

VHL 综合征家系合并 VHL 基因和 TP53 基因突变的临床表型及基因突变分析研究*

唐俊¹ 彭宏伟² 代喆¹ 郑航³ 孟哲³

[摘要] 目的:研究 Von Hippel-Lindau(VHL)综合征合并 VHL 基因和 TP53 基因突变家系的临床表型和基因突变分析。方法:回顾分析患有 VHL 综合征的家系,收集临床资料,对该家系进行全外显子组测序(WES)和 Sanger 测序验证,同时进行生物信息学分析。对肾上腺肿块进行苏木精-伊红(HE)染色观察结构改变。结果:先证者无典型嗜铬细胞瘤临床表现,肾上腺素和去甲肾上腺素均在正常范围,CT 示双侧肾上腺肿块和膀胱肿块。先证者的儿子阵发性出汗病史伴有去甲肾上腺素升高,CT 示双侧肾上腺肿块。先证者右侧肾上腺肿块病理检查示血管瘤伴局部嗜铬细胞增生,左侧肾上腺肿块示嗜铬细胞瘤。先证者儿子双侧肾上腺病理检查示嗜铬细胞瘤。基因检测和分析提示 VHL c. 491A>G(p. Gln164Arg)和 TP53 c. 91G>A(p. Val31Ile)共突变,分别被认为是致病性和不确定意义。结论:通过基因检测发现患有 VHL 综合征家系合并 VHL 和 TP53 突变,有助于扩展对 VHL 和 TP53 基因突变的认识,未来需要进一步研究以更好地理解 VHL 和 TP53 基因共突变的协同效应。

[关键词] VHL 综合征;TP53;临床表型;遗传变异性

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.11.003

[中图分类号] R636.6 **[文献标志码]** A

Identification and characterization of co-variations in VHL and TP53 in a family with Von Hippel-Lindau disease

TANG Jun¹ PENG Hongwei² DAI Zhe¹ ZHENG Hang³ MENG Zhe³

(¹Department of Endocrinology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430071, China; ² Biological Repositories, Zhongnan Hospital of Wuhan University; ³ Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University)

Corresponding author: MENG Zhe, E-mail: mengzhe@whu.edu.cn

Abstract Objective: To study a family with Von Hippel-Lindau(VHL) disease with a rare co-variation in VHL and TP53. **Methods:** The clinical data were collected. The Whole-exome sequencing(WES) and Sanger sequencing were conducted in this family and bioinformatics analysis were performed. Variations were interpreted and hematoxylin and eosin(H&E) staining of adrenal mass was carried out to evaluate the affected cases. **Results:** Bilateral adrenal mass and a bladder mass were detected in the proband without typical clinical manifestation of pheochromocytoma. Bilateral adrenal masses were detected in the son of the proband with elevated norepinephrine and paroxysmal sweating. Genetic analysis revealed a rare co-variations in VHL c. 491A>G(p. Gln164Arg) and TP53 c. 91G>A(p. Val31Ile) which were deemed pathogenic and uncertain significance, respectively. **Conclusion:** We identified a rare co-variation of VHL and TP53 in a family with VHL disease, presenting a distinct biomedical and clinical phenotype. Therefore, our study contributes to expanding the knowledge of variations in VHL and TP53 as well as providing new insights into the etiology of VHL disease. Further research is needed to better understand the synergistic effect of co-variations of VHL and TP53.

Key words Von Hippel-Lindau disease; TP53; clinical phenotype; genetic variability

Von Hippel-Lindau(VHL)综合征是一种罕见的常染色体显性遗传性肿瘤疾病,由位于染色体

3p25 上的 VHL 基因突变引起^[1-2],VHL 综合征的发病率约为 1/36 000^[3],分为 1 型和 2 型,其中 1A 型患嗜铬细胞瘤的风险较低,患肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)和嗜铬细胞瘤的风险也较低(1B 型),而 2 型又分为 2A(RCC 风险低)、2B(RCC 风险高)和 2C(仅嗜铬细胞瘤)^[4]。对 VHL 综合征基因型-临床表型相关性的研究表明,大多

*基金项目:武汉大学中南医院转化医学及交叉学科研究联合基金(No:202214KJCGZH)

¹武汉大学中南医院内分泌科(武汉,430071)

²武汉大学中南医院生物样本库

³武汉大学中南医院泌尿外科

通信作者:孟哲,E-mail:mengzhe@whu.edu.cn

引用本文:唐俊,彭宏伟,代喆,等. VHL 综合征家系合并 VHL 基因 TP53 基因突变的临床表型及基因突变分析研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2023,38(11):815-821. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.11.003.

