

嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、血管球瘤及相关综合征：
多发性内分泌腺瘤 2 型、Von-Hippel-Lindau 综合征、神经
纤维瘤病 1 型、副神经节瘤综合征 1-4 型

用于患者及其家属的指导手册

原 著 （德文）

Hartmut P. H. Neumann, MD, Freiburg, Germany

版本：2012 年 9 月

英文主译

**Kathrin S. Michelsen, PhD and Run Yu, MD, PhD
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA**

中文译者

戚晓平 陈振光 曹金林

© 2012 by Prof. Neumann

译者和审核人员的机构单位及 Email:

Hartmut P.H. Neumann, MD, Preventive Medicine Unit University of Freiburg, Germany, hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Marta Barontini, MD; PhD, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIECONICET Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina. E-mail: mbarontini@cedie.org.ar

Graeme Eisenhofer, MD, Medical Clinic, University of Dresden, Germany. Email: graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de

Oliver Gimm, MD, Department of Surgery, University of Linköping, Sweden. Email: oliver.gimm@liu.se

Ronald de Krijger, MD, Department of Pathology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. Email: r.dekrijger@erasmusmc.nl

Jacques W.M. Lenders, MD, Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: j.lenders@aig.umcn.nl

William M. Manger, MD, PhD, Chairman, National Hypertension Association of the USA, New York. Email: nathypertension@aol.com

Mihaela Maria Muresan, MD, Service Endocrinologie, HDL, Thonon-les-Bains, France, Email: m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr

Giuseppe Opocher, MD, Department of Medical and Surgical Sciences, Familial Cancer Clinic, Veneto Institute of Oncology, University of Padova, Italy. Email: giuseppe.opocher@unipd.it

Mercedes Robledo, PhD, Spanish National Cancer Center (CNIO), Madrid, Spain. Email: mrobledo@cnio.es

Kurt Werner Schmid, MD, Institute for Pathology, University of Essen, Germany. Email: KW.Schmid@uk-essen.de

Henri Timmers, MD, PhD, Dept. of Endocrinology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: h.timmers@endo.umcn.nl

Martin K. Walz, MD, Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive

Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte, Germany. Email:mkwalz@kliniken-essen-mitte.de

Nelson Wohllk, MD, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Santiago de Chile, Universidad de Chile, Chile. Email: nwohllk@gmail.com

William F Young, MD, Mayo Clinics, Rochester, Minnesota, USA. Email: wyoung@mayo.edu

戚晓平, 陈振光, 曹金林. 中国人民解放军第一一七医院肿瘤泌尿外科. 中国, 杭州. Email: qxplmd@163.com

捐 赠：

本书是关于嗜铬细胞瘤和副神经节瘤及其相关疾病的手册，读者可免费使用。

我们的目的是为读者提供有关这些肿瘤最新的信息。为方便读者使用，本书已翻译成多种语言版本。已翻译的所有版本均可在互联网上查到。

所有的翻译版本旨在将我们最新的知识与信息提供给读者。另外，我们附上各个国家在这个领域权威医师的 **Email** 地址，涉及内分泌专家、耳鼻喉专家、遗传学专家、内分泌外科医生等。

德语原版以及其他译本均受到了读者的一致好评，一些读者还给予了捐赠。

我们对任何形式的捐赠均表示感谢。

捐赠的物资直接用于医疗中心患者的诊治，或者用于继续为嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及相关疾病的患者提供优质医疗的国家或国际医疗组织。

如果您有捐赠的意愿，请您联系 **Prof. Hartmut Neumann** (hartmut.neumann@uniklinikfreiburg.de)或相关国家的主译者。

捐赠的银行账号：

Prof. Dr. Hartmut Neumann Deutsche Bank, Freiburg, Germany

国际银行账号: DE27 680 700 300 264 710 500

BIC: DEUT DE 6F XXX

Hartmut Neumann, MD

前言及致谢

本书的目的旨在全面深入地提供关于嗜铬细胞瘤和血管球瘤（副神经节瘤）及其遗传形式方面的信息。本书源于患者的迫切希望和我们多年的临床、科研工作，以及涉及这个领域的多个科学出版物为背景出版。本书是由我在德国弗莱堡及国外的许多同事共同参与合作完成，我想借此机会向他们通过私人或电子邮件的形式无数次的帮助表达感谢，不管是通过某个特殊的家族史或科研项目。德文原版的出版我要感谢我所在的弗莱堡实验室以及其他领域的同事，在手稿的校对以及其他想法上提供的帮助。本书中部分结果来自于我本人或者我作为部分贡献者的科学出版物，见本书的参考文献部分。

目 录

1. 致读者	7
2. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤诊疗中心的标准	8
3. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的定义	9
4. 嗜铬细胞瘤的危险程度	13
5. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的症状和体征	16
6. 儿茶酚胺和 3-甲氧基肾上腺素等生化指标	19
7. 影像学检查	23
8. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的术前管理	30
9. 嗜铬细胞瘤手术的管理	31
10. 血管球瘤手术的管理	37
11. 病理学检查	40
12. 术后管理	45
13. 恶性嗜铬细胞瘤和血管球瘤	48
14. 儿童/青少年和孕妇的嗜铬细胞瘤	52
15. 分子遗传学分析	54
16. 多发性内分泌腺瘤 2 型和嗜铬细胞瘤	69
17. VHL 病和嗜铬细胞瘤	74
18. 神经纤维瘤病 1 型和嗜铬细胞瘤	76
19. 副神经节瘤综合征 1-4 型 (<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2</i>)	79
20. 嗜铬细胞瘤新的致病基因 (<i>TMEM127, MAX</i>)	92
21. 突变、突变表和遗传密码	93
22. 突变表	103
23. 参考文献	112

1. 致读者

本书是根据最高的医疗标准为患者提供关于嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、血管球瘤及其相关综合症的最新信息。

本书最重要的是提供的信息对不同的读者有不同的意义。例如，患者可能处于肿瘤引起的症状和体征阶段，或可能肿瘤已被确诊但尚未手术，或处于肿瘤已切除的后续长期随访阶段。其他的读者可能会查询基因检测的作用或特定突变检测结果对临床意义方面的相关信息。虽然我们可以对每种疾病分别写一个小册子，但这会导致大量重叠和重复的信息。因此，我们竭力为读者提供一本全面而简洁的关于嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、血管球瘤和相关综合征的手册。每个章节包含了对关键问题的评论和解答。

本书是根据我们在德国费莱堡多年的临床诊治经验以及临床和分子遗传学方面的研究总结而成。本书中许多图片既作为关键的影像学举例，同时又用来说明一些重要的概念，每张图表都附有详细的标注解。我们非常希望读者能提出宝贵建议，以便再版时予以修正。

2. 嗜铬细胞瘤和血管球瘤诊疗中心的标准

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤患者应及时到具有丰富诊治经验的医疗中心进行治疗。该医疗中心除了具备本书介绍的理论基础外，还需大量的临床实践经验。由于这种疾病较为罕见，每年新确诊的患者数不是很多，每年每个中心确诊的嗜铬细胞瘤患者数应该不会少于 10 例。但是，即使是一些大型医疗中心也没有达到这个数字。考虑到临床医生的经验不同，对患者的诊断和治疗有偏差，一些患者的不满经历可以理解。综合的预防性医疗检查应包括分子诊断和咨询服务，这些现代化的分析方法需要专门的实验室、遗传咨询以及临床支持作为预防医学的一部分。患者肯定希望医疗中心按照诊疗指南来诊治，甚至很乐意接受这些中心的长期随访。因此，建议在将来能够建立综合性的跨学科医疗中心，对嗜铬细胞瘤患者进行规范化治疗。

3. 嗜铬细胞瘤及血管球瘤定义

神经系统调节人体各种生理过程，许多过程可自主调节；例如心率、血压、血氧水平、血浆酸碱平衡、呼吸、器官的血液供应、体温和消化调节。人体的副神经节是一个特殊、广泛的调节网络，称为自主或副神经节神经系统（图 1）。肾上腺，特别是其核心（髓质），是人体最大的副神经节。肾上腺约 $3.0 \times 3.0 \times 1.0 \text{cm}$ 大小，位于肾脏上方。肾上腺由核心的髓质和周围皮质组成。起源于肾上腺髓质的肿瘤称为嗜铬细胞瘤（图 1,2）。

副神经节分布于人体不同的部位，尤其在胸部、腹部及大动脉附近广泛分布。起源于这些副神经节的肿瘤称为肾上腺外嗜铬细胞瘤（位于肾上腺外）（图 3）。

嗜铬细胞瘤（图 2-4）大多为良性，恶性少见。嗜铬细胞瘤能产生过量的肾上腺素和去甲肾上腺素，这两种激素可由肾上腺和其他副神经节产生，对维持它们的功能起重要作用。血浆和尿液中可检测到这些激素及其代谢产物，如 3-甲氧基肾上腺素、3-甲氧基去甲肾上腺素以及香草基扁桃酸。嗜铬细胞瘤临床症状主要取决于血浆儿茶酚胺升高的浓度，可影响全身多个系统，特别是心血管系统影响最明显。高血压是最常见的症状，严重情况下，高血压危象可导致心脏衰竭和脑出血（中风），甚至危及生命。

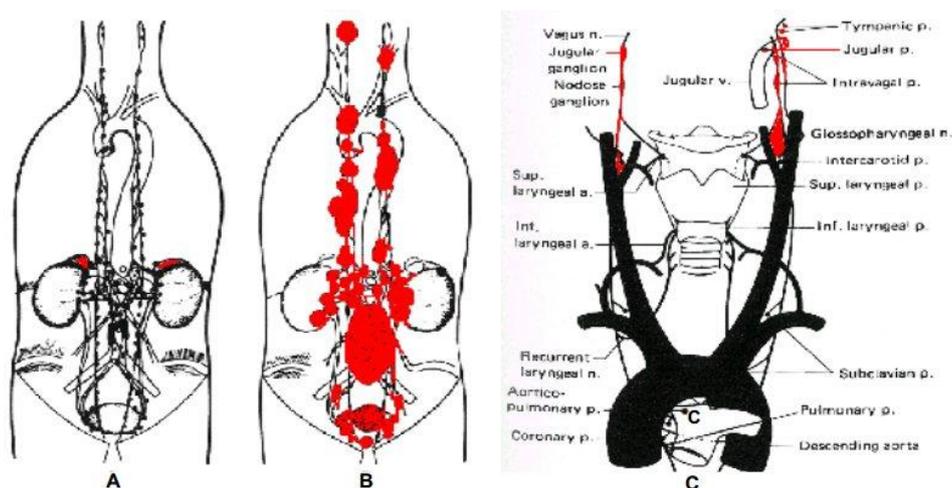


图1：副神经节系统和肾上腺嗜铬细胞瘤的位置（左），肾上腺外嗜铬细胞瘤（中），和血管球瘤（右）。嗜铬细胞瘤和血管球瘤位置用红色标记。A, B来自Manger and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72; C来自Glenner CC, Grimley PM, Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 9, Washington

DC, AFIP 1974. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

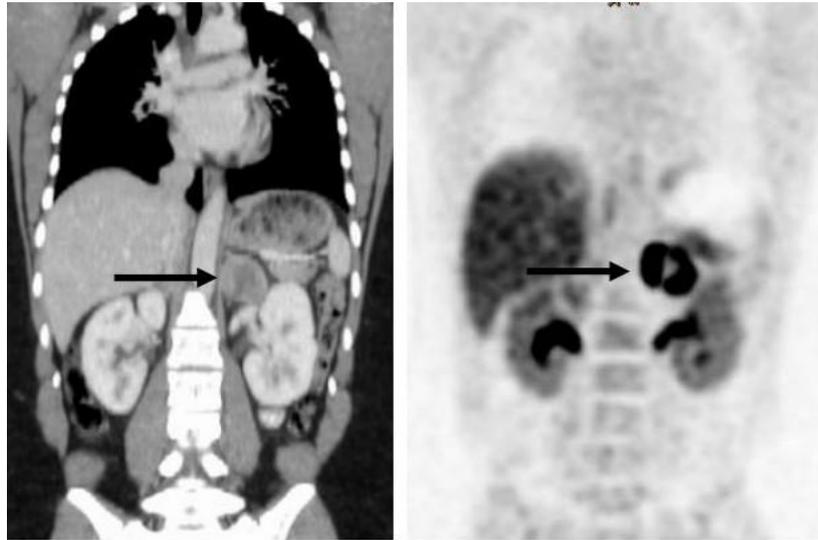


图 2：左侧肾上腺嗜铬细胞瘤（正面图）。左：胸部、腹部和骨盆的增强 CT。右：同一部位的 $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET。随着肾盂对比度增加，左侧肾上腺肿瘤，肝，肾可见各自活性。

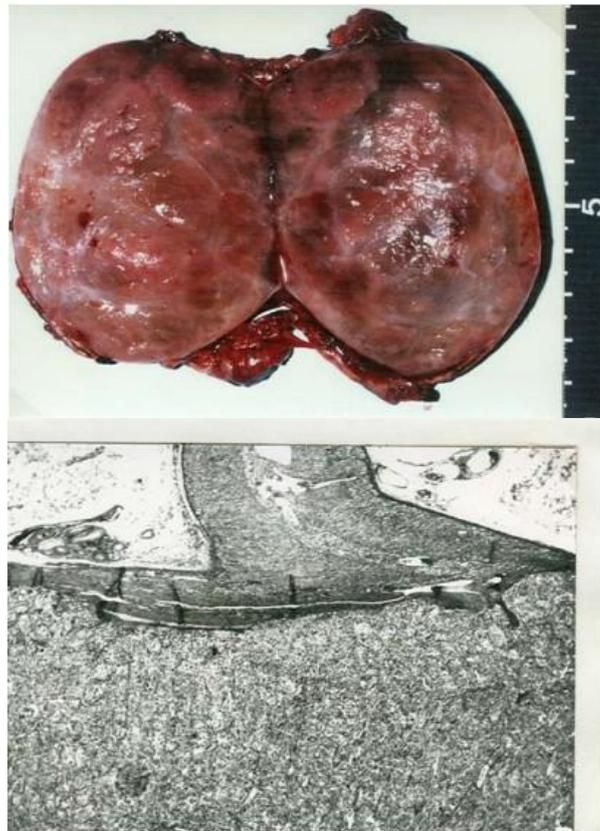


图 3：直径 7cm 的肾上腺嗜铬细胞瘤。上：切除的肿瘤标本，中间剖开。下：组织切片。肿瘤组织位于切片下 2/3 处，上部为正常肾上腺组织，被少量脂肪组织包绕（左和右）。

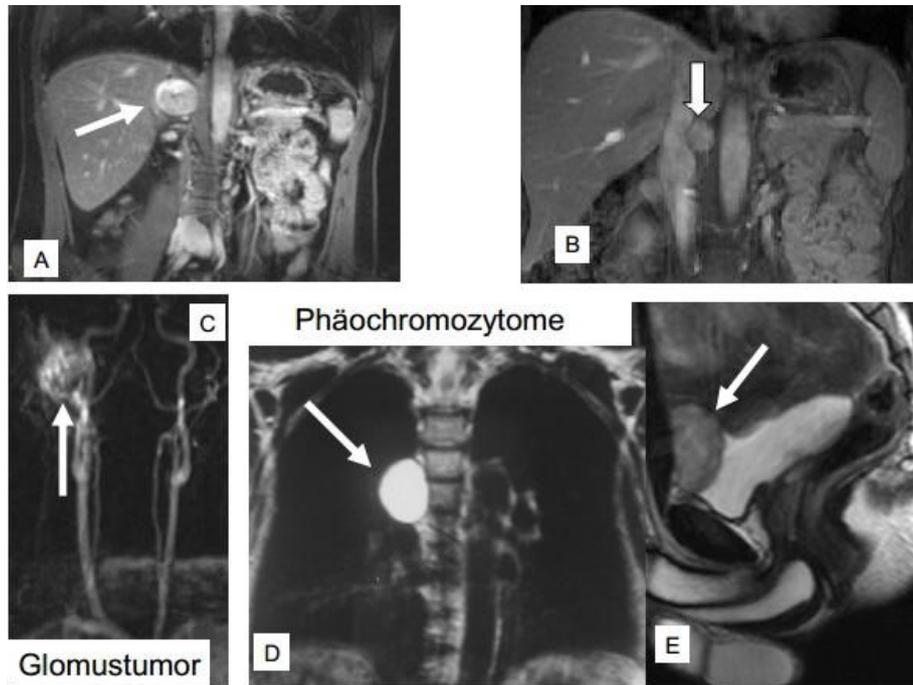


图 4：嗜铬细胞瘤和血管球瘤的影像学图片。

左上：右侧肾上腺嗜铬细胞瘤（箭头）。核磁共振，前视图。右上：肾上腺外嗜铬细胞瘤（箭头）。核磁共振，前视图。左下：颈静脉血管球瘤（箭头）。血管造影，前视图。可见底部来自主动脉流向手臂和头颈部的大血管；右侧可见丰富血供的圆形肿瘤。中下：胸部的嗜铬细胞瘤（箭头）。核磁共振，侧视图。圆形肿瘤位于脊柱前方的胸腔底部。右下：膀胱的嗜铬细胞瘤（箭头）。核磁共振，侧视图。膀胱造影后见肿瘤位于膀胱前壁。A 来自Neumann HP et al, Ophthalmologe, 2007;104:119 - 126, D 来自Bender BU et al, J Clin Endocrinol Metab, 1997. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

嗜铬细胞瘤是一种罕见的肿瘤，可分为家族性或非家族性，几乎 90%的肿瘤来源于肾上腺。肾上腺外嗜铬细胞瘤主要发生于肾上腺附近或肾上腺附近的大动脉走行处。还可发生于胸部，称为胸部嗜铬细胞瘤，非常罕见。嗜铬细胞瘤男女发病率无明显差别，典型的诊断年龄在 30~50 岁之间。

血管球瘤（图 3,4）是位于颅骨和颈部的副神经节肿瘤。这些副神经节根据定位命名，如颈动脉、颈静脉、鼓室或迷走神经走行区域，这些部位的肿瘤称为颈动脉血管球瘤。

命名方法

嗜铬细胞瘤和血管球瘤的命名没有明确的定义，本书中使用的为大多数医生常用的命名法，与世界卫生组织（WHO）发布的命名法稍有不同。

嗜铬细胞瘤是由于能被铬盐染色而得名（暗黑色=外观，颜色=铬染色，细胞瘤=异常细胞增殖，肿瘤）。世界卫生组织定义嗜铬细胞瘤为肾上腺髓质来源的肿瘤。在本书中，我们没有使用世界卫生组织的定义，而是应用更广泛的定义。临床医生确诊嗜铬细胞瘤不仅需要通过肿瘤的位置和组织学特征（显微镜下观察到的特征），还要观察伴随的症状和体征，如高血压、脉快、多汗和头痛等。肾上腺外嗜铬细胞瘤同样也可有这些症状。这些肿瘤通常被称为腹部、胸部嗜铬细胞瘤，或者是膀胱嗜铬细胞瘤。

副神经节瘤是起源于副神经节的肿瘤，包括所有的副神经节系统。世界卫生组织定义将起源于肾上腺外的肿瘤统称为副神经节瘤。

根据这种分类，血管球瘤也属于副神经节瘤。根据世界卫生组织的定义有：如胸部副神经节瘤，头和颈部副神经节瘤。本书将不使用副神经节瘤的这种命名。

副神经节系统由功能相反的交感和副交感神经系统组成。有时肿瘤按组织的染色特性分类为：交感神经=嗜铬肿瘤；副交感神经=非嗜铬肿瘤。交感神经系统肿瘤可释放过多的肾上腺素和去甲肾上腺素，通常会出现症状。这些肿瘤也被称为分泌（或功能）型副神经节瘤。副交感神经系统肿瘤通常不分泌儿茶酚胺，因此称为非分泌（或无功能）型副神经节瘤。

4. 嗜铬细胞瘤危险程度

在描述嗜铬细胞瘤危险程度前，我们先详细介绍嗜铬细胞瘤的发病过程。许多嗜铬细胞瘤患者术前都有较长的疾病史。在发病初期患者会向最初诊治的医生反应自己腹痛，还可伴有萎靡不振、胸痛和/或多汗等，这些症状没有特异性，并不能直接导致应激激素分泌过多所引起的肾上腺肿瘤，通常做超声心电图不能提示任何异常。许多正常或血压升高的患者并没有引起特别的注意，而仅作为高血压病而用药治疗（例如 β -肾上腺素能受体阻滞剂）。如果上述症状仍未缓解，患者通常会去看心脏病专家，并且会做基础心电图和运动心电图，一些患者还会接受冠状动脉造影。大多数病例不存在心脏的异常。此外，一些遭受焦虑困扰的患者还会去看精神科医生。有些患者坚持进一步检查，寻求不同的意见或更换医生才可能被重新评估和修正最初的诊断。另外一部分由专科医生或专家诊治的患者，接受腹部超声/CT 或者 MRI 检查时发现肿瘤。最后，结合血、尿儿茶酚胺、3-甲氧基肾上腺素检测和超声、CT 或 MRI 的筛查才可确诊。若是对诊断结果有怀疑者，建议更换诊治医生。现在告知一患者患有危险的肿瘤送往医院，准备手术似乎在时间上很紧迫。这种突发病例，要求外科医生和麻醉师立刻准备手术。通常需要足够大的腹部手术切口，以便更好的观察和切除危险的肿瘤。术后大多数患者的病理结果是良性的。最近，根据汤普森评分（见 10 章）对患者进行评估，这种评分有时会增加良性和预后的混淆。推荐进行后续的随访治疗，如果给分完全，通常不需要监测儿茶酚胺，然而遗传学检测很少提及。

嗜铬细胞瘤的典型过程及危险性：

- 1、嗜铬细胞瘤产生肾上腺素和去甲肾上腺素等应激激素，并且过度分泌，无法预测释放进入血流的时间间隔和剂量。这些激素会导致心率加快、头痛、多汗以及阵发性或持续性血压升高等症状。肿瘤切除后，相应的症状和高血压可得到缓解。嗜铬细胞瘤主要影响年轻人和健康的成年人（根据弗莱堡国际嗜铬细胞瘤注册），可能会突然威胁生命。然而，现在危及生命的并发症的病例较为罕见。患者通常病史较长，出现相应的症状伴有血压升高。如短时间内出现频繁的心悸、多汗或潮热等现象通常是心衰或中风的前兆。在某些情况下可突发危险，例如术前外科医生对尚未确诊的嗜铬细胞瘤患者进行肿瘤触诊时，将导致儿茶酚胺大量

释放。

2、经常提的一个问题是静脉注射造影剂是否有危险。根据弗莱堡大学放射科多年的经验，未出现静脉注射造影剂而发生嗜铬细胞瘤危险的病例，也没有这方面相关的文献报道，甚至冠状动脉造影（我们的注册记录）并未引起并发症的发生。然而，肿瘤血管造影可能存在危险，过去常常用来确定腹部器官的肿瘤来源（图 5）。

3、手术前血压必须稳定（见第七章）。常规使用 α 受体阻滞剂；在 α 受体阻滞剂使用的基础上，当心率增快时，可给予 β 受体阻滞剂控制心率。

4、怀孕期间由于胎盘增大和胎儿运动，这种突发危险明显增加（见第 18 章）。

5、恶性嗜铬细胞瘤发生率约为 5%，将在第 10 和 12 章讨论。

6、总之，在正常情况下，嗜铬细胞瘤不会危及生命。推荐手术治疗。几天内出现急性症状，建议住院治疗。

当患者携带 *RET*、*VHL*、*SDHD*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHA*、*TMEM127*、*MAX* 和 *NF1* 基因突变时，无症状嗜铬细胞瘤患者的检出率会升高。除了 *SDHB* 突变的患者（恶性嗜铬细胞瘤发生频繁较高），其他突变的患者建议等待症状出现后再手术。应该与病人进行深入的探讨，长期随访，是等待治疗可行性的基础。

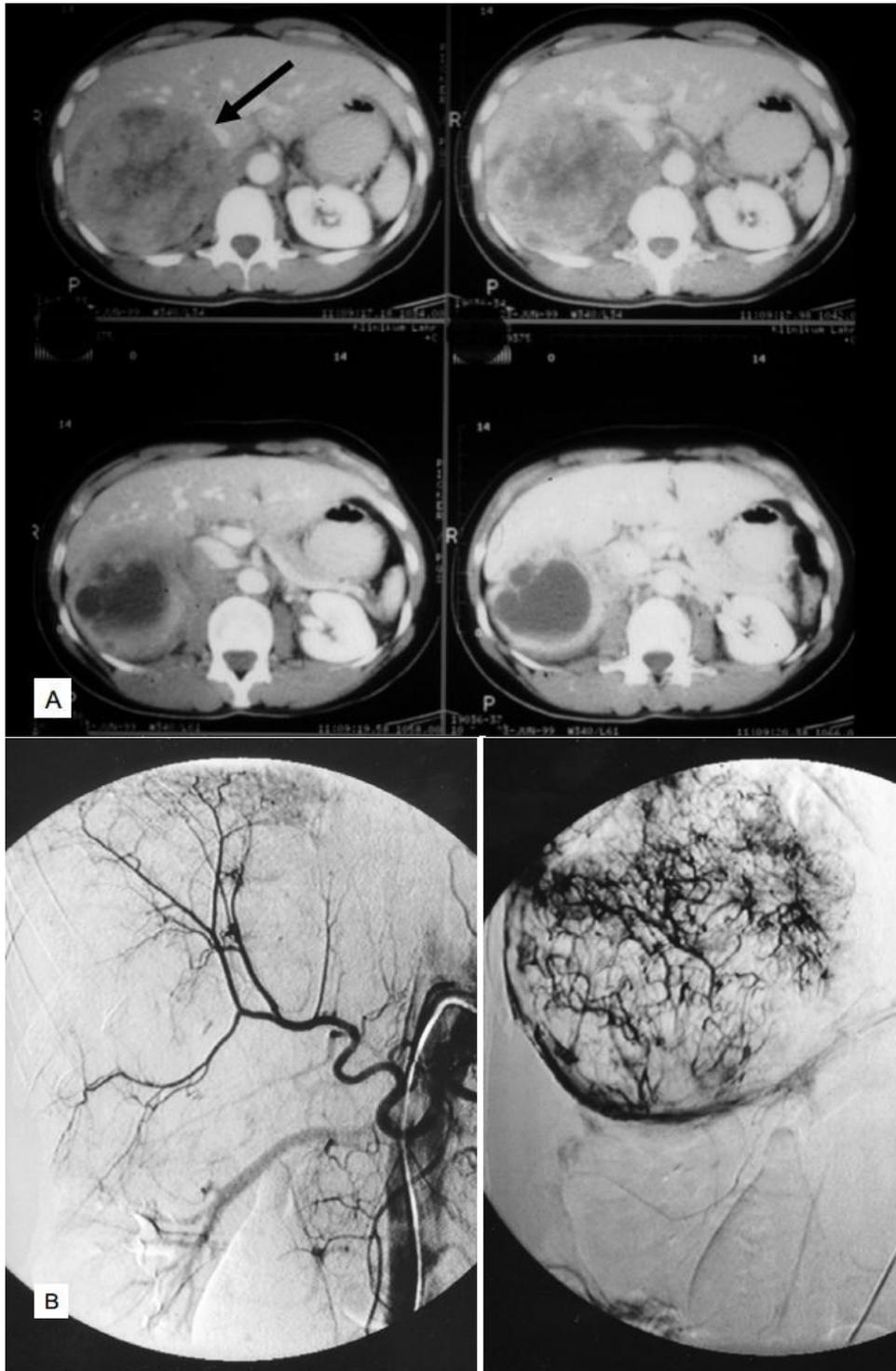


图 5: 子宫肌瘤术前的常规检查中发现右上腹无症状肿瘤 (A: 增强 CT)。无高血压病史。血管造影术中发生高血压危象导致休克 (B: 左: 肝和肾上腺, 右: 肿瘤。肿瘤位于左侧影像的分叉部位, 左中上部)。24 小时尿肾上腺素 4648 mg/d (正常: <20 mg/d), 去甲肾上腺素 22893 mg/d (正常: <80 mg/d)。手术顺利, 无并发症发生。

5. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的症状和体征

嗜铬细胞瘤以分泌儿茶酚胺影响机体为特征，特别是循环系统，激素会使心脏兴奋，跳动更快、更强。通常这些症状阵发性发作，反复出现。脉率可超过200次/分，许多患者可感受到自己的心跳。他们通常会去见他们的首诊医生或心脏病专家。在就诊时这些症状往往不会出现，医生也找不到患者诉说的病因。血压持续或阵发性的升高（图6）。

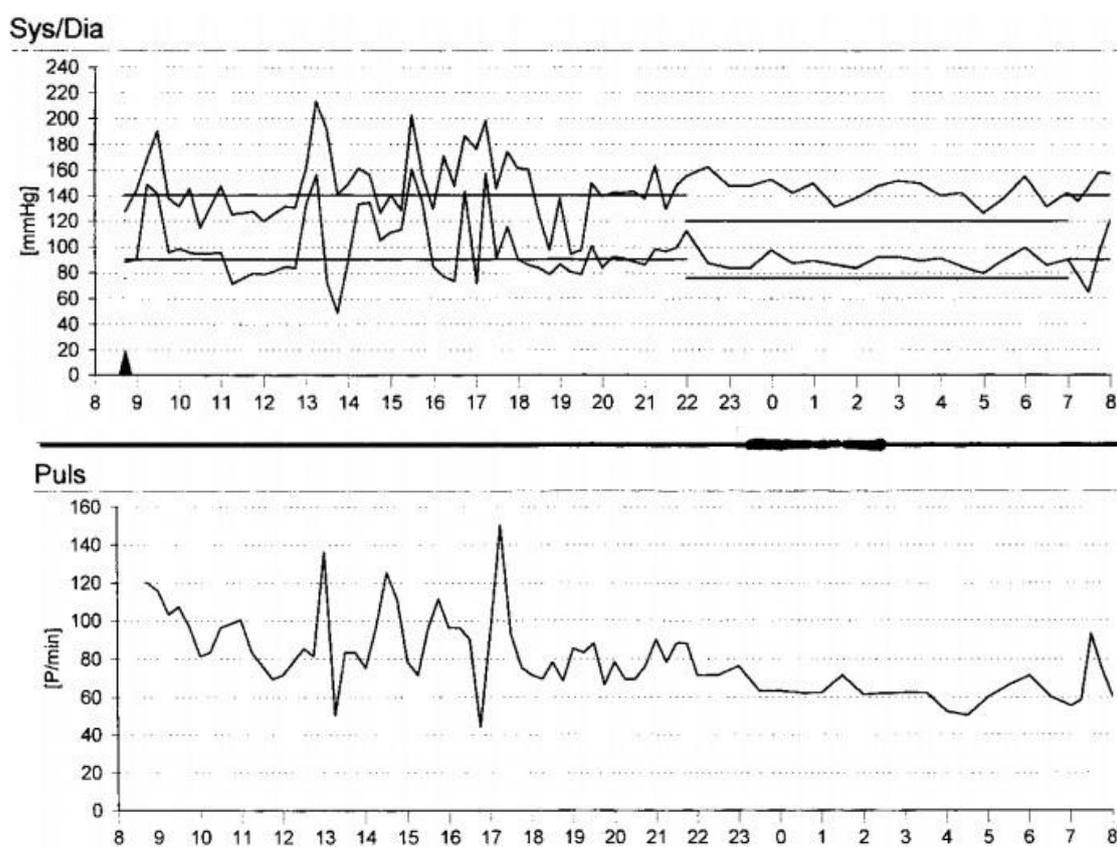


图6：24小时动态血压（收缩压和舒张压，正常范围的水平线）和心率记录。上面动态血压，可以看到短暂、剧烈的血压升高被记录。下面心率，可以看到多个短暂增加的脉冲搏动。

典型的嗜铬细胞瘤发作表现为阵发性血压升高（因此叫间歇性高血压），有头痛和多汗等症状。有些患者因为出现不明原因的潮热而不得不改变他们的穿着。潮热的症状非常不规则，有时几星期出现一次，有时每天一次或每天几次。嗜铬细胞瘤引发的症状很多，发作时患者可能会出现焦虑和恐慌，常伴有面色苍

白和瞳孔放大，还可出现乏力、体重下降、尿频、腹泻和血糖升高（糖尿病）、心律异常和心力衰竭等症状（表 1）。

表 1：嗜铬细胞瘤常见症状的出现频率

头痛	92%
心率加快	73%
潮热/多汗	65%
恐慌	60%
兴奋	51%
胸部、腹部、骨盆疼痛	48%
恶心、呕吐	43%
乏力	38%
体重下降	14%

单纯通过症状无法区分非遗传性和遗传性嗜铬细胞瘤患者（即患者携带 *RET*、*VHL*、*NF1*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*、*SDHA*、*TMEM127* 和 *MAX* 基因突变）。所有的嗜铬细胞瘤均可引起上述的症状，亦不能根据症状确定肿瘤的发生部位。在预防性的筛查时，无症状的嗜铬细胞瘤更常见，例如因为家族病史筛查，这些无症状的患者血压往往正常，但血或尿儿茶酚胺水平可能升高。

