

## RET突变的嗜铬细胞瘤患者的临床及基因特征

马晓森<sup>1</sup>, 王芬<sup>2</sup>, 崔云英<sup>1</sup>, 周颀<sup>1</sup>, 陈适<sup>1</sup>, 卢琳<sup>1</sup>, 童安莉<sup>1\*</sup>, 李玉秀<sup>1</sup>

(1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730;  
2. 华中科技大学同济医学院同济医院内分泌科, 湖北 武汉 430030)

**摘要:**目的 研究RET突变的嗜铬细胞瘤患者的临床及基因特征。方法 回顾性分析北京协和医院2013—2019年诊治的23例RET突变的嗜铬细胞瘤患者的临床资料、实验室检查结果和RET突变位点信息。结果 23例患者(男13例,女10例)嗜铬细胞瘤诊断年龄为(32±10)岁。多发性内分泌腺瘤病2A患者22例,突变集中RET外显子16(18例),以密码子634最常见(16例),其次为外显子10、14突变,1例多发性内分泌腺瘤病2B患者为RET外显子16的M918T突变。23例患者中阵发性高血压9例,持续性高血压5例,正常血压3例,有发作性心悸但发作时未测血压者6例。24h尿儿茶酚胺:去甲肾上腺素65.8(36.9,235.9)μg/24h,肾上腺素5.4(2.8,37.2)μg/24h,多巴胺277(198,297)μg/24h,15例患者有单项或多项升高,8例患者完全正常。肿瘤最大直径为4(3,6)cm。15例患者为双侧嗜铬细胞瘤,17例患者还患有甲状腺髓样癌。结论 本组RET突变的嗜铬细胞瘤患者临床上多表现为阵发性高血压,部分患者尿儿茶酚胺测定正常,需要临床关注以免漏诊。

**关键词:**嗜铬细胞瘤;RET;多发性内分泌腺瘤病2型

中图分类号:R586 文献标志码:A

## Clinical and genetic manifestation of pheochromocytoma patients with RET mutation

MA Xiao-sen<sup>1</sup>, WANG Fen<sup>2</sup>, CUI Yun-ying<sup>1</sup>, ZHOU Ting<sup>1</sup>, CHEN Shi<sup>1</sup>, LU Lin<sup>1</sup>, TONG An-li<sup>1\*</sup>, LI Yu-xiu<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission of the People's Republic of China, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 2. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract: Objective** To explore clinical and genetic manifestation of pheochromocytoma patients with RET gene mutation. **Methods** Clinical data, laboratory examination results and RET gene mutations of 23 pheochromocytoma patients with RET mutation treated in Peking Union Medical College Hospital from 2013 to 2019 were retrospectively analyzed. **Results** The diagnosis age of pheochromocytoma in 23 patients was 32±10 years. In 22 patients with multiple endocrine neoplasia (MEN) 2A, mutations were clustered in exon 16 (18 cases), especially in codon 634 (16 cases), followed by exon 10 and 14, and one patient with MEN2B had M918T in exon 16. Among the 23 patients, 9 had paroxysmal hypertension, 5 had sustained hypertension, 3 were normotensive, and 6 had episodic palpitations but their blood pressures were not measured during the attacks. 24 h urinary catecholamine

收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-10-23

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-1-001)

\*通信作者(corresponding author): tonganli@hotmail.com

excretion was as following: norepinephrine (NE): 65.8 (36.9, 235.9)  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , Epinephrine (E): 5.4 (2.8, 37.2)  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  and Dopamine (DA): 277 (198, 297)  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ . 15 patients had abnormally increased NE, E or DA, while 8 patients had normal catecholamine excretion. The median diameter of the tumors was 4 (3, 6) cm. Fifteen patients had bilateral pheochromocytoma and 17 had medullary thyroid carcinoma. **Conclusions** Pheochromocytoma patients with RET mutation are consistent with those reported in western countries in terms of age at diagnosis, tumor size and mutation profile. Most patients have paroxysmal hypertension or normal pressure, and some of them have normal urinary catecholamine excretion, which are potential risk factors of missed diagnosis.

