

## 头颈部副神经节瘤的遗传学研究进展

王璞, 夏寅

首都医科大学附属北京天坛医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100070

通信作者: 夏寅 电话: 010-59976698, E-mail: xiayin3@163.com

**【摘要】** 头颈部副神经节瘤 (head and neck paraganglioma, HNPGL) 是一种少见的神经源性肿瘤, 遗传因素在其发病过程中起一定作用。到目前为止, 发现与 HNPGL 发病相关的基因共 10 个, 包括 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2、VHL、HIF2A、RET、NF1 和 TMEM127, 其中 SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2 和 VHL 是常见致病基因。不同基因突变的临床表型不尽相同, SDHD、SDHC 和 SDHAF2 突变几乎 100% 表现为 HNPGL, SDHD 和 SDHAF2 突变倾向于形成多发性副神经节瘤, 且遗传方式具有明显母亲印记; 而 SDHB 突变有交感性副神经节瘤及恶变倾向。明确副神经节瘤的分子机制及基因型-表型之间的关系, 可为 HNPGL 患者的遗传咨询、诊治和随访策略制订等提供帮助。

**【关键词】** 头颈部副神经节瘤; 基因突变; 分子机制; 基因型-表型

**【中图分类号】** R762; R-1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)06-0977-06

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2021-0588

### Genetics of Head and Neck Paragangliomas

WANG Pu, XIA Yin

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: XIA Yin Tel: 86-10-59976698, E-mail: xiayin3@163.com

**【Abstract】** Head and neck paragangliomas (HNPGL) are rare neurogenic tumors, in which genetic factors play a certain role. So far, 10 genes related to HNPGL (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *VHL*, *HIF2A*, *RET*, *NF1* and *TMEM127*) have been found. The clinical phenotypes of different gene mutations are different. *SDHD*, *SDHC* and *SDHAF2* gene mutations are almost 100% related to HNPGL. *SDHD* and *SDHAF2* gene mutations tend to form multiple paragangliomas, and its genetic pattern has obviously maternal imprinting. *SDHB* mutations have sympathetic paraganglioma and malignant tendency. Understanding the molecular mechanism and genotype-phenotypic relationship of paraganglioma can provide significant help for genetic counseling, diagnosis and treatment, and development of follow-up strategies in patients with HNPGL.

**【Key words】** head and neck paraganglioma; gene mutation; molecular mechanism; genotype-phenotype

**Funding:** Capital's Funds for Health Improvement and Research (2016-2-2046)

*Med J PUMCH*, 2021, 12(6):977-982

副神经节瘤是一种起源于外胚层神经嵴细胞的神

经的任何部位, 位于头颈部的副神经节瘤称为头颈部副神经节瘤 (head and neck paraganglioma, HNPGL)。

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (2016-2-2046)

引用本文: 王璞, 夏寅. 头颈部副神经节瘤的遗传学研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (6): 977-982. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0588.

HNPGL虽多无内分泌活性,但其血供丰富,且有多发性肿瘤倾向,手术具有一定难度<sup>[1]</sup>;另有研究报道,可产生儿茶酚胺的HNPGL不足1%<sup>[2]</sup>,应引起临床重视。HNPGL根据发病位置可进一步细分为颈动脉体瘤、颈静脉球瘤、鼓室体瘤和迷走神经副神经节瘤等<sup>[3-4]</sup>。HNPGL可发生于任何年龄段,30~40岁较常见,以女性患者居多,男女比例为1:(3~4)。其发病率为1/10万~1/3万<sup>[5]</sup>,约占头颈部肿瘤的3%<sup>[6]</sup>,生长缓慢,多为良性,恶性率约为2%~9%,其中10%~15%可转移至肺、骨、肝和淋巴结等部位<sup>[5,7]</sup>。

副神经节瘤家系和散发病例均有报道,家系病例约占30%<sup>[8-9]</sup>,提示遗传因素在副神经节瘤的发病中起一定作用。到目前为止,发现与HNPGL相关的基因共有10个(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2、VHL、HIF2A、RET、NF1和TMEM127),且不同基因的临床表型并不完全相同<sup>[3,10-12]</sup>,比如遗传方式、外显率、发病年龄、肿瘤多发性及恶性率均不相同。了解副神经节瘤的分子机制及不同基因型-表型的相关性,有助于临床医生对HNPGL患者及家属进行遗传咨询、指导术前评估并制订治疗策略<sup>[13-14]</sup>。