血管球瘤引起的不适症状取决于肿瘤的生长位置和速度。颈动脉血管球瘤可被触及，甚至在体表可见（图 7）。有时颈动脉血管球瘤向内部生长可引起吞咽困难。鼓室血管球瘤会出现脉冲式耳鸣或者听力损伤。由于鼓室内部空间狭小，较小的肿瘤便可引起相应症状。血管球瘤通常不会引起血或尿中儿茶酚胺升高。



图 7 左侧颈动脉血管球瘤

6. 实验室诊断（生化诊断）

嗜铬细胞瘤可通过实验室和影像学检查确诊。实验室检查依靠 24 小时血尿儿茶酚胺。

儿茶酚胺及其代谢产物的正常水平

计量单位为(g), (μg , ng, pg) 或 mol (μmol , nmol, pmol)。

成人 24-h 尿液的正常范围（弗莱堡地区、括弧内为德累斯顿地区）

去甲肾上腺素： < 504 (< 473) nmol/24 h

肾上腺素： < 121 (< 109) nmol/24 h

多巴胺： < 3.2 μmol /24 h

3-甲氧肾上腺素： 122-1540 nmol/24 h

3-甲氧去甲肾上腺素： 874-2846 nmol/24 h

成人 24-h 尿液的正常范围（弗莱堡地区、括弧内为德累斯顿地区）

单位：毫克和微克

去甲肾上腺素： < 85.5 (< 80) μg /24 h

肾上腺素： < 22 (< 20) μg /24 h

3-甲氧肾上腺素： < 302 μg /24 h

3-甲氧去甲肾上腺素： < 527 μg /24 h

3-甲氧酪胺： < 434 μg /24 h

弗莱堡和德累斯顿地区测量血浆中的正常范围

去甲肾上腺素： < 460 ng/l

肾上腺素： < 90 ng/l

3-甲氧肾上腺素： < 70 ng/l

3-甲氧去甲肾上腺素： < 120 ng/l

下面的转换应该适用：

去甲肾上腺素： ng/l x 0.0059 = nmol/l

肾上腺素： ng/l x 0.0055 = nmol/l

多巴胺： ng/l x 0.0065 = nmol/l

3-甲氧肾上腺素： ng/l x 0.0051 = nmol/l

3-甲氧去甲肾上腺素： ng/l x 0.0054 = nmol/l

儿茶酚胺的生物合成和代谢

激素是由腺体生成并分泌到血浆中的物质。儿茶酚胺主要由肾上腺髓质分泌，副神经节系统（交感神经）细胞也可产生。儿茶酚胺包括肾上腺素和去甲肾上腺素，在压力刺激下释放。由于两者的化学结构均来源于邻苯二酚（1,2-苯二酚）被称为儿茶酚胺。肾上腺素主要由肾上腺髓质产生，去甲肾上腺素主要来自于副神经节系统的交感神经细胞，少部分来自于肾上腺髓质。儿茶酚胺的生物合成和降解过程复杂，如图 8 所示。合成过程中，第一步是酪氨酸转化，酪氨酸在酪氨酸羟化酶的作用下转化为多巴，多巴再转变为多巴胺，最后由多巴胺转化为去甲肾上腺素。这个过程在肾上腺髓质和交感神经细胞内是相同的。在肾上腺髓质中，去甲肾上腺素在苯乙醇胺 N-甲基转移酶的作用下转化为肾上腺素。

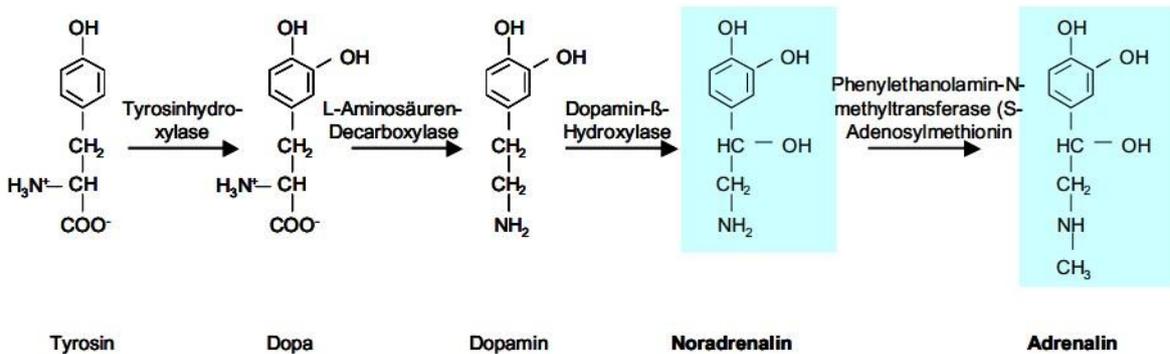


图 8: 儿茶酚胺的生物合成

降解过程以及降解过程中的酶如图 9。血浆中儿茶酚胺以及代谢产物可通过不同方法测量（HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA 法）。从 3-甲氧基肾上腺素的测量结果看，ELISA 和 RIA 法不如 HPLC 和 LC-MS/MS 法检测可靠。每种测量方法有不同的正常参考范围，因此建议在选择某种测量方法的时候标注儿茶酚胺和 3-甲氧基肾上腺素的参考值。儿茶酚胺和/或 3-甲氧基肾上腺素升高有许多原因。除了某些食物、药物和内源性因素例如压力也可以对血浆中儿茶酚胺、3-甲氧基肾上腺素浓度产生影响。

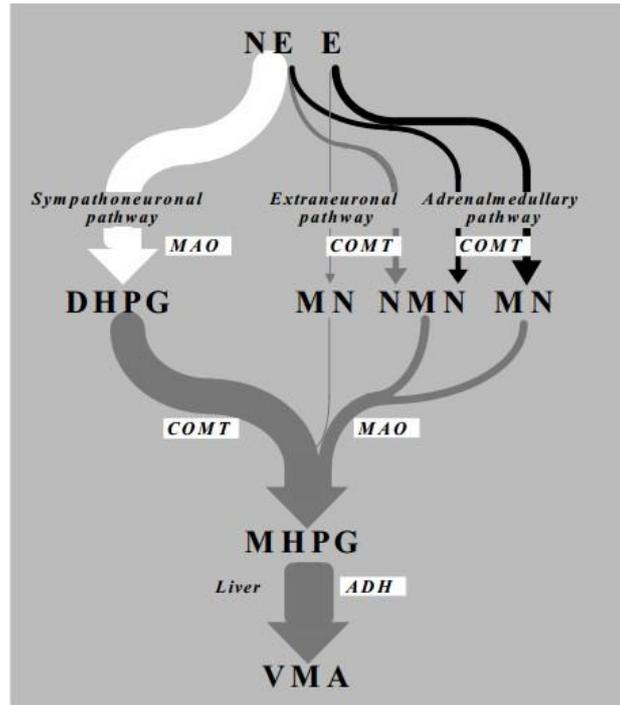


图9 儿茶酚胺的分泌和降解。NE：去甲肾上腺素；E：肾上腺素；DHPG：3,4-二羟基苯乙二醇；MN：3-甲氧基肾上腺素；NMN：3-甲氧基去甲肾上腺素；MHPG：3-甲氧基-4-羟苯基乙二醇；VMA：香草扁桃酸；MAO：单氨氧化酶；COMT：儿茶酚胺-氧甲基转移酶；ADH：乙醇脱氢酶；交感神经：交感神经；神经元外：血管内皮细胞，心肌细胞；肾上腺髓质：在肾上腺的代谢过程。

血浆儿茶酚胺浓度值略微超过正常范围的最高值（灰色区域）时可以考虑嗜铬细胞瘤，因为上述几种因素也可造成血浆儿茶酚胺浓度轻微升高。但是，儿茶酚胺血浆浓度的灰色区域并未明确范围。去甲肾上腺素的灰色区域可达正常范围最高值的两倍。当遇到这些患者时，医生应该及时与患者沟通，询问是否使用影响儿茶酚胺升高的药物或食物。如果使用了上述药物或食物，建议患者尽可能避免使用，最好做可乐定抑制试验。

可能导致儿茶酚胺和3-甲氧基肾上腺素升高的因素都应该避免，保证24小时尿、血浆儿茶酚胺和3-甲氧基肾上腺素浓度测量精确。如三环类抗抑郁药、MAO抑制剂、甲基多巴和兴奋剂等药物应停止服用；茶、香蕉和杏仁等食物也应该避免服食。

收集尿液样本时，应在收集容器中加入10%的盐酸，以防止儿茶酚胺及其

代谢产物降解。有些实验室并不是在容器中加入盐酸，而是先收集尿液样本，待样品送达实验室再加入某种酸，这种方法可延长尿液样本的存储。

在采集血样本前，患者需先在前臂静脉准备一个留置针，至少仰卧位休息 20 分钟后采集血样，并立即冷冻送实验室检测。

可乐定抑制试验

可乐定是一种可以抑制肾上腺素和去甲肾上腺素释放，可用于治疗高血压的药物。可乐定可减少循环中去甲肾上腺素浓度，而被用于嗜铬细胞瘤的筛查试验。可乐定抑制试验中，分别于检测前及口服可乐定 300mg 后 3 小时抽血检测血浆去甲肾上腺素浓度。测试阴性者可以排除嗜铬细胞瘤（适当降低血浆去甲肾上腺素浓度）。可乐定抑制试验可在门诊完成，然而，由于可乐定可以造成轻微嗜睡，测试后应避免自己开车回家。

7. 影像学

超声、计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）或核医学诊断，即MIBG显像、OctreoScan、dotatate-pet、dopa-pet和FDG-PET都可用来诊断嗜铬细胞瘤。核医学诊断可结合CT或MRI，例如DOPA-PET-CT。

超声检查

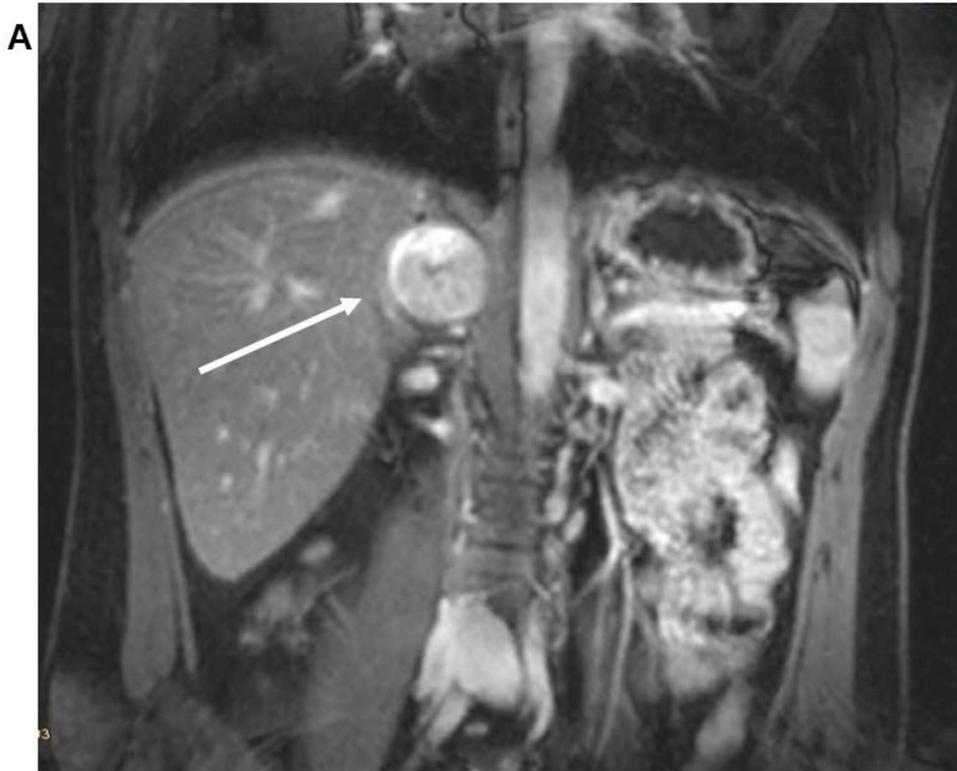
超声是常规、便捷的检查手段。大多数嗜铬细胞瘤患者出现非特异性的腹痛时都会接受腹部超声检查。然而，嗜铬细胞瘤通常位于腹腔后腹膜，超声的敏感度相对较低。我们在 1993 年就已证实 B 超检出嗜铬细胞瘤的敏感度大约在 40% 左右。如果有经验的超声医生进行操作，敏感度可更高。

计算机断层扫描（CT）

增强 CT 扫描需要静脉注入造影剂，扫描前患者应先进行血清肌酐检测。肾功能不全的患者，造影剂会损伤肾功能。因此，血清肌酐高于 1.5mg/dl 的患者不建议进行增强 CT 扫描检查。造影剂还可导致甲状腺功能亢进，所以增强 CT 扫描检查前还应检测 TSH 水平。CT 扫描为横截面（身体站立），分辨率在 1-2mm。

磁共振成像（MRI）（图 4a、b、d、e、10a、11）

MRI 检查也需要造影剂，但与 CT 造影剂相比，MRI 造影剂对肾脏的损伤要小很多。对于血清肌酐高于 1.5mg/ml 的患者也不建议行 MRI 检查。MRI 扫描仪工作时会产生很大的噪音，检查时建议佩戴一副耳机。MRI 检查时，患者需要在一个狭小的房间里呆 20~40 分钟。少部分患者，尤其是儿童和患有幽闭恐惧症的患者，会感觉很不舒服，对这些患者应事先给予镇静药。MRI 图像是根据不同组织产生不同的对比度而构建（ T_1 和 T_2 加权）。 T_2 图像对于嗜铬细胞瘤和副神经节瘤具有明显的强信号。在扫描前给予造影剂，可进一步提高检测结果的差异。MRI 可以产生横截面、正截面和侧断面图像。95%的嗜铬细胞瘤位于腹腔后部，MRI 的正截面可使后腹部（即所谓的后腹膜）的肿瘤清晰可见（分辨率为 5mm，见图 8-10）。



B

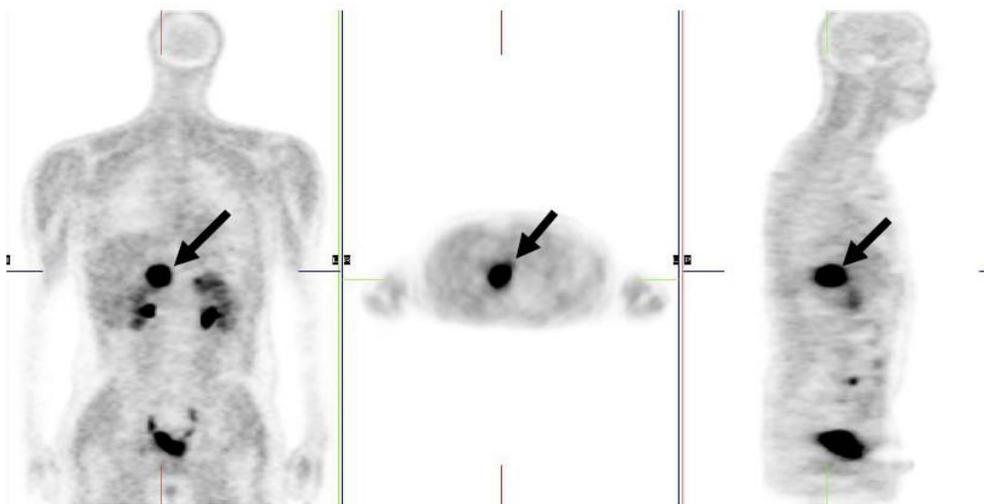


图10 右侧肾上腺嗜铬细胞瘤。MRI (A) 和 $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET (B)。 $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET正面、侧面显示了肿瘤(箭头)。肾脏和肾盂、膀胱形成鲜明对比。来自Neumann HP等Ophthalmologe 2007;104:119 - 126. 均获得了出版者的同意(详见参考文献)。

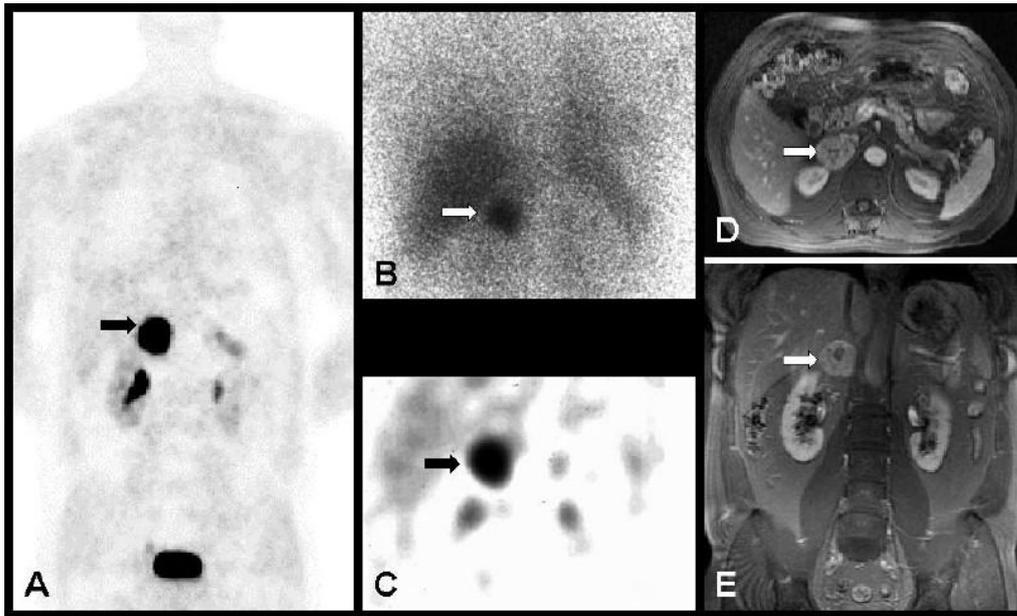


图11: 同一嗜铬细胞瘤患者, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA-PET}$ (A), MIBG扫描 (B), SPECT (C), MRI 横截面 (D) 和正截面 (E)。高质量的 $[^{18}\text{F}]\text{DOPA-PET}$ 图像更优于MIBG和SPECT扫描。来自Hoegerle S, et al. *Radiology*. 2002; 222:507 - 512. 均获得了出版者的同意 (详见参考文献)。

核医学诊断(图10, 11, 14)

核医学诊断通常用于进一步确诊由 MRI 或 CT 发现的肿瘤, 并可排除多发性嗜铬细胞瘤和嗜铬细胞瘤及副神经节瘤的功能。许多试剂可用于这些肿瘤的核医学成像。

大多数用 $[^{123}\text{I}]$ 进行 MIBG 显像, 阳性通常提示肾上腺或肾上腺外嗜铬细胞瘤。MIBG 显像可发现恶性嗜铬细胞瘤的转移病灶。由于分辨率的限制, 非常小的嗜铬细胞瘤偶尔也会检测不到。

在注射 $[^{123}\text{I}]$ 前至少 30 分钟, 患者需口服高锰酸盐封闭甲状腺吸收放射性 ^{123}I 。在注射后 4 小时和 24 小时分别需要摄片成像。MIBG 显像的缺陷是许多药物可干扰 ^{123}I 吸收。如果可以, 检查前应避免服用这些药物。干扰 ^{123}I 吸收的药物包括一些治疗高血压、心脏病以及抗抑郁药。



图12：双侧颈动脉血管球瘤MRI检查，水平面（A）和侧截面（B, C）。

在大型医疗中心， $[^{18}\text{F}]\text{DOPA-PET}$ （图10b、11）和 $[^{18}\text{F}]\text{DOPA-PET/CT}$ 可以获得更加精确的图像。 $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ 是儿茶酚胺合成的前体物质，合成儿茶酚胺后被浓缩、富集。检查之前不需要封闭甲状腺的摄入，并且从注射到完成扫描仅需90分钟。与 $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ 扫描和 $[^{18}\text{F}]\text{SPECT}$ 相比， DOPA-PET 具有更高的对比度和分辨率，可发现非常小的嗜铬细胞瘤。替代核医学的诊断方法有Octreoscan、 $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATOC-PET}$ 和 DOTATATE-PET/CT ，但很少使用，除了用于诊断恶性嗜铬细胞瘤（见12章）。 $[^{18}\text{F}]\text{FDGPET}$ 检查转移性嗜铬细胞瘤非常敏感，尤其是SDHB突变的患者。对于胸部或盆腔的嗜铬细胞瘤，MRI结合核医学诊断检查尤为重要。例如后胸部(图18, 30)、心脏附近(图19, 57, 58)或盆腔(图3e, 17)的嗜铬细胞瘤。

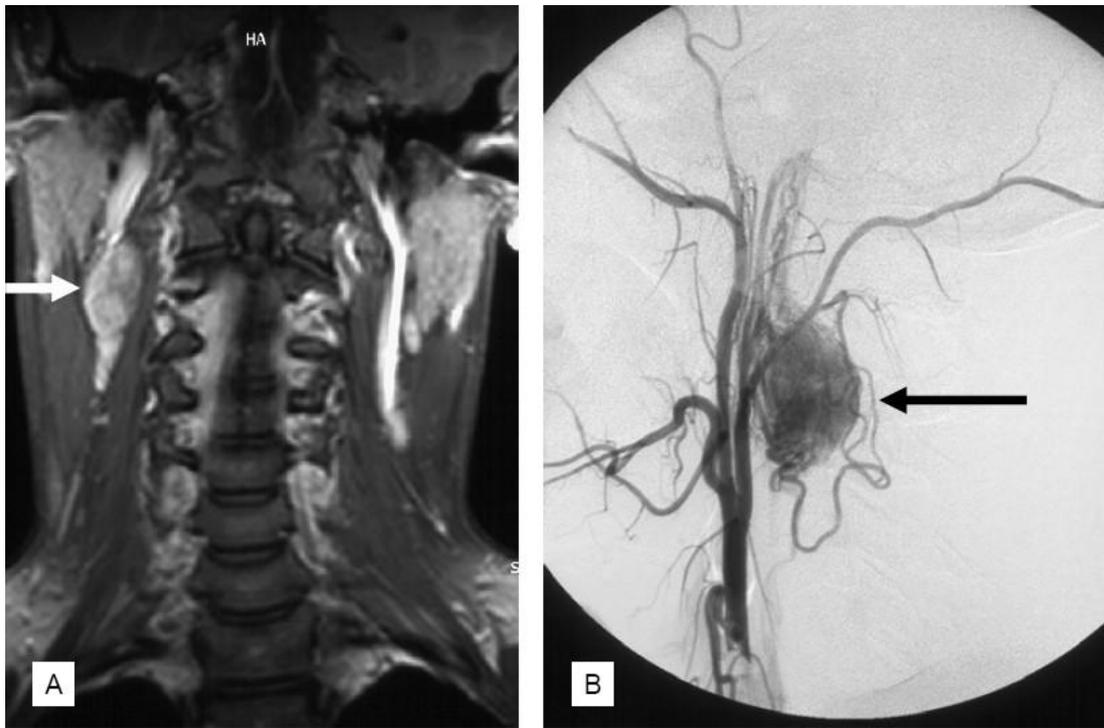


图13： 迷走神经血管球瘤，MRI检查(左)和血管造影(右)。

血管球瘤的影像学

嗜铬细胞瘤相同的影像学检查方法也可用于血管球瘤的检查。另外， $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC-PET/CT 和 $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET/CT 检查可有效排除多发血管球瘤。

超声检查可发现肿大的颈部组织，但很难分辨是肿大淋巴结还是血管球瘤。

MRI 是目前诊断血管球瘤的金标准。造影剂通过静脉注入体内，可显示颈动脉血管球瘤（如图 12、20）、颈静脉血管球瘤和鼓室血管球瘤（如图 21）、迷走神经血管球瘤（如图 13）。

$[^{18}\text{F}]$ DOPA、 $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC-PET/CT 和 $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET/CT 也可用于检查血管球瘤，从患者头部到骨盆扫描时间在 90 分钟至 2 小时之间。这些检查方法（即 PET/CT）在诊断多发或转移的肿瘤方面优于其他方法（图 14）。

MRI 血管造影或 CT 血管造影（图 15）也可用于诊断血管球瘤。

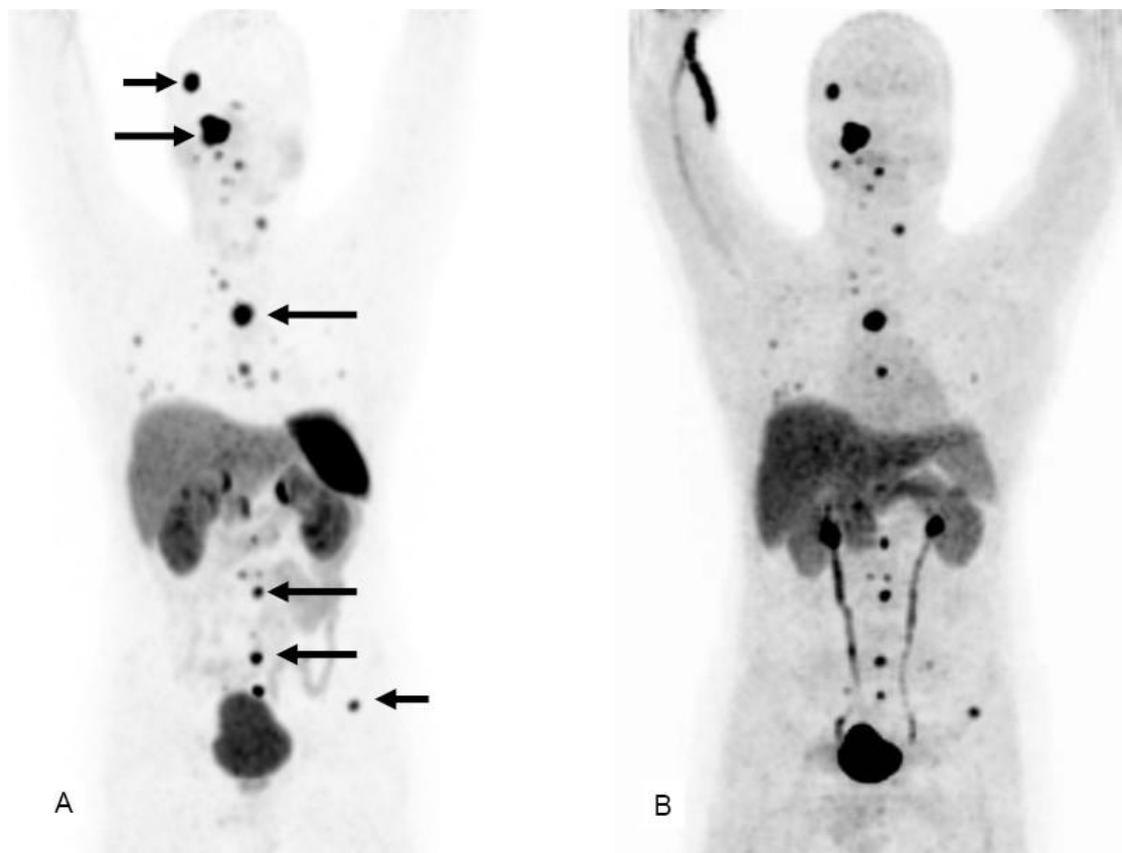


图 14: 恶性血管球瘤。A: [^{68}Ga] DOTATATE-PET; B: [^{18}F] DOPA-PET。两种方法均发现肿瘤转移（头部、胸部以及双侧输尿管）。左侧箭头所指为肿瘤转移病灶，右侧为同一患者。

组织注意事项

如何合理选择多种激素为基础的检测和影像学检查方法？激素为基础的检测与影像学检查方法诊断嗜铬细胞瘤可相互补充，核医学检查用于术前明确诊断和排除多发肿瘤。

组织注意事项包括制造和运输放射性核苷酸的检查和检测持续时间的规划。MIBG 显像需要 24 小时而 DOPA-PET 只需要 1 小时。此外，儿茶酚胺不需要每天检查。

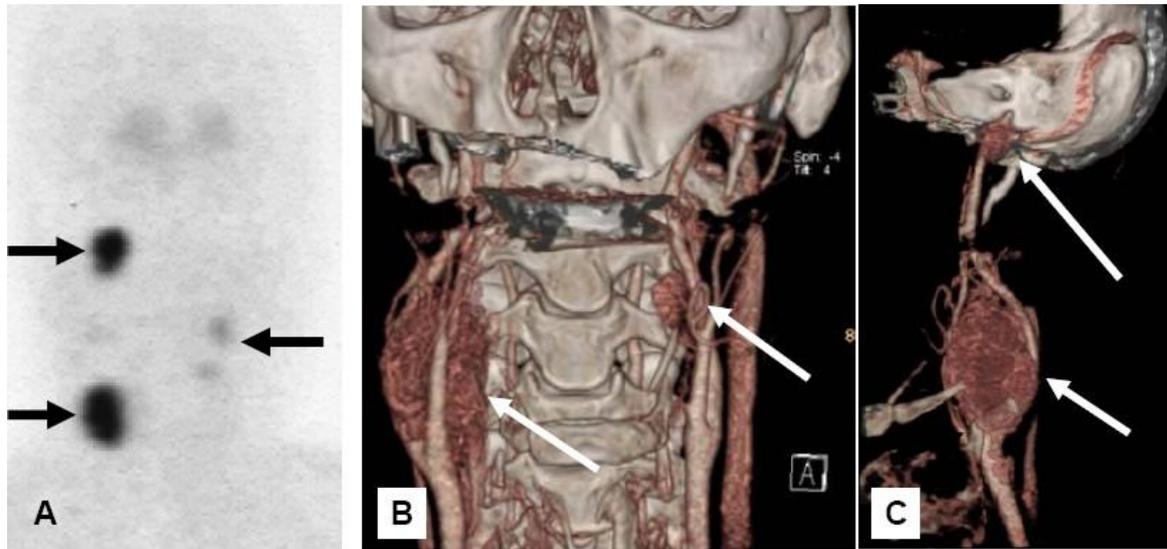


图15: 头颈部CT血管造影发现3个肿瘤。 [^{18}F] DOPAPET (A) 和CT血管造影 (B, C), 颈静脉血管球瘤 (A、C) 和双侧颈动脉血管球瘤 (A, B和C)。来自 Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94. 均获得了出版者的同意 (详见参考文献)。

8. 嗜铬细胞瘤和血管球瘤的术前管理

术前准备包括血常规、凝血功能和心电图检查。此外，经过长期的血压监测，术前血压应在正常范围。 α 受体阻滞剂能阻断儿茶酚胺的生物活性，在高血压的治疗中起到重要的作用。 α 受体阻滞剂可扩张血管，用药期间应密切监测患者，防止体位性低血压。尤其是在初始治疗阶段，同时嘱患者多饮水。建议鼓励患者在最初的30~60分钟内喝1L的液体，1天至少饮3L的液体。 α 受体阻滞剂（酚苳明）最初剂量为10mg，每日3次，之后逐渐加量至20或30mg，每日3次，通过治疗，通常能使血压降至正常。

手术过程中由于挤压或刺激肿瘤可能会导致儿茶酚胺大量释放。酚苳明通常用于防止术中血压突然升高，建议手术前一周开始用药。对存在持续快速心率的患者，建议加用 β 受体阻滞剂，但要在 α 受体阻滞剂治疗开始之后使用。手术前24小时动态血压应正常。

然而，术前药物的准备在手术中的效果并没有被明确地证明。即使术前给予药物（使在最大剂量），手术过程中仍然可能出现严重的血压升高，这使术前用药存在疑问。不幸的是，截至目前没有明确的答案，一些医生建议应给予治疗，而另些医生反对给血压正常的患者治疗。

手术在全身麻醉下进行。术前通常先留置腕动脉导管以便在整个手术过程中监测血压的波动情况，同时在颈部留置深静脉导管。当儿茶酚胺大量释放时，麻醉师可通过动脉导管第一时间观察血压变化，通过深静脉快速注入有效的药物，以防高血压危象。

在有经验的医疗中心，术后患者在ICU只需观察2-3小时后，就可以送至普通病房，只有极少数患者在ICU病房需观察24小时。

9. 嗜铬细胞瘤手术

肾上腺肿瘤

在过去的几年里嗜铬细胞瘤手术已发生了巨大的变化。采用微创手术是外科治疗嗜铬细胞瘤的一个里程碑（图 16）。大多数嗜铬细胞瘤位于一侧肾上腺或接近肾上腺（肾上腺外腹膜后），临床手术入路可通过腹部（腹腔镜）或背部（后腹腔镜）。腔镜手术需要足够的临床经验，应由经验丰富、专门从事微创手术的外科医生实施。当今开放手术已过时，微创手术适用于几乎所有的嗜铬细胞瘤（无论肿瘤大小、位置），甚至已成功应用于肾上腺外嗜铬细胞瘤。虽然肾上腺微创手术需全身麻醉，但患者术后恢复迅速，同时术区疼痛非常有限。术后 1 天即可进食和适当活动，平均住院天数仅需 3~5 天，感染或出血等并发症非常罕见。研究表明，微创手术与传统开放肾上腺手术相比，并未延长手术时间。肾上腺腹腔镜手术仅需在皮肤做 3~5 个 5~10mm 的切口用于镜头和手术器械的通道。术中难以发现肿瘤时，超声内镜也可插入协助。腔镜进一步发展出现了单孔腹腔镜手术切除肿瘤（称为 SARA 法）；采用这种方法，所有的器械都可由一个小切口插入(图 16)。



