

Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood

Surya P. Rednam<sup>1</sup>, Ayelet Erez<sup>2</sup>, Harriet Druker<sup>3</sup>, Katherine A. Janeway<sup>4</sup>, Jume Kamihara<sup>5</sup>, Wendy K. Kohlmann<sup>6</sup>, Katherine L. Nathanson<sup>6</sup>, Lisa J. States<sup>7</sup>, Gall E. Tomlinson<sup>8</sup>, Anita Villani<sup>9</sup>, Stephan D. Voss<sup>9</sup>, Joshua D. Schiffman<sup>10</sup>, and Jonathan D. Wasserman<sup>11</sup>

## フォン・ヒッペル・リンドウ病 (症候群)

### von Hippel-Lindau disease (syndrome) VHL病 (症候群)

横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学  
矢尾 正祐

2018-2-24

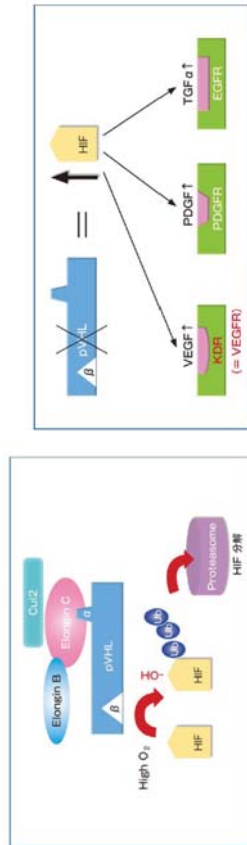
## 歴史

- 19世紀末から20世紀初頭：Eugen von Hippel (ドイツ、眼科医) が網膜多発血管腫症例を報告
- 1926：Arvid Lindau (スウェーデン、病理医) が網膜、中枢神経系の血管腫、内臓腫瘍症例を報告
- Melmon ら (1964), Lamiell ら (1989) が疾患病態を整理
- 1988：Seizinger らが染色体3番短腕に連鎖を報告
- 1993：VHL がん抑制遺伝子が米国NCIを中心としたグループにより単離される
- 1999以降：VHL蛋白の機能解析が進む ⇒ VHL蛋白は低酸素誘導性因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) を制御
- 2008以降：VHL/HIF/VEGF 経路を標的とした薬物が「透明細胞腎癌」の治療薬として本邦でも認可

## VHL 病 (症候群) (OMIM# 193300)

- 常染色体優性遺伝性
- 原因遺伝子：VHL遺伝子 (染色体 3p25.3)
- 頻度：1人/ 出生 36,000~45,000
- 浸透率：ほぼ 100% (75歳までに何らかの病変を発症)
- 病変の特徴：血管が豊富、のう胞を伴う

## VHL蛋白質 (pVHL) の機能と腫瘍の発症機構



- VHL蛋白質複合体は酸素が十分な状態では、低酸素誘導性因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) alpha subunit をヒキチン化し分解へ誘導する
- pVHLが壊れるとHIFの分解ができず、その下流の本来低酸素状態で発現される多数の遺伝子群 (VEGF, PDGF, etc.) の発現亢進が起こり、これが腫瘍化の引き金になると考えられる

本邦での診療ガイドラインの作成：初版 2011年



診療ガイドライン (初版、2011年) 患者用ガイドブック

フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン 2014年版  
[http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs\\_urol/old/htm/topics/vhl-guide/vhl-guide.htm](http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs_urol/old/htm/topics/vhl-guide/vhl-guide.htm)

執印太郎 他, 「フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究」厚生労働省研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業, 2009-2013年

VHL病：臨床診断基準 (本邦GLと本reviewとの差異)

1. VHL病の家族歴がある場合 (第一度近親者がVHL病)

以下の一病変以上を発症

- 中枢神経血管芽腫, 網膜血管腫, 腎細胞がん, 褐色細胞腫
- 腺病変 (嚢胞, 神経内分泌腫瘍), 精巣上体嚢胞腺腫

本reviewでは、この2病変は含まれていない

2. VHL病の家族歴がない場合\*

- 1) 中枢神経血管芽腫/網膜血管腫を二ヶ以上発症
- 2) 1)の一病変と以下の一病変を合併  
腎細胞がん, 褐色細胞腫, 腺病変 (嚢胞, 神経内分泌腫瘍)  
精巣上体嚢胞腺腫, 内耳リンパ嚢腫
- 3) 上記の一病変と遺伝学的検査でVHL遺伝子に病的バリエントを認める\*\*

\*VHL病では新生突然変異 (new mutation/ de novo mutation)

での発症が20%程度にみられる

\*\*本邦ではVHL遺伝学的検査は保険収載されていない

本reviewでは、2)として、「内臓腫瘍病変 2カ所以上」を記載

本邦GLでの家系分類 (一般的にも採用されている)

- 家系の分類 (発症しやすい病変による臨床分類)
  - 1型 (褐色細胞腫の発症なし) --- 約80%
  - 2型 (褐色細胞腫の発症あり) --- 約20%
    - 2A型 (腎癌の発症なし)
    - 2B型 (腎癌の発症あり)
    - 2C型 (褐色細胞腫のみ)

病型	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫	腎がん
1型	-	+	+	+
2A型	+	+	+	-
2B型	+	+	+	+
2C型	+	-	-	-

Table 1. Clinical phenotypes of vHL are classified into four types

本review	Type I	Type IB	Type IIA	Type IIB	Type IIC
Clinical manifestations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinal angioma</li> <li>CNS HB</li> <li>RCC</li> <li>Pancreatic NETs</li> <li>Low risk for PHEO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinal angioma</li> <li>CNS HB</li> <li>Pancreatic NETs</li> <li>Low risk for PHEO</li> <li>Low risk for RCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PHEO</li> <li>Retinal angioma</li> <li>CNS HB</li> <li>Pancreatic cysts</li> <li>Low risk for RCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PHEO</li> <li>Retinal angioma</li> <li>CNS HB</li> <li>Pancreatic NETs</li> <li>RCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PHEO</li> <li>CNS HB</li> <li>Pancreatic NETs (rare)</li> </ul>
Most common vHL variants	Truncating variants, exon deletions	Gene deletions encompassing VHL	Missense variants (e.g. p.Y98H, p.Y112H, p.V116F)	Missense variants (e.g. p.R167Q, p.R167W)	Missense variants (e.g. p.V84L, p.L188V)

