

嗜鉻細胞瘤之基因

曾欽元 (國泰綜合醫院 病理暨檢驗醫學部主任)

嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 被稱為「偉大的模仿者 (great mimic)」，原因之一是它在不同病人中可分泌不同的激素而產生不同的症狀。我們現在知道，這個現象和不同的基因突變所造成的腫瘤有關。例如，與 *RET* 及 *NF-1* 基因突變有關的嗜鉻細胞瘤較常分泌腎上腺素 (epinephrine); 與 *VHL* 基因有關的嗜鉻細胞瘤較常分泌正甲腎上腺素 (norepinephrine; NE; noradrenaline; NA); 與 *SDHB* 基因有關的副神經節瘤 (paraganglioma) 較常分泌多巴胺 (dopamine; DA) 和正甲腎上腺素。更繁雜的是，目前已知此類腫瘤與下列基因的異常有關：*RET*、*VHL*、*NF-1*、*SDHB*、*SDHC4*、*SDHD*、*SDH5*、*PDH2*¹。不過，還是有些家族性嗜鉻細胞瘤的病人尚未找到有關的突變。

由突變的機轉來看，*RET* 突變可活化受體酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 的活性，而 *VHL*、*NF-1* 及 *SDH* 基因突變則導致了雙對偶基因 (biallelic gene) 的不活化。*VHL* 蛋白質是 E3 泛素連接酶 (ubiquitin ligase) 的成員之一，此酶調節低氧誘導因子 (hypoxia-inducible factor-1 α ; HIF-1 α) 的表現。因此，*VHL* 基因的喪失會伴隨 HIF-1 α 的累積，導致血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 的表現，而誘發血管的新生。雖然 *VHL* 可因各種突變而失去活性，但嗜鉻細胞瘤的病人主要為錯義 (missense) 突變。*SDH* 基因編碼琥珀酸脫氫酶 (succinate dehydrogenase; SDH)，此酶為粒線體呼吸鏈之酵素。當 SDH 的蛋白質活性降低時，HIF-1 α 會變得較穩定而促進腫瘤的生長²。琥珀酸脫氫酶有 4 個次單元 (A-D)。*SDHC* 和 *SDHB* 突變的遺傳為體染色體顯性。相反地，*SDHD* 家族則有印記 (imprinting) 現象，亦即只有罹病父親的後代才會出現腫瘤。

傳統上認為 10% 的嗜鉻細胞瘤為遺傳性的。一篇 2002 年的研究發現這個數字被低估了³。他們分析 271 例所謂非家族性的嗜鉻細胞瘤病例，發現 24% 病例有 *VHL*、*RET*、*SDHD* 或 *SDHB* 基因的突變。目前估計 25% 至 27% 的嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤可偵測到突變，於兒童病人中高達 40% 病人有突變^{3, 4}。對於有遺傳性嗜鉻細胞瘤的家族，以定期篩檢的方式，可讓育齡的婦女找到並移除無症狀的腫瘤。

基因篩檢的第一步為搜尋遺傳症候群的臨床特徵及建立仔細的多代家族史，例如，有頭頸部副神經節瘤之病史。除了家族史外，遺傳症候群之一般線索包括年紀輕 (年齡低於 45 歲)、多發性腫瘤、腎上腺外腫瘤或惡性腫瘤⁵。這些症候群中都是體染色體顯性遺傳 (autosomal dominant inheritance)，但有不同程度的外顯率 (penetrance)。腎上腺外的腫瘤中，三分之二伴隨於這些症候群。一項香港的分析指出，華人病例中約 24% 有遺傳症候群⁶。

大多數的研究指出，根據病人的家族史、臨床表徵或特有的跡象，可篩檢 5 個基因 (*NF-1*、*VHL*、*RET*、*SDHB* 和 *SDHD*)^{7, 8}。對於 20 歲以下的病人，要檢驗 *VHL* 基因。對於雙側的嗜鉻細胞瘤，首先要檢驗的是 *VHL* 基因，若無異常則再檢驗 *RET*、*SDHB* 和 *SDHD* 基因。對於腎上腺外的腫瘤，則檢驗 *SDHB* 和 *SDHD* 基因。因為與 *SDHB* 基因有關的副神經節瘤較常出現於腎上腺外，而其中只有一成有家族史⁹。此外，大約 25% 的頭頸部副神經節瘤伴隨有 *SDH* 次單元基因的突變，尤其是 *SDHD*。相反地，與 *RET*、*VHL* 及 *NF-1* 基因突變有關的嗜鉻細胞瘤較常出現於腎上腺，且常有家族史。對於惡性的腫瘤，則要檢驗 *SDHB* 基因。因為惡性之副神經節瘤約一半有 *SDHB* 突變¹⁰。反過來說，與 *SDHB* 基因有關的嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤，約三分之二的機會變成惡性腫瘤^{7, 9}。

皮膚的神經纖維瘤、咖啡牛奶斑、和腋下皮膚雀斑等特徵，指出神經纖維瘤的可能性。*NF-1* 的種系 (germ line) 突變尚未在偶發性嗜鉻細胞瘤發現。因此，在沒有神經纖維瘤臨床表徵的情況下，不需做 *NF-1* 檢驗。視力不良的病史或有腫瘤出現於小腦、腎臟、腦幹或脊索，則指出有 *VHL* 突變的可能性。甲狀腺髓狀癌 (medullary thyroid carcinoma) 或副甲狀腺腫瘤的個人史或家族史，強烈地指出多發性內分泌贅瘤第二型 (multiple endocrine neoplasia type 2; MEN-2) 的可能性，因此需要儘快做 *RET* 突變檢驗。雖然 MEN-2 的病人幾乎都有甲狀腺髓狀癌，但嗜鉻細胞瘤只出現於 30% 至 50% 的病人。因此，所有的甲狀腺髓狀癌都必須篩檢有無嗜鉻細胞瘤。對於有 *RET* 突變的帶原者，可做預防性的甲狀腺切除；對於這些病人必須在手術前排除有嗜鉻細胞瘤的可能性。MEN-2 的嗜鉻細胞瘤若為單側性的，可做單側腎上腺切除術 (unilateral adrenalectomy) 來治療。但約三分之一的病例於術後 5 年內出現對側腎上腺的嗜鉻細胞瘤。

對於執行檢驗的單位而言，可能完全沒有臨床線索，那麼就根據突變頻率來決定檢驗的先後順序了。對於單顆之腎上腺嗜鉻細胞瘤，依序為 *VHL*、*RET*、*SDHB* 和 *SDHD* (依發生率由高而低排列)；多發性的腫瘤依發生率由高到低依序為 *RET*、*SDHD*、*VHL* 和 *SDHB* 突變。

引用文獻

1. Ladrone C, Carcenac R, Leporrier M, Gad S, et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med* 2008;359:2685-2692.
2. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2007;2:145-173.
3. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466.
4. De Krijger RR, Van Nederveen FH, Korpershoek E, et al. Frequent genetic changes in childhood pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:166-176.
5. Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:6378-6385.
6. Yau JS, Li JK, Tam VH, Fung LM, et al. Pheochromocytoma in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J* 2010;16:252-6.
7. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005;23:8812-8818.
8. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2851-8.
9. Timmers HJ, Kozupa A, Eisenhofer G, et al. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:779-786.
10. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, et al. High Frequency of SDHB Germline Mutations in Patients with Malignant Catecholamine-Producing Paragangliomas: Implications for Genetic Testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4505-4509.