**Key words:** pheochromocytoma; RET gene; multiple endocrine neoplasia type 2

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤是一组遗传异质性很高的肿瘤,35%~40%的患者发病与已知致病基因的胚系突变相关<sup>[1]</sup>。RET(rearranged during transfection)是嗜铬细胞瘤/副神经节瘤常见的致病基因,约6.3%嗜铬细胞瘤存在RET胚系突变<sup>[2]</sup>。RET突变的患者,除发生嗜铬细胞瘤外,常合并其他腺体肿瘤,形成多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine neoplasia, MEN)2型<sup>[3]</sup>。MEN2又可分为MEN2A和MEN2B。两者都可发生嗜铬细胞瘤和甲状腺髓样癌,而MEN2A还可伴有甲状旁腺功能亢进症,MEN2B甲状旁腺功能亢进症相对少见,可伴有先天性巨结肠、马凡氏体征和黏膜神经瘤等临床表现<sup>[4]</sup>。由于其为罕见疾病,RET突变的嗜铬细胞瘤患者的临床特点在中国患者中研究较少,本文拟分析23例RET突变的嗜铬细胞瘤患者的临床和基因特征,为临床上对该病的正确诊治提供帮助。

## 1 材料与方法

### 1.1 对象

纳入2013年至2019年在北京协和医院就诊的RET突变的嗜铬细胞瘤患者23例(男13,女10)。所有患者均经一代测序检测出RET突变。本研究已获得北京协和医院伦理委员会批准(S-K431),获得了患者同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

本研究采用回顾性分析方法。收集并总结分析23例RET突变的嗜铬细胞瘤患者的临床表现、实验室及影像学资料,包括:病程、血压类型、病程中最高血压、伴随症状、24 h尿儿茶酚胺、降钙素、癌胚抗原、血钙磷、24 h尿钙磷、游离钙、甲状旁腺激素、腹部增强CT、甲状腺及甲状旁腺超声等。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS23.0统计学软件进行统计学分析。正态分布的定量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较用独立样本 $t$ 检验。非正态分布的定量资料,采用中位数(25%,75%)表示。

## 2 结果

### 2.1 RET突变嗜铬细胞瘤的临床特点

患者的嗜铬细胞瘤诊断年龄为 $32\pm 10$ 岁,病程中位数21(1~132)月。23例患者中,9例表现为阵发性高血压,5例为持续性高血压,3例患者血压正常,另有6例患者有发作性心悸,但发作时未测血压,而平时测血压均在正常范围,比较持续性高血压和阵发性高血压患者病程中的最高血压,两组之间无明显差异(表1)。23例患者除高血压外,还有其他特征性临床表现,其中以心悸最为常见(表2)。15例患者24 h尿去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)和多巴胺(dopamine, DA)单项或多项升高(表3),以NE和E同时升高最为常见(9例),这9例患者中有4例表现为阵发性高血压。8例患者24 h尿儿茶酚胺正常,其中有3例为阵发性高血压,但3例患者均未检测发作时尿儿茶酚胺,仅1例测定了血中甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)和甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)水平(NMN:1.54 nmo/L,正常值<0.9;MN:1.18 nmol/L,正常值<0.9)。

23例患者中,除1例MEN2B患者肿瘤为腹膜后副神经节瘤和双肾上腺嗜铬细胞瘤,其余患者均为肾上腺嗜铬细胞瘤,其中双侧肾上腺受累15例,单侧受累8例。嗜铬细胞瘤最大直径中位数为4(3,6)cm。双侧嗜铬细胞瘤患者两侧肿瘤大小中位数均为3 cm,左右侧肿瘤大小无明显差异。10/23例患者有MEN

家族史,家族中均有嗜铬细胞瘤患者。

表 1 23 例 RET 基因突变嗜铬细胞瘤患者血压特征

Table 1 Blood features in 23 pheochromocytoma patients with RET gene mutation

type of blood pressure	maximum systolic blood pressure/ maximum diastolic blood pressure/ mmHg
paroxysmal hypertension ( $n=9$ )	198±18* /115±25
sustained hypertension ( $n=5$ )	184±27* /101±20
normotension ( $n=9$ )	126±7/75±7

\* $P<0.05$  compared with normotension group; 1 mmHg=0.133 kPa.