- 1) Type '1, 2' (ローマ数字でなくアラビア数字) が original な記載法で一般的
- 2) 本邦GLでは、Type1のみで、A, B 分類は設けていない。Gene dels の家系でも頻度は低いが RCCの発症がみられる。'low risk' と分けることで誤解を招く危険性がある
- 3) Pheoのみを発症 (+ VHL mutationあり) ⇒ type 2C

本邦患者での疫学データ\*

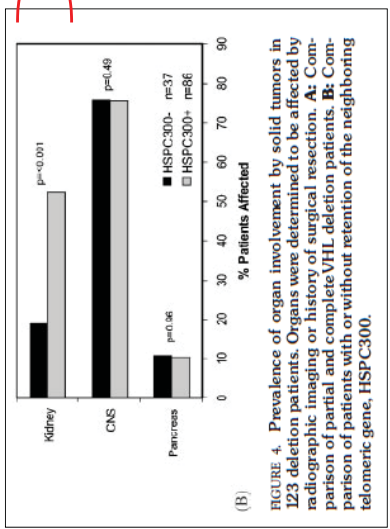
Table 2. Lifetime risks of VHL-associated tumors

Tumor	Risk	Youngest/mean age of diagnosis (years)
CNS hemangioblastoma	60%–80%	9/30
Cerebellar	44%–72%	9/31
Brainstem	10%–25%	12/32
Spinal	13%–50%	8/33
Retinal angioma/hemangioblastoma	25%–60%	0/25
Renal	25%–75%	12/39
Cyst	42%	12/37
RCC	17%–70%	13/44
PHEO	10%–25%	2/27
ELST	10%–15%	6/22
Pancreatic	35%–75%	5/36
Cyst	21%	5/33
NET	10%–17%	16/35
Papillary cystadenoma		
Epididymis	25%–60%	17/24
Broad ligament	10%	16/unknown (16–46)

Risk (%)	発症年齢 (歳)
72	7-75
34	5-68
50	15-75
15	10-75
37	15-68
13	14-65

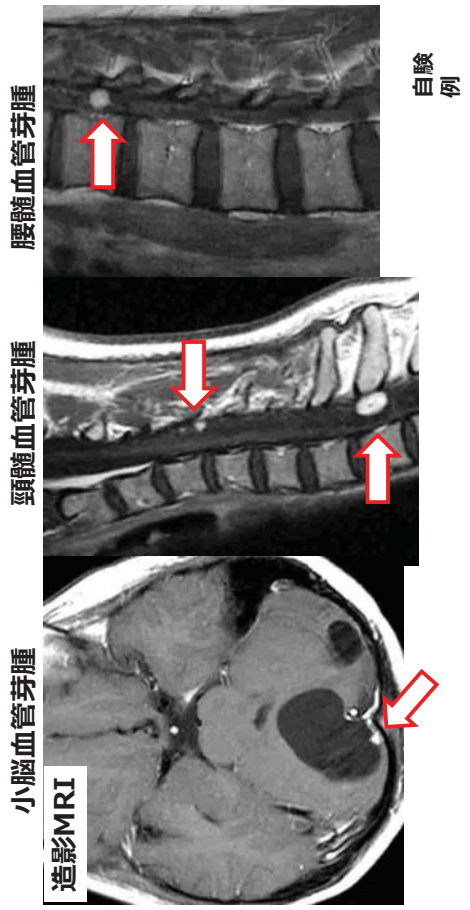
腎がんの頻度は、  
20% vs 50%  
と相対的には少ないものの  
発症がみられる。  
'low risk' と分けること  
で誤解を招く危険性がある



Maranchie JK, et al., Hum Mutat. 2004;23(1):40-46. より

\*執印太郎 他「フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究」厚生労働省研究費補助金、難治性疾患克服研究事業報告書、2011年より