数 1 型家系携带缺失或无义突变, 2 型家系多受 *VHL* 基因错义突变的影响^[1]。 *TP53* 是一种抑癌基因^[5], 在预防癌症形成中起着至关重要的作用^[6]。 *TP53* 功能丧失与 Li-Fraumeni 癌^[7]、家族性胃癌^[8]、急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征等有关^[9-10]。在 *VHL* 综合征家系中同时出现这 2 个基因突变很少有研究报道, 因此, 本研究探索了一个表现为 *VHL* 综合征但同时合并 *VHL* 基因和 *TP53* 基因突变家系的临床表型和基因突变分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

一个 *VHL* 综合征家系, 包括临床资料、实验室检查结果和影像学检查结果。本研究经武汉大学中南医院医学伦理委员会批准(No:2021078)。所有患者签署知情同意书。

1.2 组织学检测

手术切除患者的肾上腺肿块, 术后对其进行评估和确认, 组织在甲醛溶液中固定, 石蜡包埋, 并用苏木精-伊红(HE)染色进行形态学评估。

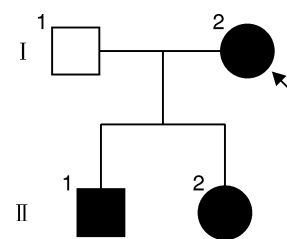
1.3 基因突变检测和生物信息学分析

从家系成员的外周血样本中提取基因组 DNA, 送至金域医学进行基于 Illumina Next Generation Sequencing 平台的全外显子组测序(Whole Exome Sequencing, WES)。NEXTflex Rapid DNA-Seq 试剂盒和 IDT Exome Panel v2.0 试剂盒用于全外显子文库捕获。将准备好的文库加载到 NovaSeq 6000(Illumina, CA, 美国), 获得的数据在已知基因外显子和人类基因组上下游 50 bp 序列的平均测序深度为 100X, 其中约 98% 的目标序列测序深度在 20X 以上。WES 识别的突变位点通过 Sanger 测序验证。测序引物为: *VHL* 外显子 3F: CAAAGCCTCTTTGTTTCGTTCC, 外显子 3R: TGCCACCACCTTCTCCTG; *TP53* 外显子 3F: GGGAAAGGACAGAAGATGACA, 外显子 3R: AGACCTGTGGGAAGCGAAA。本试验采用 VEP 软件(Variation Effect Predictor)标注突变, 基于 ClinVar、OMIM、HGMD、gnomAD 等遗传病数据库、突变数据库、大规模人群测序数据库进行突变筛选。使用公认的计算机算法同时预测和分

类突变致病性。与候选突变相关的症状和体征已根据序列突变解释标准和美国医学遗传学和基因组学学会和分子病理学协会的联合共识建议指南进行解释^[11]。不同的突变预测工具被用来预测突变将如何影响蛋白质的结构和功能, 如 PolyPhen-2 (genetics. bwh. harvard. edu/pph2) 和 Variation Taster(www.variationtaster.org)。通过 Clustal Omega 序列比对工具分析氨基酸的保守性。蛋白质的结构由 PSIPRED(http://bioinf. cs. ucl. ac. uk/psipred)预测。