表 2 嗜铬细胞瘤患者高血压伴随症状

Table 2 Symptoms associated with hypertension in pheochromocytoma patients

symptoms and signs	frequency/%
palpitations	16/23 (70)
headache	12/23 (52)
sweating	11/23 (48)
triad symptoms	7/23 (30)
nausea/vomiting	3/23 (13)
tremor	3/23 (13)
dizziness	2/23 (9)
weight loss	1/23 (4)
hyperglycemia	1/23 (4)
stomach ache	1/23 (4)
fatigue	1/23 (4)
chest tightness	1/23 (4)
visual disturbances	1/23 (4)

表 3 嗜铬细胞瘤患者儿茶酚胺分泌特点

Table 3 Features of catecholamine secretion in pheochromocytoma patients

catecholamine	NE ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	E ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	DA ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )
elevated NE ( $n=3$ )	490.3 (283.2, 511.2)	3.9 (3.0, 4.7)	203 (189, 243)
elevated DA ( $n=1$ )	37.7	4.2	335
elevated NE and E ( $n=9$ )	94.4 (65.8, 456.8)	73.0 (28.2, 91.7)	246 (202, 291)
elevated NE and DA ( $n=1$ )	89.3	5.4	381
elevated NE, E and DA ( $n=1$ )	327.3	24.6	551
normal NE, E and DA ( $n=8$ )	32.1 (25.2, 36.5)	2.4 (2.2, 3.3)	268 (183, 290)
total ( $n=23$ )	65.8 (36.9, 235.9)	5.4 (2.8, 37.2)	277 (198, 297)

NE, norepinephrine, normal range: 16.7~40.7  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ; E, epinephrine, normal range: 1.7~6.4  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ; DA, dopamine, normal range: 120.9~330.6  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ .

## 2.2 双侧肾上腺嗜铬细胞瘤临床特点

23 例患者中,有 15 例 (65%) 患者为双侧肾上腺嗜铬细胞瘤。在诊断时间上,有 7 例 (7/15, 47%) 患者同时诊断双侧嗜铬细胞瘤,8/15 (53%) 患者两侧嗜铬细胞瘤先后发生,中位诊断间隔 4 (0, 4) 年。

11/15 例 (73%) 患者接受了双侧肾上腺嗜铬细胞瘤切除。1 例患者在接受一侧嗜铬细胞瘤切除术后 5 年,对侧出现嗜铬细胞瘤,经药物控制,目前无明显不适症状,暂未行对侧嗜铬细胞瘤手术。1 例患者同时诊断双侧嗜铬细胞瘤,但因一侧肿瘤较小 (1.3 cm),故仅切除对侧较大的肿瘤 (2.6 cm)。1 例 MEN2B 的患者存在腹膜后副神经节瘤和双侧肾上腺嗜铬细胞瘤,目前仅接受了腹膜后副神经节瘤手术。1 例患者因无症状而暂不接受手术 (表 3)。

## 2.3 患者的临床分型及其他临床表现

23 例患者中, MEN2A 22 例, MEN2B 1 例, 这例 MEN2B 患者临床上表现为双侧嗜铬细胞瘤、腹膜后副神经节瘤、甲状腺髓样癌、黏膜神经瘤、角膜神经粗大、马凡氏体型和巨结肠。