■ 中枢神経血管芽腫 (小脳、延髄、脊髓)  
【診断】  
神経学的検査  
造影MRI ⇒ 特徴的な濃染像と嚢胞様の所見



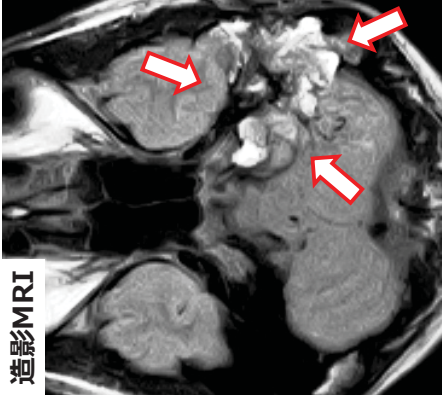
主な病変の  
診断、経過観察

■ 内耳リンパ嚢腫

【診断】

造影MRI、場合により造影CT追加

⇒ 特徴的な嚢胞性病変



造影MRI

自験例

■ 網膜血管腫

【診断】

眼底検査⇒ 特徴的な血管腫像

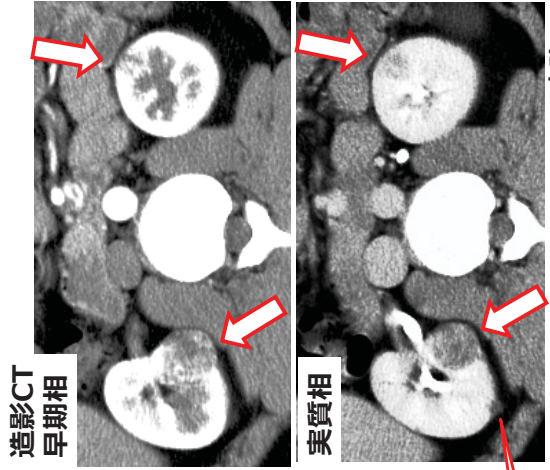


自験例

■ 腎細胞癌（淡明細胞型）

【診断】

ダイナミックCT、単純MRI ⇒ 特徴的な腫瘍所見、腎嚢胞をしばしば合併



造影CT 早期相

実質相

小嚢胞

自験例

■ 脾嚢胞

【診断】

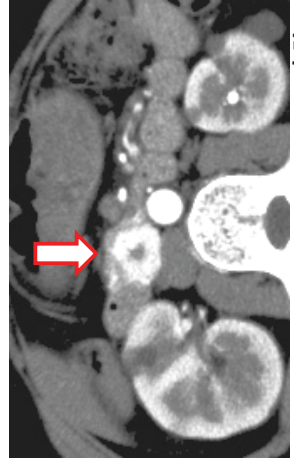
造影CT ⇒ 特徴的な多発性嚢胞の所見



■ 副神経内分泌腫瘍

【診断】

ダイナミックCT ⇒ 造影早期相で濃染する腫瘍像



自験例

Table 3. Existing paradigms for vHL tumor surveillance

Tumor	VHL Alliance 2015 <sup>1</sup> (米国)	Binderup et al., 2013 <sup>2</sup> (デンマーク)	Hes et al., 2001 <sup>3</sup> (the Netherlands)	Kruizinga et al., 2014 <sup>4</sup> (オランダ)	本邦の診療GL (2014版)
Retinal HB	Annual eye exam ≥1 y	Annual eye exam ≥0 y	Annual eye exam ≥5 y	Biennial eye exam ≥7 y	1x/2-3年, ≥0y
PHEO	Annual PFM or UFM ≥5 y Annual abd U/S 8-15 y Annual abd imaging ≥16 y (alternate U/S and MRI)	Annual PFM ≥5 y	Annual PFM and UFM ≥10 y (serum and 24-h urine) Q1 y abd U/S 10-14 y Q1 y abd imaging ≥15 y (alternate U/S and MRI)	Every 4 y screen ≥0 y	問診・生化学検査, 1x/年, ≥2y US, 1x/1年, ≥11y MRI, 1x/2-3年, ≥11y
ELST	Q2-3 y audiology eval ≥5-15 y Q2 y audiology eval ≥16 y	Q1 y audiology eval ≥5 y	None specified	None specified	None specified (CNSと同時にMRIで評価)
CNS HB	Biennial MRI b/s ≥16 y	MRI b/s once 8-14 y	Biennial MRI b/s ≥15 y	Annual MRI b/s ≥14 y	造影MRI b/s, 1x/2年, ≥11y
RCC	Annual abd U/S 8-15 y Annual abd imaging ≥16 y (alternate U/S and MRI)	Annual abd imaging ≥15 y (U/S or MRI)	Annual abd U/S 10-14 y Annual abd imaging ≥15 y (alternate U/S and MRI)	Annual screen ≥18 y	造影CT, 1x/3年, ≥15y
Pancreatic NET	Annual abd U/S 8-15 y Annual abd imaging ≥16 y (alternate U/S and MRI)	Annual abd imaging ≥15 y (U/S or MRI)	Annual abd U/S 10-14 y Annual abd imaging ≥15 y (alternate U/S and MRI)	Biennial screen ≥16 y	造影CT, 1x/3年, ≥15y

PPM, plasma-free metanephrines; Q, every

Table 4. Proposed vHL tumor surveillance regimen with an emphasis on the pediatric age range

Tumor	Recommended surveillance	Age to begin	Interval
Retinal HB	Eye exam including retina	Birth	Annual
PHEO	Blood pressure at all medical visits PFM or 24-h urine fractionated metanephrines	2 years 2 years	Annual
ELST	Audiogram	5 years	Biennial
CNS HB	MRI brain with and without contrast	8 years	Biennial
RCC	MRI spine with contrast		Annual
Pancreatic NET	MRI abdomen MRI abdomen	10 years 10 years	Annual Annual

PPM: plasma-free metanephrines

### 各疾患の経過観察の開始時期と方法 (本邦GLと本reviewとの対比)

病変	0-9歳	10-19歳	20歳以上
網膜血管腫	0歳～眼底検査 <病変なし> 2～3年に1回 <病変あり> 1年に1回		
中枢神経血管腫		11歳～ 脳脊髄造影MRI <病変なし> 2年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	1-2年に1回 腹部CT
褐色細胞腫	2歳～ 1年に1回 問診・生化学検査	11歳～ 1年に1回 腹部超音波 2～3年に1回 腹部MRI	10歳～ MRI 1年に1回 15歳～ 腹部造影CT* <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回
腎腫瘍			10歳～ MRI 1年に1回 15歳～ 聴力検査 2年に1回
脳神経内分泌腫瘍 (下垂体)			10歳～ MRI 1年に1回
内耳リノバ囊腫			5歳～ 聴力検査 2年に1回

\* 腎機能障害がある場合は腹部MRI  
腎臓、副腎、膵臓の腫瘍評価は同時にできるため、診療科の協力によりできる限り少ない回数で行う

### 結論

本review では、VHL病の小児および青年期の特有のリスクを考慮した

サーベイランス法を提案する

- 1) 開始時期の早期化
- 2) 評価の頻度の増加

- 網膜血管腫: 0yより毎年の眼底検査
- 褐色細胞腫: 2yより受診毎の血圧測定、毎年のホルモン検査
- 内耳リノバ囊腫: 5yより2年ごとの聴力検査
- CNS血管芽腫: 8yより2年ごとのMRI (brain/spinal)
- 腫瘍病変: 10yより毎年のMRI

今後の課題

- 1) 本サーベイランスを用いた場合の合併病変の転帰の転帰の**前向き評価**
- 2) 病変の検出に有用 (異常な血管増殖を捕捉する) な **biomarker の開発**
- 3) 異常な血管増殖を抑制するような **治療法の開発**
- 4) 疾患頻度が稀、経過が長いという特性があるので、**多施設の協力ののもとに十分な患者数を集積**していくことが重要である