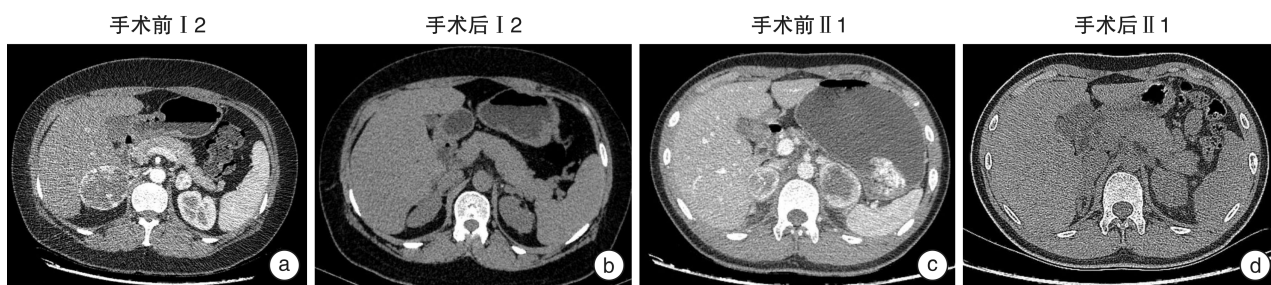
2 结果

I2 是一名 40 岁女性(图 1), 为该家系先证者。因间断右下腹痛 1 个月, 加重 3 d 入院。入院血压为 120/83 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 无头痛、出汗或心慌等不适, 既往否认高血压病史。24 h 尿去甲肾上腺素 20.66 μg/24 h(10~80 μg/24 h), 24 h 尿多巴胺 54.12 μg/24 h(53~493 μg/24 h), 24 h 尿肾上腺素 16.07 μg/24 h(<20 μg/24 h), 血去甲肾上腺素为 855.62 ng/L(0~1700 ng/L)。腹部 CT 示右侧肾上腺有一肿块影, 约 6.3 cm×5.0 cm, 左侧肾上腺可见 2 个直径约 2 cm 的结节(图 2a), 边界清晰, 增强扫描明显、持续强化。头部 MRI 未见异常。临床和实验室检测结果见表 1。患者随后完成了 2 次手术治疗, 手术后复查腹部 CT 显示肾上腺肿块已被切除(图 2b)。第 1 次手术切除了右侧肾上腺肿块, 肾上腺肿块 HE 染色(图 3a、b)提示考虑血管瘤, 局部可见嗜铬细胞增生。2 个月后, 进行第 2 次手术切除左侧肾上腺肿块, HE 染色显示为嗜铬细胞瘤(图 3c)。



