

### Genetik

Nach heutigem Wissensstand sind für die Entstehung aller Retinoblastome Mutationen beider Allele des Retinoblastomgens



**Abb. 1** ▶ Mutationen des *RB1*-Gens bei erblichem (a,b) und nicht-erblichem Retinoblastom (c)



**Abb. 2** ◀ Irishharlequintome. (Prof. Dr. N. Bornfeld, Essen)

(*RB1*) notwendig. Die genetischen Konsequenzen der Erkrankung (erbliches oder nichterbliches Retinoblastom) werden bestimmt von:

- dem Zeitpunkt der ersten Mutation (relativ zur Ontogenese) und
- der Art der Zelle, in der die Mutation auftritt.

### Erbliches Retinoblastom

Fast 40% der Patienten mit Rb sind heterozygot für ein *RB1*-Allel mit einer krankheitsursächlichen (onkogenen) Mutation (◻ **Abb. 1a**). Die Herkunft des mutanten Allels ist entweder auf eine Neumutation zurückzuführen (beide Eltern tragen die Mutation nicht) oder, bei familiärem Rb, auf die Transmission von einem erkrankten Elternteil. Selten ist ein Elternteil heterozygot für die Mutation und nicht an Rb erkrankt (unvollständige Penetranz). Die Expressivität ist variabel. Die meisten Patienten mit erblichem Rb entwickeln eine bilaterale Form. Es gibt aber Familien, in denen die überwiegende Zahl der Patienten nur einseitig erkrankt ist und zudem ein Teil der heterozygoten Mutationsträger kein Rb entwickelt („low penetrance retinoblastoma“, s. unten).

Ein erbliches Rb kann auch vorliegen, wenn die erste Mutation in der Embryonalphase in einer Zelle aufgetreten ist, deren Nachkommen (mutanter Sektor) nicht nur zum Aufbau der Retina beigetragen haben, sondern auch zu Keimbahnzellen wurden (◻ **Abb. 1b**). Patienten mit Mutationsmosaik haben verständlicherweise oft eine mildere Krankheitsausprägung (einseitiges Retinoblastom), und das Risiko für die Vererbung des mutanten Allels kann unter 50% liegen.

### Nichterbliches Retinoblastom

Bei den meisten (etwa 90%) der Patienten mit einem nichtfamiliären (isolierten) Retinoblastom sind beide für die Entstehung des Tumors erforderlichen *RB1*-Mutationen nach der Befruchtung (postzygot) aufgetreten (◻ **Abb. 1c**). Diese Personen können erkannt werden, wenn durch eine Mutationsanalyse an Tumormaterial beide *RB1*-Mutationen bestimmt wurden und keines dieser mutierten Allele in DNA aus Blut nachweisbar ist. Bei etwa 5% der Patienten mit einem nichtfamiliären (isolierten) Retinoblastom ist eine der Mutationen in DNA aus Blut mit einem geringeren als bei Heterozygotie zu beobachtenden Signal nachweisbar, was auf ein Mutationsmosaik schließen lässt (◻ **Abb. 1b**).

### Mutationen im *RB1*-Gen und Phänotyp

Das Spektrum der Mutationen des *RB1*-Gens, die für eine erbliche Disposition zu Rb ursächlich sein können, umfasst große Deletionen und Insertionen (15%), kleine Längenmutationen (30%) und Einzelbasensubstitutionen (55%) (s. <http://rb1-ldb.d-lohmann.de>). Mutation und okulärer Phänotyp, d. h. das Auftreten und die Zahl von Retinoblastomen bei heterozygoten Mutationsträgern, sind assoziiert:

- Patienten mit beidseitigem Retinoblastom tragen überwiegend Mutationen, die zu einem vorzeitigen Stoppkodon führen (Frameshift- und Nonsense-Mutationen).
- Bei Patienten mit erblichem einseitigem Retinoblastom bzw. aus Familien mit unvollständiger Penetranz werden oft Missense-, In-Frame-Deletionen und Promotormutationen

gefunden. Auch Deletionen des gesamten *RB1*, spleißstellenferne Basensubstitutionen und Frameshift-Mutationen im Exon 1 sind mit unvollständiger Penetranz assoziiert.