## 1 分子机制

肿瘤基因组图谱将副神经节瘤按致病基因类型分为3类,即假性缺氧簇、Wnt信号簇和激酶信号簇<sup>[7,15]</sup>。

假性缺氧簇可分为两个亚组,第一亚组是与三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环相关的因子,约占嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)的10%~15%,包括编码琥珀酸脱氢酶4个亚基的基因SDHA、SDHB、SDHC、SDHD和一个稳定此4个亚基的基因SDHAF2,以及FH(TCA循环中的第二种酶)的胚系突变;第二亚组是与VHL/EPAS1相关的基因,占PPGL的15%~20%。假性缺氧组的特征是HIF的激活(对细胞缺氧的生理反应),由VHL、SDHx、EGLN1和HIF2A基因突变引起,其结果是尽管患者体内氧气水平正常,细胞仍处于缺氧状态。这一通路的激活将导致HIF靶基因的表现遗传学改变,包括细胞增殖、血管生成、迁移、凋亡和侵袭,最终导致PPGL的发生<sup>[15-16]</sup>。

Wnt信号簇主要由CSDE1基因的体细胞突变或影响MAML3基因的体细胞基因融合触发,这导致了

Wnt和Hedgehog信号通路的激活。散发性PPGL(约占PPGL的5%~10%)多为这一组的基因异常。许多发育过程如增殖、细胞极性、黏附或分化,均受Wnt信号通路的调控。因此,此类肿瘤更具侵袭性,复发率高,且易转移<sup>[7,17-18]</sup>。

激酶信号簇是包括RET、NF1、MAX、HRAS和TMEM127基因的胚系或体细胞突变,约占PPGL的50%~60%。RET原癌基因激活或NF1抑癌基因失活可激活RAS/MAPK和PI3/AKT信号通路,导致肿瘤形成,而TMEM127基因突变激活了mTOR通路。另一种机制是MAX抑癌基因失活,从而使辅因子MYC(原癌基因)表达升高,最终导致PPGL的形成<sup>[16-18]</sup>。

## 2 基因型-表型相关性

目前,副神经节瘤的遗传因素共报道了17个易感基因,包括SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2、VHL、HIF2A、RET、NF1、TMEM127、MAX、FH、KIF1B、EGLN1/PHD2、IDH1、HRAS和ATRX,其中前10个基因与HNPGL相关<sup>[15,19]</sup>。在10个HNPGL相关基因中,最常见的是SDHD和SDHB,其次是SDHC、SDHAF2和VHL,相对少见的是SDHA(报道2例)、RET(报道3例),比较罕见的是HIF2A、NF1和TMEM127,目前均仅报道1例。以下重点介绍10个基因的特点及其基因-表型相关性。

### 2.1 SDHD突变倾向于形成多发性副神经节瘤

SDHD突变导致副神经节瘤1型综合征(paragangliomas syndrome 1, PGL1)的研究,可追溯至2000年,突变位于11q23.18<sup>[20]</sup>。Pasini等<sup>[21]</sup>2009年的荟萃分析显示,395例SDHD基因突变副神经节瘤患者中,多发性副神经节瘤较常见,成为该基因突变的一个典型特征,约占60%~79%;SDHD突变发生HNPGL的概率为91%~98%,发生交感性副神经节瘤的风险为16%~60%。SDHD突变在HNPGL较常见,大部分无内分泌活性,但仍有约20%会分泌多巴胺或其代谢产物<sup>[22]</sup>,应引起重视。

SDHD突变的遗传方式为常染色体显性遗传,但带有明显的母亲印记,即从母亲遗传的突变不会发病,而从父亲遗传的突变很可能会发病;由于母亲有50%的概率遗传给下一代,因此会出现隔代遗传现象。母亲印记也在副神经节瘤2型(SDHAF2, 11q13)中发生过,但未见于3型和4型,这可能与

11号染色体有关<sup>[3,23]</sup>。

SDHD 突变患者平均发病年龄为 36 岁。随着年龄的增长, SDHD 突变发病率也在增长。2004 年对 SDHD 突变的患者进行调查发现, 31 岁外显率为 50%, 50 岁外显率升至 86%<sup>[24]</sup>。2009 年 Hensen 等<sup>[25]</sup>报道, SDHD 突变在 40 岁时的外显率为 54%, 60 岁时外显率为 68%, 70 岁时外显率为 87%。2012 年, 一项 Meta 分析发现, SDHD 突变患者的恶性率为 8%<sup>[26]</sup>。