箭头指的是先证者, 圆圈代表女性, 方框代表男性, 黑色填充代表携带 *VHL* 突变患者。

图 1 家系图



a、b: I 2 手术前后肾上腺比较; c、d: II 1 手术前后肾上腺比较。

图 2 肾上腺 CT 结果

表 1 患者临床特征及实验室检查结果

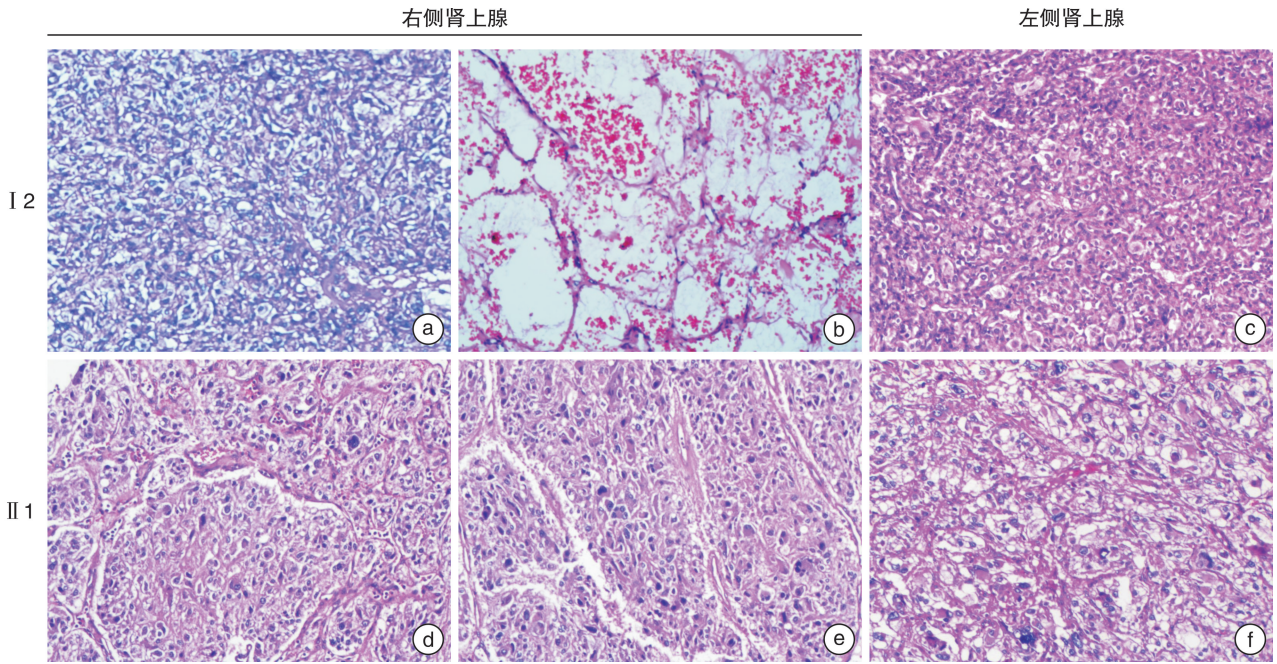
项目	I 2	II 1	参考值
性别	女	男	
年龄/岁	40	17	
血压/mmHg	120/83	105/60	
心率/(次/min)	88	84	
血钾/(mmol/L)	3.90	4.50	3.50~5.30
ACTH(9 am)/(pg/mL)	32.60	32.90	6.00~40.00
皮质醇(9 am)/(nmol/L)	247.44	928.20	145.40~619.40
皮质醇(4 pm)/(nmol/L)	123.06	184.00	94.90~462.40
醛固酮/(pg/mL)	69.70	101.00	70.00~300.00
血管紧张素 I/(ng/mL)	1.67	4.46	0.10~6.56
血管紧张素 II/(pg/mL)	96.60	70.90	50.00~120.00
PRA/(ng/mL/h)	1.13	16.64	0.10~6.56
24 h 尿去甲肾上腺素/(μ g/24 h)	20.66	2 120.48	10.00~80.00
24 h 尿多巴胺/(μ g/24 h)	54.12	857.39	53.00~493.00
24 h 尿肾上腺素/(μ g/24 h)	16.07	23.41	<20.00
去甲肾上腺素/(ng/L)	855.62	1 987.34	0~1 700.00
多巴胺/(ng/L)	116.32	97.96	0~200.00
肾上腺素/(ng/L)	180.71	131.57	0~280.00
NMN/(nmol/L)	6.01	12.53	\leq 0.89.00
24 h 尿 17-羟皮质醇/(mg/24 h)	5.87	8.50	2.00~10.00
24 h 尿 17-酮类固醇/(μ mol/24 h)	14.41	13.73	6.00~25.00
第 1 次手术后			
皮质醇(9 am)/(nmol/L)	344.57	315.48	145.40~619.40
ACTH(9 am)/(pg/mL)			6.00~40.00
第 2 次手术后			
皮质醇(9 am)/(nmol/L)	63.28	94.61	145.40~619.40
ACTH(9 am)/(pg/mL)	529.50		6.00~40.00