Das Risiko für das Auftreten von Zweittumoren ist nicht mit der Art oder der Lokalisation der onkogenen *RB1*-Mutation assoziiert. Einige Familien mit Retinoblastom zeigen jedoch eine überzufällige Häufung von Zweittumoren, während in anderen Familien das Zweittumorrisiko bei heterozygoten Mutationsträgern gering ist. Auffällig ist insbesondere die Häufung von multiplen subkutanen Lipomen in einigen Familien mit Low-Penetrance-Retinoblastom. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für diesen benignen Zweittumor von genetischen Faktoren abhängig sein kann, die mit dem *RB1*-Gen gekoppelt sind.

### Genetische Beratung und molekulargenetische Diagnostik

Patienten mit familiärem oder bilateralem Retinoblastom geben das mutierte *RB1*-Allel mit einem Risiko von 50% an ihre Kinder weiter. Die Penetranz ist bei den meisten Mutationen praktisch vollständig, kann aber bei einigen auch auf Werte von unter 20% vermindert sein. Durch Mutationsanalyse an DNA aus Blut kann bei den meisten Patienten die krankheitsursächliche Mutation gefunden werden. Bei etwa 5–10% der Patienten mit isoliert bilateralem Rb ist die erste Mutation postzygot aufgetreten, und eine Analyse des Tumors kann für die Mutationsbestimmung erforderlich sein.

Nachkommen von Patienten mit isoliert einseitigem Retinoblastom haben ein empirisches Wiederholungsrisiko von 6%. Bei ihnen sollte immer frisches Tumormaterial für die genetische Analyse asserviert werden, da nur so eine Erkennung der Patienten möglich ist, bei denen 2 somatische *RB1*-Mutationen die Tumorentwicklung ausgelöst haben (s. Lohmann u. Gallie [3] für eine weitergehende Übersicht zur Genetik des Retinoblastoms.)

## Astrozytäres Harmartom (Astrozytom) der Retina

### Astrozytäres Harmartom als Manifestation der tuberösen Sklerose (TS)

Bei etwa 40–50% der Patienten mit TS werden astrozytäre Harmartome der Retina gefunden (s. unten, Genotyp-Phänotyp-Beziehung). Diese treten oft multifokal und bei 34–50% der Patienten beidseitig auf. Morphologisch können 2 Formen unterschieden werden:

- flache, grau durchscheinende Läsionen im peripheren Fundus,
- erhabene, nodulär maulbeerartige Veränderungen mit der Tendenz zur Verkalkung.

Letztere sind oft in der Nähe des Sehnervs lokalisiert. Daneben gibt es auch astrozytäre Harmartome, die Merkmale beider genannten morphologischen Formen aufweisen.

Astrozytäre Harmartome sind gutartig. Die meisten dieser Veränderungen bleiben über die Zeit in Größe und Form unverändert (nichtprogressives Verhalten). Das Auftreten eines invasiven Astrozytoms ist sehr selten. Die Entstehung neuer Harmartome nach der Geburt ist ebenfalls eine Ausnahme. Die astrozytären Harmartome der Retina sind für den Krankheitsverlauf bei Patienten nicht bedeutsam. Dieser wird wesentlich durch die Krampfanfälle und die mentale Retardierung bestimmt, die Folge der ZNS-Manifestationen sind.

### Andere Zeichen der TS im Bereich des Auges

Als weitere Manifestationen der TS am Auge werden Veränderungen am retinalen Pigmentepithel (periphere Depigmentierungen oder hyperpigmentierte Veränderungen) Optikusatrophie, helle Irisveränderungen (analog zu den Hautdepigmentierungen), Strabismus, Katarakt, atypische Kolobome sowie Angiofibrome der Augenlider beobachtet.

## Zusammenfassung · Abstract

medgen 2007 · 19:229–233 DOI 10.1007/s11825-007-0016-4  
© Springer Medizin Verlag 2007

D. Lohmann

### Erbliche Disposition zu Tumoren des Auges

#### Zusammenfassung

Bei verschiedenen Tumordispositionserkrankungen mit pleiotropem Manifestationsspektrum ist das Auge mit involviert. Unter den monogen erblichen Tumorerkrankungen ist aus klinischer Sicht das erbliche Retinoblastom am wichtigsten. Das zur Erklärung seiner Entstehung entwickelte 2-Schritt-Mutationsmodell war auch für die Aufklärung anderer dominanter Tumordispositionen wegweisend. Bei den meisten anderen erblichen Krebserkrankungen sind die Manifestationen im Bereich des Auges für den Krankheitsverlauf nicht relevant, können aber zur Diagnose führen. Dies gilt insbesondere für das retinale kapillare Hämangiom bei Patienten mit einer

Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. Für die Entstehung des Aderhautmelanoms, des häufigsten bösartigen Augentumors, gibt es keinen Hinweis auf eine monogene Disposition. Allerdings lassen epidemiologische Daten vermuten, dass für seine Entstehung genetische Faktoren eine Rolle spielen. Die Prognose bei diesem Tumor ist eng mit einem somatischen genetischen Marker, der Monosomie 3, verbunden.