## 2.2 SDHB 突变有交感性副神经节瘤及恶变倾向

SDHB 突变与 PGL4 发病相关, 位于 1p36.13, 为常染色体显性遗传<sup>[27]</sup>。SDHB 突变多表现为交感性副神经节瘤 (52%~84%), 发生嗜铬细胞瘤的概率为 18%~28%<sup>[28]</sup>, 发生 HNPGL 的概率为 27%~31%<sup>[29]</sup>。SDHB 突变发生多发性副神经节瘤的可能性不高, 仅约为 8%<sup>[29-30]</sup>。平均发病年龄 39 岁, 外显率也与年龄相关, 30 岁时外显率为 29%~30%, 40 岁时外显率为 45%<sup>[22]</sup>。SDHB 突变的患者表现为恶性嗜铬细胞瘤和恶性 HNPGL 的发生率为 20.6%~41%<sup>[22-24,31]</sup>。2012 年, van Hulsteijn 等<sup>[26]</sup>通过系统性综述和 Meta 分析发现, SDHB 突变的恶性率为 17%。在多因素分析中发现 SDHB 是致死的唯一危险因素, 有 SDHB 突变的患者 5 年生存率为 36%, 而无 SDHB 突变的 5 年生存率为 67%<sup>[31]</sup>。

## 2.3 SDHC 突变几乎 100%表现为 HNPGL

SDHC 突变可导致 PGL3, 位于 1q21, 为常染色体显性遗传<sup>[28,32]</sup>。SDHC 突变几乎 100%表现为 HNPGL, 但有多发性副神经节瘤倾向, 约占 19%~31%<sup>[29,33-35]</sup>。SDHC 突变发生率低, 据两项大样本研究 ( $n = 598$  和  $n = 445$ ) 报道, SDHC 突变在 HNPGL 患者中的检测率分别为 3.6%和 4.3%<sup>[29,33]</sup>, 患者很少发生嗜铬细胞瘤或恶性肿瘤。SDHC 突变患者中有家族史者约为 12%~25%, 说明外显率很低<sup>[33]</sup>; 平均发病年龄为 38~46 岁。

## 2.4 SDHAF2 突变倾向于形成多发性副神经节瘤

SDHAF2 突变与 PGL2 相关, 研究最早发表于 2009 年<sup>[36]</sup>, 其为常染色体显性遗传, 有明显的母亲印记, 突变位于 11q13.1<sup>[30]</sup>。目前该基因突变仅见于 HNPGL<sup>[37]</sup>。对含 SDHAF2 突变的荷兰大家系的 30 年随访研究发现, 该家系 3 代 72 个家庭成员中, 57 例患者含 SDHAF2 基因突变, 且发病年龄较早 (平均发病年龄 33 岁), 50 岁时 100%发病, 均为 HNPGL, 其中 91%有多发性副神经节瘤表现, 未发现恶变病例<sup>[37-38]</sup>。

## 2.5 VHL 基因新发突变较多且部分为体细胞突变

VHL 突变可引起 VHL (von Hippel-Lindau) 综合征, 位于 3p25.3。其是肿瘤抑癌基因, 主要调控 HIF 的活性和细胞增殖, 包括血管生成<sup>[28]</sup>。VHL 综合征是一种常染色体显性遗传的多系统肿瘤综合征, 该病平均发病年龄为 26 岁, 65 岁时外显率超过 90%, 平均生存年龄不足 50 岁, 中枢神经系统血管母细胞瘤和肾细胞癌并发症为 VHL 患者最主要的死因<sup>[39]</sup>。VHL 综合征根据临床表现可分为无嗜铬细胞瘤 (1 型) 和有嗜铬细胞瘤 (2 型) 2 种类型, 其中 VHL2 型又分为 3 个亚型, 2A 型为有嗜铬细胞瘤和中枢神经系统血管母细胞瘤, 不伴有肾细胞癌; 2B 型伴有肾细胞癌; 2C 型仅有嗜铬细胞瘤, 无其他疾病<sup>[40]</sup>。