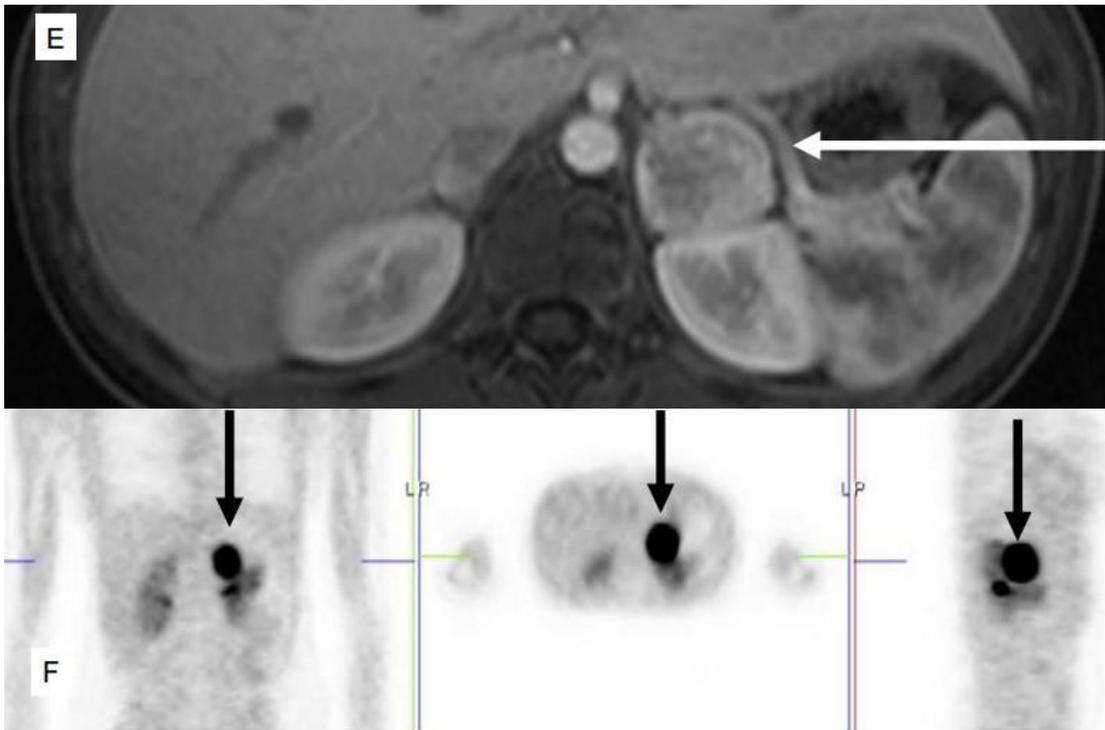


图 16: 嗜铬细胞瘤开腹手术 (图 A, D) 和腹腔镜手术 (图 B, C) 后留下的疤痕。图 A: 两次肾上腺嗜铬细胞瘤手术后留下的疤痕。图 B: 双侧。图 C: 肾上腺 (图 E 中同一患者) 左下方嗜铬细胞瘤进行腹腔镜切除后的状况。图 D: 进行肾上腺双侧嗜铬细胞瘤开腹手术 10 年后的状况。图 E: 核磁共振成像, 俯视图和^[18F]DOPA-PET 成像。图 F: 正面、侧面和俯视图, 图 C 中同一患者。

肾上腺嗜铬细胞瘤的外科手术无论何时均应该保留肾上腺皮质功能(即所谓的保留肾上腺功能手术或肾上腺部分切除术),即在完整切除肿瘤的情况下尽可能的保留正常肾上腺组织。这种保留肾上腺皮质功能的手术对于双侧嗜铬细胞瘤的患者来说意义尤为重要,应该最大限度的保留双侧正常组织。由于微创手术可以放大身体器官和组织,腹腔镜手术较容易区分正常肾上腺组织和肾上腺肿瘤。因此,对于经验丰富的医生利用腹腔镜实施保留肾上腺功能手术的难度相对较小。同时研究证明,90%的双侧嗜铬细胞瘤患者实施部分肾上腺切除术后残留的正常肾上腺组织足够维持皮质醇功能。但双侧肿瘤巨大(如>6-8cm)或多发时,实施保留肾上腺功能手术较为困难。

双侧肾上腺嗜铬细胞瘤切除术后的患者,应查皮质醇释放试验(ACTH试验),以确认残留肾上腺组织能否产生足够皮质醇(见随访,第11章)。

随访/二次手术

对外科医生来说,复发的嗜铬细胞瘤进行二次手术极具挑战。第一次术区愈合后留下的疤痕及组织粘连给二次手术操作带来了较大的难度。有报道证实二次手术的最佳选择是从背部采用腹腔镜手术,即后腹腔镜法,可以安全切除复发的嗜铬细胞瘤。

儿童嗜铬细胞瘤

儿童发生嗜铬细胞瘤和血管球瘤较为罕见,通常发生部位与青少年和成人一致。由于儿童患者体型较小,给手术造成一定的挑战,建议均应采用微创手术。

肾上腺外腹部嗜铬细胞瘤和膀胱嗜铬细胞瘤

大多数肾上腺外腹部嗜铬细胞瘤位于肾上腺或腹部大血管附近,例如主动脉或主静脉(下腔静脉)(图4B,17,51)。有些肿瘤也可位于主动脉与下腔静脉之间。这些部位的肿瘤手术风险较大,术前外科医师必须谨慎决定何种方法效果最好、安全性最高(开腹手术或腹腔镜手术)。影响外科医师决定的因素包括肿瘤的大小、数量(单个或多个)以及肿瘤的生物行为等。毋庸置疑,接受微创手术具有术后疼痛少和恢复快等优点,无论是肾上腺外还是肾上腺嗜铬细胞瘤患者。

但是总的来说，嗜铬细胞瘤腹腔镜手术量目前还相对较少，且难度较大，所以应该在有丰富经验的医院/医疗中心进行。



图 17：膀胱嗜铬细胞瘤。CT 横向投影成像：图像顶部与图像前部、底部、背部一致。肿瘤（箭头所指）由背部向膀胱生长。

膀胱嗜铬细胞瘤（图 4E,17）非常罕见。通常需行开放手术，在膀胱上划开切口，切除肿瘤后将切口边缘缝合。有时也可行腹腔镜手术，但必须严格选择适应症。

胸腔嗜铬细胞瘤

胸腔嗜铬细胞瘤常见于后胸腔的交感神经干区域，或靠近心脏的区域，即纵膈膜。交感神经干肿瘤见图 18、61 所示，靠近心脏的肿瘤见图 19 所示。

交感神经干嗜铬细胞瘤可行腹腔镜手术切除。患者在全身麻醉期间，一侧肺叶保持通气，保证足量的氧气供应，肿瘤所在一侧肺叶予以压缩，以供腹腔镜器械插入，为切除肿瘤提供操作空间。切除较大的交感神经干嗜铬细胞瘤时，应避免损害脊椎的血供。

纵膈嗜铬细胞瘤应由心脏外科或胸外科医生进行手术。体积小的肿瘤切除后

通常无并发症发生，较大的肿瘤（图 19）发生永久性神经损伤等并发症的风险非常高，术前需充分考虑，而有的肿瘤就诊时已失去手术时机。

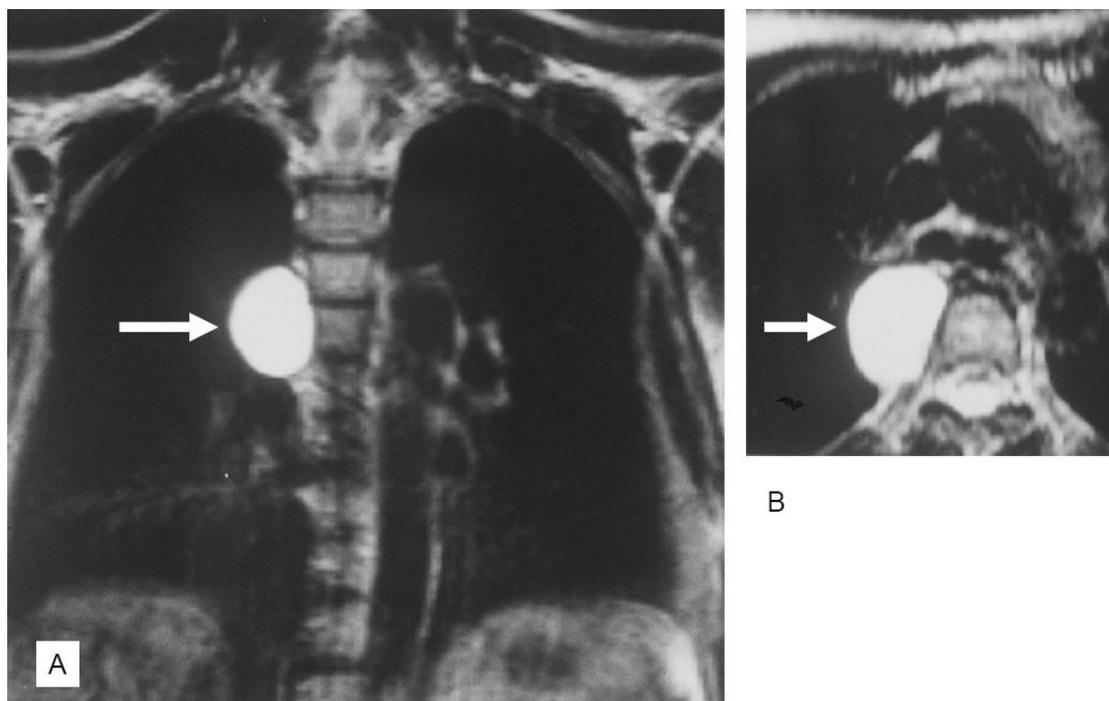


图18：胸腔嗜铬细胞瘤（箭头）。正面图（左），横向图（右）。肿瘤位于胸腔靠后的区域，在交感神经干区域脊椎的右侧。来自于Bender BU, et al, J Clin Endocrinol Metab, 1997. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。



图 19: 胸腔嗜铬细胞瘤（箭头）。横向图。肿瘤位于胸腔靠前的位置，即靠近大血管和神经的胸腔纵膈膜。

无症状嗜铬细胞瘤的治疗

无症状嗜铬细胞瘤是指利用影像学等方法确诊，而无任何临床症状的肿瘤。无症状嗜铬细胞瘤通常在 *RET*、*VHL*、*SDHB*、*SDHD* 基因突变的患者中发现。这些患者通常在家族临床筛查、以前患有嗜铬细胞瘤或为基因突变携带者（如 *RET* 基因）患有相关肿瘤（如甲状腺髓样癌），进行临床检查时发现。目前，关于是否切除无症状嗜铬细胞瘤尚有争议。但无论如何，应连续多日进行血压监测，建议行 24 小时动态血压检查，并进行全面的综合考虑。部分考虑因素如下：

1、年轻女性建议切除肿瘤。由于女性怀孕期间，子宫不断增大和胎儿运动带来的压力增加可能会引发病状，或发生更严重的儿茶酚胺危象。适用于所有的腹部肿瘤。

2、突变类型可指导选择手术时机。*RET* 基因和 *SDHD* 基因突变的恶性嗜铬细胞瘤非常罕见，可推迟手术时机。*VHL* 基因突变有时会发生恶性嗜铬细胞瘤，但不建议进行手术。*SDHB* 基因突变的患者 1/3 会发生恶性肿瘤，建议这些患者进行手术治疗。

3、儿茶酚胺或 3-甲氧基肾上腺素可能正常或升高，升高说明肿瘤向血液中释放这些激素。是否对激素升高的患者进行手术治疗尚无定论，然而多数医生建议进行手术。

10. 血管球瘤手术

头颈部血管球瘤（或头颈部副神经节瘤）是容易诊断的一类肿瘤。这些肿瘤因体积增大、压迫或侵犯邻近结构等出现局部症状，通常无高血压或潮红等全身症状。血管球瘤来源于副交感神经系统，组织仅轻微染色（非嗜铬）。大多数神经系统副神经节瘤未接受正规治疗，因为这些肿瘤通常由耳鼻喉外科医生或者有时由血管外科和神经外科医生进行治疗。

颈动脉球瘤是最常见的血管球瘤（如图7,12,20）。颈动脉球瘤大多靠近颈总动脉和颈动脉内外分支处，也可位于迷走神经和头颈大静脉血管附近。这些肿瘤血供丰富，与副神经节瘤（嗜铬细胞瘤和血管球瘤）类似，有丰富的细小血管。

颈动脉球瘤根据Shamblin分型（图20）：**Shamblin I型**（图20A）：肿瘤靠近大血管（颈内外动脉）；**Shamblin II型**（图20B）：肿瘤包裹部分大血管；**Shamblin III型**（图20C）：血管位于肿瘤内部，完全被肿瘤包裹。

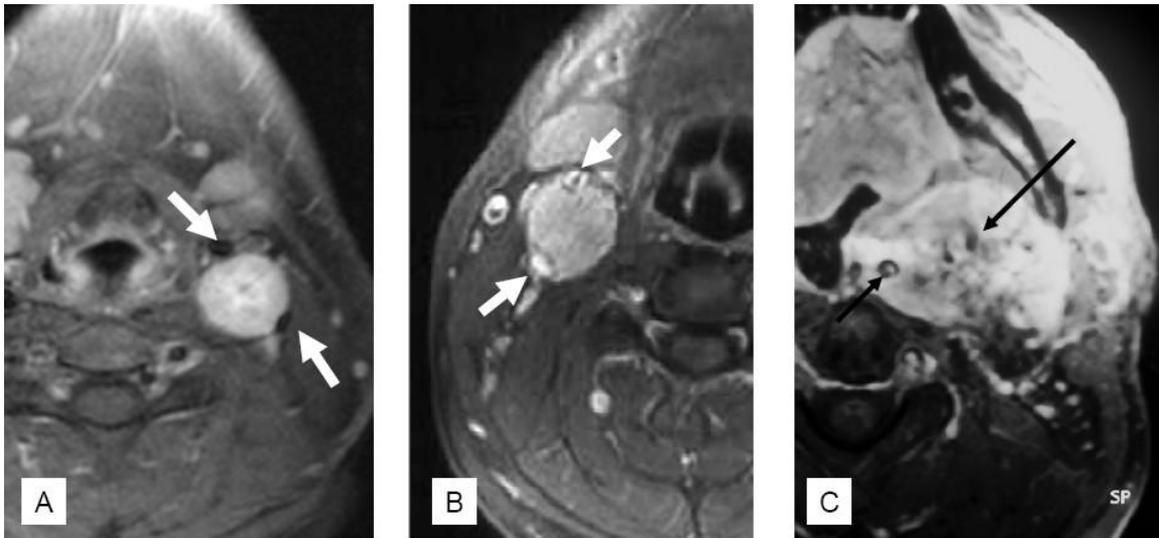


图20：血管球瘤Shamblin分型举例。A：左侧Shamblin I型肿瘤。B：右侧Shamblin II型肿瘤。C：左侧Shamblin III型肿瘤。箭头指示大血管，颈内动脉和颈外动脉。他们位于肿瘤外(A)，临近肿瘤(B)，肿瘤内(C)。C图来源于Neumann et al N Engl J Med 2002;346:1459-66. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

血管球瘤紧邻重要的血管，并且有许多丰富的小血管，使手术极富挑战。这种手术技术难度大且耗时，需仔细分离避免损伤周围血管和神经，同时需结扎肿瘤动静脉。手术的并发症包括急性出血、损伤脑神经等，尤其损伤迷走神经后可导致吞咽困难和咽喉疼痛。

颈静脉球瘤和鼓室球瘤较少见（图 21），由于这两个结构非常接近，有时也称为颈静脉-鼓室球瘤。根据 Fisch 分型分成 4 个阶段（A 到 D）。A 到 D 阶段的举例见图 21A-D。这种分型有助于术前准备及术后结果比对。这些患者每次心脏跳动时都会发生耳鸣现象（脉动性耳鸣）并且会损伤听力。肿瘤通常也位于重要的动、静脉和神经附近（例如迷走神经和面神经）。切除这些肿瘤对外科医生来说具有很大的挑战，肿瘤和手术均可能带来永久性损伤。

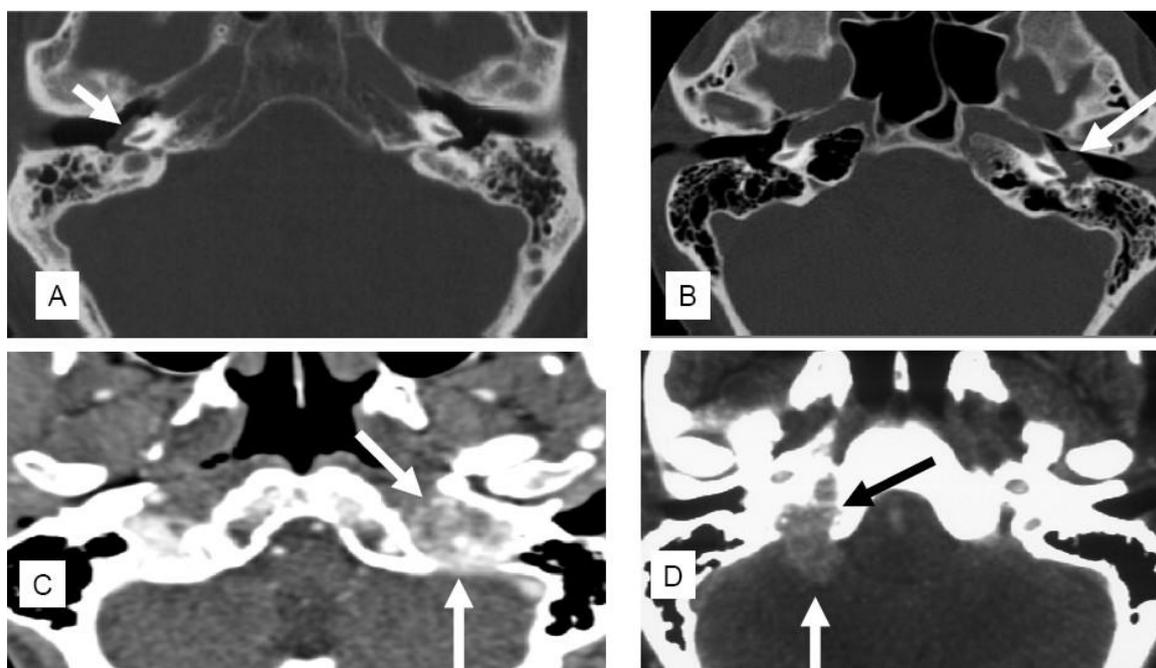


图21. 岩骨区颅底血管球瘤。根据Fisch分型阶段（A到D）。阶段A和B的肿瘤源于鼓室，C和D肿瘤源于颈静脉球。A: 右侧鼓室Fisch阶段A肿瘤，在中耳区CT的水平投影。B: 左侧鼓室Fisch阶段B肿瘤，在中耳区CT的水平投影。C: 左侧颈静脉球Fisch阶段C肿瘤，在中耳区CT的水平投影。D: 右侧颈静脉球Fisch阶段D肿瘤，在中耳区CT的水平投影。图片来源于Offergeld et al Clinics 2012;67(S2). 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

分子遗传学领域的成就给血管球瘤的治疗带来重大的影响。另外，需要进一步了解血管球瘤的病因，携带 *SDHB*，*SDHC* 和 *SDHD* 基因突变的患者是发生血管球瘤的高危因素，并且在无临床特征时放射检查可以发现这些肿瘤。应该考虑到是否早期切除肿瘤或者对进展缓慢的肿瘤延迟切除。此外，分子遗传学诊断和副神经节瘤综合征等其他信息将在 13 章中介绍。

11. 病理组织学

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤由肿瘤细胞和结构支持细胞组成，它们成巢排列（Zellballen）。瘤细胞为大多角形，核大，这些细胞可合成和贮存儿茶酚胺。发现嗜铬蛋白 A 和突触素证实这些细胞属于内分泌肿瘤。结构支持或支撑细胞为突起的扁细胞，并且有小核。这些肿瘤的典型特征是富含小的毛细血管，有时也可见大的血管。嗜铬细胞瘤可能会发生退变，例如与周围组织形成坏死或疤痕。

肿瘤通常以成巢方式生长并且由血管供应营养（图 22）。与大多数其他肿瘤相比，嗜铬细胞瘤病理组织学不能区分良性和恶性肿瘤，当出现转移灶后才能确诊为恶性肿瘤。肿瘤转移灶包括向淋巴结或其他器官扩散，所以叫远距离转移灶，大多数在肺、肝或骨。

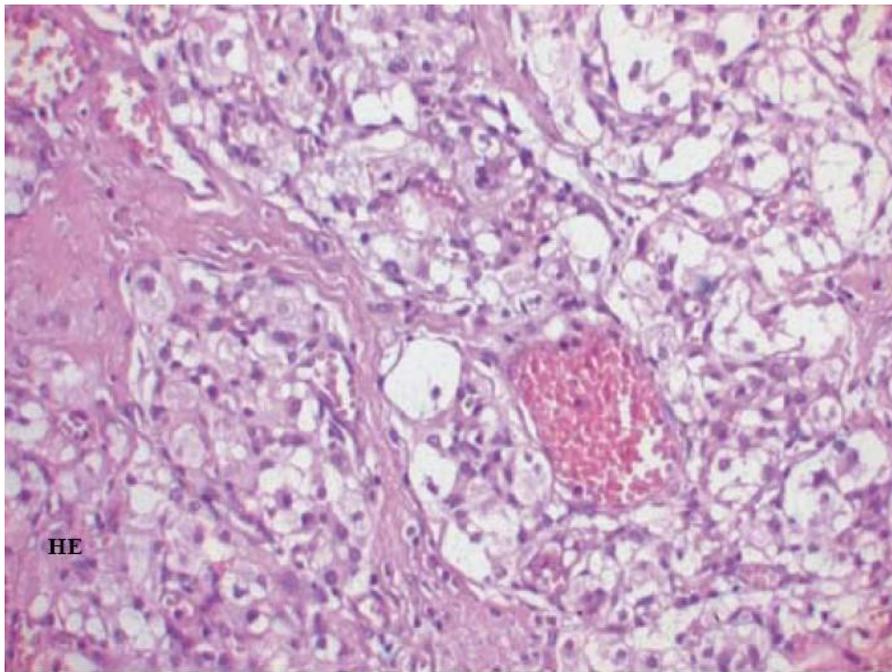


图 22: 嗜铬细胞瘤组织学。可见肿瘤形成巢，临近存在大量红细胞的血管。

肿瘤细胞浸润周围脂肪组织（图 24）可能是恶性的标志，但也不一定。其他的一些恶性征象有增殖速度快、细胞多形性、核非典型性（图 23）和浸润血管（图 25）。

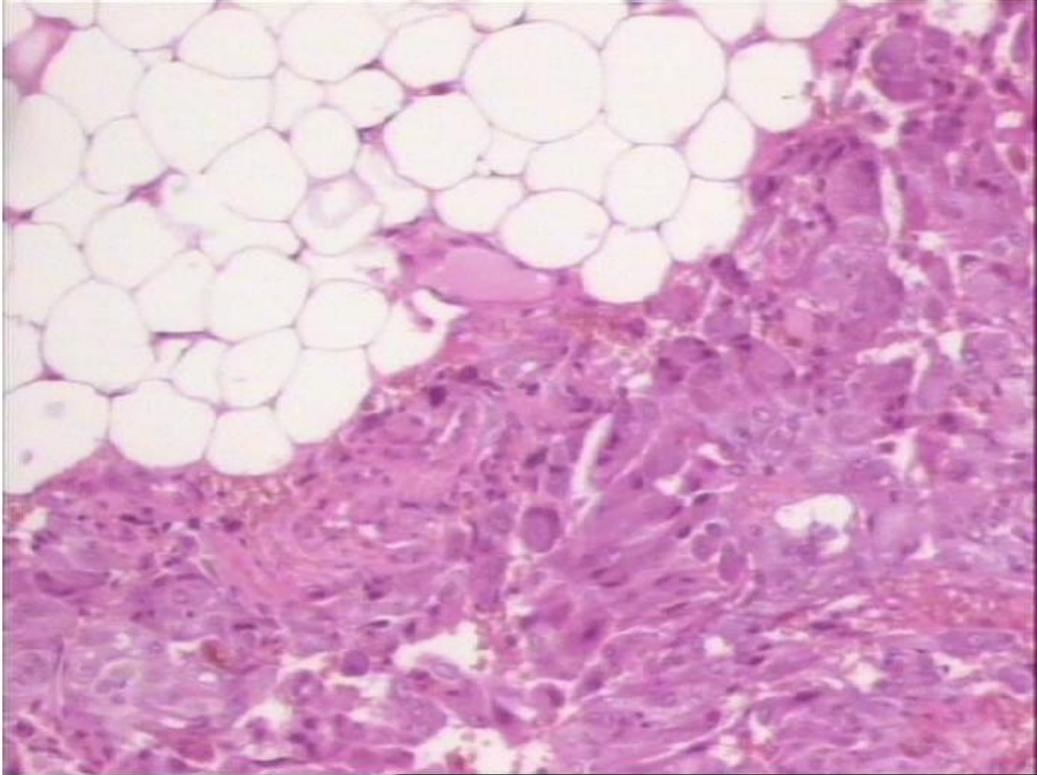


图 23：嗜铬细胞瘤组织学。核成多形性，肿瘤细胞有不同大小的核。

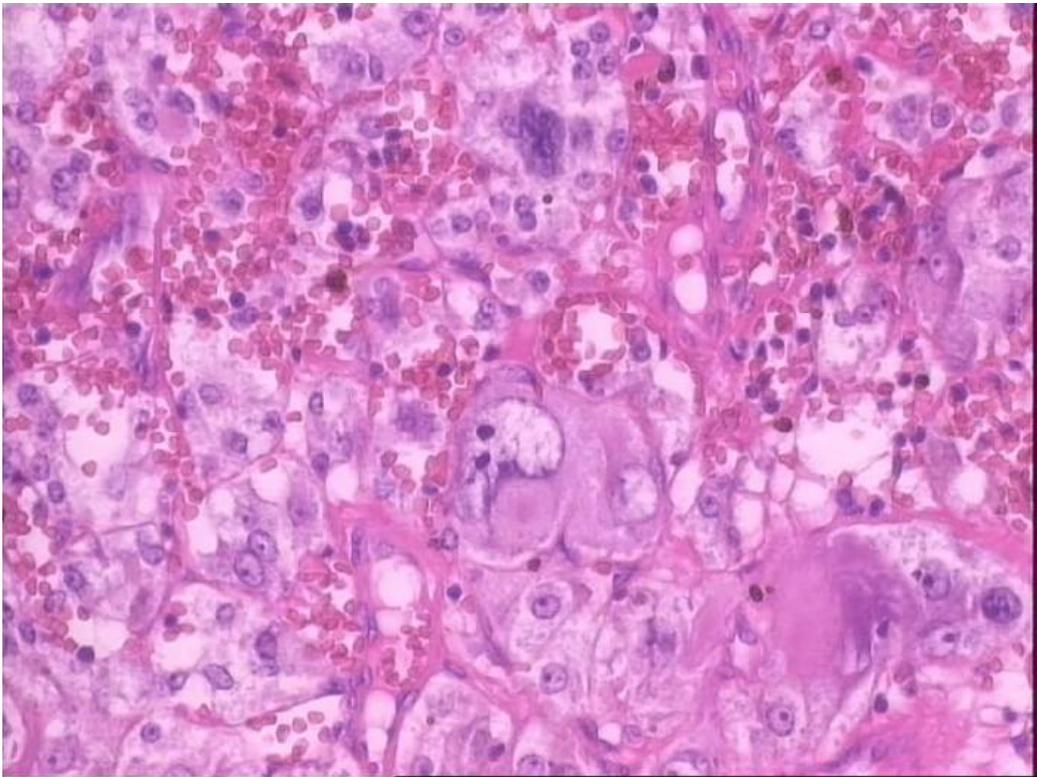


图 24：嗜铬细胞瘤组织学。浸润周围脂肪组织（肾外浸润）。可见肿瘤浸润（图的右下）到脂肪组织（图的左上）。

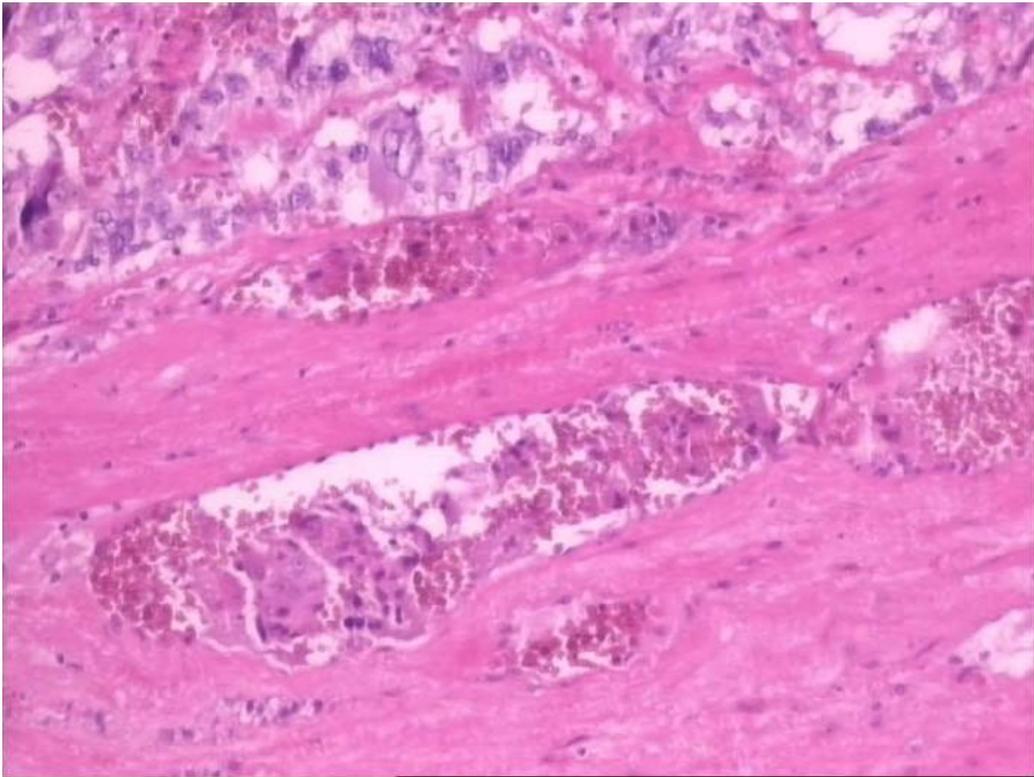


图 25：嗜铬细胞瘤组织学。肿瘤浸润血管。肿瘤组织（左上图）和与红细胞一起的肿瘤群影响血管。

组织学分析由病理学专家执行并且通过系统打分。大多数根据 Thompson 系统评分（表 2）。这种打分方法对预测肿瘤的恶性发展提供依据。然而，这种打分系统没有被广泛接受。

使用不标准的组织学评分系统可能导致患者诊断的不确定性。这种评分系统可能对进一步的随访提供帮助。当外科医生表示要完全切除肿瘤而病理学家可能会有不同意见，这会带来误解。为避免发生误解，一般更偏向于专业的外科医生的手术。

表 2: 检测良性和恶性嗜铬细胞瘤的组织学评分系统 (PASS=肾上腺嗜铬细胞瘤的标准分数) PASS<3; 代表良性肿瘤; PASS>4; 代表恶性肿瘤 (来自 Thompson, Am J Surg Pathol 2002;26:551-566)。

Feature	Score
Diffuse growth/large cell nests	2
Atypical mitosis	2
Necrosis	2
Extra-adrenal invasion	2
High cell density	2
Invasion of vessels	1
Monotonous cell image	2
Capsule invasion	1
Spindle cells	2
High nuclear pleomorphy	1
Mitosis (>3/high power field)	2

免疫组化

免疫组化染色基于蛋白抗体。嗜铬蛋白 A 和突触素常用于区分嗜铬细胞瘤和副神经节瘤和临近组织。

过去几年免疫组化染色已被引入用于获得信息, 如果由靶基因编码的蛋白显示异常染色或显示异常免疫组化染色, 很可能由于突变导致蛋白产生错误的结构。例如: 正常的 SDHB 抗体可以清晰的显示出 SDHB-SDHC-SDHD 复合体的阳性染色 (图 26a)。假设这个复合体中有一个基因突变, 将不会产生阳性染色 (图 26b)。这种方法可以帮助医生选择具体的基因对患者的血样进行分析。