## 本邦GLへのfeedbackと今後の改訂point

- 1) サーベイランス目的では、低侵襲な検査を上位に位置付けるなど、細かな注釈を入れた方が良いと考えられる
  - 本邦GLでの、褐色細胞腫の生化学（ホルモン）検査
    1. (スクリーニング検査) 随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン検査 (Cr補正) (基準値上限の3倍以上を陽性)
    2. 24時間酸性蓄尿による、メタネフリン・ノルメタネフリン検査、アドレナリン、ノルアドレナリン検査 (基準値上限の3倍以上を陽性)
    3. 血中カテコールアミン検査 (基準値上限の2倍以上を陽性)(例) スクリーニングは1.で行い、必要な場合に2, 3を追加する
  - (例) 腹部のサーベイランスでは単純MRIを主に使用し、必要な場合に造影CTを追加する
- 2) 開始時期と頻度に関しては、各疾患の専門医と今後要検討

## Pheochromocytoma/Paranganglioma Syndrome

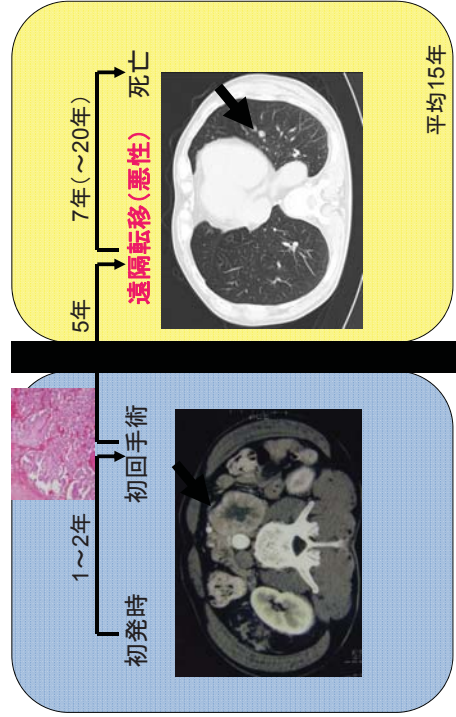
### CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paranganglioma syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood.

Clin Cancer Res; 23(12) June 15, 2017

札幌医科大学医学部遺伝医学  
 櫻井晃洋

### 初期(病理)の悪性診断が困難 (遠隔転移で初めて悪性と診断される)



## 褐色細胞腫/パラガン グリオーマについて

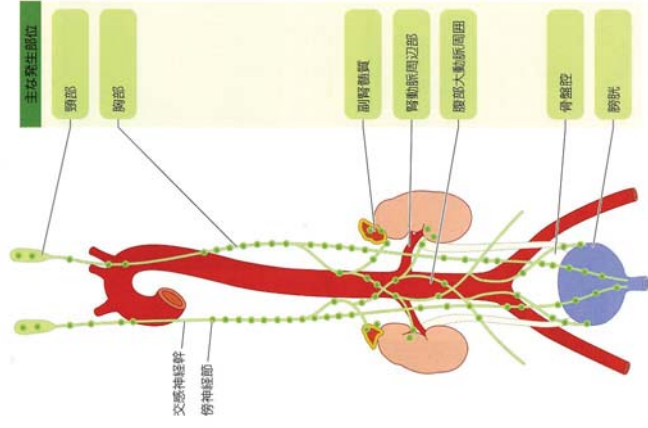
頻度: 1/30万/年 程度

5H

- Headache
- Hyperglycemia
- Hypertension
- Hyperhidrosis
- Hypermetabolism

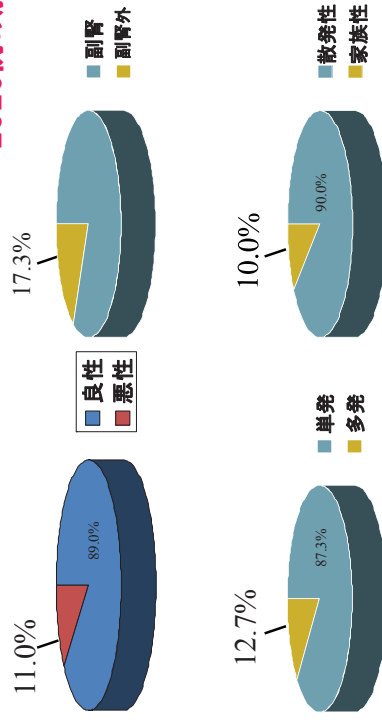
古典的「10%ルール」

- 悪性例 10%
- 両側例 10%
- 異所性 10%



## 日本人褐色細胞腫の実態調査

2920例の解析



(厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班  
 代表研究者 京都医療センター-成瀬光栄, 2009)

GERM-LINE MUTATIONS IN NONSYNDROMIC PHEOCHROMOCYTOMA

HARTMUT P.H. NEUMANN, M.D., BIRKE BAUSCH, SARAH R. McWHINNEY, B.A., BERNHARD U. BENDER, M.D., OLIVER GIMM, M.D., GERLIND FRANK, Ph.D., JOERG SCHUPPER, M.D., JOACHIM KLISCH, M.D., CARSTEN ALTHEOFFER, M.D., KLAUS ZERRBS, M.D., ANDRZEJ JANUSZEWICZ, M.D., AND CHARIS ENG, M.D., Ph.D., FOR THE FREIBURG-WARSAW-COLUMBUS PHEOCHROMOCYTOMA STUDY GROUP

TABLE 3. AGE AT PRESENTATION OF PATIENTS WITH MUTATIONS OR SPORADIC DISEASE.