23 例患者中,有 17 例 (74%) 除嗜铬细胞瘤外,还患有甲状腺髓样癌。甲状腺髓样癌的诊断年龄为 (31±7) 岁。诊断甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤的时间间隔为 0~23 年,中位数为 3 年。其中,5 例 (5/17, 29%) 患者同时被诊断为甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤。4 例患者在嗜铬细胞瘤确诊 5 (2~9) 年后,诊断为甲状腺髓样癌。与之相反的是,8 例患者先确诊为甲状腺髓样癌,3 (1~23) 年后,被诊断为嗜铬细胞

瘤。6/17(35%)甲状腺髓样癌患者发生颈部淋巴结转移,转移的患者诊断甲状腺髓样癌的中位年龄为38(22~46)岁。甲状腺髓样癌患者的血清降钙素和癌胚抗原分别为47.3(31.5,266.8) pg/mL(正常值:<10)和7.0(3.0,17.2) ng/mL(正常值:0~5)。

23例中有2例患者怀疑甲状旁腺功能亢进症,但未明确诊断。

## 2.4 RET原癌基因突变及其与临床表型的关系

RET突变主要集中在外显子11(18/23,78%),其中以第634位最常见(16/18,89%)。其次为外显子10(2/23,9%)、14(1/23,4%)和16(1/23,4%)的变异。突变类型以错义突变为主(22/23,96%),仅1例为移码突变。所有变异位点均被报道,并在ClinVar数据库中显示为致病性(表4)。

表4 23例患者的RET基因突变位点

Table 4 Mutation sites of RET gene in 23 patients

patient	mutation sites	counts
1	exon10, c. 1831T>G, p. C611G	1
2	exon10, c. 1832G>A, p. C611Y	1
3	exon10, c. 1852T>C, p. C618R	1
4	exon11, c. 1891G>T, p. D631Y	1
5	exon11, c. 1893_1895del	1
6	exon11, c. 1900T>G, p. C634G	2
7	exon11, c. 1900T>A, p. C634S	2
8	exon11, c. 1900T>C, p. C634R	7
9	exon11, c. 1901G>A, p. C634Y	3
10	exon11, c. 1902C>G, p. C634W	2
11	exon14, c. 2410G>T, p. V804L	1
12	exon16, c. 2753T>C, P. M918T	1

22例MEN2A患者的基因突变位于外显子10、11和14。在第11号外显子突变的患者中,血压类

型以阵发性高血压或正常血压为主,24 h尿儿茶酚胺以去甲肾上腺素和肾上腺素同时升高为主(表5)。在第634位氨基酸突变的患者中,可以看到相似的血压类型和儿茶酚胺分泌特点。2例仅患有单侧嗜铬细胞瘤患者分别携带11号外显子631位和14号外显子804位密码子的改变。

1例MEN2B患者为RET外显子16的918位密码子改变。

## 3 讨论

RET编码酪氨酸激酶受体超家族的跨膜蛋白<sup>[5]</sup>,这个跨膜受体由3个结构域组成:胞外配体结合区域、跨膜区域和胞内酪氨酸激酶区域。胞外区富含高度保守的半胱氨酸,对维持蛋白质三级结构以及受体二聚化非常重要。RET外显子8~11变异主要累及此富含半胱氨酸的胞外区域。而胞内区域则包含酪氨酸激酶结构域。RET受体与配体结合后,酪氨酸残基自动磷酸化,激活下游信号途径。RET外显子13~16突变后,在没有配体结合的情况下,底物异常磷酸化,激活胞内信号通路<sup>[3-6]</sup>。

国外文献报道,98%的MEN2A的突变集中于富含半胱氨酸的结构域,常见外显子10(密码子609,611,618,620)和外显子11(密码子634)突变,其中,密码子634位点的突变C634R是MEN2A中最主要的突变(占85%),而95%的MEN2B突变为外显子16的M918T突变<sup>[7-8]</sup>。本组病例中MEN2A和2B的突变谱与国际报道相似,本组中C634R尽管也是MEN2A中最常见突变,但仅占32%,明显低于国际报道的85%的比率,这种差异可能基于人种不同,但由于本研究的病例数较小,还需要更大样本的研究来明确这个问题<sup>[9]</sup>。