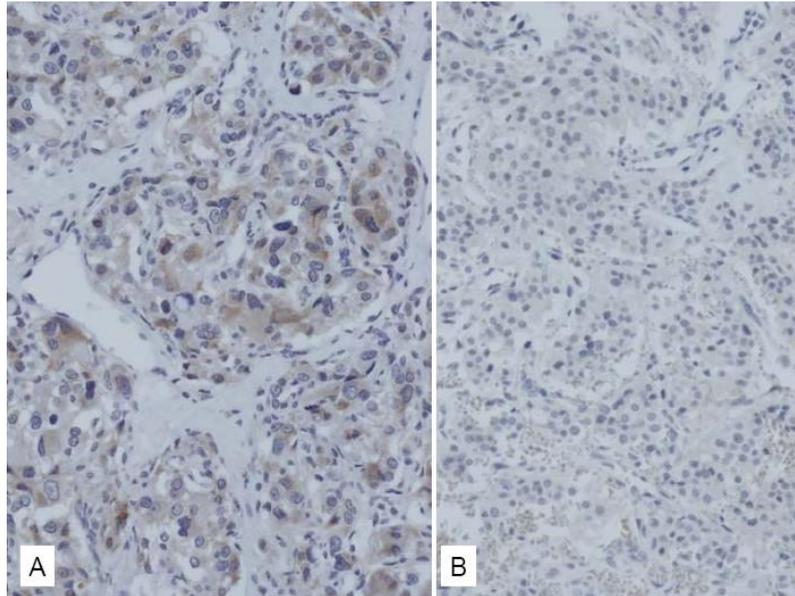


图26：嗜铬细胞瘤的免疫组化。SDHB抗体染色。A阳性染色代表抗体可以识别蛋白。在这个例子中，抗体可以识别SDHB, SDHC和SDHD蛋白。这是一个正常的发现。B阴性染色代表相关蛋白的改变。在这里它代表SDHB, SDHC或者SDHD其中一个基因的突变导致。病人携带有SDHB基因的生殖突变。来自Offergeld et al Clinics 2012;67(S2). 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

目前免疫组化也可用其他的蛋白，如 **MEM127**，**SDHA** 和 **MAX**，但还需要更多的实例去支持它的实际应用。

12. 术后护理

嗜铬细胞瘤和血管球瘤随访的目的：

- 1、记录手术的成功率；
- 2、通过对易感基因突变的分子遗传学检测，分析发生其他肿瘤的危险程度（例如 *RET*、*VHL*、*SDHA*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*、*TMEM127* 和 *MAX*）；
- 3、与患者探讨组织学结果。对少见的恶性嗜铬细胞瘤和血管球瘤病例，进行进一步评估，可能不需要核医学治疗或化疗。

正常情况下，外科医生会告知患者肿瘤已完整切除，因此不需要经常随访。术前医疗不需要持续进行，并且在大多数情况下，认为病人可以治愈。然而，大多数病人不满意治疗效果，尤其是这种罕见肿瘤，因此需要随访，随访应该由内分泌专家或者初级临床医生或耳鼻喉科医生执行，以免遗漏血管球瘤。

应多次监测血压，在不服用降压药物的情况下血压应正常。

肿瘤被完整切除后，升高的激素（儿茶酚胺和/或 3-甲氧基肾上腺素）应恢复正常。应该重复检测激素的水平（儿茶酚胺和/或 3-甲氧基肾上腺素）并且记录直至降至正常范围。

当血压和激素水平正常时，没有必要在术后做影像学检查来确定肿瘤是否被完整切除。

但在特殊情况下，如接受了双侧肾上腺嗜铬细胞瘤切除或者之前已接受一侧肾上腺嗜铬细胞瘤手术再次行对侧肾上腺手术（图 27），即使患者没有症状发生也要进行 ACTH 试验证明是否有足够的肾上腺皮质激素保证功能。肾上腺切除后自主神经系统的肾上腺髓质激素可获得补充，而皮质激素却不能得到补偿。ACTH 试验检测正常说明肾上腺皮质的功能正常。ACTH 激素（促肾上腺皮质激素）输注给患者后，分别在 30 和 60min 后检测皮质醇水平是否升高。这个试验在门诊就可以进行（图 28）。

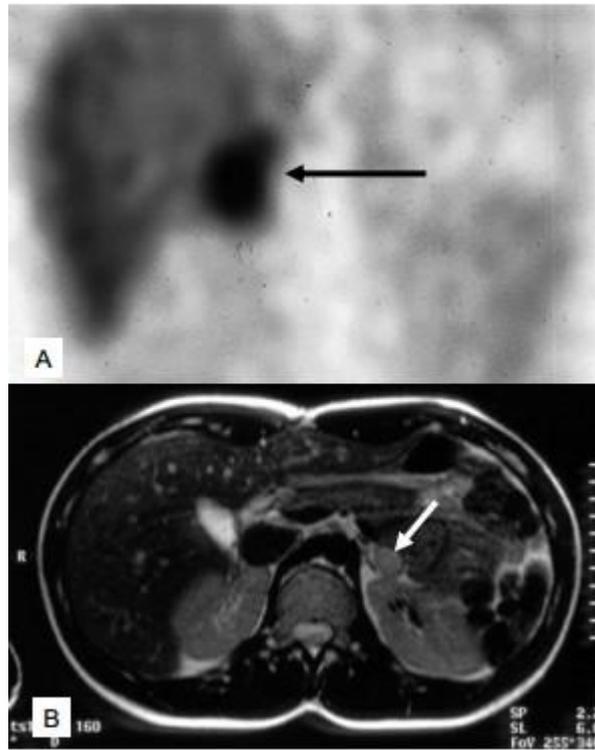


图 27：患者，男，17 岁，VHL 基因突变。12 岁时接受了右侧肾上腺切除术，17 岁时在腔镜下接受了保留肾上腺皮质功能的左侧肾上腺嗜铬细胞瘤切除术。ACTH 注射后血皮质醇浓度升高。

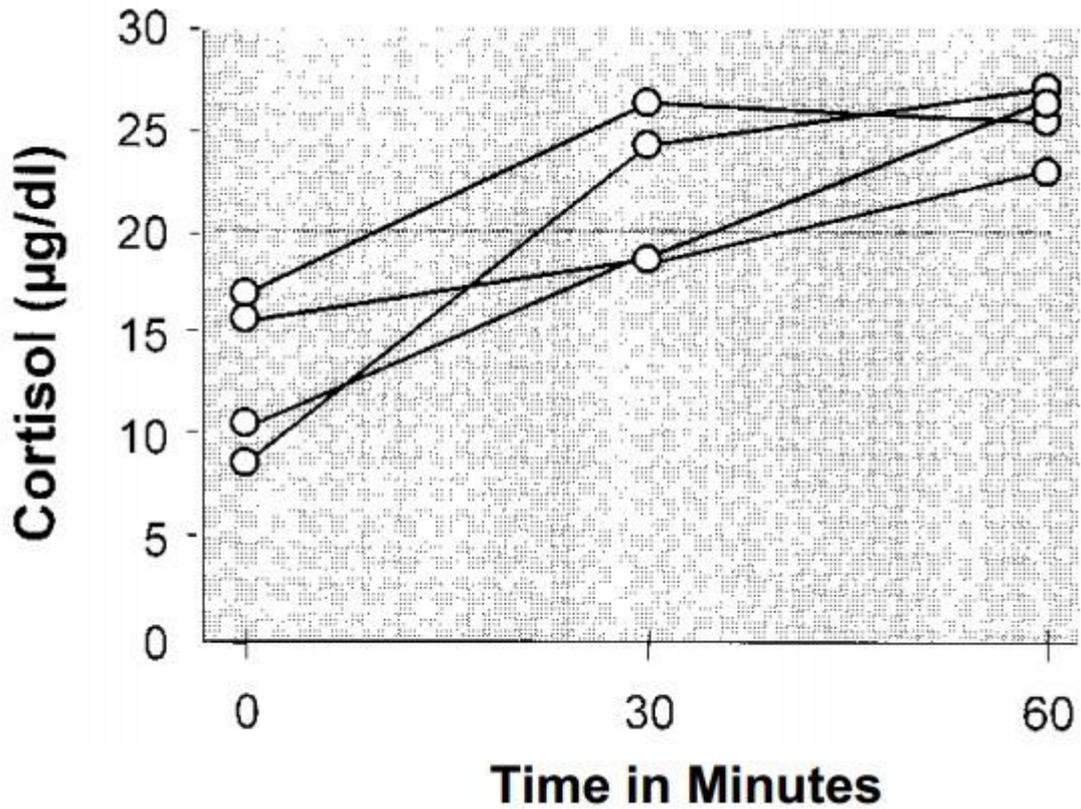


图28: 腔镜下双侧嗜铬细胞瘤切除的4例患者皮质醇水平: 试验前和ACTH给药后。预期增加 $20 \mu\text{l/dl}$ 的皮质醇浓度。给ACTH后显著增加表明残留的肾上腺组织能够维持正常功能。来源: Neumann et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2608-2610. 均获得了出版者的同意 (详见参考文献)。

如携带某种易感基因突变的患者, 需终身随访。详细的随访详见后面各相关基因突变的章节。

13. 恶性嗜铬细胞瘤和血管球瘤

恶性嗜铬细胞瘤和血管球瘤的处理方式与良性肿瘤相似。嗜铬细胞瘤通常为良性，恶性约占 5~10%，恶性血管球瘤更为罕见。通过肿瘤转移和组织学可确诊恶性嗜铬细胞瘤或恶性血管球瘤。行 CT 或 MRI 检查可进一步证实肿瘤转移，通常伴随儿茶酚胺升高。利用 $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ 扫描、 $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 、 $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATOC}$ 或 $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATATE-PET/CT}$ 可进一步精确诊断。转移常发生于淋巴结、肺、肝或骨骼（图 29）。

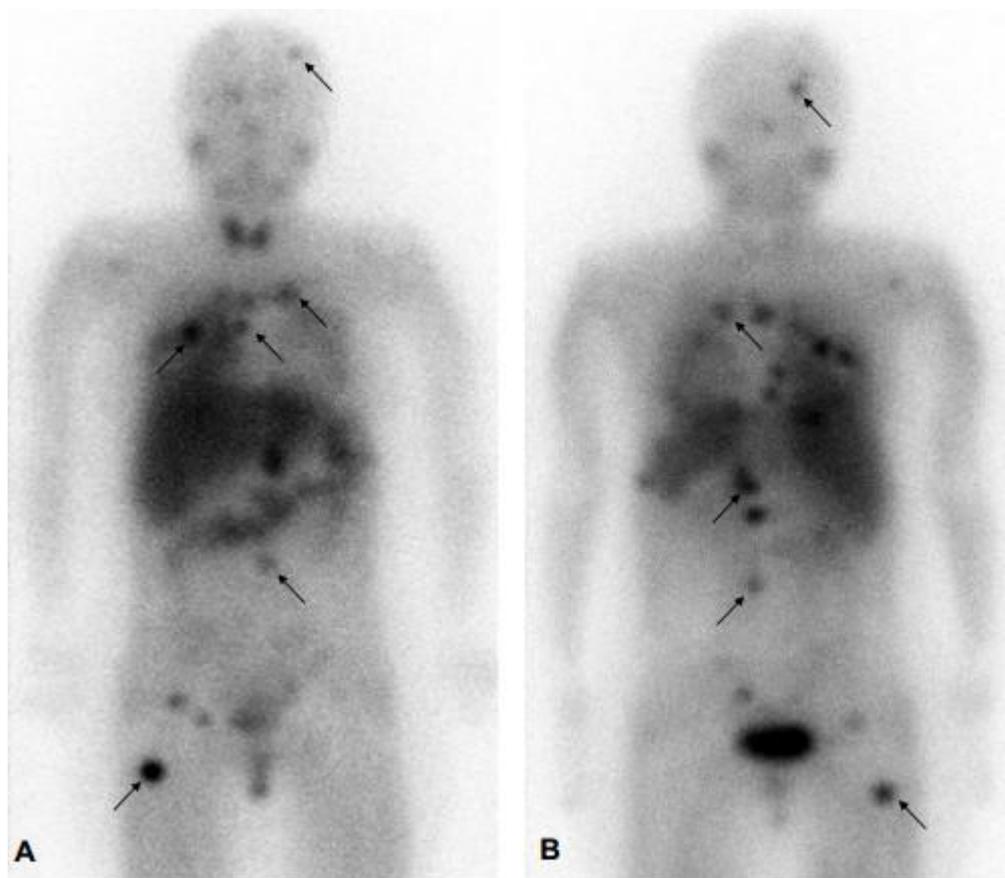


图 29：一位 16 岁恶性嗜铬细胞瘤患者的 $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ 扫描。箭头所指为骨转移灶。A：前视图。B：背视图，检测使用了大剂量的 $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ 。

肾上腺外的多发嗜铬细胞瘤，例如在腹部，多个肿瘤的发生很容易被误认为是淋巴结转移或者误诊为恶性嗜铬细胞瘤（图 30）。

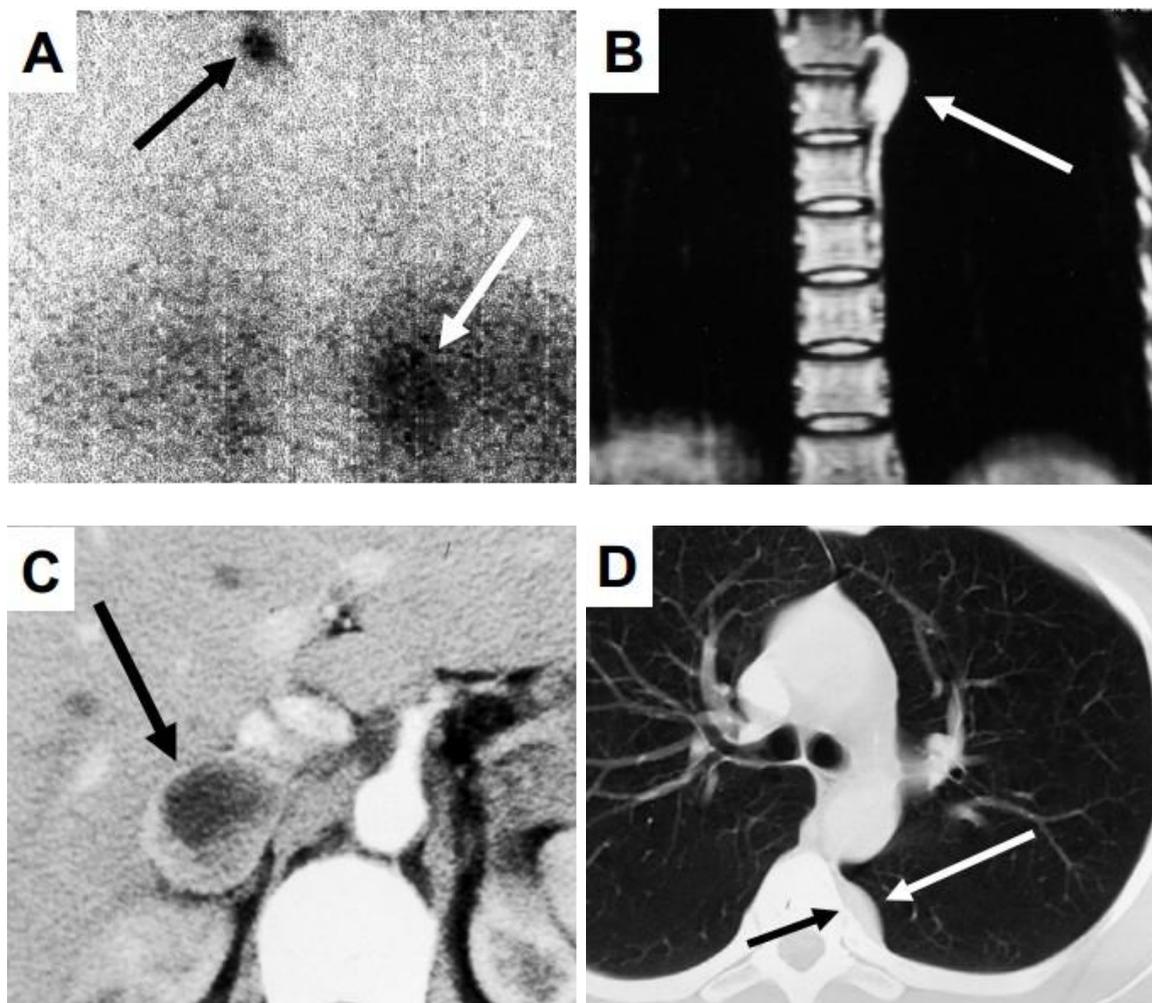


图30：误诊为恶性嗜铬细胞瘤， $[^{123}\text{I}]$ MIBG扫描。背视图(A)嗜铬细胞瘤位于肾上腺（白色箭头）。C图利用CT检查的同一肿瘤的顶视图。此外，胸部中线上部区域的富集可以解释为肿瘤的转移。图B和C中利用MRI（黑色箭头）检测的富集，前视图(B)和顶视图(D)符合肾上腺外嗜铬细胞瘤典型位置于神经节旁。一位33岁女患者携带SDHD基因突变，SDHD基因突变患者经常出现多发肿瘤。来自Bausch B et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1073:122-137 (2006). 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

当确诊肿瘤转移后建议患者做进一步治疗。然而，当转移的淋巴结被完全

清除或肿瘤出现组织学变化表明可能为肿瘤恶变，但这没有进一步的治疗指证。患者仅需密切随访。

手术是最重要的治疗手段，应该尽可能切除所有转移的肿瘤，其它的治疗措施目前仍存在质疑。

核医学治疗

[¹²³I]MIBG 治疗，即当确诊嗜铬细胞瘤发生转移时，利用放射性碘 131 的辐射结合 MIBG 闪烁造影技术。MIBG 标准疗法每个疗程使用剂量为 3.7 至 11.2 GBq，可以两个月重复一次。通常有多种疗法。旧金山的 P. A. Fitzgerald 团队使用 29.6 GBq 的相对较高的剂量，会出现白细胞和血小板计数严重下降（中性粒细胞减少症和血小板减少症）等副作用。这种高剂量的 MIBG 疗法可以结合干细胞疗法，在细胞收集之前使用。

[¹⁷⁷Lu]DOTATATE、[⁹⁰Y]DOTATOC 或 [⁹⁰Y]DOTATATE 治疗方法适用于通过 [⁶⁸Ga]DOTATOC、[⁶⁸Ga]DOTATATE-PET/CT 技术确认恶性嗜铬细胞瘤转移，或生长抑素受体显像(Octreoscan)。[⁹⁰Y]DOTATOC 或 [⁹⁰Y]DOTATATE 疗法使用剂量为 1.5 GBq/体表 m² 或者 7.4 GBq 固定剂量的 [¹⁷⁷Lu]DOTATATE。通常每 4 个治疗间隔 2 个月。[⁹⁰Y]DOTATOC 或者 [⁹⁰Y]DOTATATE 疗法可能会导致肾损害，因此应采取预防措施。

这种疗法的成功率难以评估，在病情发展过程中缺乏成功治疗的测量标准。

化学疗法

恶性嗜铬细胞瘤的化学疗法常用于结合核医学治疗或核医学治疗失效的患者。环磷酰胺、长春新碱和达卡巴嗪（也称为 Averbuch protocol）(CVD)是恶性嗜铬细胞瘤的标准化疗方案。化疗持续 2 天，疗程间隔 1 月，一般需用 3 至 6 个疗程，取决于患者的治疗效果和耐受程度。通过血浆或尿中儿茶酚胺浓度降低和肿瘤尺寸的减小来衡量治疗是否有效。大约 20%的患者症状可完全缓解，45%的患者症状部分缓解。

CVD 疗法失败后可以使用长春地辛/DTIC、AraC、CTD 加蒽环霉素、凡毕士的组合、卡铂、长春新碱、环磷酰胺、Adriamycin、替莫唑胺加沙利度胺等

药物。

最新的试验性疗法包括使用 HSP-90 和端粒酶逆转录酶抑制剂、Lomustin, 卡培他滨, 沙利度胺, 来那度胺, 或舒尼替尼, 索拉非尼, 西罗莫司脂化物, 贝伐单抗, 以及它们的组合。目前最常用的是苏尼替尼。

保存病人（自身）干细胞

建议患者在做定期化疗或高剂量的 MIBG 治疗之前采集干细胞。这可以保护患者化疗或者 MIBG 治疗后体内干细胞减少和免疫细胞数量（发育不全）下降。特别是在肿瘤细胞已浸润骨髓的患者中更有益。但是，患者的干细胞的保存是非常困难的。收集干细胞之前通常采用 G-CSF 刺激（优保津或者格拉诺赛特）。G-CSF 通过每天皮下注射（数天），环磷酰胺刺激干细胞只在异常情况下使用。

14. 特殊情况

妊娠期嗜铬细胞瘤

妊娠期发生嗜铬细胞瘤极其罕见，但非常危险。文献和弗莱堡国际协会中有一些相关的报道。如果未能及时诊断和治疗，妊娠期嗜铬细胞瘤可能危及生命。

关于妊娠期嗜铬细胞瘤没有太多的数据记录。图 63 所示是一位妊娠期嗜铬细胞瘤的患者，肿瘤直径约 2.5×2.0 cm，孕期给予监测血压，肿瘤未出现任何临床症状。直至孕第 38 周患者出现严重的高血压，诊断为子痫前期。及时进行了剖腹产，母婴产后均体健。术后查 24 小时尿蛋白提示正常，这在子痫前期病例中非常少见。因而怀疑是否存在肾动脉狭窄，超声检测发现右肾上腺肿瘤。进一步查 3-甲氧基肾上腺素升高，MIBG 显像阳性。

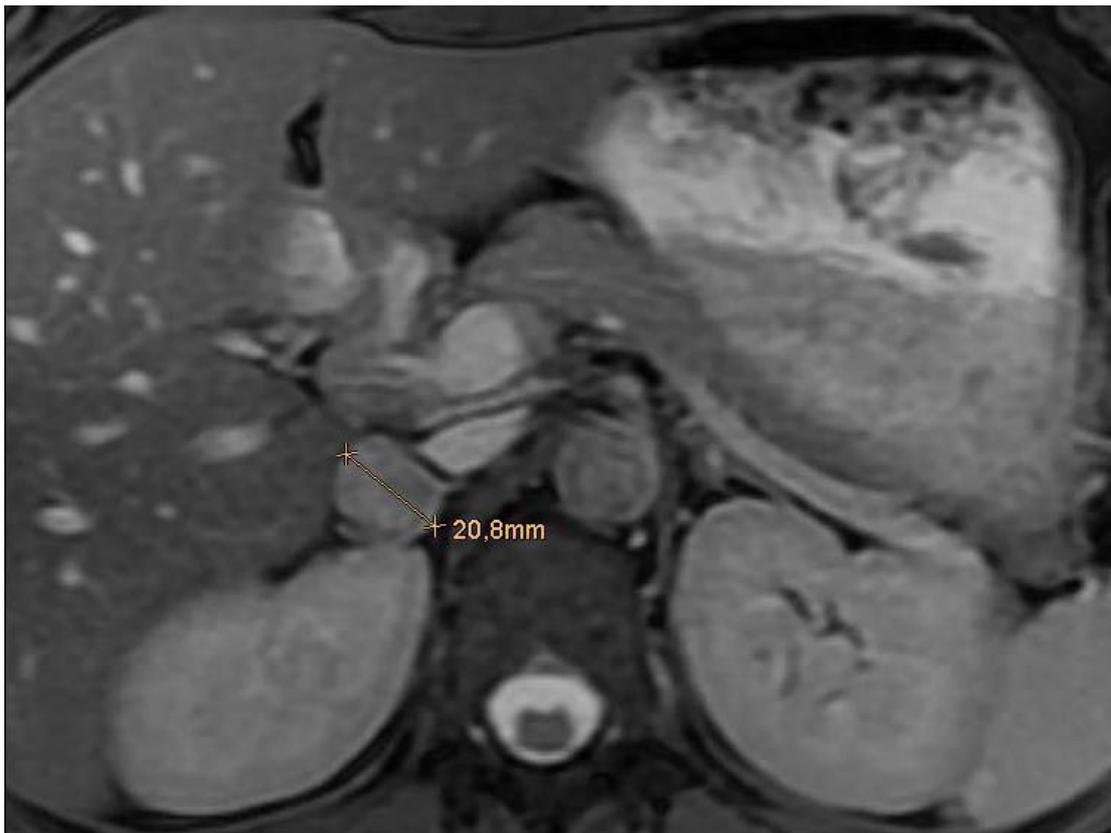


图 63：一位妊娠期患有嗜铬细胞瘤的患者，肿瘤直径 2.0×2.5 cm。该患者在妊娠期间的血压记录均为正常，直到第 38 周才明显的升高。

另外还有一例于 1979 年报道的病例。患者 22 岁，出现严重的头疼和潮热症状，持续约 6 个月。血压明显升高（280/120mmHg），在妊娠期第 9 月进行了剖腹产并切除嗜铬细胞瘤，母婴术后均体健。数年后该患者被确诊为 VHL 病，是发生嗜铬细胞瘤的原因。

妊娠期通过早期临床表现，及时诊断嗜铬细胞瘤至关重要。妊娠期间第二阶段，使用内窥镜手术可降低母婴的危险性。术前用药可预防手术期间心血管并发症，与非妊娠期患者基本相似。

儿童和青少年嗜铬细胞瘤

儿童和青少年嗜铬细胞瘤需要对病因学进行讨论（由什么疾病引起）。如果患有之前提到的嗜铬细胞瘤相关综合症，嗜铬细胞瘤可较早发病（见 14-17 章）。遗传性嗜铬细胞瘤的发病年龄较散发性嗜铬细胞瘤早。根据弗莱堡国际协会的数据分析，90%的儿童（4-10 岁）、70%的青少年（11-18 岁）嗜铬细胞瘤患者与这些综合征相关。在这些年龄群中大部分患者可发现致病基因，其中最常见的基因突变是 VHL 基因。

15. 分子遗传学诊断

分子或分子遗传诊断学的目的是为发现遗传性疾病。检测遗传性嗜铬细胞瘤或血管球瘤有利于进行预防与随访。

携带特定基因突变的患者，具有更高的罹患该种疾病的临床风险：肿瘤发病年龄、部位、多样性以及良、恶性（例如，副神经节瘤）；系统外的包括甲状腺、皮肤、眼睛、中央神经系统、肾脏和胰脏。

与遗传性嗜铬细胞瘤和血管球瘤相关的经典疾病包括：多发性内分泌腺瘤 2 型、VHL 病、神经纤维瘤 1 型、副神经节瘤综合征 1-4 型。这些疾病及其各自特征总结归纳于表 3，更多的细节描述详见 14-17 章节。

表 3 伴有嗜铬细胞瘤和血管球瘤的遗传性疾病

	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Average age at time of diagnosis	<30 years	30 years	42 years	32 years	41 years	31 years
single/multiple tumors	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Localization in adrenal glands; extra-adrenal in the posterior abdomen	Almost exclusively in adrenal glands	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Very rare	28% / 50%
Thoracic pheochromocytoma	Extremely rare	Rare	Very rare	18%	Very rare	9%
Glomus tumors	Very rare	Very rare	Very rare	79%	100 %	31%
Malignancy	4%	Rare	12%	Rare	Never been observed	35%
Other tumors	Medullary thyroid carcinoma, Hyperparathyroidism	Retinal Angioma, Hemangioblastoma of the central nervous system, kidney carcinoma, Islet cell tumors	Neurofibroma, Iris Hamaatoma, Nerve sheath tumors	None	None	Kidney carcinoma (rare)
Inheritability	autosomal-dominant*	autosomal-dominant	autosomal-dominant	autosomal-dominant	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Name of the genes	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Chromosomal localization of the genes	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Number of exons	21	3	60	4	6	8

*仅适用于男性儿童携带者；

来于Bausch et al. N Engl J Med 2006.

分子遗传学分析

分子遗传学分析具有类似的原理。血液样本（即 DNA）作为遗传分析的材料。选择目标基因的编码区（外显子）内部一条或几条基因序列，利用 PCR 方法扩增，进而分析目标片段，对该片段进行测序。由于测序相对昂贵，过去人们选用其他方法来确定目标基因是否含有突变或者多态性。DHPLC（变性高效液相色谱法）可以用来获得野生型（正常谱线）或畸变型的色谱图（图 31）。检测基因内（即一个或数个外显子）较大的缺失，采用 MLPA（多重连接依赖的探针扩增技术）（图 32）或 QMPSF（短荧光片段多重定量 PCR）方法。此处讨论的所有基因突变详细总结归纳于第 22 章表格中。

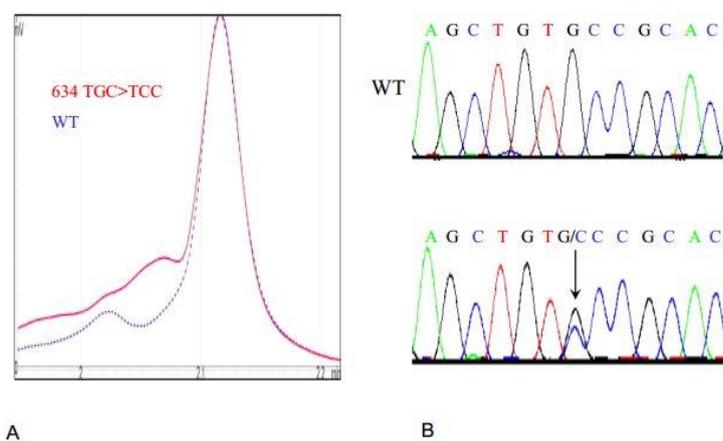


图31：色谱分析法（DHPLC）和测序。A：DHPLC，可以看到红色曲线和正常虚线曲线有明显区别。B：上方为正常相关序列（WT=野生型），下方蓝色双峰（C=胞嘧啶）和（G=鸟嘌呤）（箭头）。来自Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

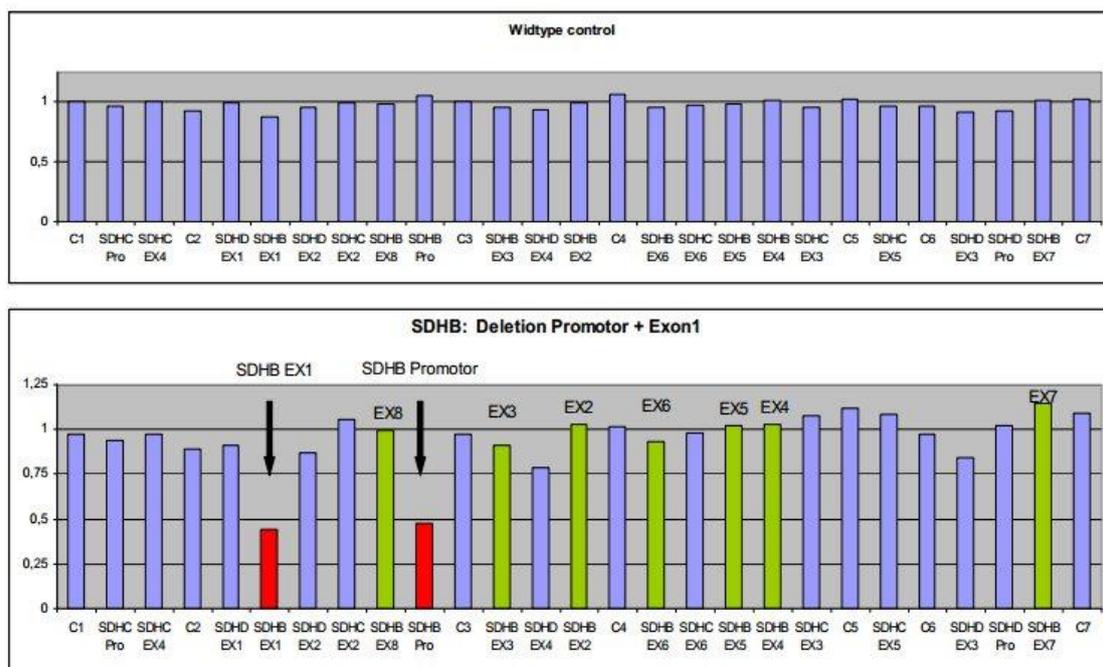


图 32：使用 MLPA（多重连接依赖的探针扩增）技术发现 SDHB 基因大片段缺失。上方：正常序列。下方：突变序列。预测在分析区域有 1 个基因或外显子的双基因丢失。条的高度降低一半提示存在基因突变。这张图表提示 SDHB 基因 1 号外显子和前面的启动子突变(红条, 箭头)。其他 SDHB 基因的外显子标记为绿色，并达到一样的高度 1(= 100 %)。

候选基因的结构与分析

MAX 基因

MAX 基因突变与遗传性副神经节瘤致病相关。MAX 基因含 5 个外显子。迄今为止，发现 MAX 基因突变导致的单侧或双侧肾上腺嗜铬细胞瘤患者发病年龄 >30 岁。MAX 基因突变患者中发现存在父系遗传的倾向，即仅有来自于父亲的突变携带者会产生肿瘤。目前可供利用的数据有限，需要更多信息来决定该结论。

NF1 基因

NF1 基因较大，包含 60 个外显子。与嗜铬细胞瘤关联的突变散布于整条基因内。此外，NF1 基因的大片段缺失亦被报道与嗜铬细胞瘤有关。携带有 NF1 基因突变的嗜铬细胞瘤患者，均可出现神经纤维瘤 1 型典型的皮肤临床表现。因