GENETIC STATUS	AGE AT PRESENTATION						
	0-10 YR (N=10)	11-20 YR (N=47)	21-30 YR (N=31)	31-40 YR (N=44)	41-50 YR (N=56)	51-60 YR (N=51)	61-81 YR (N=32)
Mutated gene (no.)	6	17	2	3	2	0	0
VHL	0	0	4	4	5	0	0
RET	1	2	3	1	1	0	0
SDHD	0	5	3	2	2	0	0
SDHB	3	23	19	32	46	50	32
No mutation (no.)	70	51	39	27	18	2	0
Hereditary disease (%)*							

Neumann HP et al. NEJM 346: 1459-1466, 2002.

コハク酸脱水素酵素サブユニット(複合体II)の構造・コードする遺伝子・遺伝子座・関連する疾患



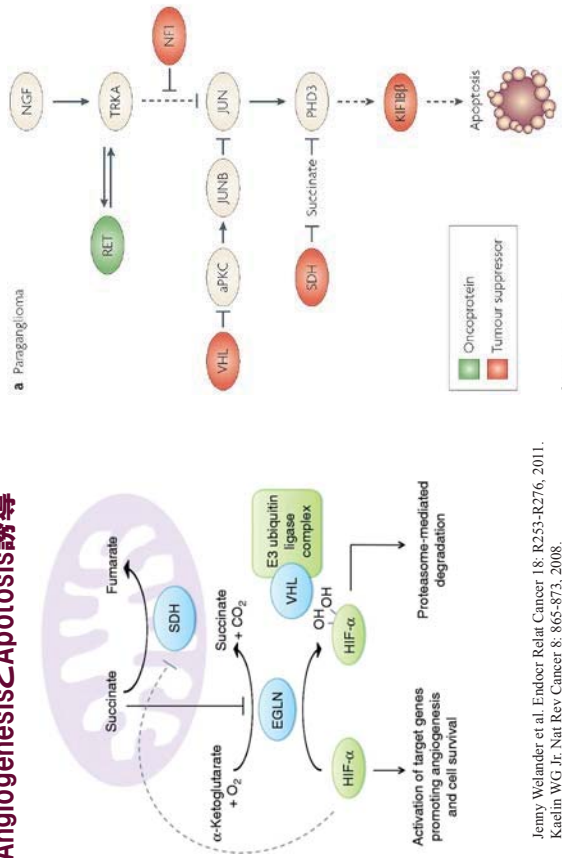
遺伝子 (サブユニット)	遺伝子座	分子量	補因子(補欠分子族)	生殖細胞変異 (germline mutation) で発症する患者
SDHA(Fp)	5p15	70kDa	FAD	Leigh脳症, 傍神経節腫
SDHB(lp)	1p35(PGL4)	30kDa	Three distinct iron-sulfur clusters	傍神経節腫 (paraganglioma)
SDHC(cyb L)	1q23(PGL3)	15kDa	Heme b	傍神経節腫 (paraganglioma)
SDHD(cyb S)	11q23(PGL1)	12kDa	Heme b	傍神経節腫 (paraganglioma)

竹越一博, 川上康. 悪性褐色細胞腫・MEN - 遺伝子診断に重きを置いて(特集: 内分泌疾患-診断と治療の進歩) 日本内科学会雑誌, 101号(4月号), P 949-958, 2012年

Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma/paragangliomas because of mutations in susceptibility genes

Gene	Locus	Syndrome	Inh.	Malignant PHEO/PGL	Single PHEO	Bilateral PHEO	TAPGL	HNKGL	Multiple PGLs	Biochemical phenotype
SDHA	5p15		AD	?	-	-	+	+	-	?
SDHB	1p36.13	PGL4	AD	+++	++	++	++	++	++	MT, NMN, MTY or NS
SDHC	1q21	PGL3	AD	±	±	±	±	±	±	MT, NMN or NS
SDHD	11q23	PGL1	AD/PI	+	+	+	++	+++	+++	MT, NMN, MTY or NS
SDHAF2	11q13.1	PGL2	AD/PI	?	-	-	-	+++	++	?
VHL	3p25-p26	VHL	AD	+	++	+++	±	±	±	NMN
NFI	17q11.2	NFI	AD	+	+	±	±	±	±	MN, NMM
RET	10q11.2	MEN	AD	±	++	-	-	-	-	MN, NMM
MAX	14q23.3		AD/PI	+	++	++	-	-	-	Mixed: NMN + MN
TMEM27	2q11.2		AD	±	+++	++	±	±	±	MN
HIF2A	3p21-p16		Somatic <sup>a</sup>	?	±	±	++	-	++	NMN

AngiogenesisとApoptosis誘導



Jemy Weinder et al. Endocr Relat Cancer 18: R253-R276, 2011.  
Kaelin WG Jr. Nat Rev Cancer 8: 865-873, 2008.



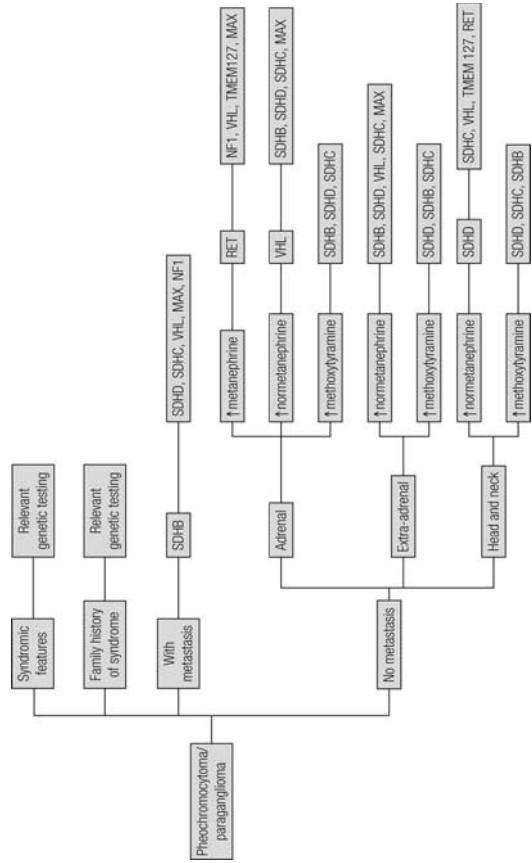
# SDHB遺伝子変異と悪性褐色細胞腫に関する報告

## 1. SDHB 変異陽性の褐色細胞腫の悪性化の頻度

- 87% (7/8) Anne-Paule Gimenez-Roqueplo et al. *Cancer Res* 2003; 63: 5615-5621
- 34% (11/34) Neumann HP, et al. *JAMA*. 2004 ;292(8):943-51
- 22% (11/49) ~37.5% (18/48 : 4年後) Benn DE et al. *J Clin Endocrinol Metab* 91; 827-836; 2006.
- 40% or more An endocrine society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 99; 1915-1942; 2014.