#### Schlüsselwörter

Retinoblastom · Astrozytäres Harmartom der Retina · Optikusgliom · Retinales kapilläres Hämangiom · Aderhautmelanom

### Ocular neoplasms in patients with hereditary predisposition to cancer

#### Abstract

Ocular neoplasms are associated with several hereditary cancer predisposition syndromes. Of these, hereditary retinoblastoma is the most important. Historically, hereditary retinoblastoma has been the prototype dominant cancer predisposition, and Knudson's study of this tumour has resulted in the two-step mutation hypothesis, which has been seminal for developing a further understanding of hereditary cancers. Although ocular manifestations are of minor relevance for the prognosis in tumour syndromes other than retinoblastoma, they may be important for the recognition of the underlying cancer predisposition. There is no monogenic predispo-

sition for the development of uveal melanoma, which is the most frequent malignant ocular neoplasm in humans. However, epidemiological data suggest that genetic factors may play a role. The study of somatic alterations in these tumours has shown that the loss of one chromosome 3 is closely associated with an adverse prognosis. Such a somatic genotype-phenotype association is highly exceptional among solid tumours.

#### Keywords

Retinoblastoma · Retinal astrocytic hamartoma · Optic nerve glioma · Retinal capillary hemangioma · Uveal melanoma



Abb. 3 ▲ Kapillares Hämangiom. (Prof. Dr. N. Bornfeld, Essen)

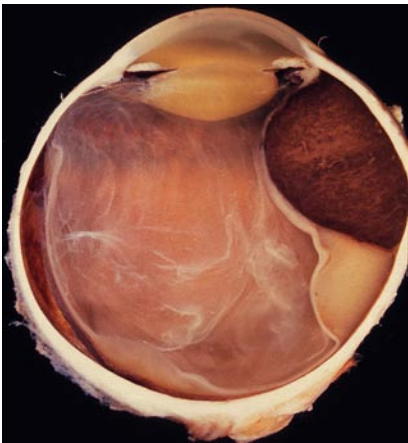


Abb. 4 ▲ Aderhautmelanom. (Prof. Dr. N. Bornfeld, Essen)

### Mutationen der *TS1*- und *TS2*-Gene und okulare Manifestationen: Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Die TS wird durch heterozygote Mutationen des *TSC1*- oder *TSC2*-Gens verursacht. Mit Ausnahme einiger Missense-Mutationen sind Veränderungen des *TSC2*-Gens im Vergleich zu *TSC1*-Mutationen mit einer schwereren Krankheitsausprägung assoziiert. Bei Patienten mit *TSC1*-Mutationen treten astrozytäre Harmartome der Retina nur sehr selten auf [5].

### Sporadisches astrozytäres Harmartom

Astrozytäre Harmartome der Retina können auch unabhängig von einer TS auftreten. Die sporadischen Tumoren zeigen ein anderes biologisches Verhalten, da sie ein progressives und lokal invasives Wachstum entwickeln können.

### Astrozytäre Harmartome im Rahmen weiterer erblicher Tumorerkrankungen

Astrozytäre Harmartome der Retina treten auch bei Patienten mit einer NF2 und, seltener, bei Patienten mit einer NF1 auf.

### Optikusgliom

#### Manifestation der Neurofibromatose Typ1 (NF1)

Gliome im Bereich des Sehnervs mit Einschluss der Sehnervenkreuzung werden bei 15–19% der Patienten mit NF1 festgestellt. Histologisch entsprechen die Veränderungen niedriggradigen Astrozytomen. Die Tumoren sind meist nichtprogressiv und können eine spontane Regression zeigen. Bei etwa 1/3 der Patienten mit NF1 und Optikusgliomen führen sie zu Symptomen, üblicherweise Sehminderung und schmerzlosem Hervortreten des Auges (Proptosis).