此，并不建议对 *NF1* 基因进行昂贵的突变测序分析。

RET 基因

RET 基因突变的分析，可用来确诊多发性内分泌肿瘤 2 型（MEN 2）。第 14 章中详细描述了该病。当患者或家庭成员中患有甲状腺髓样癌时，应进行 *RET* 基因检测。然而，家族病史并非理想指标，有时嗜铬细胞瘤可能是首发症状。

RET 基因包含 21 个外显子。几乎所有的 MEN2 患者均伴有 *RET* 基因突变。这些患者的突变基因仅存在于少数几个外显子中，应着重分析。有些外显子突变频率较高，有些外显子较少突变，而有些则仅在少数患者中发现。

RET 基因突变库可参见网站 <http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2display.php?sort=1#m>。

大多数的 *RET* 突变（75% 的 MEN2 患者）位于第 11 外显子的第 634 密码子。少数发生于第 10 外显子的第 609,611,618 和 620 位密码子。MEN 2B 是 MEN 2 的严重型，突变通常发生于第 16 外显子的第 918 位密码子。MEN 2 嗜铬细胞瘤的发生率为 50%，目前发现的仅与第 10,11 和 16 外显子突变相关。在近 2000 例嗜铬细胞瘤或血管球瘤患者中，我们仅发现了 1 例患者发生于第 13 外显子突变。

在 MEN 2 患者中未发现 *RET* 基因的大片段缺失（即缺失一个或数个外显子），因此无需进行大片段缺失分析。*RET* 基因分析可采用测序检测。

几乎所有的 MEN 2 患者均患有甲状腺髓样癌，通过检测血清降钙素可确诊。由于大多数 MEN 2 患者的嗜铬细胞瘤为成年人（即甲状腺髓样癌很有可能已经存在），正常水平的降钙素不大可能为 MEN 2 患者。

SDHA 基因

SDHA 基因是在遗传性副神经节瘤患者中新发现的致病基因。*SDHA* 基因包含 15 个外显子，使得序列分析昂贵且耗时。目前，*SDHA* 基因突变患者发病年龄均 <30 岁，肿瘤多发，常位于肾上腺外，恶性病例有报道。目前，可用数据较为有限，需更多信息来研究该基因突变。

SDHB 基因

SDHB 基因分析用来鉴定副神经节瘤综合症 4 型（见第 14 章）。*SDHB* 基因突变患者可发生肾上腺嗜铬细胞瘤，腹部、盆腔和胸腔的副神经节瘤及血管球瘤。*SDHB* 基因突变极少导致其他器官的肿瘤。例如以肾癌为例，在 *SDHB* 突变患者中发生率明显少于 VHL 综合症。

SDHB 基因含 8 个外显子，编码为含 280 个氨基酸的 *SDHB* 蛋白。在 280 个密码子中均可出现突变。突变库参见网站 [http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search unique&select db=SDHB](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search%20unique&select%20db=SDHB)。

SDHC 基因

SDHC 基因分析用于鉴定副神经节瘤综合症 3 型（见第 17 章）。携带 *SDHC* 基因突变的患者大多仅发生血管球瘤。*SDHC* 基因突变很少出现于胸、腹部肾上腺和肾上腺外嗜铬细胞瘤的患者中。*SDHC* 基因突变分析可能仅限于血管球瘤。

SDHC 基因含 6 个外显子，编码为 169 个氨基酸的 *SDHC* 蛋白。在 169 个密码子中均可出现突变。突变库参见网站 [http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search unique&select db=SDHC](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search%20unique&select%20db=SDHC)。我们位于 Freiburg 的实验室鉴定筛选的 *SDHC* 基因突变列于第 22 章。

SDHD 基因

SDHD 基因分析用于鉴定副神经节瘤综合症 1 型（见第 17 章）。*SDHD* 基因突变患者可发生肾上腺嗜铬细胞瘤，腹部、盆腔和胸腔副神经节瘤及血管球瘤。通常，*SDHD* 突变患者至少发生一种以上肿瘤。

SDHD 基因含 4 个外显子，编码为 160 个氨基酸的 *SDHD* 蛋白。在 160 个密码子中均可出现突变。突变库参见网站 [http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search unique&select db=SDHD](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search%20unique&select%20db=SDHD)。我们位于 Freiburg 的实验室鉴定筛选的 *SDHD* 基因突变列于第 22 章。

SDHAF2 (SDH5) 基因

最近 *SDHAF2* 基因突变在血管球瘤患者中发现，其突变导致的相关综合征

称为副神经节瘤综合症 2 型（见第 17 章）。目前仅在 2 个家系中发现该基因突变。具有血管球瘤家族病史患者可进行 *SDHAF2* 基因的筛选。该基因存在父系遗传倾向。

SDHAF2 基因含 4 个外显子，编码为 167 个氨基酸的 *SDHAF2* 蛋白。尽管已筛选了大量血管球瘤患者，但仅发现一例 *SDHAF2* 基因突变患者。

***TMEM127* 基因**

TMEM127 基因也是发现的导致遗传性副神经节瘤的致病基因。*TMEM127* 基因包含 3 个外显子，突变遍布 239 个密码子。目前，*TMEM127* 基因突变主要发生于 <42 岁的患者，肿瘤常位于肾上腺外、多发，可见有恶性报道。目前，可用数据较为有限，需更多信息来研究该基因突变。

***VHL* 基因**

VHL 基因突变可导致 *VHL* 综合症（见第 15 章）。应该对同时罹患成纤维血管细胞瘤、视网膜血管瘤或神经系统成纤维血管细胞瘤和嗜铬细胞瘤患者或其家庭成员进行筛查。这些肿瘤导致单眼或少数双眼视力损伤，应咨询患者视力损伤情况。神经系统肿瘤大多位于小脑和脊髓。*VHL* 综合症患者可能发生肾癌，家族史是重要的线索。嗜铬细胞瘤通常作为 *VHL* 综合症的首发表现。

VHL 基因包含 3 个外显子，编码 213 个氨基酸。仅在第 54 到 213 个氨基酸（即第 54 位到 213 位密码子）处发现突变。核苷酸突变位点经常发生变化，新的鉴定减少了 213 个核苷酸。之前鉴定的 Schwarzwald *VHL* 505 位的 T>C 的突变，现已更新为 292 位的 T>C 突变（p.Y98H）。已报道的突变参见网站：<http://www.umd.be/VHL/>。

什么时候患者应该做基因突变筛查？

哪些基因应该用于分析？

这些问题的答案是根据我们对嗜铬细胞瘤和血管球瘤研究项目的研究结果，这个项目由德国癌症援助基金会赞助。所有的结果都是基于国际嗜铬细胞瘤和血管球瘤注册表（弗莱堡，德国），其中大多数为德国患者（约 950 例）。遗传性

嗜铬细胞瘤约占 20~30%，遗传性血管球瘤约占 27%。根据这些数据，就可以提出这样的问题：哪些患者需进行遗传分析和哪些基因应该分析。对相对风险较高的患者，过去很长一段时间内常见的做法是给所有患者提供遗传分析。然而，需要将这些试验的成本考虑进。

嗜铬细胞瘤—患者病史的重要细节

在做遗传分析前，应该收集一些特定的信息来作为我们选择筛查易感基因依据。种系（胚系）突变的嗜铬细胞瘤患者的诊断年龄一般比散发的患者年轻。但是这种年龄限制并没有明确的界限，如果发病年龄<30-45岁可能存在突变。

其他伴随疾病在诊断时也要考虑。如伴有甲状腺髓样癌术后，可局限于作 *RET* 基因的遗传分析；眼睛或中枢神经系统血管瘤患者，可局限于作 *VHL* 基因分析；伴有肾癌患者，首先应分析 *VHL* 基因，然后再分析 *SDHB* 基因。嗜铬细胞瘤和血管球瘤患者应该 *SDHD* 和 *SDHB* 基因的突变。神经纤维瘤或伴发神经纤维瘤 1 型相关症状的患者无需进行遗传分析。几乎可以肯定的是，这类患者均携带有 *NF1* 基因突变。

应该进行家族史或系谱分析调查，特别是以上提到的相关疾病。家族史或系谱分析有助于提高发现突变基因的可能性。

年轻患者（诊断年龄<45岁）、有家族史、多发嗜铬细胞瘤、肾上腺外嗜铬细胞瘤、胸部嗜铬细胞瘤和恶性嗜铬细胞瘤患者突变的筛查如图 33、38 所示。现有的文献列出了诸多的遗传检测分析，但每位作者给出的建议有所不同。

血管球瘤—患者病史的重要细节

血管球瘤患者可以仅分析 *SDHB/SDHC/SDHD* 基因。血管球瘤不常见于 *MEN2*、*VHL* 和 *NF1* 病。然而，它们只在相关疾病典型病变症状之后出现。因此分析 *RET*、*VHL*、*NF1* 基因并不能确诊血管球瘤，除非患者临床表现有其他额外的病变。发病年龄（<40岁）、多发性血管球瘤、伴发嗜铬细胞瘤、恶性血管球瘤和嗜铬细胞瘤或血管球瘤家族史对于鉴别可能的致病基因有帮助：*SDHB* 基因突变常见于单发肾上腺外肿瘤，恶性较常见；*SDHC* 基因突变常见于单发良性血管球瘤；*SDHD* 基因突变常见于良性多发肾上腺和肾上腺外嗜铬细胞瘤和血管球瘤。

总结单发、良性肾上腺嗜铬细胞瘤

所有基因: 诊断年龄>30 岁的单侧肾上腺嗜铬细胞瘤患者不太可能存在基因突变, 除非有家族史、发病位置、肿瘤的病灶数、恶性程度等。

MAX 基因: 非常有限的信息提示肿瘤仅位于肾上腺。

NF1 基因: 所有患者都表现 *NF1* 基因突变皮肤和眼部的症状。遗传分析 *NF1* 基因意义不大。

RET 基因: 所有 *RET* 基因突变患者都患有甲状腺髓样癌, 这些患者均伴随降钙素升高。突变仅出现第 10、11、13 和 16 外显子上。因此, 血降钙素升高或同时伴有甲状腺髓样癌的患者做 *RET* 基因检测分析非常合理。

SDHA 基因: 已知的数据和描述相关疾病的出版物非常少。

SDHB 基因: 嗜铬细胞瘤或血管球瘤家族史较为罕见。多发肿瘤或血管球瘤罕见。可以进行遗传分析。

SDHC 基因: 肾上腺嗜铬细胞瘤非常罕见。不建议进行遗传分析。

SDHD 基因: 约 50% 的患者患有血管球瘤。另外 50% 的患者有家族性嗜铬细胞瘤或血管球瘤。如果患者父亲患有嗜铬细胞瘤或血管球瘤, 遗传分析非常合理。

SDHAF2 基因: 位于肾上腺的肿瘤还未有报道。不建议遗传分析。

VHL 基因: 约三分之一的病人有视网膜血管瘤或神经系统的血管母细胞瘤。另外有三分之二的患者有家族性与 *VHL* 相关肿瘤。建议进行 *VHL* 基因的分析。

TMEM 127 基因: 到目前为止, 只有一篇临床报道。遗传分析可能有用。

单侧良性肾上腺肿瘤遗传分析结果如图 43, 44。综合患者家族史和重要的临床表现 (皮肤、降钙素水平), 显然, 40 岁以上的患者很少发生候选基因的突变。

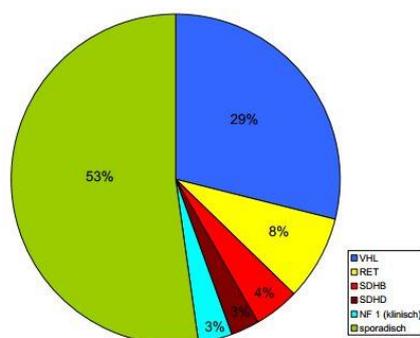


图 33: 698 例嗜铬细胞瘤病例突变分布图

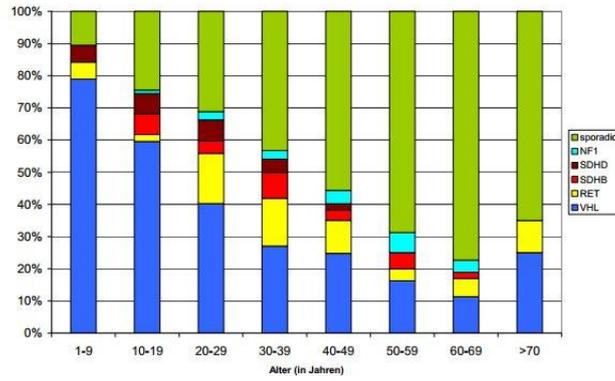


图 34: 698 例嗜铬细胞瘤病例突变分布图。以十年为基本涵盖单位，一个单位内总和为 100%，例如 1-9 岁，10-19 岁等等。不同颜色代表不同基因发生散发性肿瘤或肿瘤的患者数。

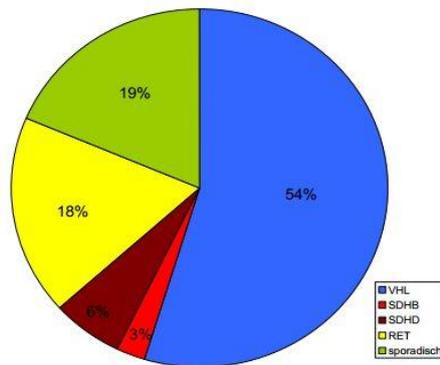


图 35: 多发嗜铬细胞瘤患者基因突变分布图

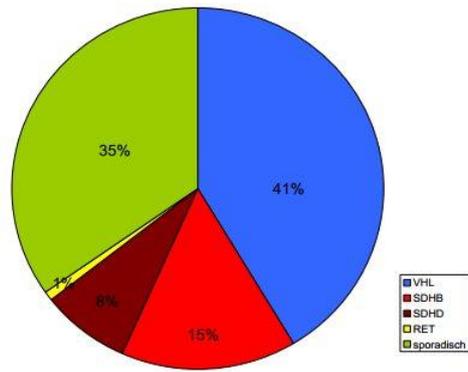


图 36: 腹部肾上腺外嗜铬细胞瘤患者基因突变分布图

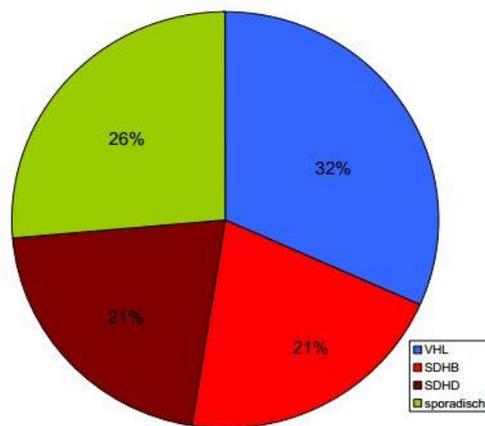


图 37 胸部嗜铬细胞瘤患者基因突变分布图

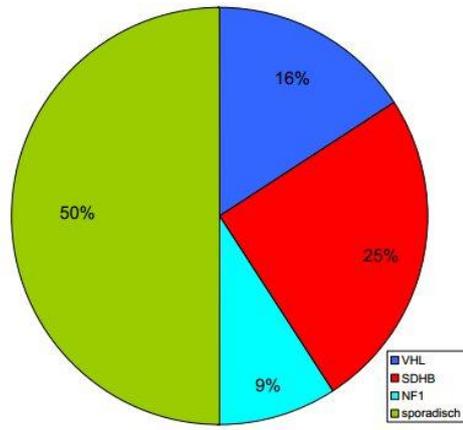


图 38 恶性嗜铬细胞瘤患者基因突变分布图

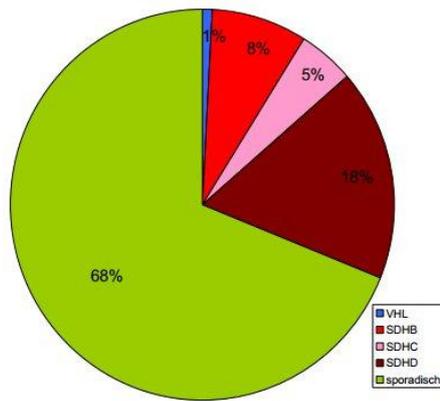


图 39 259 例血管球瘤患者基因突变分布图

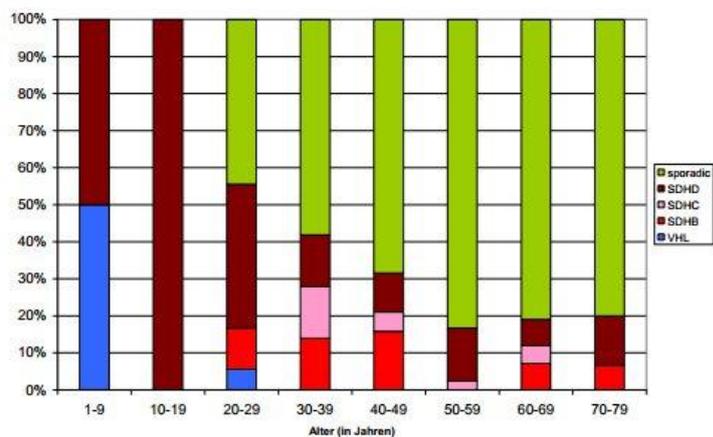


图 40 血管球瘤病患者基因突变分布图。以十年为基本涵盖单位，一个单位内总和为 100%，例如 1-9 岁，10-19 岁等。不同颜色代表不同基因发生散发性肿瘤或突变基因肿瘤的患者数。

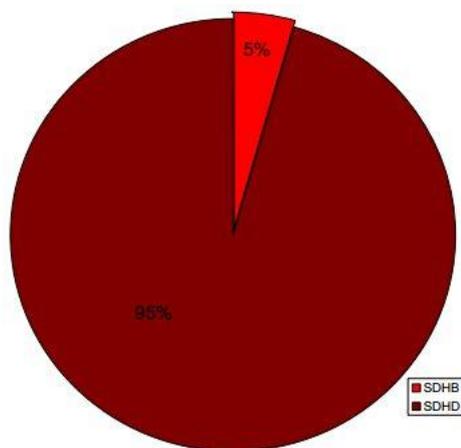


图 41 多发性血管球瘤患者基因突变分布图

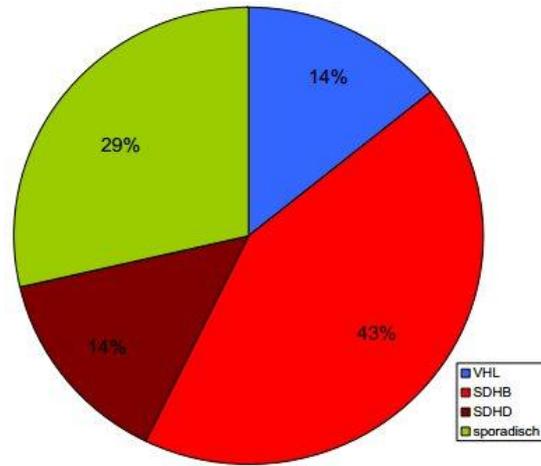


图 42 恶性血管球瘤患者基因突变分布图

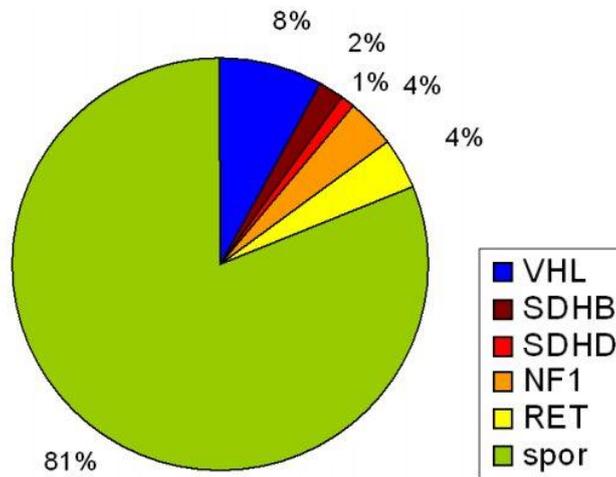


图 43 单侧、良性肾上腺嗜铬细胞瘤患者基因突变分布图

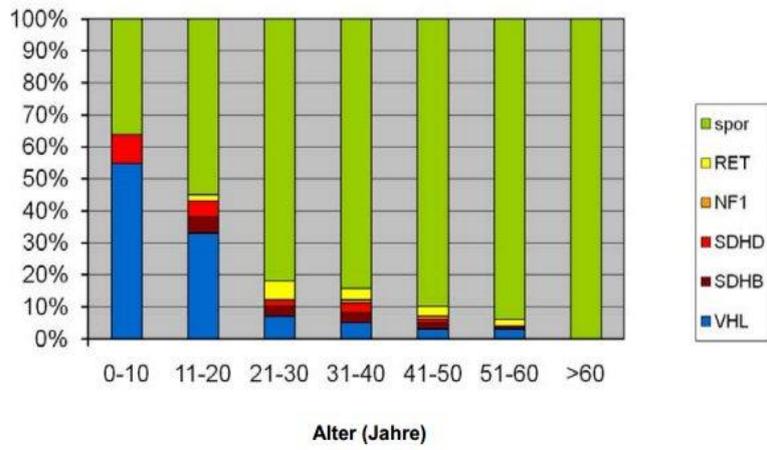


图 44 单侧、良性肾上腺嗜铬细胞瘤患者基因突变发病时段分布图

16. 多发性内分泌腺瘤 2 型

多发性内分泌腺瘤 2 型（multiple endocrine neoplasia type 2, MEN 2）是一种遗传性疾病，*RET* 原癌基因突变是其遗传学基础（图 45）。分为 3 种亚型：**MEN 2A**：甲状腺髓样癌，嗜铬细胞瘤，甲状旁腺增生。**MEN 2B**：甲状腺髓样癌，嗜铬细胞瘤，Marfan 综合征样体型以及舌、结膜、结肠神经节瘤。家族性甲状腺髓样癌（FMTC）：仅表现为甲状腺髓样癌，不伴有嗜铬细胞瘤。

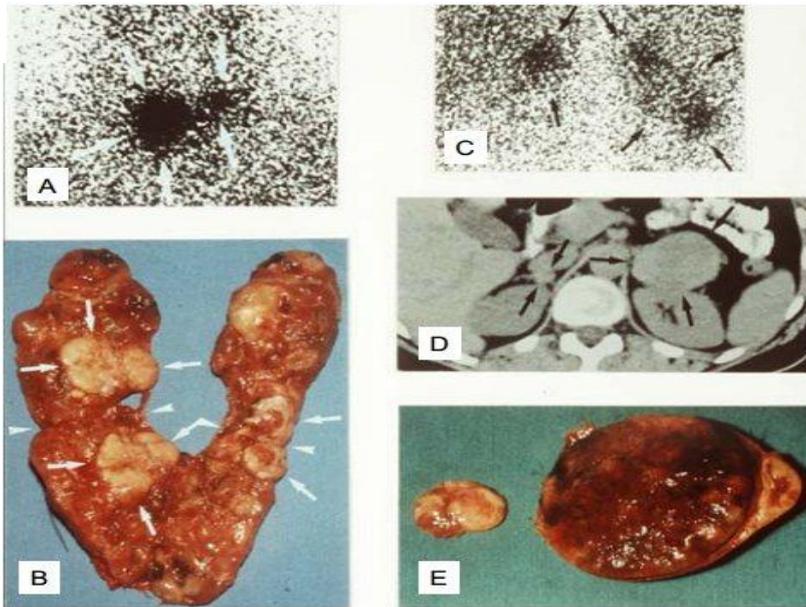


图45 多发性内分泌腺瘤2型。患者44岁。A和B：甲状腺髓样癌；MIBG显像（A、C）及手术制备（B）两个瘤体（长箭头；箭头指向剖开肿瘤）。C-E：双侧嗜铬细胞瘤（D：CT横扫）；来源于Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

我们特别感兴趣的是甲状腺髓样癌的预防。甲状腺髓样癌起源于甲状腺滤旁细胞（也称 C 细胞）发展而来，可分泌降钙素。C 细胞增生是甲状腺髓样癌的癌前病变。甲状腺髓样癌早期局部转移至颈部和胸部的淋巴结，远处转移可侵犯骨、肝脏、肺。目前甲状腺髓样癌远处转移治疗较困难，预防医学的目标是在它转移前有效的检查和早期的治疗。通过了解家族史和家庭成员基因遗传突变分析，这种预防的目标是可以实现的。对于基因突变表型为多发性内分泌瘤 2A 型的携带者，目前推荐在 6 岁之前摘除甲状腺。对于基因突变表型为多发性内分泌

腺瘤 2B 型的携带者，推荐 1 岁之前摘除甲状腺，这是因为多发性内分泌瘤腺 2B 型的甲状腺髓样癌更具侵略性。*RET* 基因突变图谱详见 22 章。大多数突变位于第 11 号外显子的 634 位密码子。此外，MEN2A 患者的其他突变位点位于第 10 号外显子的 609，611，618 和 620 密码子。几乎所有的 16 号外显子的 918 密码子突变，病例都易患 MEN2B。

多发性内分泌瘤 2A 和 2B 型中嗜铬细胞瘤发生率为 50%。双侧肾上腺嗜铬细胞瘤可同时发生，也可单侧肿瘤发生后数年对侧肾上腺发生。MEN2 的嗜铬细胞瘤几乎都位于肾上腺内，腹膜后肾上腺外嗜铬细胞瘤比较少见，而胸部、头颈部的副神经节瘤非常罕见。

在 22 章，我们在国际嗜铬细胞瘤注册表中总结了 *RET* 基因的突变。在嗜铬细胞瘤患者和 *RET* 基因突变的患者中，对 MEN2 进行内分泌诊断是非常明智的（表 4）。基础降钙素以及 2 分钟、5 分钟后的五肽胃泌素刺激应该被检测。这个测试可以确定几乎所有的甲状腺髓样癌（MTC）。CEA 水平（癌胚抗原）经常也是升高的。诊断甲状旁腺功能亢进需要测定钙离子和甲状旁腺激素的水平。甲状腺髓样癌手术及术后治疗，还需要知道一些具体的信息。

表 4：多发性内分泌腺瘤 2 型的筛选

血清降钙素浓度

五肽胃泌素刺激前，刺激后 2 分钟、5 分钟

血清癌胚抗原□

血清甲状旁腺激素，血清钙离子，血清磷

24 小时尿液 3-甲氧基肾上腺素

作为 2 型多发性内分泌瘤的例子，一个典型的家族谱系如图 46 所示。1886 年弗莱堡医生 Dr. Felix Fränkel 描述了患者 Minna Roll 的家族谱，基于组织学证据和临床表现 Minna Roll 被确诊为双侧肾上腺肿瘤，并于 2007 年在弗莱堡的家族成员中突变被检测到，这证实了 MEN2A 的双侧嗜铬细胞瘤的诊断。

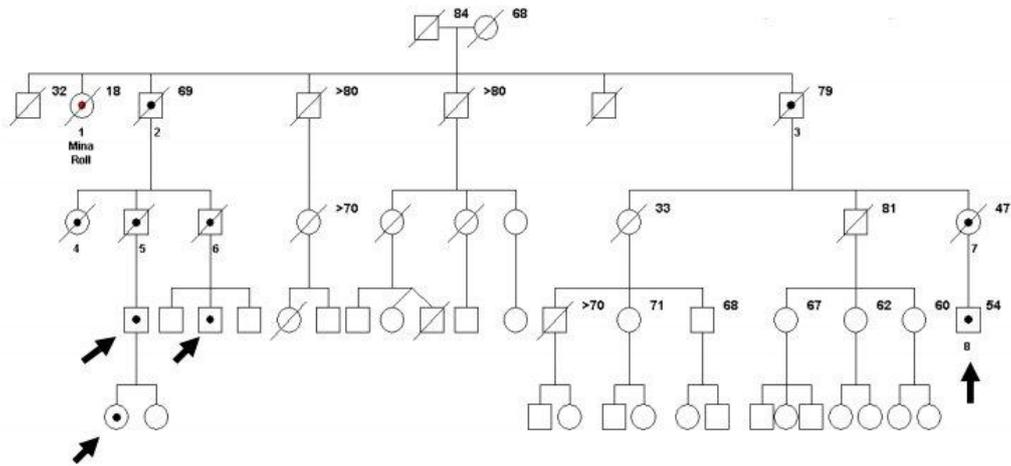


图46：典型的多发性内分泌腺瘤2型家族谱。Minna Roll的家族史在1886年被描述。2007年在弗莱堡证实基因突变。箭头表示存活的家庭成员以及Minna Roll被证实为基因突变携带者。即RET基因634位密码子半胱氨酸>色氨酸(Cys634Trp 或 C634W)。来源于Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

外显率

为了评估突变体携带者的相对风险，应该分析一个大样本的病人群和疾病进展以及单个功能单元的对疾病进展的影响。对于多发性内分泌腺瘤2型，包括甲状腺髓样癌，嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进。对于甲状腺髓样癌，甲状腺手术发现的切除物和血浆降钙素水平应该收集保存。嗜铬细胞瘤，手术发现的切除物、肾上腺的MRI和CT结果、儿茶酚胺的测量结果应该收集保存。对于甲状旁腺，血液中的甲状旁腺激素的水平应该测定并保存。对于RET基因密码子C634W位的突变相对风险分析是基于92例突变体携带者的数据(图47)。

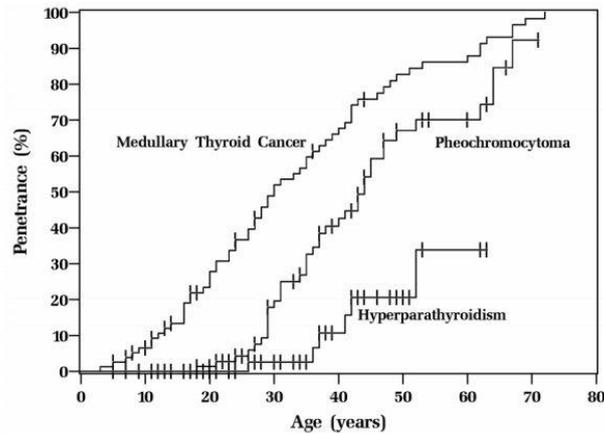


图47 RET基因634位密码子半胱氨酸>色氨酸（Cys634Trp 或 C634W）突变患者甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺功能亢进的外显率。来源于Milos I 等 Endocrine-Related Cancer 2008. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

甲状腺髓样癌患者30岁、50岁时外显率分别为52%、83%。嗜铬细胞瘤外显率在30岁、50岁时分别为20%、67%，而甲状旁腺功能亢进的外显率在30岁、50岁时分别为3%和21%。

携带10号外显子突变即密码子609、611、618、620发生突变的患者的外显率，已经由一个国际协会测定（图48）。收集了340位突变携带者的数据，并检测到22种不同的突变形式。不同形式的突变之间的相对风险并无差别。50岁时的外显率分别为：甲状腺髓样癌57%，嗜铬细胞瘤23%，甲状旁腺功能亢进4%。更多的外显率的详细信息请参考具体文献。

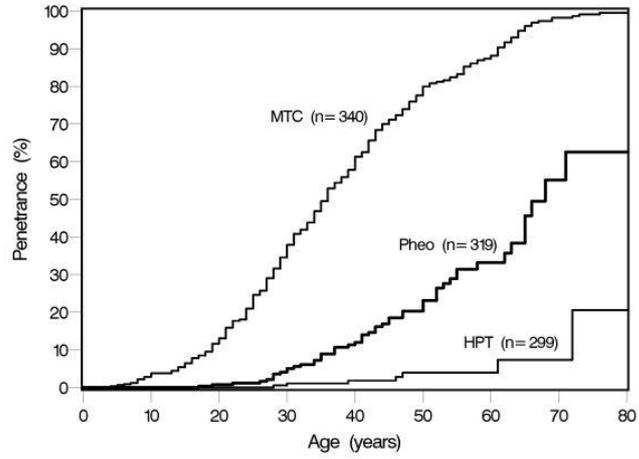


图48 RET基因第10号外显子突变（609、611、618、620密码子）甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺功能亢进患者的外显率。来源于Frank-Raue K等, Hum Mutat 2011. 均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

17. VHL病

关于VHL病的建议著作，VHL家属联盟已经分别针对患者和医生出版了多种语言的版本。在此，我们仅描述VHL患者中伴发嗜铬细胞瘤的部分。预防医学在VHL病的防治中发挥重要作用，大部分肿瘤通过早期的诊治可获得较好的疗效。尤其适用于视网膜血管瘤（激光疗法），小脑、脑干和脊髓的血管母细胞瘤（神经外科切除），肾癌（保留器官手术）和嗜铬细胞瘤（内窥镜手术）。VHL病患者伴发嗜铬细胞瘤（图49、50）和其他最常见肿瘤见图51。