## 2. 悪性褐色細胞腫全体の約35%はSDHB 変異陽性

- 30% (13/44) ~41% (18/44) Brouwers FM, *JCEM* 91:4505-09/2006
- 35% (18/52) Amar, L. et al. *J Clin Oncol*; 23:8812-8818 2005
- 36% (49/135) 初発腫瘍が副腎外 約50%がSDHB変異陽性 Pasini B. et al. *J Intern Med*;266:19-42. 2009
- 48% (12/25) ~55% (16/29) Brouwers FM, *JCEM* 91:4505-09/2006



Grossman A. *Arch Endocrinol Metab* 61: 490-500, 2017.

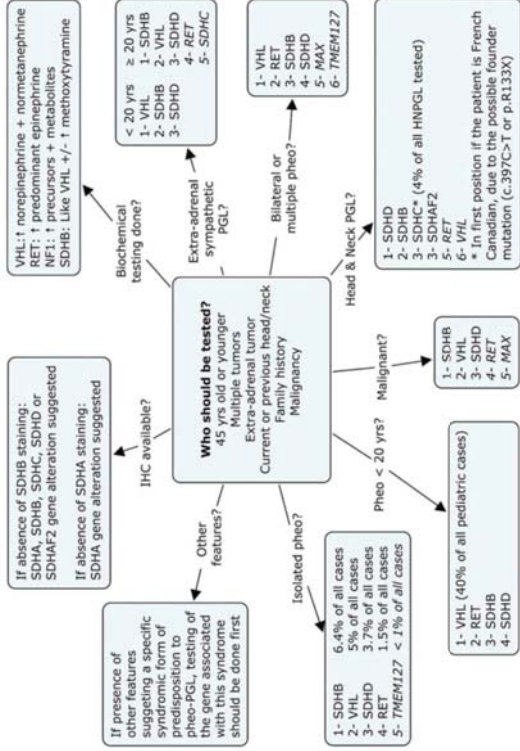
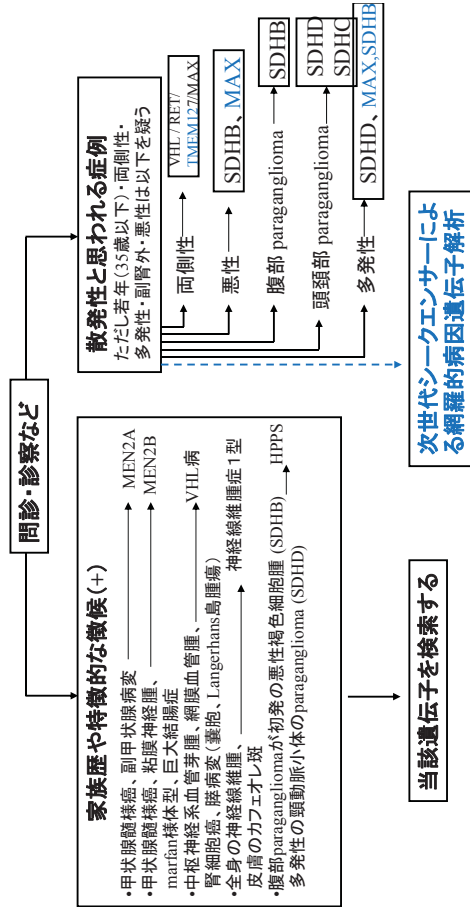


FIGURE 3. Referral and testing protocol (based on Fishbein and Nathanson<sup>6</sup>, Jimenez-Roqueplo et al.<sup>14</sup>, Jagri and Maher<sup>8</sup>, and Eric et al.<sup>15</sup>). The numbering system in the boxes refers to the likelihood of identifying mutations, with 1 being most likely. Criteria in the middle should trigger a referral to oncogenetics. Pheo = pheochromocytoma; Pgl = paraganglioma; iHC = immunohistochemistry.

Lefebvre M, Foulkes WD. *Curr Oncol* 21: e8-e17, 2014.

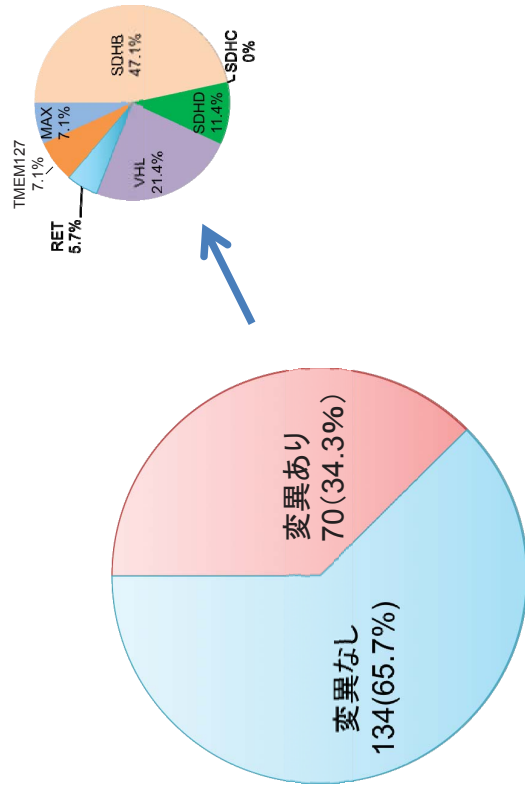


NGS HPPS/ネバシ 構築済み⇒Sequenが一度に解析

注: スクリーニングとして腫瘍のSDHB免疫染色を行い染色陽性の症例のみSDHA変異同定を行う方法もある。van Nederveen FH, et al. *Lancet Oncol*. 2009 ;10(8):764-71.