**Irisharmatome und weitere Zeichen der NF1 am Auge.** Die diagnostisch bedeutsamste Veränderung bei Patienten mit NF1 im Bereich des Auges ist das melanozytische Irisharmatom (Lisch-Knötchen, **Abb. 2**). Irisharmatome treten schon bei jungen Patienten auf, und sie können bei den meisten Erwachsenen mit NF1 festgestellt werden. Seltener tumorartige Veränderungen bei Patienten mit NF1 sind Harmartome der Netzhaut (s. oben), der Aderhaut und des retinalen Pigmentepithels, Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, Neurofibrome, ausgehend von den Nerven im Bereich der Augenhäuter, der Bindehaut und der Aderhaut.

### Sporadisches Optikusgliom

Optikusgliome treten auch unabhängig von einer NF1 auf. Allerdings sollten bei der Diagnose eines sporadischen Optikusglioms der Patient und seine Angehörigen auf mögliche Zeichen einer NF1 untersucht werden.

### Hämangioblastom (kapillares Hämangiom) der Retina

#### Manifestation einer Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL)

Retinale kapillare Hämangiome (**Abb. 3**) sind das häufigste und früheste Krankheitszeichen bei Patienten mit VHL. Die Schätzungen zur Penetranz reichen von 40–86%. Nach neueren Untersuchungen manifestieren sie sich meist bis zum 30. Lebensjahr, und das Risiko für neue Tumoren ist danach gering. Etwa 30% der Patienten haben multiple Tumorerde, und das Auftreten in beiden Augen ist häufig.

Retinale kapillare Hämangiome sind gutartige Harmartome, in denen die Stromazellen die eigentliche neoplastische Komponente bilden. Histologisch entsprechen sie den kapillaren Hämangiomen des ZNS, die bei Patienten mit VHL ebenfalls auftreten. In der Retina können diese Tumoren nichtprogredient bleiben oder auch spontan zurückgehen. Oft jedoch vergrößern sie sich mit der Zeit und führen zur Beeinträchtigung des Sehvermögens. Das Ausmaß der Sehminderung ist von der Lage, der Größe, der Zahl und der Progredienz der Tumoren abhängig und kann durch frühzeitige (präsymptomatische) Therapie (Laserkoagulation, Kryotherapie, Brachytherapie) der nach Beobachtung progredienten Tumorerde begrenzt werden (s. Magee et al. [4] und Ong et al. [6] für eine weitergehende Übersicht.)

### Sporadisches kapillares Hämangiom der Retina

Ein retinales kapillares Hämangiom kann auch als solitärer Tumor unabhängig von einer VHL-Erkrankung auftreten. Der Diagnose eines solitären retinales kapillares Hämangioms sollte jedoch die Suche nach weiteren möglichen Manifestationen einer VHL folgen, sie ist insbesondere bei jungen Patienten als Hinweis auf eine VHL-Erkrankung zu werten.

## Kavernöses Hämangiom der Retina

Dieser seltene Tumor ist histologisch und biologisch verschieden vom kapillaren Hämangiom der Retina (Hämangioblastom, s. oben). Er ist in den meisten Fällen nicht progredient. Er kann als Teil eines Tumorsyndroms („cavernous hemangioma syndrome“) zusammen mit gleichartigen Veränderungen im ZNS und, seltener, in der Haut auftreten. Dieses Syndrom kann familiär vorkommen und zeigt dann einen autosomal-dominantem Erbgang mit variabler Expressivität und hoher Penetranz. Da die Tumoren im ZNS zu intrakraniellen Blutungen führen können, sollten bildgebende Untersuchungen des Kopfs bei Patienten und ggf. auch Angehörigen zur Früherkennung erwogen werden.

## Meningeome und Schwannome – bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 (NF2)

Meningeome und Schwannome im Bereich des Sehnervs sind selten. Sie treten häufiger bei Patienten mit NF2 auf, allerdings mit deutlich geringerer Penetranz als Schwannome des Vestibularnervs. Mehr als 80% der Patienten mit NF2 zeigen Veränderungen im Bereich des Auges, insbesondere Linsentrübung (posteriore subkapsuläre oder kapsuläre Katarakt), kombinierte Harmartome der Retina und des retinalen Pigmentepithels sowie astrozytäre Harmartome (s. oben).

## Aderhautmelanom

### Sporadisches Aderhautmelanom (AM)

Es gehört zwar mit  $4-5/10^6$  Neuerkrankungen/Jahr zu den seltenen Tumoren, ist aber dennoch die häufigste primäre Krebserkrankung des Auges im Erwachsenenalter. Es tritt überwiegend sporadisch auf, familiäre Häufung oder beidseitige Erkrankungen sind sehr selten (s. unten).