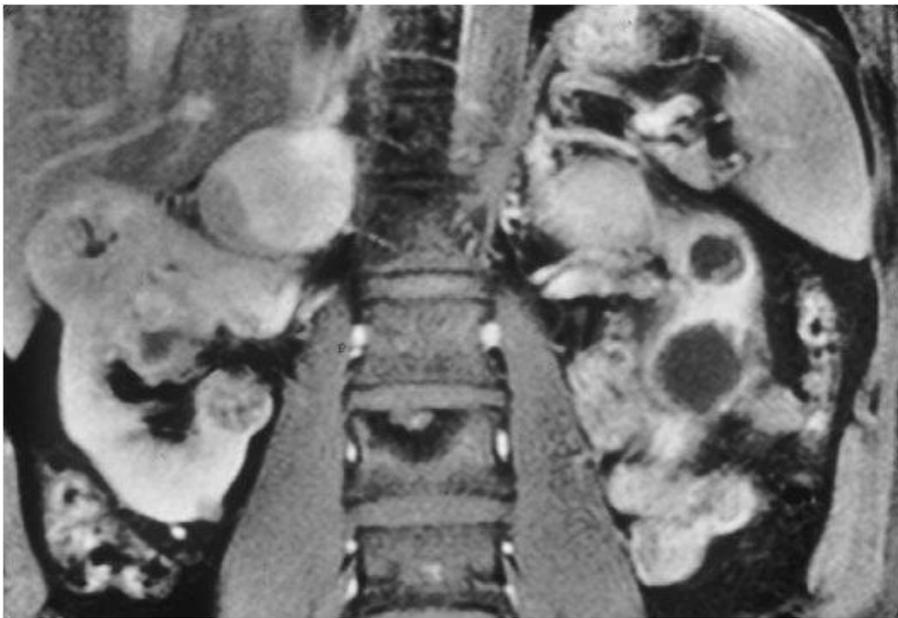


图49 患者34岁，MRI，Von Hippel-Lindau病伴双侧肾上腺嗜铬细胞瘤及双侧部分囊性肾癌。

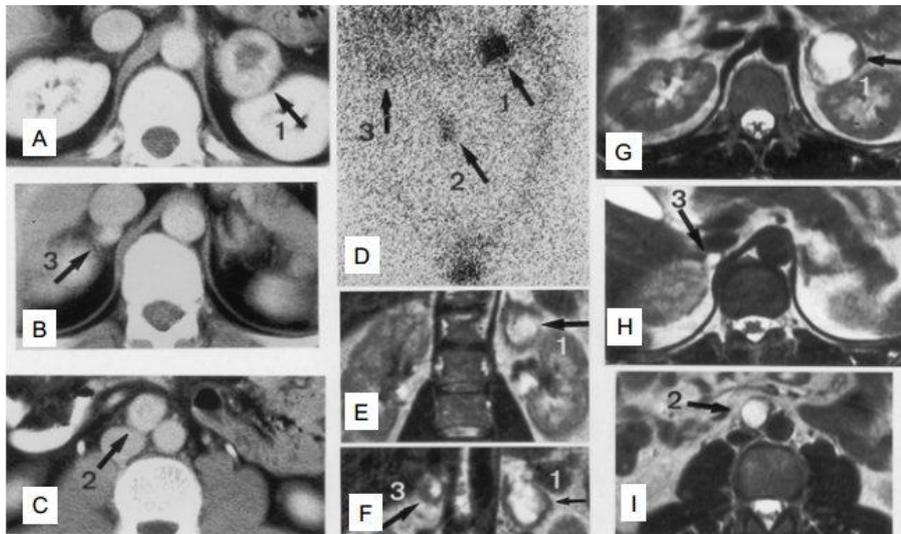


图 50

30岁VHL病患者，伴发双侧肾上腺嗜铬细胞瘤(1、3)和腹部肾上腺外嗜铬细胞瘤(2)。

A-C: CT, D: MIBG 显像 (前视图), E、F: 冠状位 MRI (前视图), G-I: 水平位 MRI。
3 个肿瘤全部腹腔镜切除。

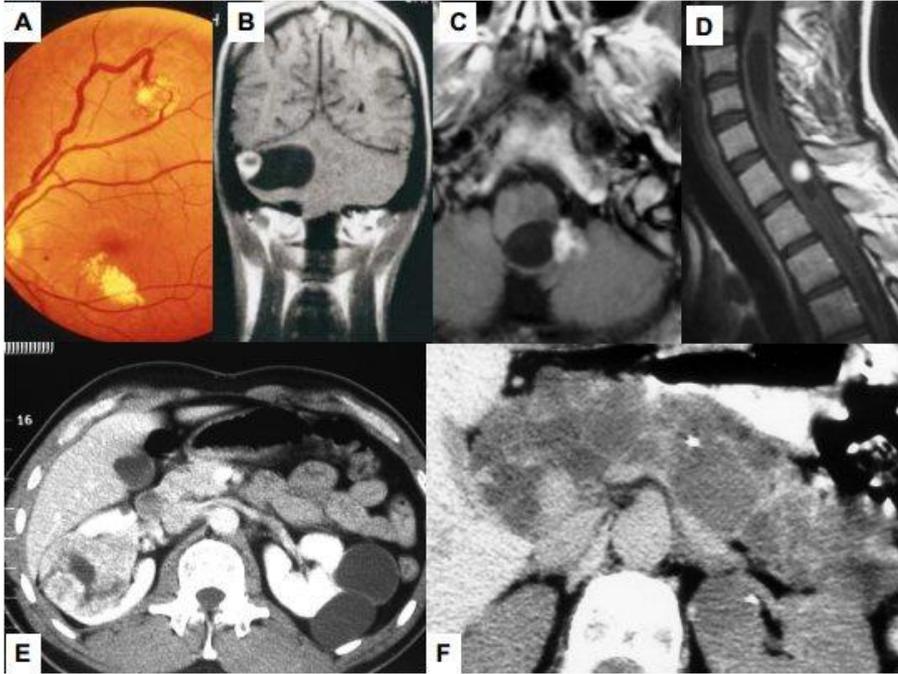


图 51 VHL 病中副神经节系统外的改变: 视网膜血管瘤 (A), 中枢神经系统血管母细胞瘤: 小脑 (B, 前视图)、脑干 (C, 俯视图)、脊髓、颈部 (D, 侧视图), 肾癌、肾囊肿 (E) 和多发胰腺囊肿 (F)。来源于 Neumann HP 等 *Contrib Nephrol* (Karger) 2001;136:193-207. 均获得了出版者的同意 (详见参考文献)。

根据是否伴发嗜铬细胞瘤 VHL 病分为两个不同类型: 1 型 (大部分不伴发嗜铬细胞瘤) 和 2 型 (常伴发嗜铬细胞瘤)。2 型又可分为: 大多不伴有肾癌 (2A 型), 常伴发肾癌 (2B 型) 及几乎只伴发嗜铬细胞瘤 (2C 型) 三种亚型。

VHL 病是由 *VHL* 基因突变导致。目前已发现的多种 *VHL* 基因突变均可导致嗜铬细胞瘤发生, 涉及到 *VHL* 基因所有的外显子。突变 (弗莱堡国际嗜铬细胞瘤注册表鉴定) 和其他器官中观察到的肿瘤见 22 章中列表。嗜铬细胞瘤患者和伴有 *VHL* 基因突变的患者需要进行的临床测试如表 5 所列。

18. 嗜铬细胞瘤和 1 型神经纤维瘤病 (NF 1)

1型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1), 又称 von Recklinghausen 病, 是一种常染色体显性遗传性疾病, 其发病与位于染色体 17q11.2 的 *NF1* 基因高发的自发突变有关。临床主要表现为皮肤多发性神经纤维瘤、牛奶咖啡斑、腋窝雀斑或虹膜褐色错构瘤 (Lisch 结节) (图 52-54) 。另外, 还可以表现为神经系统或内分泌器官的良、恶性肿瘤。



图 52 : 神经纤维瘤病皮肤多发性神经纤维瘤。

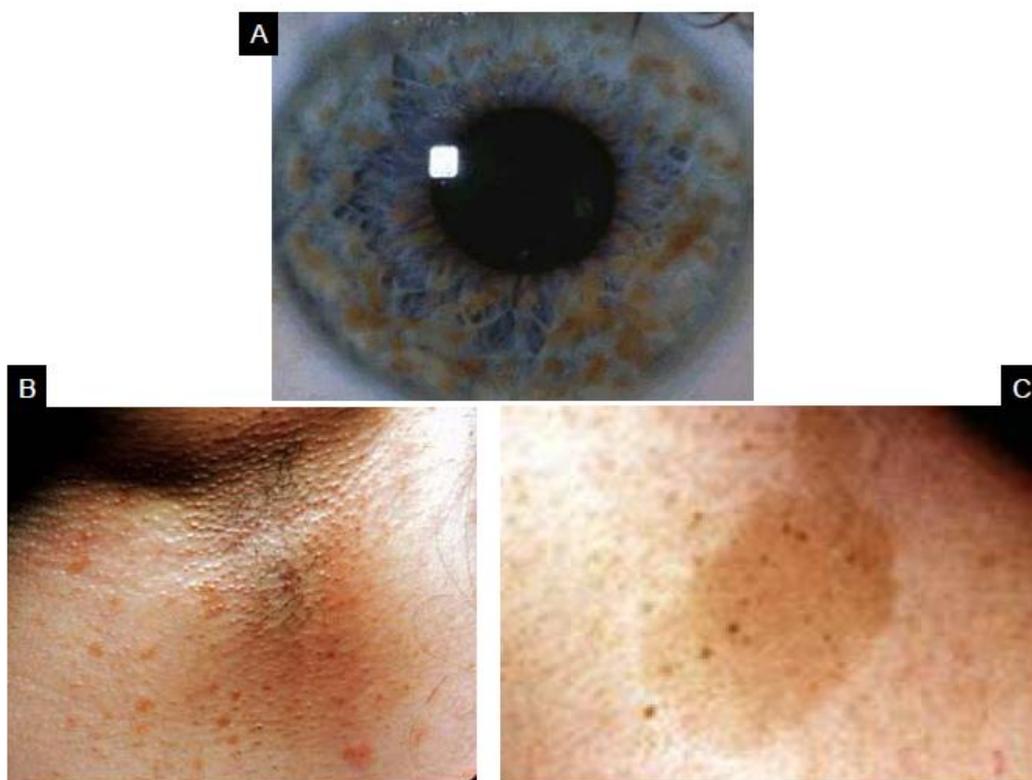


图53：神经纤维瘤病：A：虹膜Lisch结。B：腋窝雀斑。C：皮肤牛奶咖啡斑。

A来源于Bausch 等2006年在J Clin Endocrinol Metab发表的论文。B来源于NeumannHPH 等2005年在The Keio J Med发表的论文。均获得了出版者的同意（详见参考文献）。

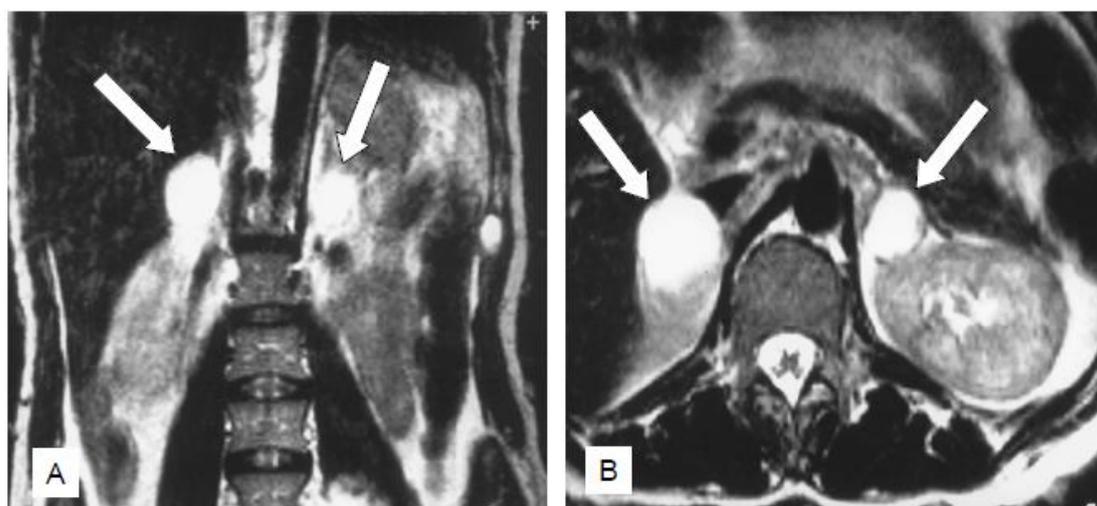


图 54：1 型神经纤维瘤病合并双侧肾上腺嗜铬细胞瘤。见 MRI，纵向图(A)，横面图(B)。

嗜铬细胞瘤伴发NF1较为罕见。Freiburg 国际嗜铬细胞瘤登记中心登记的嗜铬细胞瘤患者中仅5%合并有NF1，同样，在登记的NF1患者中仅3%合并嗜铬细胞瘤，因此，关于嗜铬细胞瘤伴发NF1的报道非常少。

*NF1*基因突变是导致该伴发病的主要原因，该基因是最大的人类基因之一，含有57个外显子，因此，对该基因进行检测分析不但非常耗时，而且费用昂贵。另外，该基因还存在大量的假基因和大片段的缺失使得基因分析变得更为复杂。

Freiburg研究组在2006和2007年发表了3篇关于嗜铬细胞瘤伴发NF1病人的基因型与临床表现型之间关系的文章。该研究床发现大约90%的该伴发病病人存在*NF1*基因突变，但这些突变并不能显示出疾病发展的表现型，另外，NF1基因突变的基因型与嗜铬细胞瘤的发展之间无相关性，且*NF1*基因的突变仅仅存在于并发皮肤改变的NF1患者中。因此，考虑到临床价值和费用的原因，在临床中不推荐进行*NF1*基因检测分析。

NF1伴发的嗜铬细胞瘤常位于肾上腺，20%为双侧，12%会发生恶变，仅仅16%的患者存在NF1家族史。

19. 副神经节瘤综合征 1-4 型

副神经节瘤综合征 (paraganglioma syndromes PGL) 是以嗜铬细胞瘤和血管球瘤形成为特征的遗传性疾病, 但最初对该病的定义在病案报告中描述的仅为头颈部血管球瘤。根据现代分子遗传学研究, PGL分为四型: *SDHD*基因突变为1型, *SDHAF2*基因突变为2型, *SDHC*基因突变为3型, *SDHB*基因突变为4型, 1型报道于2000年, 2型报道于2000年以前, 3型和4型2000年以后才见报道。

类型	基因	染色体定位
副神经节瘤综合征1型	<i>SDHD</i>	11q23
副神经节瘤综合征2型	<i>SDHAF2 (SDH5)</i>	11q13
副神经节瘤综合征3型	<i>SDHC</i>	1q21-23
副神经节瘤综合征4型	<i>SDHB</i>	1q36

突变基因	疾病
<i>SDHA</i>	未命名
<i>SDHB</i>	副神经节瘤综合征4型
<i>SDHC</i>	副神经节瘤综合征3型
<i>SDHD</i>	副神经节瘤综合征1型
<i>SDHAF2 (SDH5)</i>	副神经节瘤综合征2型

表5 副神经节瘤最新命名

副神经节瘤综合征1型 (PGL1)

PGL1是最常见的副神经节瘤综合征，由*SDHD*基因突变所致。该突变既可以存在于4个外显子的任何一个之中（基因测序法检测），又可以是一个或多个外显子的缺失（短片段定量多重PCR（QMPSF）法检测）。

通常情况下，PGL1病人会并发多个肿瘤，可以是多发血管球瘤或多发嗜铬细胞瘤，但在单个肿瘤患者中亦可以检测到*SDHD*基因突变。

Freiburg 登记中心登记的*SDHD*基因突变的肿瘤患者已经超过100人，诊断年龄为5-70岁，平均年龄30岁，男女比例基本相等。所有病人都存在血管球瘤，大多数病人因发现颈动脉球瘤而得到诊断。约1/3患者存在多发肿瘤；约1/4患者存在嗜铬细胞瘤，且大部分为多发嗜铬细胞瘤；约一半的肾上腺外的嗜铬细胞瘤位于腹腔，三分一位于胸腔。仅仅5%的患者为恶性嗜铬细胞瘤或血管球瘤。

按理论分析，PGL1在一代又一代遗传下去时，子女中遗传易感性应为50%，即在子女中将有50%的基因突变携带者。但是，这种疾病的突变基因只能通过父亲遗传给子代(图 55)，这就是所谓的“亲源效应”或有时错误的称为“母本印迹”。PGL1病例见图56、57。

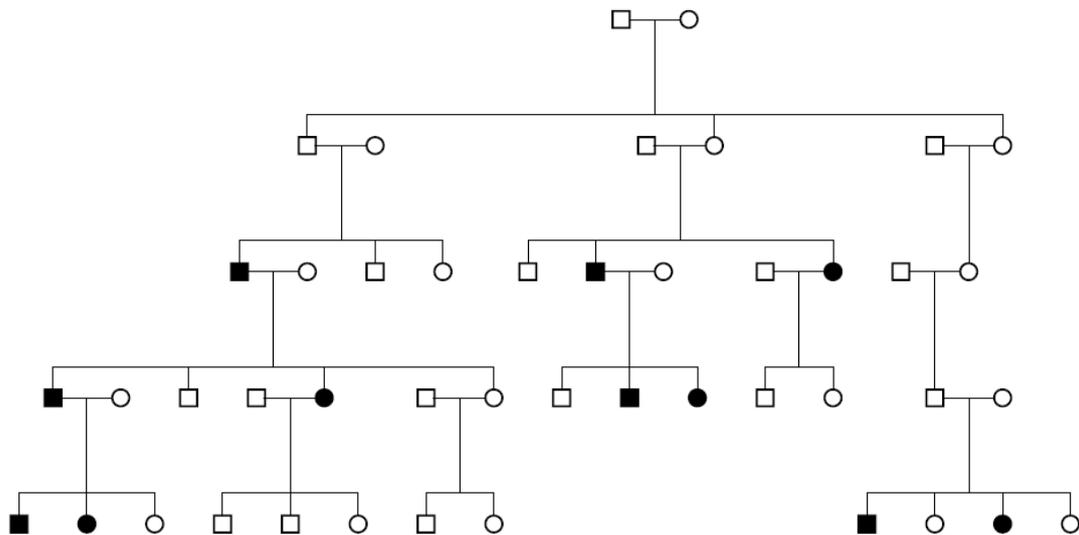


图 55：虚构的*SDHD*基因突变的家系图谱。圆圈：女性，方块：男性，黑色：突变携带者，

肿瘤患者的突变基因只能来源于父亲。Van der Mey AG 等1989在Lancet 上发表了一个相似的家系谱。

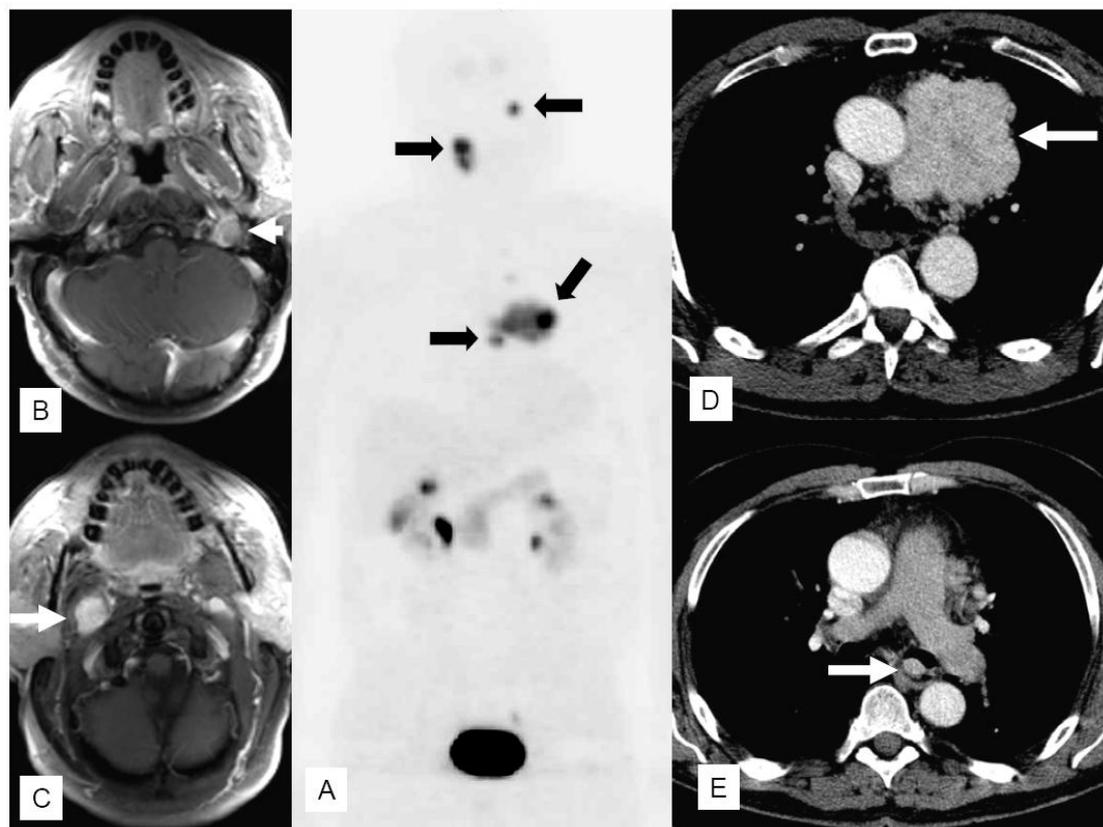


图 56: 患者, 56岁, *SDHD*基因突变。A: [^{18}F] DOPA-PET显示双侧血管球瘤(顶部两个箭头)和两个纵隔嗜铬细胞瘤(底部两个箭头)。B和C: 血管球瘤(A顶部两个箭头)。D和E: 纵隔嗜铬细胞瘤(A底部两个箭头)。A: 前面图。B-E: 水平图。MRI。图片来源于Reisch N 等2009年在Der Internist 发表的论文, 并获得了出版者的同意(详见参考文献)。

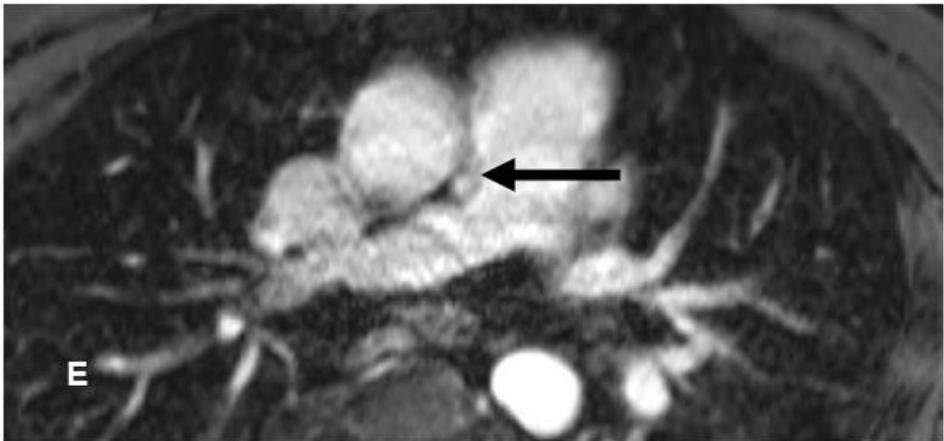
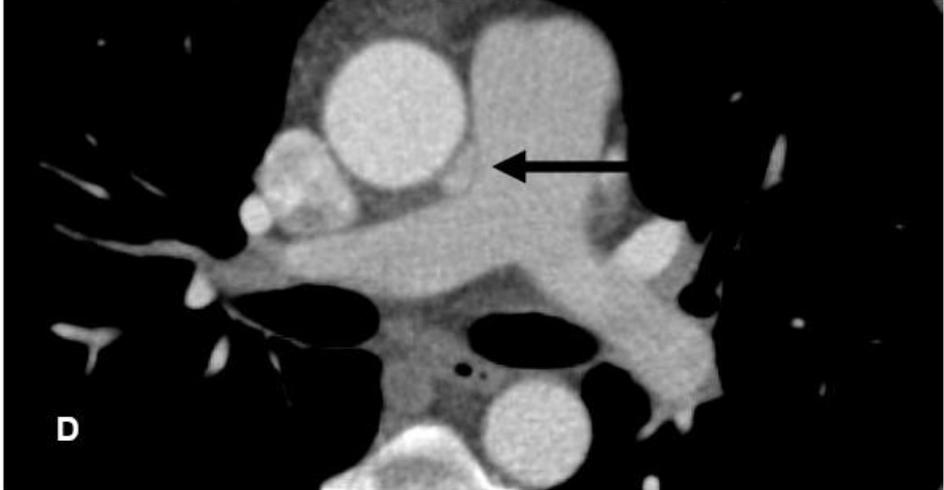
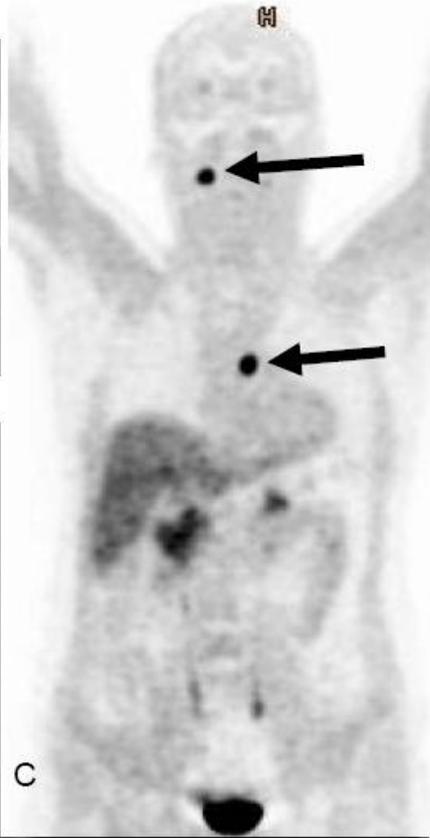
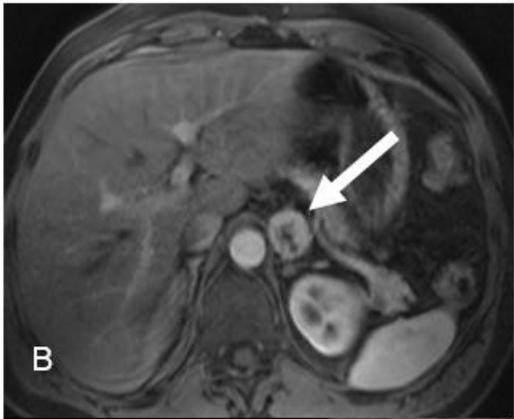
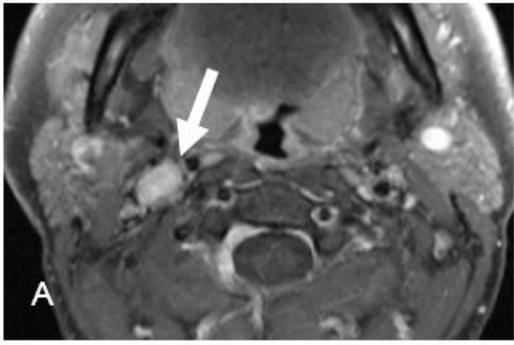


图 57: 患者, 36岁, *SDHD*基因突变。血管球瘤术后影像学检查发现头颅右侧有一个新的颈动脉球瘤 (A和C, 顶部箭头), 左侧腹腔有一个嗜铬细胞瘤, 肺动脉和主动脉之间有一个非常小的胸腔嗜铬细胞瘤 (D, E; D-CT, E-MRI)。C: [¹⁸F] DOPA-PET清晰地显示为靠近心脏的颈动脉球瘤 (箭头)。然而胸腔并未检查到可疑肿瘤。

Freiburg 实验室的*SDHD*基因突变表见22章

副神经节瘤综合征2型 (PGL2)

PGL2由*SDHAF2*基因突变引起。到目前为止只发现了一个突变, 此突变为*SDHAF2* c. 232G>A (pGly78Arg), 位于4号外显子附近。所有患者都未发现血管球瘤, 诊断年龄大约为30-70岁, 平均年龄约40岁, 男女比例基本相等。PGL2在遗传上跟PGL1一样均存在“亲源效应”, 即这种疾病的突变基因只能通过父亲传给子代。

副神经节瘤综合征3型 (PGL3)

PGL3比较罕见, 由*SDHC*基因突变所致 (图58)。该突变既可以存在于6个外显子的任何一个之中 (基因测序法检测), 又可以是一个或多个外显子的缺失 (多重连接依赖式探针扩增 (MLPA) 或QMPSF法检测)。

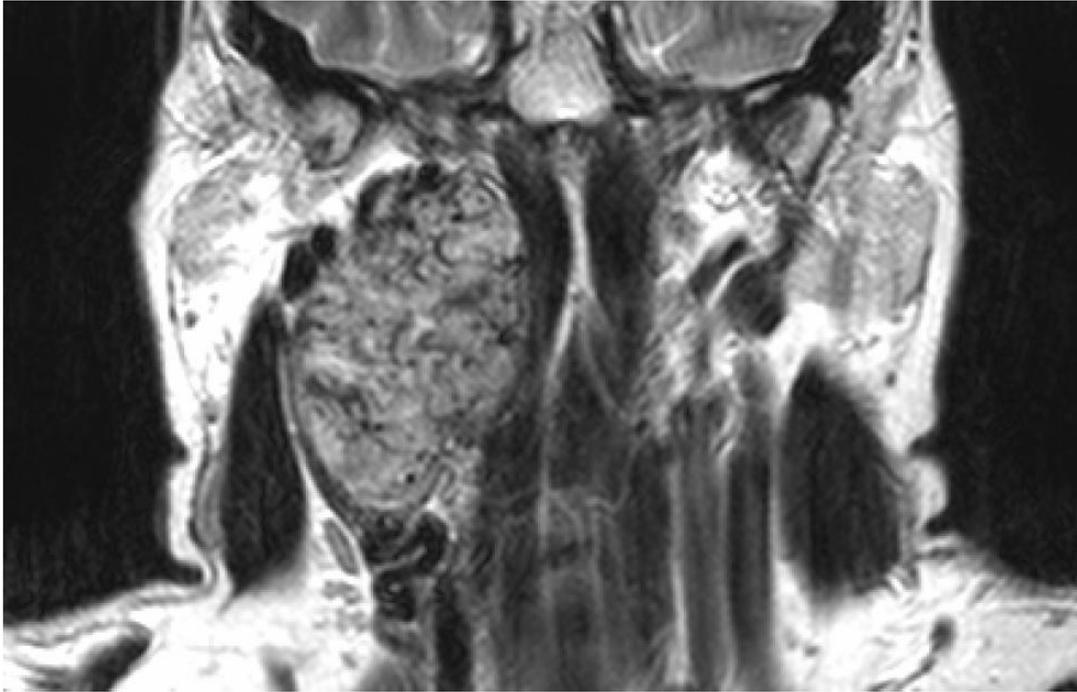


图58: 患者, 37岁, *SDHC*基因突变。右侧颈静脉体瘤(姑息性手术及放疗无效后)。图片来源于Schiavi F 等2005年在JAMA 发表的论文, 并获得了出版者的同意(详见参考文献)。

PGL3以血管球瘤形成为特征。Freiburg 国际嗜铬细胞瘤-血管球瘤登记中心登记了大约30例*SDHC*基因突变患者, 所有患者均为存在血管球瘤, 只有极少数病人有家族史。诊断年龄大约为30-70岁, 平均年龄约40岁。存在*SDHC*基因突变的血管球瘤患者与无基因突变的血管球瘤患者(散发性)在临床上很难区分。

最初在大量嗜铬细胞瘤患者中均未找到 *SDHC*基因突变, 因此认为 *SDHC*基因突变不会导致嗜铬细胞瘤。然而, 最近的出版物中指出有些嗜铬细胞瘤患者中存在 *SDHC* 基因突变。这些病人既可以是肾上腺嗜铬细胞瘤又可以是肾上腺外腹腔或胸腔嗜铬细胞瘤。总体而言, 这些病人都非常少见。

PGL3 为常染色体显性遗传病, 可以发生于任何一个家族, 无男女之分, 但其外显率非常低, 因此, 有家族史者少见。

Freiburg 实验室的 *SDHC*基因突变表见 22 章

副神经节瘤综合征 4 型（PGL4）

PGL4在副神经节瘤综合征中为第二常见肿瘤，其突变基因为*SDHB*基因（图59-61）。该突变既可以存在于8个外显子的任何一个之中（基因测序法检测），又可以是一个或多个外显子的缺失（MLPA或QMPSF法检测）。