### 遺伝性褐色細胞腫の診断の進め方

## 日本人発端者における遺伝性の頻度



## 遺伝性褐色細胞腫変異保持者のサーベイランス

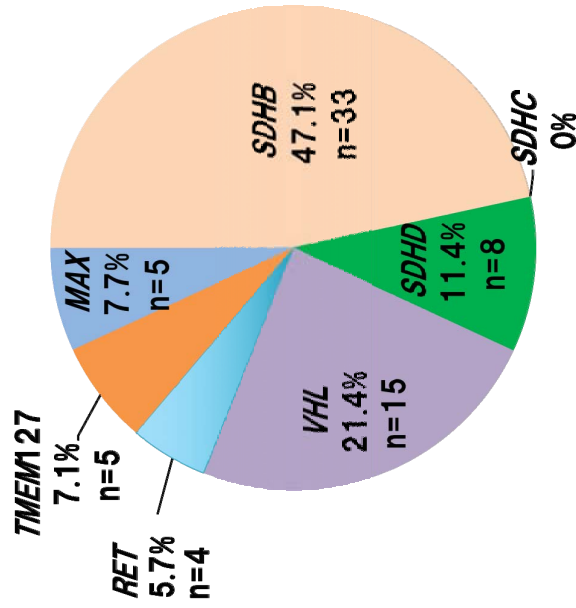
TABLE IV Screening and follow-up recommendations for risk of pheochromocytoma or paraganglioma in mutation carriers

Recommendation	Susceptibility gene				Syndrome
	SDHB	SDHC	SDHD	VHL	
Age to begin screening (years)	5-10	5-10	5-10	5	MEN2
Physical exam and BP	Every 6-12 months	Every 6-12 months	Every 6-12 months	Annually	Annually
Urinary excretion of fractionated metanephrines and catecholamines in 24 hours	Annually	Annually	Annually	Annually after age 11	Annually
MRI-CT of abdomen, thorax, and pelvis	Every 6-24 months	Every 1-4 years	Every 1-4 years	If abnormal biochemistry	If abnormal biochemistry
MRI-CT of skull base and neck	Every 2-4 years	Every 6-36 months	Every 6-36 months	—	—
Periodic MIBG scintigraphy	Every 2-4 years	Every 1-4 years	Every 1-4 years	—	—
Screening for renal cell carcinoma	Consider	—	—	Abdominal us or MRI annually after age 16	—

BP = blood pressure; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography; MIBG = metaiodobenzylguanidine; us = ultrasonography.

ACMG59 genes: VHL, MEN2, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD

Lefebvre M, Foulkes WD. Curr Oncol 21: e8-e17, 2014.



## 褐色細胞腫の診断における各種生化学マーカーの感度と特異度

	感度%	特異度%
血中遊離メタネフリン (日本では×)	99 (211/214)	89 (575/644)
血中カテコールアミン	84 (178/212)	81 (523/643)
尿中メタネフリン2分画(NM+N)	97 (102/105)	69 (310/452)
尿中カテコールアミン	86 (151/175)	88 (471/535)
尿中総メタネフリン	77 (88/114)	93 (170/183)
尿中 VMA	64 (96/151)	95 (442/465)

(Bisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Front Horm Res. 2004;31:76-106.)