HNPGL 患者中 VHL 突变约为 0.5%<sup>[41]</sup>。新发突变约为 20%<sup>[42]</sup>, 在散发性 PPGL 中检测到体细胞 VHL 突变为 14%<sup>[43]</sup>。

## 2.6 与 HNPGL 发病相关的 5 种少见基因

SDHA 突变与 PGL5 相关, 位于 5p15.33, 为常染色体显性遗传。在副神经节瘤患者中, SDHA 突变为 4.5%<sup>[44]</sup>, 但 SDHA 引起 HNPGL 较少见<sup>[28]</sup>。

RET 位于染色体 10q11.2, 是一种酪氨酸激酶受体, 调节细胞增殖和凋亡, RET 突变与 PI3K/v-Akt 信号和 Ras/RAF/MAPK 信号通路的激活相关<sup>[28,30]</sup>, 可导致多发性内分泌腺瘤病 2 型 (multiple endocrine neoplasia 2, MEN2) 的发生。MEN2 患者通常首先被诊断为甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC), 这也是最常见的临床表型。目前, 仅在 3 例 MEN2 患者中发现有 HNPGL, 且 HNPGL 不会在 MEN2 患者中单独发生<sup>[43]</sup>。

HIF2A 突变可引起 Pacak-Zhuang 综合征, 位于 2p21。2012 年首次在 2 例患者中检测到 HIF2A 体细胞突变, 1 例为副神经节瘤, 另 1 例为副神经节瘤和生长抑素瘤, 2 例患者均表现为红细胞增多症<sup>[45]</sup>。随后又发现了 4 例不同种族的该类型疾病患者, 确认了 Pacak-Zhuang 综合征的存在。此类患者多在出生或儿童时即表现为红细胞增多症, 并伴有多发性副神经节瘤和生长抑素瘤<sup>[46-47]</sup>。到目前为止, 仅发现 1 例患者表现为 HNPGL, 为颈静脉球瘤<sup>[46]</sup>。HIF2A 编码的缺氧诱导因子可调控能量代谢、铁代谢、红细胞生成、细胞发育、糖酵解和其他细胞功能。HIF2A 突变影响脯氨酰羟化, 从而使 HIF2A 泛素化和降解失败。因此, HIF2A 突变的蛋白质半衰期延长, 导致下游靶向因子内皮素-1、促红细胞生成素、葡萄糖转运

蛋白 1 或血管内皮生长因子上调, 从而导致肿瘤发生<sup>[45]</sup>。

NF1 基因位于染色体 17q11.2, 编码一种 GTPase 激活蛋白, 通过激活 Ras-GTPase 而发挥作用, 参与多种对细胞生长和分化至关重要的信号级联反应, 其表达受损使 Ras 活性持续增加, 导致细胞增殖。NF1 突变可导致 I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1)<sup>[48]</sup>, 以及 MTC 和类癌<sup>[42]</sup>。最新研究发现, 体细胞 NF1 突变与散发性 PPGL 相关<sup>[49]</sup>。早在 1987 年, 曾报道 1 例 NF1 综合征患者患 HNPGL<sup>[50]</sup>, 但到目前为止, 尚无大样本研究发现 NF1 患者具有 HNPGL 的表现<sup>[29]</sup>。

TMEM127 是一种肿瘤抑制基因, 位于染色体 2q11.2。研究表明, 在哺乳动物中敲低 TMEM127 会影响 mTORC1 的表达, 导致 mTORC1 的靶点磷酸化增加<sup>[28]</sup>。TMEM127 突变与嗜铬细胞瘤相关。对 PPC 患者的遗传学研究表明, TMEM127 突变的患病率较低 (约为 2%), 在大多数情况下, TMEM127 突变患者仅表现为嗜铬细胞瘤 (单侧和双侧), 并分泌高水平的肾上腺素, 仅 1 例表现为双侧 HNPGL 的病例报道<sup>[41,51-52]</sup>。