图59：患者，18岁，*SDHB*基因突变，膀胱前嗜铬细胞瘤。高血压5年，尿后尤为明显。由于高血压行泌尿系检查时无意中发现肿瘤，经腹腔镜完整切除（未打开膀胱）。

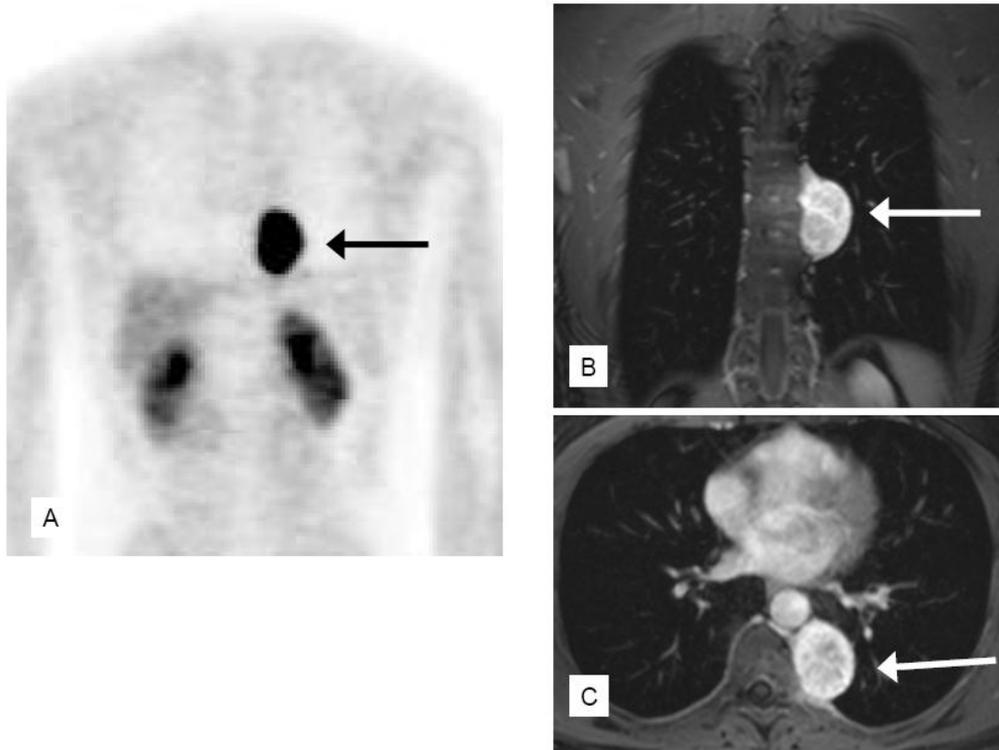


图60：患者，45岁，*SDHB*基因突变，胸腔嗜铬细胞瘤。 $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET成像 (A)，MRI (B、C)。增强后肿瘤明显强化。经胸腔镜顺利切除。

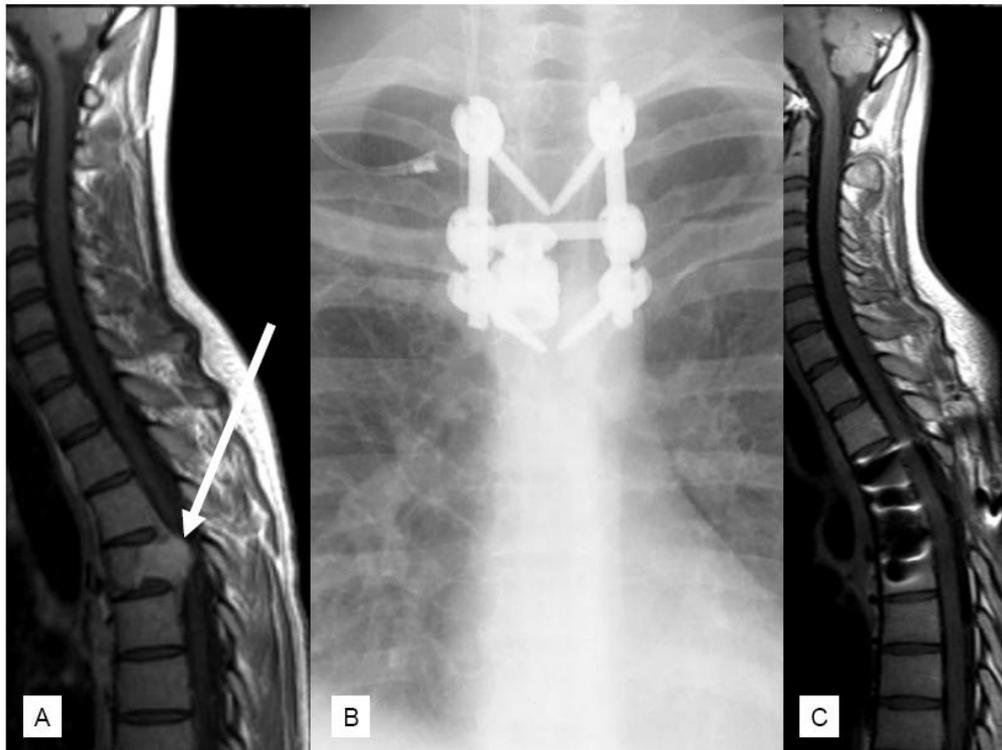


图61：患者，28岁，*SDHB*基因突变，恶性嗜铬细胞瘤。A：腰椎骨转移（箭头），B、C：椎体切除后植入人工钛椎体（无神经损伤和身高下降）。

PGL4病人常存在肾上腺外嗜铬细胞瘤，而且一般只有1个肿瘤。

Freiburg 国际嗜铬细胞瘤-血管球瘤登记中心登记的*SDHB*基因突变者已经超过200人，仅仅大约2/3的人会发展成为嗜铬细胞瘤或血管球瘤，另外1/3的基因突变携带者不会发展成肿瘤。诊断年龄为15-70岁，平均年龄约40岁，男女比例相等。

1/3的病人发现存在血管球瘤，这些病人中一半为颈动脉球瘤，仅仅只有很少病人发生多发肿瘤。

一半病人发现存在嗜铬细胞瘤，这些病人中1/3为肾上腺嗜铬细胞瘤，2/3为肾上腺外，10%肾上腺外嗜铬细胞瘤病人肿瘤位于胸腔。另外，10%的病人为多发嗜铬细胞瘤。

大约1/3的病人为恶性嗜铬细胞瘤或血管球瘤。

PGL4与其他类型副神经节瘤不同之处在于会发生肾癌，在一些罕见病例中有描述，因此在行MRI检查时需特别留意肾脏。

PGL4 为常染色体显性遗传病，可以发生于任何一个家族，无男女之分，但其外显率非常低，因此，有家族史者少见。

Freiburg 实验室的 *SDHB* 基因突变表见 22 章

PGL1和PGL4的预防

所有的基因突变携带者（除女性*SDHD*基因突变携带者的子女）都应进行预防性医学检查，其主要针对是否存在嗜铬细胞瘤和血管球瘤对身体的各个部位进行预防性检查，包括头颈部、胸部、腹部和骨盆区域。标准的检查方法见表6。

表6 PGL1和PGL4的预防

头颈部MRI

胸部MRI、

腹部MRI（包括骨盆区域）

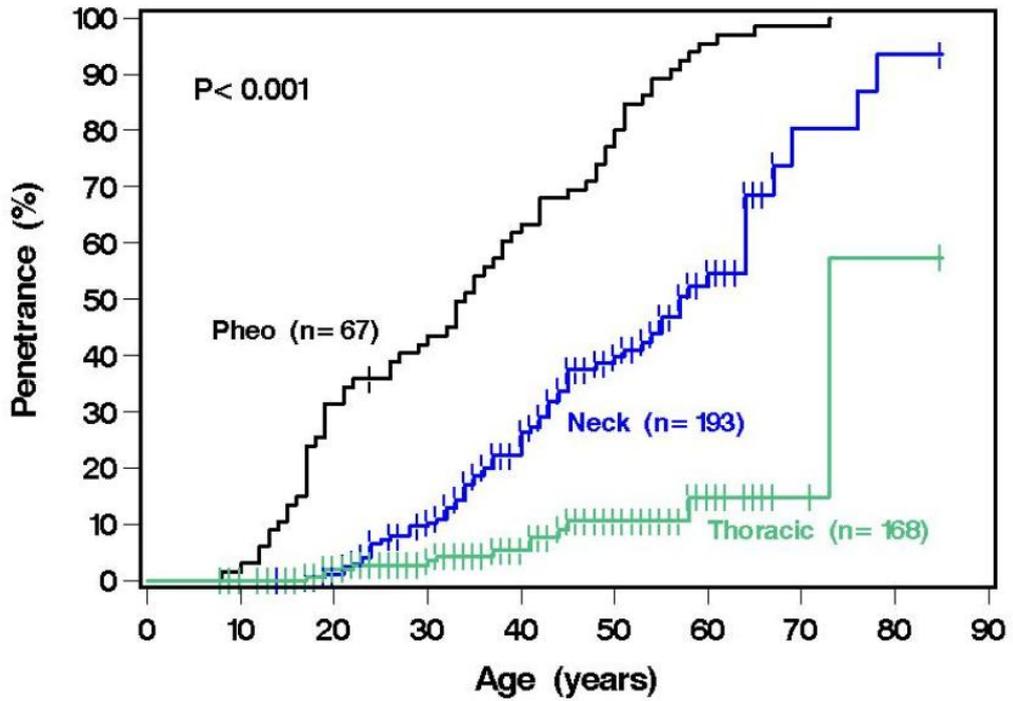
血浆或24小时尿儿茶酚胺或间羟甲肾上腺素类物质

当然，也可以应用 $[^{123}\text{I}]$ MIBG和 $[^{18}\text{F}]$ -DOPA行核医学检查，或奥曲肽受体显像取代MRI（但灵敏度较低），以及应用闪烁显像结合MRI和CT，诸如 $[^{18}\text{F}]$ -DOPA PET CT。

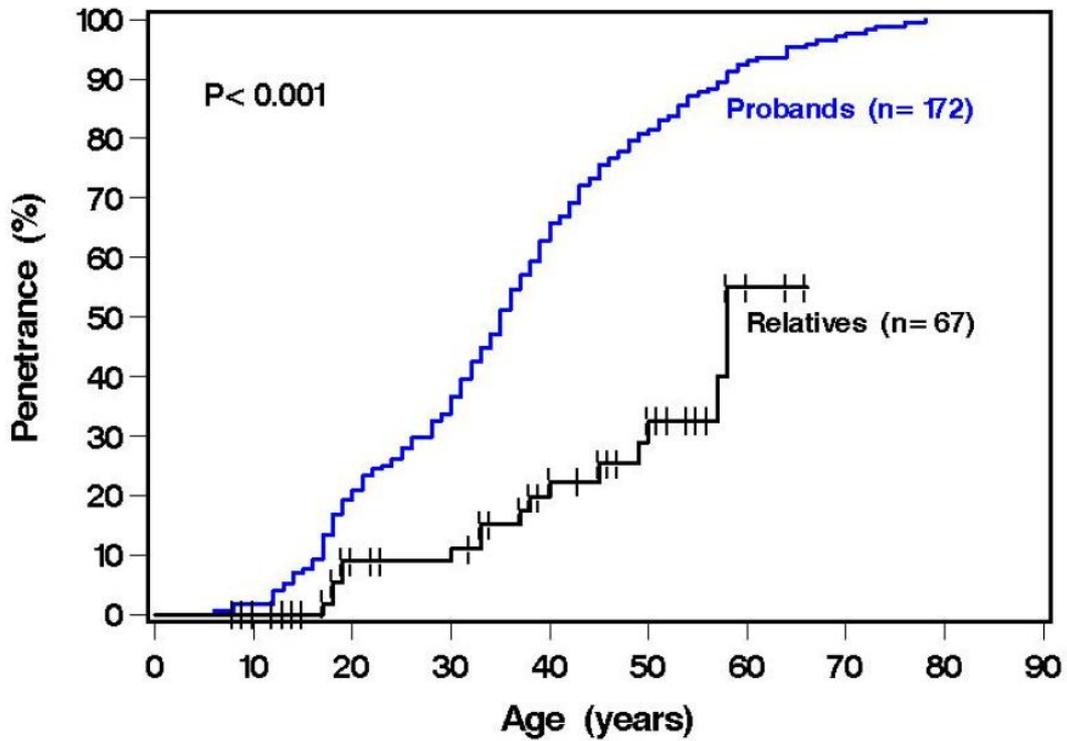
针对SDHD基因突变携带者建议行颅底、颈部、胸部、腹部和骨盆检查，随后，检查重点为头颈部区域以排除基因突变者有无血管球瘤。

欧美嗜铬细胞瘤-副神经节瘤登记中心已经对SDHB和SDHD基因突变的副神经节瘤年龄相关的外显率进行了估算（图62）：头颈部与胸腹部肿瘤的外显率不同（图62A），与先证者相比，SDH基因突变的外显率在先证者与其亲属中相似（图62C），而SDHB基因突变携带者的外显率在其亲属中明显下降（图62B）。

SDHB: Tumor Types (Proband and Relatives)



SDHB, All Tumors: Proband versus Relatives



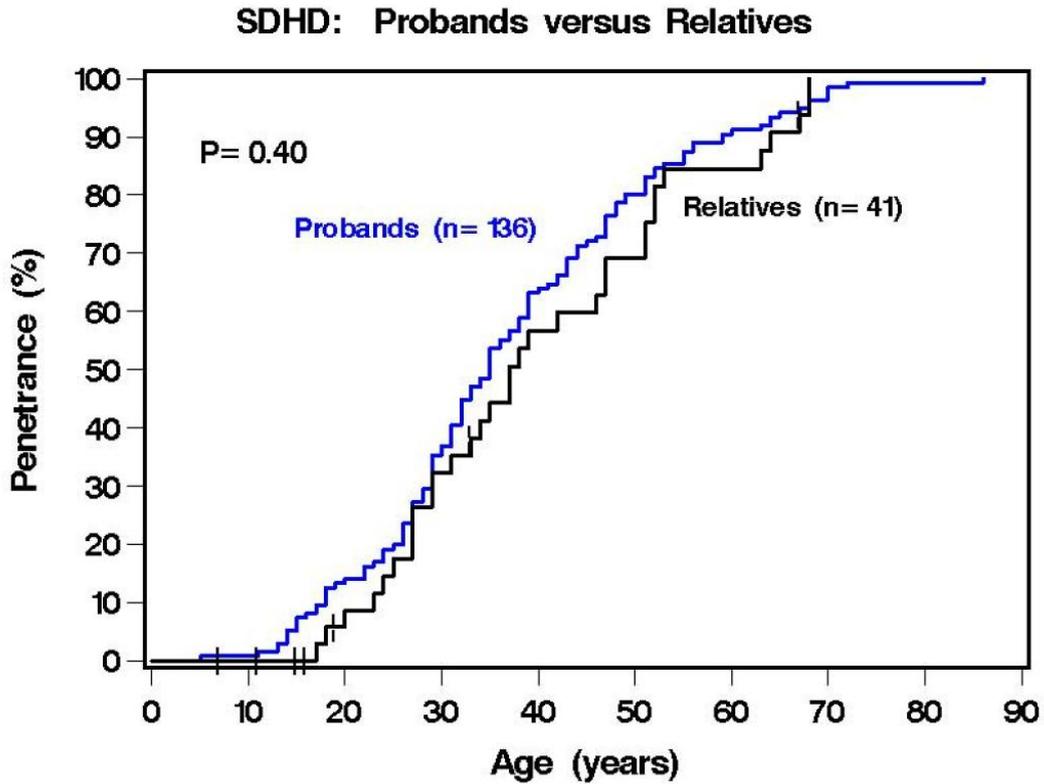


图 62 *SDHB* 和 *SDHD* 基因突变者的与年龄相关的外显率

A: *SDHB* 突变者患肾上腺嗜铬细胞瘤，头颈部副神经节瘤以及腹部肾上腺外嗜铬细胞瘤的风险：到 50 岁时，大约 75% 的基因携带者会发展为腹部肿瘤，大约 40% 的基因携带者会发展为血管球瘤，大约 10% 的基因携带者会发展为胸部肿瘤。

B: *SDHB* 基因突变先证者与基因突变携带者亲属患病风险：到 50 岁时，80% 的先证者会患病，而亲属才 30%。

C: *SDHD* 基因突变先证者与基因突变携带者亲属患病风险：先证者与亲属患病风险相同。

PGL1 和 PGL4 病人的随访

SDHB 和 *SDHD* 基因突变病人的术后随访包括术前未有进行的上面所述的剩余的标
准检查方法。副神经节瘤综合征患者规范化随访非常重要。不同中心随访的频率
和程度不同。目前，比较合理的建议如下：

PGL1 病人最初每年应进行一次全面的检查随访。无症状的病人的随访可以增加
到每 3 年一次，除非身体某部位出现病变。

PGL4 病人随访时间间隔超过 1 年必须慎重考虑，因为这部分病人有发生恶变的
可能。另一方面，许多 PGL4 病人在多年都不会出现新的肿瘤，而且，令人惊讶
的是，在基因突变携带者的高龄亲属中未发生肿瘤都很常见，因此，对于这些人，
每隔 3 年随访一次似乎就足够了。

PGL2 和 PGL3 的预防和随访复查。

PGL2 和 PGL3 病人少见，预防和随访检查的经验也很少，尤其是 PGL2 病人。

针对 PGL3 病人建议，在确定 *SDHC* 基因突变后，使用放射性或结合核医学放射学
检查来进行全面自主神经系统检查。在 PGL3 中，多发肿瘤或恶性肿瘤很少见，
因此，每 3 年随访一次就够了。

我们对副神经节瘤的知识是基于过去 10 年系统的数据收集的基础上得出的。新
的出版物可能会给出更加重要的信息，预防和随访检查可能将会随之更新。

20. 遗传性嗜铬细胞瘤新的致病基因

有家族史的嗜铬细胞瘤和血管球瘤病人可能携带上面描述的突变基因，特别是存在多个肿瘤或诊断时年龄较小（小于 20 岁）的基因突变病人可能性更大。

在 2009、2010、2011 年发现了 4 个新的突变基因。它们是 *SDHAF2* (*SDH5*) 基因、*SDHA* 的基因、*TMEM127* 基因和 *MAX* 基因。

尽管如此，仍然有基因突变患者不能在这 10 个易感基因的任何一个是找到突变基因。因此，嗜铬细胞瘤、副神经节瘤和血管球瘤易感基因名单仍然需要进一步完善。

21. 突变、突变表和遗传密码

基因背景

基因的变化可以通过分子遗传学来检测，其变化可以而显示出遗传易感性和发病原因。通过特定的候选基因来分析突变，找到了突变基因就可以解释为什么会患肿瘤，从而对该基因突变携带者在发病前做出很好的预防。一旦发现基因突变，必须告知病人，在遗传咨询时，必须对病人进行详细的解释关于基因表型变化和年龄相关的外显率的风险和意义。对即将到来的运用预防医学来决定临床筛查和随访间隔时间是一项新的挑战。

人类基因的基础知识以及在突变中的作用见下：

染色体

人类基因定位在 46 条染色体上，22 对（44 条）常染色体和 2 条性染色体。它们按照大小进行编码，1 号染色体最大，性染色体又分 X 染色体和 Y 染色体，女性为 XX 染色体，男性为 XY 染色体，这样就组成了 23 对染色体。

染色体可以通过一定的染色（Giemsa）变成可以看见的条带。两条染色单体通过着丝粒相连在一起构成染色体，着丝粒在有丝分裂时形成纺锤丝。带的编码从着丝粒开始，染色体由着丝粒、短臂、长臂组成。有些带可以进一步分为亚带。带和亚带均从着丝粒开始编码。*SDHD* 基因定位于 11q23 代表 11 号染色体，长臂，2 区 3 带。

染色体由 DNA 和蛋白质组成。

DNA 和氨基酸

DNA 是由磷酸基团和 5 碳糖构成的双螺旋结构的分子化合物。DNA 单链再以糖-

磷酸-糖的共价键形式连接组成。与糖相连接的碱基分别为：鸟嘌呤（G），腺嘌呤（A），胸腺嘧啶（T），胞嘧啶（C）（图 64）。单个核苷酸由一个 5 碳糖连接一个或多个磷酸基团和一个含氮碱基组成。核苷酸的数目和序列决定了氨基酸的序列，最终决定了蛋白质的大小。编码人类 DNA 的氨基酸有 20 个。氨基酸的化学结构见图 65。氨基酸可以缩写成 3 个或 1 个字母进行编码。DNA 由氨基酸编码组成，三个核苷酸编码一个氨基酸，这就是所谓的“遗传密码”。

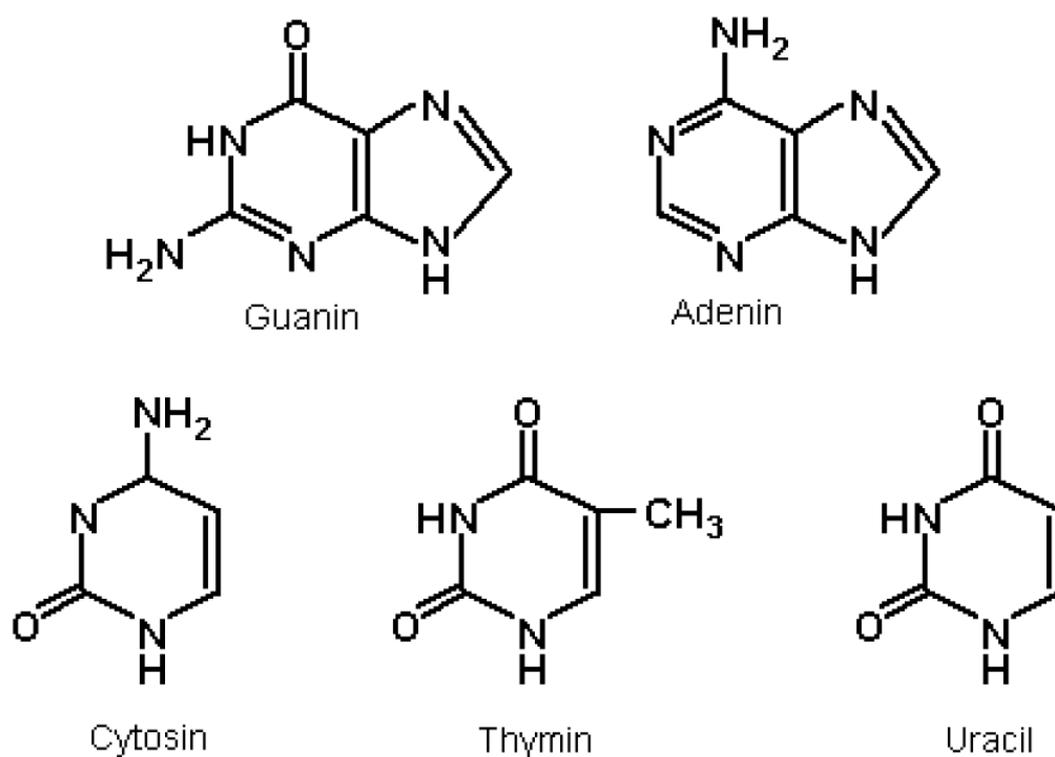
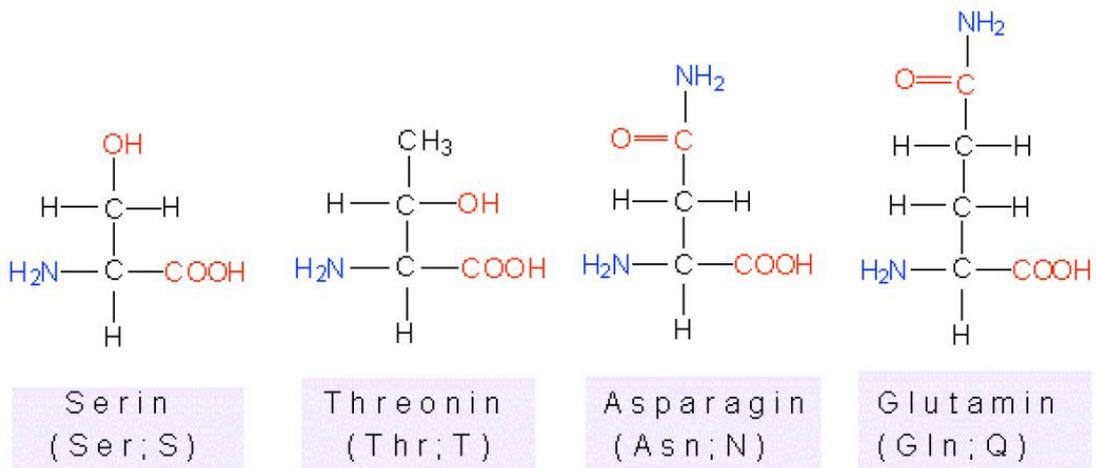
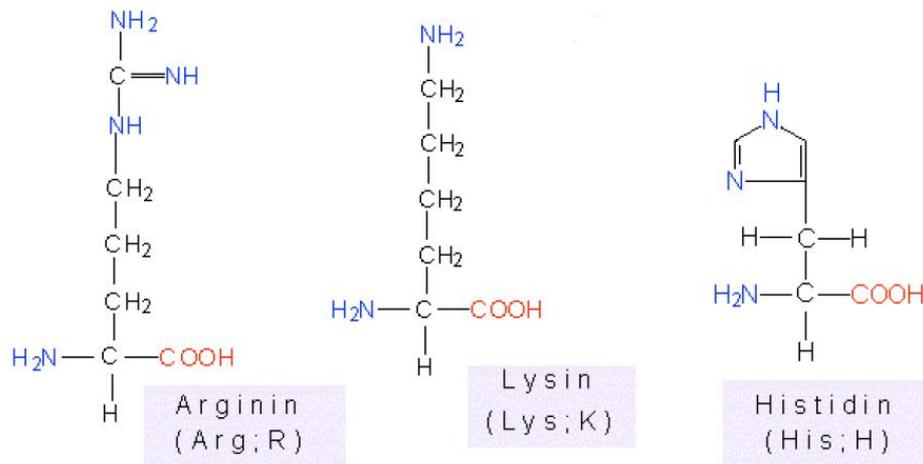
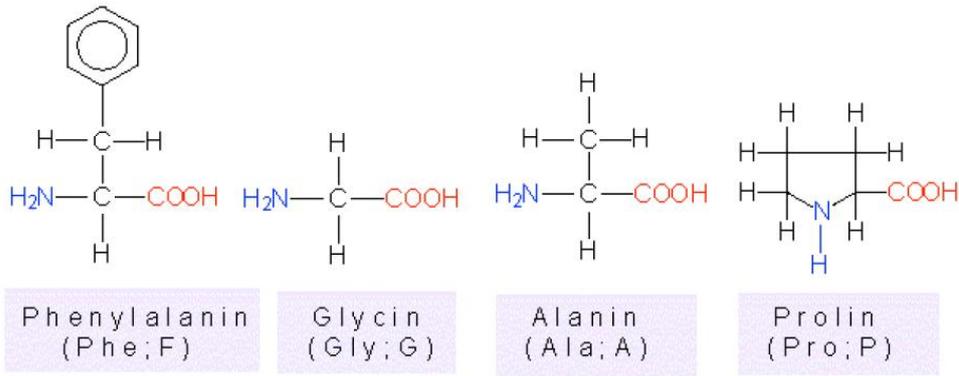


图 64：构成 DNA 的碱基：腺嘌呤（A），胞嘧啶（C），鸟嘌呤（G），胸腺嘧啶（T）。在 RNA 中胸腺嘧啶（T）变成尿嘧啶（U）。



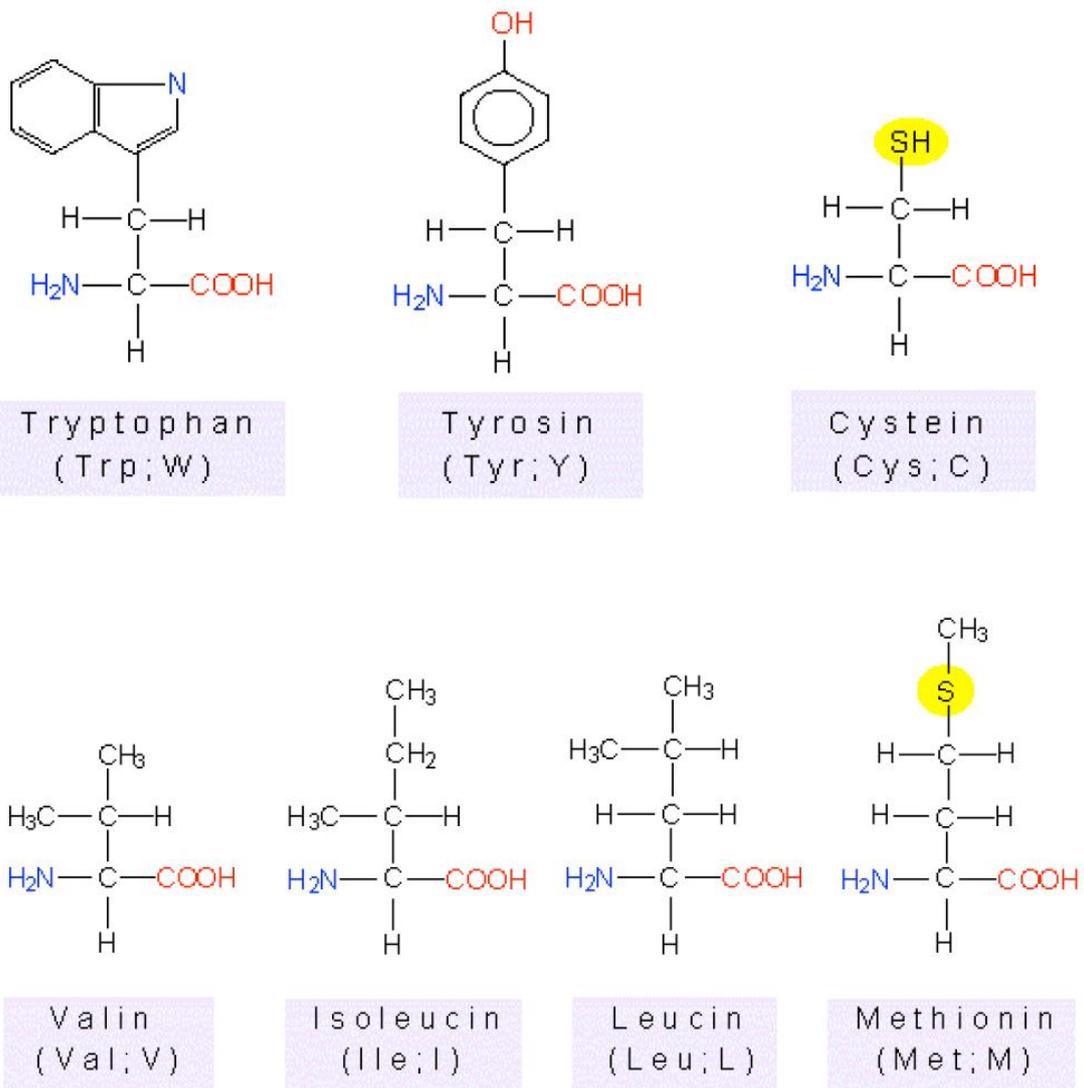


图 65：必需氨基酸的化学结构。

表 7：氨基酸的简写

Amino Acid	3-letter code	1-letter code
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Aspartic acid	Asp	D
Asparagine	Asn	N
Cysteine	Cys	C
Glutamine	Glu	E
Glutamic acid	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Isoleucine	Ile	I
Histidine	His	H
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine	Met	M
Phenylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

遗传密码

遗传密码是现代人类遗传学的基础，可以用来解释许多重要的生物和医学问题。遗传密码的改变会导致异常蛋白质的产生。哪怕是最小的变化都可能会产生重要的影响。

DNA 的碱基序列称为遗传密码，3 个碱基（如：ATC、TCC 或 GGG）组成（也称为“编码”）一个氨基酸（AA）。这样，A、T、C 和 G 四个碱基理论上可以形成 64 种组合（三联体），很明显，所形成的三联体数目远远超过 20 个所需编码的氨基酸。另外，遗传密码中含有蛋白质的起始和终止信息，起始氨基酸为甲硫氨酸，即 ATG，终止密码子为 TGA（也称为“蛋白石”）、TAA（“赭石”）和 TAG（“琥珀”），除去上面 4 个三联体，还有 60 个三联体可用来编码 19 种氨基酸，因此，一些氨基酸可以由不同的三联体来编码，即一个氨基酸由几个三联体编码，称为遗传密码的简并性（图 66）

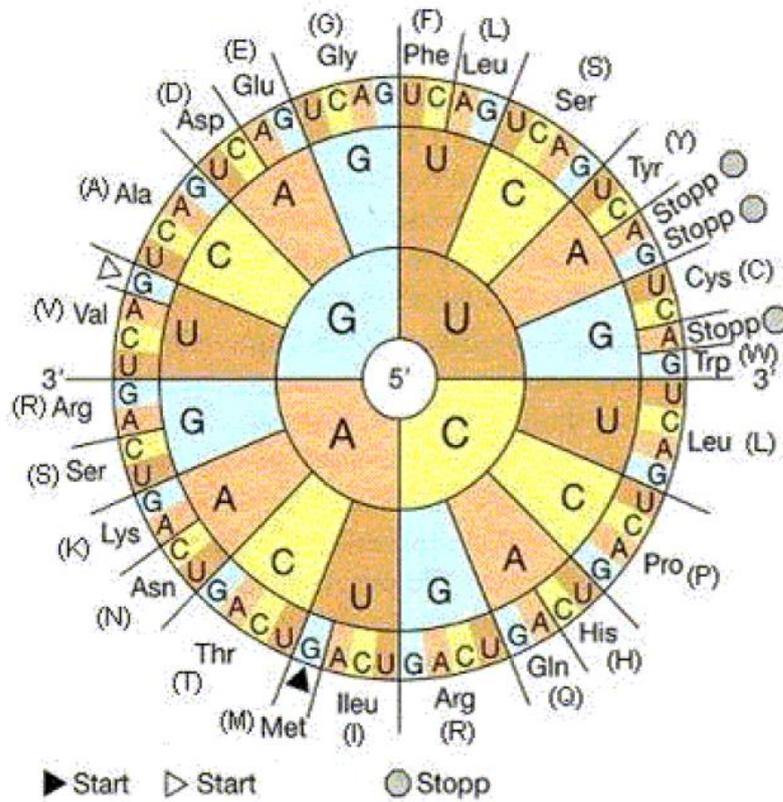


图66：遗传密码。RNA的碱基位于彩色区域。三联体的阅读方式为由中央外到周边，如CAC编码组氨酸（三字母代码：His，一个字母代码：H）。氨基酸写在圆圈的最外面。在RNA中的尿嘧啶（U）代替DNA中的胸腺嘧啶（T），在DNA中所有的尿嘧啶（U）需换成胸腺嘧啶（T）。可以参照表7中氨基酸的缩写。（摘自Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. - Berlin /Heidelberg / New York (Springer) 1970, 并获得了出版者的同意。见参考文献。）