Das AM (■ **Abb. 4**) entwickelt sich aus Melanozyten im Uvealtrakt, einer Gewebeschicht im Auge, welche die Iris, den Ziliarkörper und die Chorioidea umfasst. Wie die Melanozyten in der Haut können auch die Melanozyten der Uvea Nävi bil-

den, aus denen ein Melanom hervorgehen kann. Auch histomorphologisch zeigt das AM weitgehende Gemeinsamkeiten mit dem kutanen Melanom.

Es gibt jedoch große Unterschiede in Bezug auf das klinische Verhalten und das Muster der in den Tumoren identifizierten genetischen Veränderungen. Tumorzytogenetisch werden bei Aderhautmelanomen häufig eine Monosomie des Chromosoms 3 und Zugewinne von Material des kurzen Arms von Chromosom 6 und des langen Arms von Chromosom 8 gefunden. Die in kutanen Melanomen häufigen Genveränderungen spielen beim AM keine erkennbare Rolle. Metastasen des Tumors entwickeln sich fast ausschließlich aus Primärtumoren mit Monosomie 3, und die meisten Patienten mit Tumoren ohne diese Veränderung blieben nach der Therapie tumorfrei.

Vieles spricht für die Annahme, dass es unter der nach morphologischen Kriterien homogen erscheinenden Gruppe der Aderhautmelanome verschiedene Entitäten gibt, deren Unterschiedlichkeit durch das Muster genetischer Veränderungen und das klinische Verhalten bestimmt wird.

## Genetische Disposition zu AM

Das Vorkommen von Aderhautmelanomen in beiden Augen oder bei Familienangehörigen ist häufiger als erwartet. Dies kann auf den Einfluss einer genetischen Disposition zurückzuführen sein. Familiäre Häufung von AM ist jedoch sehr selten: Es wurden bislang nur 92 Familien berichtet [7], bei welchen immer auch eine Häufung von kutanem Melanom beobachtet wurde. Mutationsanalysen ergaben jedoch keine Mutationen in den Genen, die für eine erbliche Disposition zu kutanem Melanom verantwortlich sein könnten (*CDKN2A/ARF* oder *CDK4*). Des Weiteren zeigte eine systematische Untersuchung von Familien mit kutanem Melanom und onkogenen Mutationen in diesen Genen kein vermehrtes Auftreten von Aderhautmelanomen [1]. Kopplungsanalysen in 3 Familien mit einer Häufung von AM und kutanem Melanom ergaben eine Kopplung zu einer Region auf 9q21.32 [2]. Eine weitere Aufklärung der genetischen Ursache ist bislang nicht ge-

lungen. Eine Assoziation von kutanem Melanom und AM tritt selten im Rahmen eines FAM-M auf, einer autosomal-dominant erblichen Disposition zu kutanem Melanom die u. a. durch das Auftreten einer großen Zahl von atypischen Nävi charakterisiert ist.

## Korrespondierender Autor

### Prof. Dr. D. Lohmann

Klinische Forschergruppe Ophthalmologische Onkologie und Genetik, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen  
dietmar.lohmann@uni-due.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

1. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. (2006) High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 66: 9818–9828
2. Jonsson G, Bendahl PO, Sandberg T et al. (2005) Mapping of a novel ocular and cutaneous malignant melanoma susceptibility locus to chromosome 9q21.32. *J Natl Cancer Inst* 97: 1377–1382
3. Lohmann DR, Gallie BL (2004) Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet* 129: 23–28
4. Magee MA, Kroll AJ, Lou P et al. (2006) Retinal capillary hemangiomas and von Hippel-Lindau disease. *Semin Ophthalmol* 21: 143–150
5. Northrup H, Au K-S (2005) Tuberous sclerosis complex. <http://www.geneclinics.org>
6. Ong KR, Woodward ER, Killick P et al. (2007) Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 28: 143–149
7. Smith JH, Padnick-Silver L, Newlin A et al. (2007) Genetic study of familial uveal melanoma association of uveal and cutaneous melanoma with cutaneous and ocular nevi. *Ophthalmology* 114: 774–779

### Infobox 1

#### Ergänzende Literatur

Taboulsi EI (ed) (1999) Genetic diseases of the eye. Oxford Monographs on Medical Genetics, Oxford University Press, USA

#### Weblinks

<http://rb1-lsdb.d-lohmann.de>: Genetik des Retinoblastoms  
<http://www.geneclinics.org>: tuberöse Sklerose