### 3 小结与展望

近年来对副神经节瘤的遗传学研究表明, 5 个基因突变 (SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2 和 VHL) 在 HNPGL 中较常见 (表 1)。其中, SDHD 和 SDHAF2 突变易导致多发性肿瘤, 提示临床医生应注意患者整个头颈部和全身情况, 仔细检查有无多发性副神经节瘤的体征和胸腹部隐匿肿瘤所引起的不典型症状; SDHB 基因突变易导致交感性副神经节瘤且有恶变倾向, 是致死的唯一危险因素, 提示对此类患者应重点关注肿瘤转移情况并尽早手术, 术后需密切随访; SDHD、SDHC 和 SDHAF2 基因突变几乎 100% 表现为 HNPGL, 但 SDHC 基因突变在 HNPGL 中检出率较低, 为 3.6%~4.3%, 而 SDHAF2 突变目前尚无大样本的报道; 此外, SDHD 和 SDHB 突变的外显率与年龄相关, 年龄越大, 外显率越高。目前, 国内尚缺乏大样本量 HNPGL 患者基因检测的报道, 未来需加强对 HNPGL 患者的基因检测, 总结国内人群基因型与表型之间的关系, 为 HNPGL 患者提供可靠的遗传学咨询, 并进一步指导临床诊疗。

表 1 与 HNPGL 发病相关的 5 种常见基因及其特点

基因名称	SDHD	SDHB	SDHC	SDHAF2	VHL
突变位点	11q23.18	1p36.13	1q21	11q13.1	3p25.3
遗传方式	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传/体细胞突变
母亲印记	有	-	-	有	-
平均发病年龄 (岁)	36	39	38~46	33	26
HNPGL	高 (91%~98%)	中 (27%~31%)	高 (近 100%)	高 (100%)	低 (0.5%)
多发性副神经节瘤	高 (60%~79%)	低 (8%)	低 (19%~31%)	高 (91%)	-
内分泌活性	低 (20%)	高 (52%~84%)	很低	无	-
恶性率	低 (8%)	高 (20.6%~41%)	很低	无	-

HNPGL: 头颈部副神经节瘤; -: 目前无相关信息

作者贡献: 王璞负责论文构思及撰写; 夏寅指导论文修订。

利益冲突: 无

### 参 考 文 献

- [1] Guha A, Vicha A, Zelinka T, et al. Genetic Variants in Patients with Multiple Head and Neck Paragangliomas: Dilemma in Management [J]. *Biomedicines*, 2021, 9: 626.
- [2] Williams MD. Paragangliomas of the Head and Neck: An

Overview from Diagnosis to Genetics [J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11: 278-287.

- [3] Ikram A, Rehman A. Paraganglioma [M]. *Treasure Island (FL): StatPearls*, 2021: 1-20.
- [4] Merzouqi B, El Bouhmedi K, Oukesou Y, et al. Head and neck paragangliomas: Ten years of experience in a third health center. A cohort study [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 66: 102412.
- [5] Pappaspyrou K, Mewes T, Rossmann H, et al. Head and neck paragangliomas: Report of 175 patients (1989—2010) [J]. *Head Neck*, 2012, 34: 632-637.