COMT: catechol-O-methyltransferase

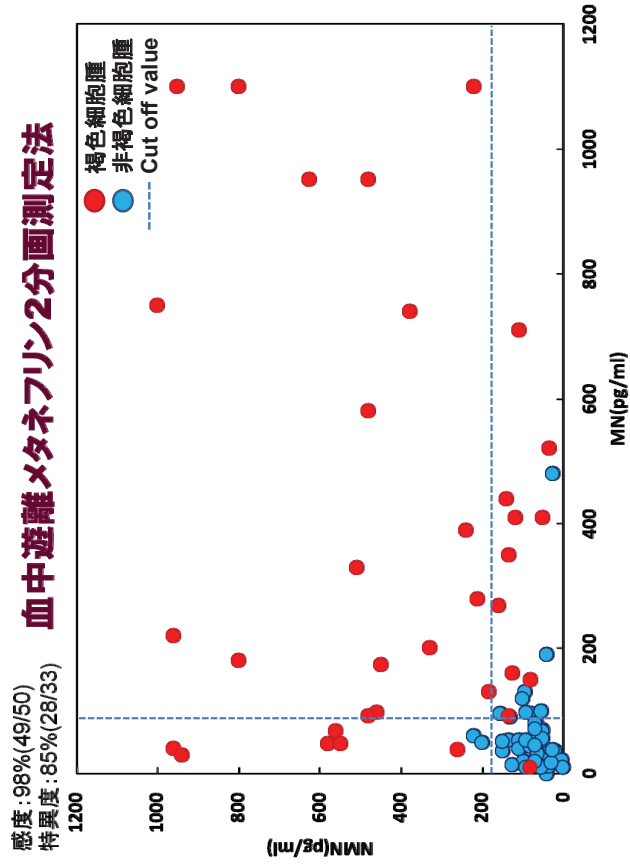
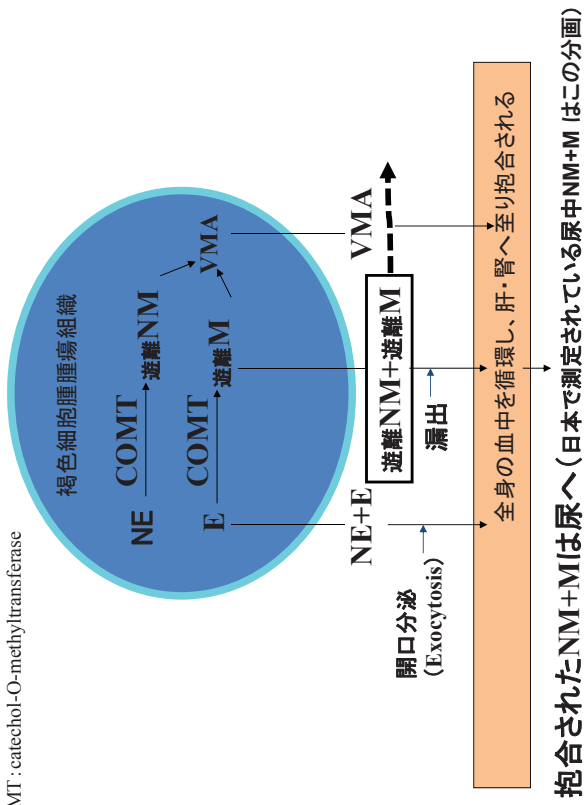
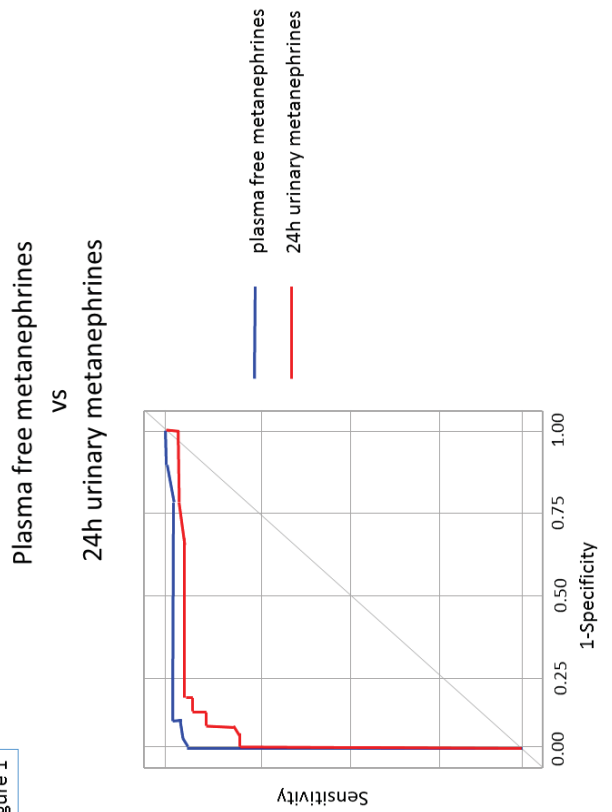
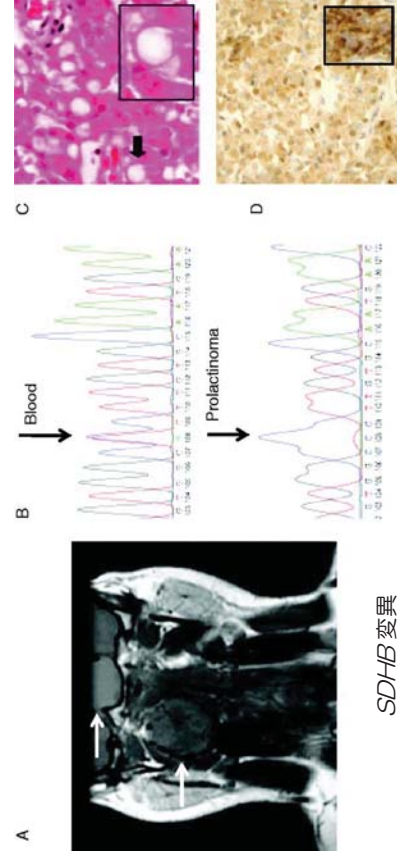


Figure 1

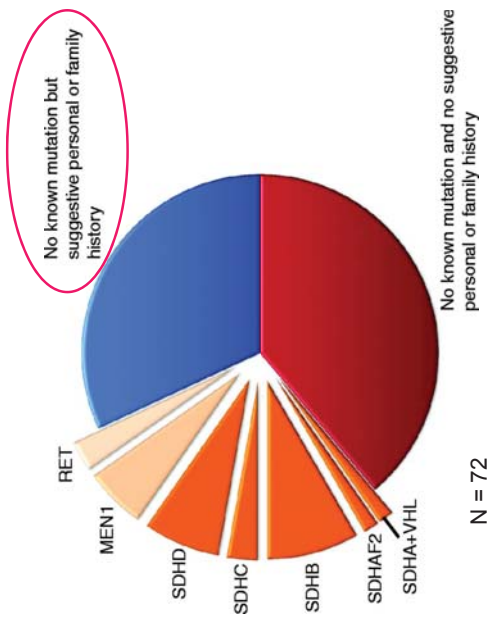


## 下垂体腫瘍を伴う褐色細胞腫・パラガングリオーマ



SDHB 変異  
下垂体腫瘍でのLOH  
免疫染色でSDHB発現低下

# Genetics of “3PAs”



O'Toole SM *et al.* Endocr Relat Cancer 22: T105-T122, 2015.

# Genetics of “3PAs”

## SDHB

6例の報告  
他に下垂体腫瘍のみの3例  
1/6 macroadenoma  
5/6 PGL  
Schh<sup>+/</sup>- mice  
→ 下垂体過形成  
ホルモンレベルは正常

## SDHC

2例の報告  
いずれもmacro PRLoma  
組織検索例なし

## SDHAF2

1例の報告  
macro GHoma  
組織検索例なし

## SDHD

5例の報告  
全例 macroadenoma  
全例 neck PGL  
Schh<sup>+</sup>- mice  
→ glomus小体過形成

## SDHA

頸部PGLの父とNF PAの息子  
免疫ではいずれの腫瘍もSDHA陰性  
別のPGL+PAの患者ではVHL変異も同定

O'Toole SM *et al.* Endocr Relat Cancer 22: T105-T122, 2015.