DNA, RNA, 外显子, 内含子, 启动子;

基因组 DNA 指位于真核生物细胞核内以及一小部分位于线粒体内 DNA 的总称。白血细胞, 也被称为白细胞, 存在细胞核, 即含有基因组 DNA, 因此, 需要对基因组 DNA 进行基因测定时, 只需要血液样本就可以进行基因检测。

蛋白质携带的遗传信息需从细胞核转移到细胞内的其它结构。为了从细胞核内传输信息, 基因组 DNA 以互补的方式被转录成 RNA (核糖核酸), RNA 将遗传信息通过“信使 RNA (mRNA)”转移出细胞核, 在细胞液内合成蛋白质。RNA 中尿嘧啶 (U) 代替 DNA 中胸腺嘧啶 (T)。

基因内含有几个较大的具有一定结构特征的 DNA 片段。这些片段称为启动子, 外显子和内含子。大多数基因由编码的外显子和一些内含子组成。启动子负责基因表达的开关。外显子起始于起始密码子 (ATG 甲硫氨酸), 终止于终止密码子 (TGA、TAA 或 TAG)。只有外显子含有蛋白质的遗传信息。内含子的作用在很大程度上是未知的。基因 DNA 所有的外显子通过 mRNA 翻译后将其遗传信息进行整合, 这个过程被称为“剪接”。剪接位点位于每个内含子的开头和结尾的接头部位。这些剪接位点发生在内含子开始部分的 CG 和结束部分的 AG, 包括两个核苷酸 (2 个碱基和糖及磷酸残基)。如果将 mRNA 转录成 DNA, 这种含有编码信息的 DNA 称为 cDNA (互补 DNA)。所有已知基因的 cDNA 可以通过互联网的在特定的数据库上查到。

DNA 突变以及在 cDNA 和密码子中的检测

碱基顺序称为序列, 对顺序进行分析和碱基校对鉴别称为测序。测序是用来识别一个正常的序列或序列中的改变 (所谓的“变化”)。正常的序列称为“野生型”。如果确定有变化, 对这种变化应进行定位, 常用的方法是对 cDNA 碱基计数, 其命名包含: 基因的名称、“c” (代表 cDNA 的碱基)、数值、正常碱基、符号“>” (代表代替)、检测到的突变碱基。例如 VHL c. 505 T>C, 表示 VHL

基因 cDNA 第 505 位碱基的胞嘧啶取代胸腺嘧啶。如果变化位于剪切位点，常在外显子的最后一个或第一个碱基的数值上 +1, +2, -2, -1。例如 VHL c. 676+2 T>G 表示 VHL 基因 cDNA 第 676 位碱基后面的剪接位点的第二号碱基的胸腺嘧啶被鸟嘌呤取代。

碱基变化时，他们的定位和在密码子中的作用应进行相应的分析，同时，按照 cDNA 中氨基酸对密码子进行编号。蛋白质的命名包含“p”，紧接着是单字母或三字母缩写的正常氨基酸，氨基酸的数目和新的氨基酸。例如 VHL p. A103L 表示 VHL 蛋白中的第 103 位的氨基酸丙氨酸被亮氨酸取代。同样，也可以表示为 VHL p. Ala103Leu。密码子中碱基的变化，可能会导致不同的结果：1. 氨基酸的改变：TGC > TCC（半胱氨酸变成丝氨酸；p. Cys55Ser）。2. 形成终止密码子：TGC > TGA（半胱氨酸变成终止密码子或 X；p. Cys55X）。3. 没有氨基酸的改变：TGC > TGT（半胱氨酸变成半胱氨酸；p. Cys55Cys）。

突变和多态性

“突变”这个词的用法并没有统一的称谓。在本书中一般使用“突变”来表示导致疾病基因的改变。中性词“变化”可以区分突变和多态性（即 DNA 的变化不会引起疾病）。突变的范围很大，突变可以是单个碱基的取代（点突变），或大片段的缺失，或复杂的重排。

DNA 的改变或变化大多被认为是突变

DNA 的改变大多被认为是致病的，这种改变可以是形成终止密码子，外显子内较小的局部的缺失或插入，也可以是大的致病性缺失（整条甚至多条外显子的缺失）或基因重排。

大多数突变是点突变，要么导致氨基酸的改变，要么形成一个终止密码子。DNA 的错义变化什么时候会致病没有统一的标准。有一些所谓的预防方案，即通过基

因芯片分析来预防和控制疾病。另外，基因的 DNA 序列在不同物种之间是高度保守的，如果一个错义变化发生在高度保守的 DNA 序列中，致病的可能性非常大。其它的争论点为 DNA 错义突变致病的共分离现象，可以通过对患者血液标本中的 DNA 与健康人血液标本中的 DNA 进行对照比较来鉴别，这些方法应该尽可能多的使用。

本书所总结的突变如下：由于截断导致的突变称为“截断突变”，无截断的突变称为“无截断突变”。

截断突变

1. 终止密码子突变：这种突变可以是单个碱基的突变使一个三联体变成下面的任何一个三联体：TAA，TAG，或 TGA，可以用“X”来表示，如 Cys13X，表示蛋白质被截断在第 12 个氨基酸后面。
2. 剪接位点突变：通常一个核苷酸的改变位于一个或两个外显子的后面或下一个外显子的前面（例如 基因 x c. 553+2 T>G）。结果会导致该蛋白质的外显子的组合发生改变。
3. 移码突变：插入或缺失一个或两个核苷酸（或 4 个，5 个，7 个，8 个，10 个，11 个核苷酸等）将会改变的蛋白质翻译的框架。ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG，在第 5 号位插入一个 A，将变成 ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G，第六个密码子将变成终止密码子 TAA，该突变在蛋白水平上将变成 p. Leu2Tyrfs6X，即第 2 号位上的亮氨酸将通过移码突变变为酪氨酸，第六个密码子将变成终止密码子 X。部分插入或缺失不会导致一个终止密码子的形成，但会改变剪接位点形成不同的蛋白质。
4. 大片段缺失和重排：大片段缺失和重排导致蛋白质缩短。应用 MLPA 或 QMPSF 方法可以验证外显子的缺失。确切的断裂和重组没有详细的界定。Freiburg 实验室通过对 VHL 基因的分析得出大片段的缺失在家族之间是不断变化的。
5. 插入或缺失一个或多个密码子的突变较少见。这些突变是否导致疾病的发生发展还不完全清楚，但可以假设会致病。

非截断突变（错义突变）

氨基酸的错义突变会导致疾病的发生。通常，一个核苷酸被另一核苷酸取代（点突变）。有时为两个或三个碱基被取代。最好的例子就是 *RET* 基因的第 918 位密码子的突变，*RET* p.C634W 或 *VHL* p.Y98H。仅仅在这两个突变的携带者的家庭中发生疾病，这就是所谓的共分离。因此，该突变在正常人血液标本中检测不到，DNA 的错义变异在突变之前，应满足两个突变的要求。

22. Freiburg 实验室检测到的基因突变表

在下面的表格中，列出了 *RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* 突变基因。Freiburg 实验室检测到的关于嗜铬细胞瘤或血管球瘤的基因突变。

Mutation	Amino acid	Exon	Localization
NF1 c. 61-1 G>A	Splice defect	2	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 1062+2 T>C	Splice defect	7	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 1580 del C	T527LfsX29	10c	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 2023 ins G	T676NfsX24	13	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 2409+1 G>C	Splice defect	15	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 2849 ins TT	Q950HfsX5	16	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 5537+1 G>T	Splice defect	29	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 6641+1 G>A	Splice defect	35	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 6858+2 T>C	Splice defect	37	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	Cutaneous Neurofibroma

表 8: Freiburg 实验室检测到的 *NF1* 基因突变

NF1c.2849 ins TT 为纯合突变

Mutation/Codon	Amino acid	Exon	Associated lesions/disease
RET 609 5 several mutations	C609R or G or S or F	10	Medullary thyroid carcinoma HPT only for C609S
RET 611 3 several mutations	C611Y or W or F	10	Medullary thyroid carcinoma HPT only for C611Y
RET 618 6 several mutations	C618S or R or G or Y or F	10	Medullary thyroid carcinoma HPT only for C618T
RET 620 4 several mutations	C620R or G or S or F	10	Medullary thyroid carcinoma HPT only for C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Medullary thyroid carcinoma
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Medullary thyroid carcinoma
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Medullary thyroid carcinoma
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Medullary thyroid carcinoma
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Medullary thyroid carcinom
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Medullary thyroid carcinoma
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Medullary thyroid carcinoma of Marfan-like nature, Mucosal Neuroma

表 9: 多发性内分泌瘤病 2 型和嗜铬细胞瘤病人的基因突变。更多的关于 10 号外显子突变的资料见 Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Mutation according to old numbering	Mutation according to new numbering	Amino Acid	Exon	Published on the Internet	Pheo-patients/ total number of mutations carrier in Freiburg	Associated lesions for the given mutations
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	none
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	none
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	E, C, K, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	E, C, K, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	none
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	C, K, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	E, C, K, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	none
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	-	½	E, C, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	½	E, C, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	none
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	E
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	E, C, K, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	E, C, K, P, I

VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	none
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	E
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	E, C, K, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	E, C, K
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	E, C, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	E, C, K, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	E, C
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	None
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Splice Defect	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	none
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	E
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	E, C, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	E, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	E, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	E, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	none
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	E, K, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	E, K, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	E
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	E, C, K
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	C, K
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Splice Defect	2	*	1/4	E, C, K, P

VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Splice Defect	3	*	1/6	E, C, K, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	none
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	C
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	E, C, K, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	E, C, K, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	E, C, K, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	E, C, K, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	1/4	E, C, K, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	E, C, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	E, C, K, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	E, C, K, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	none
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	E, C, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	E, C, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	none
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	E, C
VHL Deletion Exon 1	VHL Deletion Exon 1	Deletion	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL Deletion Exon 1+2	VHL Deletion Exon 1+2	Deletion	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL Deletion Exon 2	VHL Deletion Exon 2	Deletion	2		1/11	E, C, K, P
VHL Deletion	VHL Deletion	Deletion	1-3		1/55	E, C, K, P, I

Exon 1-3	Exon 1-3					
VHL Deletion Exon 2+3	VHL Deletion Exon 2+3	Deletion	2+3			E, C, K, P
VHL Deletion Exon 3	VHL Deletion Exon 3	Deletion	3			E, C, K, P, I

表 10: Freiburg 实验室检测到的嗜铬细胞瘤病人的 *VHL* 基因突变

肿瘤或囊肿在器官的简写: E=眼部肿瘤 (Eye tumor), C=中枢神经系统肿瘤 (Tumor in the central nervous system), K=一侧肾脏肿瘤 (Tumor in one kidney), P=胰腺囊肿 (Pancreas cysts), I=小细胞肿瘤 (Islet cell tumors)

*突变在互联网上已经出版

关于 *VHL* p. Y98H 基因突变的书作者已经在德国出版。

电子版见: www.umd.be/VHL/.

Mutation	Amino acid	Exon	HGMD	LOVD	Localizations
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	Extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	Glomus tumor
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	Extra-adrenal, Glomus tumor
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	Adrenal
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	Adrenal, Glomus tumor
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	Adrenal
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	Extra-adrenal
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	Extra-adrenal
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 421-2 A>G	Splice site	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	Extra-adrenal
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	Adrenal, Glomus tumor
SDHB c. 557+1 G>A	Splice site	4	+	+	Adrenal, Glomus tumor
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	Extra-adrenal
SDHB c. 675-2 A>G	Splice site	6	-	+	Extra-adrenal, Glomustumor
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	Extra-adrenal
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	Extra-adrenal
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Glomus tumor
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	Extra-adrenal, Glomus tumor
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	Glomus tumor
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	Adrenal, Glomus tumor
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	Glomus tumor
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	Adrenal
SDHB c. 899+1 G>A	Splice site	7	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Glomus tumor
SDHB Del Exon 1	Deletion	1	+	+	Adrenal, extraadrenal, Glomus tumor
SDHB Duplikation Exon 3	Duplication	3	+	+	Extra-adrenal, Glomus tumor

表11: Freiburg实验室检测到的SDHB基因突变（自主神经系统的肿瘤除外）。

关于SDHX一系列基因的突变见：www.umd.be/HGMD/ 或 www.umd.be/LOVD/。

Mutation	Amino Acid	Exon	HGMD	LOVD	Localizations
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	Glomus tumor
SDHC c. 218 ins A	Splice site	4	+	+	Glomus tumor

表12: Freiburg实验室检测到的SDHC基因突变（自主神经系统的肿瘤除外）。

关于SDHX一系列基因的突变见：www.umd.be/HGMD/ 或 www.umd.be/LOVD/。

Mutation	Amino Acid	Exon	HGMD	LOVD	Localizations
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	Glomus tumor
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHD c. 36_37 del TG	A13Pfs X55	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Glomus tumor
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	Glomus tumor
SDHD c. 52+1 G>T	Splice site	1/2	-	-	Adrenal
SDHD c. 52+2T>G	Splice site	1/2	+	+	Adrenal, Glomus tumor
SDHD c. 53-2 A>G	Splice site	1/2	-	+	Glomus tumor
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHD c. 184^185 ins TC	A62Sfs X25	3	+	+	Glomus tumor
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	Glomus tumor
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	Glomus tumor
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHD c. 337_340 del GACT	D113Mfs sX21	4	+	+	Glomus tumor
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	Adrenal, Glomus tumor
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHD c. 370 del G	A124Pfs X11	4	+	+	Glomus tumor
SDHD c. 441 del G	G148Afs sX20	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal, thorax, Glomus tumor
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	Glomus tumor
SDHD Deletion Exon 1	Large deletions	1	+	-	Glomus tumor
SDHD Deletion Exon 3	Large deletions	3	+	-	Glomus tumor
SDHD Deletion Exon 3+4	Large deletions	3+4	+	-	Glomus tumor

表13: Freiburg实验室检测到的SDHD基因突变（自主神经系统的肿瘤除外）。

关于SDHX一系列基因的突变见：www.umd.be/HGMD/ 或 www.umd.be/LOVD/。

23. 参考文献

Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. JAMA. 1980;244:1236-1237.

Alsmeier G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung - Eine Patienten - orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010.

Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. J Endourol. 2002 Apr;16(3):171-4.

Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol. 2005;23:8812-8.

Amar, L. ; Servais, A. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Zinzindohoue, F. ; Chatellier, G. ; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2005b Apr;90(4):2110-2116.

American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009

Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1295.

Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189.

Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998a Aug;83(8):2944-2951.

Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res*. 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.

Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkahloun, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:533-540.

Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182.

Astuti D. Latif F. Dallol A. Dahia PL. Douglas F. George E. Skoldberg F.

Husebye ES, Eng C, Maher ER. 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.

Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267–273.

Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Pheochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens*. 1994 Jan;8(1):69–70.

Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255–263.

Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European–American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729–31.

Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Opocher G, Eng C and Neumann HP Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073: 112–121.

Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C,

Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478–81.

Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, Cascon A, Harenberg T, Schiavi F, Pawlu C, Peczkowska M, Letizia C, Calvieri S, Arnaldi G, Klingenberg-Noftz RD, Reisch N, Fassina A, Brunaud L, Walter MA, Mannelli M, MacGregor G, Palazzo FF, Barontini M, Walz MK, Kremens B, Brabant G, Pfäffle R, Koschker AC, Lohofner F, Mohaupt M, Gimm O, Jarzab B, McWhinney SR, Opocher G, Januszewicz A, Kohlhase J, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2784–92.

Bauters C, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):e75.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Krijger P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):366–72.

Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, 3rd, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial

complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-851

Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slattery WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-183.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M(2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. In: *Lancet Oncol.* 2010;11:366-372.

Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983;58:802-804.

Beldjord, C. ; Desclaux-Arramond, F. ; Raffin-Sanson, M. ; Corvol, J.C. ; De Keyzer, Y. ; Luton, J.P. ; Plouin, P.F. ; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jul;80(7):2063-2068.

Benn, D.E. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Reilly, J.R. ; Bertherat, J. ; Burgess, J. ; Byth, K. ; Croxson, M. ; Dahia, P.L. ; Elston, M. ; Gimm, O. ; Henley, D. ; Herman, P. ; Murday, V. ; Niccoli-Sire, P. ; Pasiaka, J.L. ; Rohmer, V. ; Tucker, K. ; Jeunemaitre, X. ; Marsh, D.J. ; Plouin, P.F. ; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):827-836.

Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1938-44.

Bonnet, S. ; Durand, X. ; Baton, O. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Baudin, E. ; Visset, J. ; Algayres, J.P. ; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. *Ann Chir.* 2006 Dec;131(10):626-630.

Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. *World J Surg* 2008; 32: 863-874.

Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020-1028.

Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL.

Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis.

Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in

phaeochromocytoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1196-204.

Burnichon, N. ; Briere, J. J. ; Libe, R. ; Vescovo, L. ; Riviere, J. ; Tissier, F. ; Jouanno, E. ; Jeunemaitre, X. ; Benit, P. ; Tzagoloff, A. ; Rustin, P. ; Bertherat, J. ; Favier, J. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2009; 19(15):3011-3020.

Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139.

Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenolcortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552.

Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114.

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461.

Cascon A, Landa Í, López-Jiménez E, Díez-Hernández, A, Buchta M, Montero-Conde C, Leskelä S, Leandro-García LJ, Letón R, Rodríguez-Antona C, Eng C, Neumann HPH, Robledo M. Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J. Med. Genet.* 2008;45:233-238

Cascon, A. ; Pita, G. ; Burnichon, N. ; Landa, I. ; Lopez-Jimenez, E. ;

Montero-Conde, C. ; Leskela, S. ;Leandro-Garcia, L.J. ; Leton, R. ; Rodriguez-Antona, C. ; Diaz, J.A. ; Lopez-Vidriero, E. ; Gonzalez-Neira, A. ;Velasco, A. ; Matias-Guiu, X. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1701-1705.

Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma / paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):672-5.

Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat.* 2007 Jun;28(6):613-21.

Castellano M, Mori L, Giacchè M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an Italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma /paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:156-65.

Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause

of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011 Jun 19;43(7):663–7.

Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett–Beal L, Emmert–Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;98:1118–1123.

Dackiw APB, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou–Sellin R, Evans DB, Gagel RF, Lee JE. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999;126:1097–1104.

Dannerberg H, Dinjens WNM, Abbou M, Van Urik H, Pauw BKH, Mouwen D, Mooi WJ, de Krijger RR. Frequent germ–line Succinate Dehydrogenase Subunit D Mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061–2066.

de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine–producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2841–9. Epub 2009 Jun 30.

DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*. IARC Press, Lyon 2003 Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486–1488.

Dralle H, Schürmeyer T, Kotzerke T, Kemnitz J, Grosse H, von zur Mühlen A. Surgical aspects of familial pheochromocytoma. *Horm Metab Res – Suppl*

1989; 21 (Suppl): 34–38.

Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Rundqvist B, Friberg P. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J Neurochem* 1996;66:1565–1573.

Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel–Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872–1879.

Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein SR, Lenders JW. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Dec 21;18(1):97–111.

Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, King KS, Vocke CD, Linehan WM, Bratslavsky G, Pacak K. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):375–84.

Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank–Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575–1579.

Erlic Z, Hoffmann MM, Sullivan M, Franke G, Peczkowska M, Harsch I, Schott

M, Gabbert HE, Valimäki M, Preuss SF, Hasse-Lazar K, Waligorski D, Robledo M, Januszewicz A, Eng C, Neumann HP. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):308-13.

Erlic Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours.. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):741.

Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HPH for the European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15;15(20):6378-85.

Erlic Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf).*

Favier, J. ; Briere, J. J. ; Strompf, L. ; Amar, L. ; Filali, M. ; Jeunemaitre, X. ; Rustin, P. ; Gimenez-Roqueplo, A. P. Hereditary paraganglioma / pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res.* 2005;63(4):171-179.

Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677.

Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer

G, Neumann HP. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):776-86.

Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hufner M, Wohllk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):51-8.

Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992 Oct 1;327(14):1033.

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery* 1996;120:1076-79.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Dupuy, M.; Delalande, O.; Visot, A.; Jedynek, C.P.; Peillon, F.; Derome, P.J. [Prolactin microadenoma in men. Study of 14 cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1992;143(2):94-97.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extraadrenal and/or

malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003 Sep 1;63(17):5615-21.

Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):699-705.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of Complex II in mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001;69:1186-1197.

Gimenez-Roqueplo, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:112-121.

Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Burnichon, N. ; Amar, L. ; Favier, J. ; Jeunemaitre, X. ; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Apr;35(4):376-379.

Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HPH, Eng C. Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in non-familial pheochromocytomas. *Cancer Res* 2000;60:6822-6825.

Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extraadrenal paragangliom system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974

Grumolato, L. ; Elkahloun, A.G. ; Ghzili, H. ; Alexandre, D. ; Coulouarn, C. ; Yon, L. ; Salier, J.P. ; Eiden, L.E. ;Fournier, A. ; Vaudry, H. ; Anouar, Y.

Microarray and suppression subtractive hybridization analyses of gene expression in pheochromocytoma cells reveal pleiotropic effects of pituitary adenylate cyclaseactivating polypeptide on cell proliferation, survival, and adhesion. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2368-2379.

Guerin, M. ; Guillemot, J. ; Thouennon, E. ; Pierre, A. ; El-Yamani, F.Z. ; Montero-Hadjadje, M. ; Dubessy, C. ; Magoul, R. ; Lihrmann, I. ; Anouar, Y. ; Yon, L. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept*. Nov 30;165(1):21-29.

Guillemot, J. ; Ait-Ali, D. ; Turquier, V. ; Montero-Hadjadje, M. ; Fournier, A. ; Vaudry, H. ; Anouar, Y. ; Yon, L. Involvement of multiple signaling pathways in PACAP-induced EM66 secretion from chromaffin cells. *Regul Pept*. 2006a Nov 15;137(1-2):79-88.

Guillemot, J. ; Ait-Ali, D. ; Turquier, V. ; Montero-Hadjadje, M. ; Fournier, A. ; Vaudry, H. ; Anouar, Y. ; Yon, L. PACAP stimulates the release of the secretogranin II-derived peptide EM66 from chromaffin cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006b Jul;1070:309-312.

Guillemot, J. ; Anouar, Y. ; Montero-Hadjadje, M. ; Grouzmann, E. ; Grumolato, L. ; Roshmaninho-Salgado, J. ; Turquier, V. ; Duparc, C. ; Lefebvre, H. ; Plouin, P.F. ; Klein, M. ; Muresan, M. ; Chow, B.K. ; Vaudry, H. ; Yon, L. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer*. 2006c Apr 15;118(8):2003-2012.

Guillemot, J. ; Barbier, L. ; Thouennon, E. ; Vallet-Erdtmann, V. ;

Montero-Hadjadje, M. ; Lefebvre, H. ; Klein, M. ; Muresan, M. ; Plouin, P.F. ; Seidah, N. ; Vaudry, H. ; Anouar, Y. ; Yon, L. Expression and processing of the neuroendocrine protein secretogranin II in benign and malignant pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006d Aug;1073:527-532.

Guillemot, J. ; Compagnon, P. ; Cartier, D. ; Thouennon, E. ; Bastard, C. ; Lihrmann, I. ; Pichon, P. ; Thuillez, C. ; Plouin, P.F. ; Bertherat, J. ; Anouar, Y. ; Kuhn, J.M. ; Yon, L. ; Lefebvre, H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT₄) receptors. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Mar;16(1):281-290.

Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57.

Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science.* 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.

Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475.

Hoegerle S, Nitzsche E, Althöfer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of ¹⁸Fluor-DOPA whole-body positron emission tomography for detection of

pheochromocytomas *Radiology* 2002;22:507–512.

Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser, E, Neumann HPH. 18F DOPA positron emission tomography for detection of glomus tumors: comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:689–694.

Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann HPH. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998;160:330–334.

Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Nies C, Bergenfelz A, Reider H, Simon B, Rothmund M. Predictive genetic screening and clinical findings in multiple endocrine neoplasia type I families. *World J Surg* 2001;25:610–616.

Lamarre-Cliche, M. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Billaud, E. ; Baudin, E. ; Luton, J.P. ; Plouin, P.F. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):629–634.

Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1291–4.

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665–75 Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Nguyen Thanh P,

Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999–4003.

Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11:2347–2354.

Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, Deger S, Hoffmann MM, Bosse A, Rasp G, Eng C, Neumann HP. Biallelic inactivation of the *SDHC* Gene in Renal Carcinoma associated with Paraganglioma Syndrome Type 3 Endocrine Related Cancer, in press.

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: a clinical review. In: *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd edition. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1995.

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002; 4:62–72
Mannelli M, Ercolino T, Giache V, Simi L, Cirami C, Parenti G. Genetic screening for pheochromocytoma: should SDHC gene analysis be included? *J Med Genet* 2007;44:586–587.

Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouvét A, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Germline SDHD mutation in paraganglioma of the spinal cord. *Oncogene* 2001;20:5084–5086.

McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, Eng C Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits SDHB and SDHD in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5694–9.

Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *Urology*. 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.

Milunsky JM, Maher TA, Michelis VV, Milunsky A. Novel mutations and the emergency of common mutation in the SDHD gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001;100:311-314.

Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041.

Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*. 1995 Oct;238(4):363-7.

Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paragangliomapheochromocytoma syndromes characterized by SDHB, SDHC and SDHD mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*, IARC Press, Lyon 2003.

Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line

RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035–1041. Epub 2008 Sep 15.

Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357:1311–5.

Neumann HP, Cybulla M, Gläscher S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedecker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Ophthalmologe.* 2007;104:119–26.

Neumann HPH, Erlic Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with SDHD Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573–5.

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reinke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459–1466.

Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal sparing surgery for Pheochromocytoma. *Brit J Surg* 1999;84:94–97.

Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Parmer RJ, Schmidt D, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau syndrome *N Engl J Med* 1993;329:1351–1358.

Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608–2610.

Neumann HPH. Von Hippel–Lindau Erkrankung – Monographie Selbstverlag 2002.

Neumann HPH. Malignes Phäochromozytom In: Das rote Buch – Hämatologie und internistische Onkologie. Hrg. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. ECO MED, Landsberg 2002.

Neumann HPH, Bender BU, Gimm O. Nebennierenmarktumoren. In: Molekularmedizinische Grundlagen von Tumoren der Nebenniere. Hrg. Ganten D, Ruckpaul K. Springer–Verlag Heidelberg/Berlin 2001:315–364.

Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM, Glavac D, Zäuner I, Ponder BAJ, Crossey PA, Maher ER, Brauch H. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type 2 *JAMA* 1995;274:1149–1151.

Neumann, HPH. Pheochromocytoma, Chapter 343, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo McGraw–Hill Companies 2011.

Neumann, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): *Rare Kidney Diseases. Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2001, vol 136, pp

193–207.

Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 Apr 15;69(8):3650–6.

Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):37–44.

Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature Genet* 2000;26:268–270.

Niemann S, Müller U, Engelhardt D, Lohse P: Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC, *Hum Genet* 2003;113:92–94.

Pacak K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS.

[18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6–8.

Park VM, Pivnik EK. Neurofibromatosis type 1: a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35:813–820.

Peczowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikla J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4818–25.

Peczowska M, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikła BJ, Furmanek M, Erlic Z, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:111–5.

Peczowska M, Januszewicz A, Jarzab B, Neumann HP, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowitzka H, Litwin M, Antoniewicz J, Aksamit-Bialoszewska E, Roslonowska E, Prejbisz A, Januszewicz M, Michalowska I, Ciwla J, Furmanek M, Walecki. J. Pheochromocytoma in children and adolescents based on the Polish Pheochromocytoma registry. *Ann Diagn Paed Pathol* 2007;11:15–20.

Pick L. Ganglioma embryonale sympathicum. Eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. *Berliner klinische Wochenschrift* 1912;49:16–22.

Pigny, P. ; Cardot-Bauters, C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: new developments. *Ann Endocrinol (Paris)*. Mar;71(2):76-82.

Pigny, P. ; Vincent, A. ; Cardot Bauters, C. ; Bertrand, M. ; de Montpreville, V.T. ; Crepin, M. ; Porchet, N. ; Caron, P. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1609-1615.

Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel-Lindau disease and haemangioblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007.

Plouin, P.F. ; Bertherat, J. ; Chatellier, G. ; Billaud, E. ; Azizi, M. ; Grouzmann, E. ; Epelbaum, J. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with phaeochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Mar;42(3):289-294.

Plouin, P.F. ; Chatellier, G. ; Grouzmann, E. ; Azizi, M. ; Denolle, T. ; Comoy, E. ; Corvol, P. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine excretion in patients with adrenal or ectopic phaeochromocytoma. *J Hypertens Suppl*. 1991 Dec;9(6):S272-273.

Plouin, P.F. ; Chatellier, G. ; Rougeot, M.A. ; Comoy, E. ; Menard, J. ; Corvol, P. Plasma renin activity in phaeochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F. ; Degoulet, P. ; Tugaye, A. ; Ducrocq, M.B. ; Menard, J.
[Screening for pheochromocytoma : in which hypertensive patients? A
semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma
(author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 1981a Mar 7;10(11):869-872.

Plouin, P.F. ; Duclos, J.M. ; Menard, J. ; Comoy, E. ; Bohuon, C. ; Alexandre,
J.M. Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus
plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981b Mar
14;282(6267):853-854.

Plouin, P.F. ; Menard, J. ; Corvol, P. Hypertensive crisis in patient with
pheochromocytoma given metoclopramide. *Lancet*. 1976 Dec
18;2(7999):1357-1358.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors
associated with perioperative morbidity and mortality in patients with
pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin
Endocrinol Metab* 2001;86:1480-1486.

Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter
JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo
SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL (2010) Germline mutations in TMEM127
confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;43:229-233.

Reach, G. ; Thibonnier, M. ; Simon, A. ; Plouin, P.F. ; Parienty, R. ; Pradel,
J. ; Wellers, M. ; Siboulet, J. ; Alexandre, J.H. ; Corvol, P. ; Milliez, P.
[Pheochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5
cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH. Das Phäochromozytom - noch immer eine Herausforderung. *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.

Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339.

Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627.

Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat.* 2010;31:41-51.

Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294(16):2057-63.

Schiavi F, Savvoukidis T, Trabalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P,

Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome: SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:190–7.

Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat.* 2010 Jun;31(6):761–2.

Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirnsberger G, Weinhausl A, Kaserer K, Niederle B, Pfragner R. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol* 1999;15: 41–51.

Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225–232.

Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274–281.

Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551–566.

Timmers, H. J. ; Gimenez-Roqueplo, A. P. ; Mannelli, M. ; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391–400.

Thouennon, E. ; Elkahloun, A.G. ; Guillemot, J. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Bertherat, J. ; Pierre, A. ; Ghzili, H. ; Grumolato, L. ; Muresan, M. ; Klein, M. ; Lefebvre, H. ; Ouafik, L. ; Vaudry, H. ; Plouin, P.F. ; Yon, L. ; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4865-4872.

Thouennon, E. ; Pierre, A. ; Tanguy, Y. ; Guillemot, J. ; Manecka, D.L. ; Guerin, M. ; Ouafik, L. ; Muresan, M. ; Klein, M. ; Bertherat, J. ; Lefebvre, H. ; Plouin, P.F. ; Yon, L. ; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer.* Sep;17(3):637-651.

Thouennon, E. ; Pierre, A. ; Yon, L. ; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol.* Nov;30(8):1383-1389.

Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O' Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669.

Timmers, H.J. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Mannelli, M. ; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.

Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose

positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2262-9.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4757-67.

Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-1284.

Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294.

van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derkx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):764-71.

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr

JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.

Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1582-6.

Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):14-7.

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23.

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8.

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.

Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent

pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26:1005-1012.

Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;24(3):371-87.

Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab.* 2001 May-Jun;12(4):173-8.

Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA.* 2010 Dec 15;304(23):2611-9.

Yon, L. ; Guillemot, J. ; Montero-Hadjadje, M. ; Grumolato, L. ; Leprince, J. ; Lefebvre, H. ; Contesse, V. ; Plouin, P.F. ; Vaudry, H. ; Anouar, Y. Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2579-2585.

Zantour, B. ; Guilhaume, B. ; Tissier, F. ; Louvel, A. ; Jeunemaitre, X. ; Gimenez-Roqueplo, A.P. ; Bertagna, X. A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):433-438.