表5 RET基因突变与血压类型和儿茶酚胺分泌的关系

Table 5 Relationship between RET gene mutation and blood pressure type and secretion of catecholamine

exon	counts	blood pressure			24 h urine catecholamine					
		normal	sustained hypertension	paroxysmal hypertension	normal	elevated NE	elevated DA	elevated NE and E	elevated NE and DA	elevated NE, E and DA
10	3	0	1	2	3	0	0	0	0	0
11	18	7	4	7	4	3	1	8	1	1
14	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
16	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0

本研究表明大多数 *RET* 突变的嗜铬细胞瘤患者表现为阵发性血压升高或血压正常。在阵发性血压升高的患者中,部分尿儿茶酚胺测定在正常范围,说明这些患者的肿瘤阵发性释放儿茶酚胺,引起血压阵发性升高,在释放间期,患者尿儿茶酚胺正常。儿茶酚胺中间代谢产物甲氧基去甲肾上腺素和甲氧基肾上腺素在肿瘤内生成后呈持续性释放模式,检测其血或尿浓度用于嗜铬细胞瘤的诊断,敏感性(95%~100%)高于儿茶酚胺(69%~92%),特异性两者相近<sup>[10]</sup>。因此,对这种表现为阵发性高血压的嗜铬细胞瘤患者的定性诊断更推荐使用甲氧基去甲肾上腺素和甲氧基肾上腺素测定。

最近的一项研究报道表明,80%的双侧嗜铬细胞瘤与遗传性综合征相关,主要为 MEN2A

(42.6%)<sup>[11]</sup>。在本研究中,65%的 *RET* 突变的嗜铬细胞瘤存在双侧病变。*RET* 突变的双侧嗜铬细胞瘤首次诊断年龄为 31 岁,肿瘤直径中位数 4 cm,均与报道的 94 例双侧嗜铬细胞瘤数据一致<sup>[11]</sup>。在本研究中,*RET* 突变的双侧嗜铬细胞瘤多为先后诊断(53%),这与先前报道的 85%患者同时诊断为双侧嗜铬细胞瘤不同<sup>[11]</sup>。

综上,本研究显示,*RET* 突变嗜铬细胞瘤患者以第 11 号外显子变异最多见,尤以 C634R 常见,但该位点的突变率低于国际报道。*RET* 突变嗜铬细胞瘤患者常为双侧肾上腺受累,多表现为阵发性高血压或正常血压,部分患者尿儿茶酚胺在正常范围,需要临床关注以免漏诊。

## 参考文献:

- [1] Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14: 108-119.
- [2] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99: 1915-1942.
- [3] Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, et al. Diversity of mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2016, 53: 217-227.
- [4] Romei C, Pardi E, Cetani F, et al. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2[J]. J Oncol, 2012, 2012: 705036. doi: 10.1155/2012/705036.
- [5] Plaza-Menacho I. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25: t79-t90.
- [6] Martucciello G, Lerone M, Bricco L, et al. Multiple endocrine neoplasias type 2B and RET proto-oncogene[J]. Ital J Pediatr, 2012, 38: 9. doi: 10.1186/1824-7288-38-9.
- [7] Gujral TS, Singh VK, Jia Z, et al. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2B[J]. Cancer Res, 2006, 66: 10741-10749.
- [8] Mathiesen JS, Habra MA, Bassett JHD, et al. Risk profile of the RET A883F germline mutation: an international collaborative study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102: 2069-2074.
- [9] Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association[J]. Thyroid, 2009, 19: 565-612.
- [10] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32: 181-187.
- [11] Kittah NE, Gruber LM, Bancos I, et al. Bilateral pheochromocytoma: clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020. doi:10.1111/cen.14222.