- [6] Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2001, 34: 845-862, v-vi.
- [7] Majewska A, Budny B, Ziemnicka K, et al. Head and Neck Paragangliomas-A Genetic Overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7669.
- [8] Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background [J]. *Cancer Genet*, 2012, 205: 1-11.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识 (2020 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36: 737-750.
- [10] Bayley JP, Bausch B, Rijken JA, et al. Variant type is associated with disease characteristics in SDHB, SDHC and SDHD-linked pheochromocytoma-paraganglioma [J]. *J Med Genet*, 2020, 57: 96-103.
- [11] Greenberg SE, Holman R, Kohlmann W, et al. Paraganglioma and other tumour detection rates in individuals with SDHx pathogenic variants by age of diagnosis and after the age of 50 [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95: 447-452.
- [12] 查洋, 高志强. 头颈部副神经节瘤致病基因研究进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45: 520-524.
- [13] Smith JD, Bellile EL, Else T, et al. Head and Neck Paragangliomas: Patterns of Otolaryngology Referrals for Genetic Testing Over 2 Decades [J]. *OTO Open*, 2021, 5: 2473974X21995453.
- [14] Petenuci J, Guimaraes AG, Fagundes G, et al. Genetic and clinical aspects of paediatric pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95: 117-124.
- [15] Guha A, Musil Z, Vicha A, et al. A systematic review on the genetic analysis of paragangliomas; primarily focused on head and neck paragangliomas [J]. *Neoplasma*, 2019, 66: 671-680.
- [16] Khatami F, Mohammadamoli M, Tavangar SM. Genetic and epigenetic differences of benign and malignant pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs) [J]. *Endocr Regul*, 2018, 52: 41-54.
- [17] Jochmanova I, Pacak K. Genomic Landscape of Pheochromocytoma and Paraganglioma [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4: 6-9.
- [18] Katabathina VS, Rajebi H, Chen M, et al. Genetics and imaging of pheochromocytomas and paragangliomas: current update [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45: 928-944.
- [19] Yonamine M, Wasano K, Aita Y, et al. Prevalence of Germline Variants in a Large Cohort of Japanese Patients with Pheochromocytoma and/or Paraganglioma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1-15.
- [20] Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma [J]. *Science*, 2000, 287: 848-851.
- [21] Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes [J]. *J Intern Med*, 2009, 266: 19-42.
- [22] Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 827-836.
- [23] Koenighofer M, Parzefall T, Frohne A, et al. Incomplete penetrance of a novel SDHD variation causing familial head and neck paraganglioma [J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46: 1044-1049.
- [24] Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations [J]. *JAMA*, 2004, 292: 943-951.
- [25] Hensen EF, Jansen JC, Siemers MD, et al. The Dutch founder mutation SDHD. D92Y shows a reduced penetrance for the development of paragangliomas in a large multigenerational family [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18: 62-66.
- [26] van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ, et al. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Med Genet*, 2012, 49: 768-776.
- [27] Gul AE, Keser SH, Barisik NO, et al. Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit B (SDHB) Immunohistochemistry in Pheochromocytoma, Head and Neck Paraganglioma, Thoraco-Abdomino-Pelvic Paragangliomas: Is It a Good Idea to Use in Routine Work? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22: 1721-1729.
- [28] Vicha A, Musil Z, Pacak K. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: new advances and future treatment options [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20: 186-191.
- [29] Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 3650-3656.
- [30] Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas [J]. *Head Neck*, 2014, 36: 907-916.
- [31] Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3822-3828.

- [32] Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3 [J]. *Nat Genet*, 2000, 26: 268-270.
- [33] Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 2817-2827.
- [34] Baysal BE, Willett-Brozick JE, Filho PA, et al. An Alu-mediated partial SDHC deletion causes familial and sporadic paraganglioma [J]. *J Med Genet*, 2004, 41: 703-709.
- [35] Williams ST, Chatzikyriakou P, Carroll PV, et al. SDHC pheochromocytoma and paraganglioma: A UK-wide case series [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021. doi: 10.1111/cen.14594. [Epub ahead of print].
- [36] Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma [J]. *Science*, 2009, 325: 1139-1142.
- [37] Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 366-372.
- [38] Kunst HP, Rutten MH, de Mönnink JP, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 247-254.
- [39] Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31: 521-537.
- [40] Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, et al. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36: 337-343.
- [41] Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67: 19-28.
- [42] Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment [J]. *Curr Probl Cancer*, 2014, 38: 7-41.
- [43] Burnichon N, Vescovo L, Amar L, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 3974-3985.
- [44] Burnichon N, Brière JJ, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19: 3011-3020.
- [45] Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 922-930.
- [46] Pacak K, Jochmanova I, Prodanov T, et al. New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 1690-1698.
- [47] Lorenzo FR, Yang C, Ng Tang Fui M, et al. A novel EP-AS1/HIF2A germline mutation in a congenital polycythemia with paraganglioma [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91: 507-512.
- [48] Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients [J]. *Science*, 1990, 249: 181-186.
- [49] Burnichon N, Buffet A, Parfait B, et al. Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21: 5397-5405.
- [50] DeAngelis LM, Kelleher MB, Post KD, et al. Multiple paragangliomas in neurofibromatosis: a new neuroendocrine neoplasia [J]. *Neurology*, 1987, 37: 129-133.
- [51] Abermil N, Guillaud-Bataille M, Burnichon N, et al. TMEM127 screening in a large cohort of patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: E805-E809.
- [52] Stütz B, Korbonits M, Kothbauer K, et al. Identification of a TMEM127 variant in a patient with paraganglioma and acromegaly [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020, 2020: 20-0119. doi: 10.1530/EDM-20-0119.

(收稿: 2021-08-11 录用: 2021-09-30 在线: 2021-10-26)

(本文编辑: 李娜)