注:ACTH:促肾上腺皮质激素;PRA:血浆肾素活性;NMN:甲氧基去甲肾上腺素。

II1 是一名 17 岁男性(图 1),是先证者的儿子。近 4 年内无明显诱因突然出汗数次,出现上述症状时,无心慌等不适,未监测血压,24 h 尿去甲肾上腺素 2 120.48 μ g/24 h(10~80 μ g/24 h),24 h 尿多巴胺 857.39 μ g/24 h(53~493 μ g/24 h),24 h 尿肾上腺素为 23.41 μ g/24 h(<20 μ g/24 h),血去甲肾上腺素为 1 987.34 ng/L(0~1 700 ng/L)。完善腹部 CT 检查,显示双侧肾上腺可见肿块,内部可见点状高密度影,右侧肿块约 2.8 cm \times 3.0 cm,左侧肿块约 4.1 cm \times 5.1 cm,强化不均匀(图 2c)。腹膜后未见肿大淋巴结。头部 MRI 未见异常。患者进行了 2 次手术,手术后复查腹部 CT 显示肾上腺肿块已被切除(图 2d)。其中,右侧肾上腺肿块经 HE 染色病理诊断为嗜铬细胞瘤(图 3d、e),左侧肾上腺肿块 HE 染色显示符合嗜铬细胞瘤改变,局部变性坏死和钙化(图 3f)。

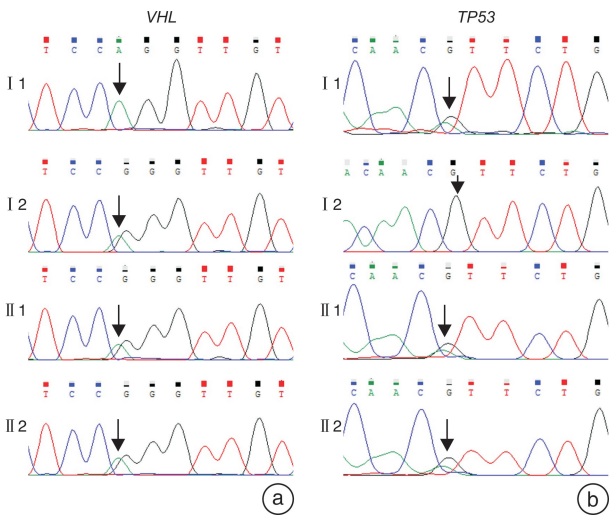
对 II1 进行了全外显子组测序,其他家族成员通过 Sanger 测序验证,显示除 II1 外的所有家系成员存在 VHL p. Q164R 突变(c. 491A>G, Gln164Arg)(图 4a),而在 I1、II1 和 II2 中检测到 TP53 p. V31I 突变(c. 91G>A, Val31Ile)(图 4b)。据报道,VHL 错义

突变 p. Q164R 具有致病性^[12-15]。关于 ClinVar 中 TP53 的错义突变 p. V31I 对 Li-Fraumeni 癌的意义有不同的解释,包括良性、不确定意义和致病性^[16-17]。然后,对 VHL 突变进行了生物信息学分析,结果表明该突变导致 VHL 蛋白的稳定性和功能受到影响(图 5)。在第 491 位从 A 到 G 的碱基变化导致 164 位谷氨酰胺被精氨酸(p. Gln164Arg)取代(图 5a),PolyPhen-2 预测的错义突变可能会改变蛋白质结构(图 5b),并且 Gln164 似乎高度保守(图 5c),同时预测 p. Q164R 的 3D 结构(图 5d)。根据 ACMG 对不同变异致病性评估的分类,VHL 基因的 c. 491A>G 是“致病性的”,因为它是已知机制的突变,与先前确定为致病性的突变(PS1)具有相同的氨基酸变化,以及表型或突变携带者家族史与 VHL 综合征高度一致。TP53 基因的 c. 91G>A 是“不确定意义”,因为该突变不满足使用致病性或良性的标准。因此,根据 ACMG 指南,VHL 错义突变 c. 491A>G 满足 ACMG 的标准“致病性”突变^[11]。根据临床特征、实验室检查结果、影像学和基因检测结果,2 名患者被诊断出患有 VHL 综合征。



a~c:患者 I 2 肾上腺肿块的 HE 染色结果;d~f:患者 II 1 肾上腺肿块的 HE 染色结果。

图 3 患者肾上腺肿块的 HE 染色结果



a: I 2、II 1 和 II 2 VHL 基因错义突变 c. 491A>G;
b: I 1、II 1 和 II 2 TP53 基因错义突变 c. 91G>A。
红色箭头指示突变位点。

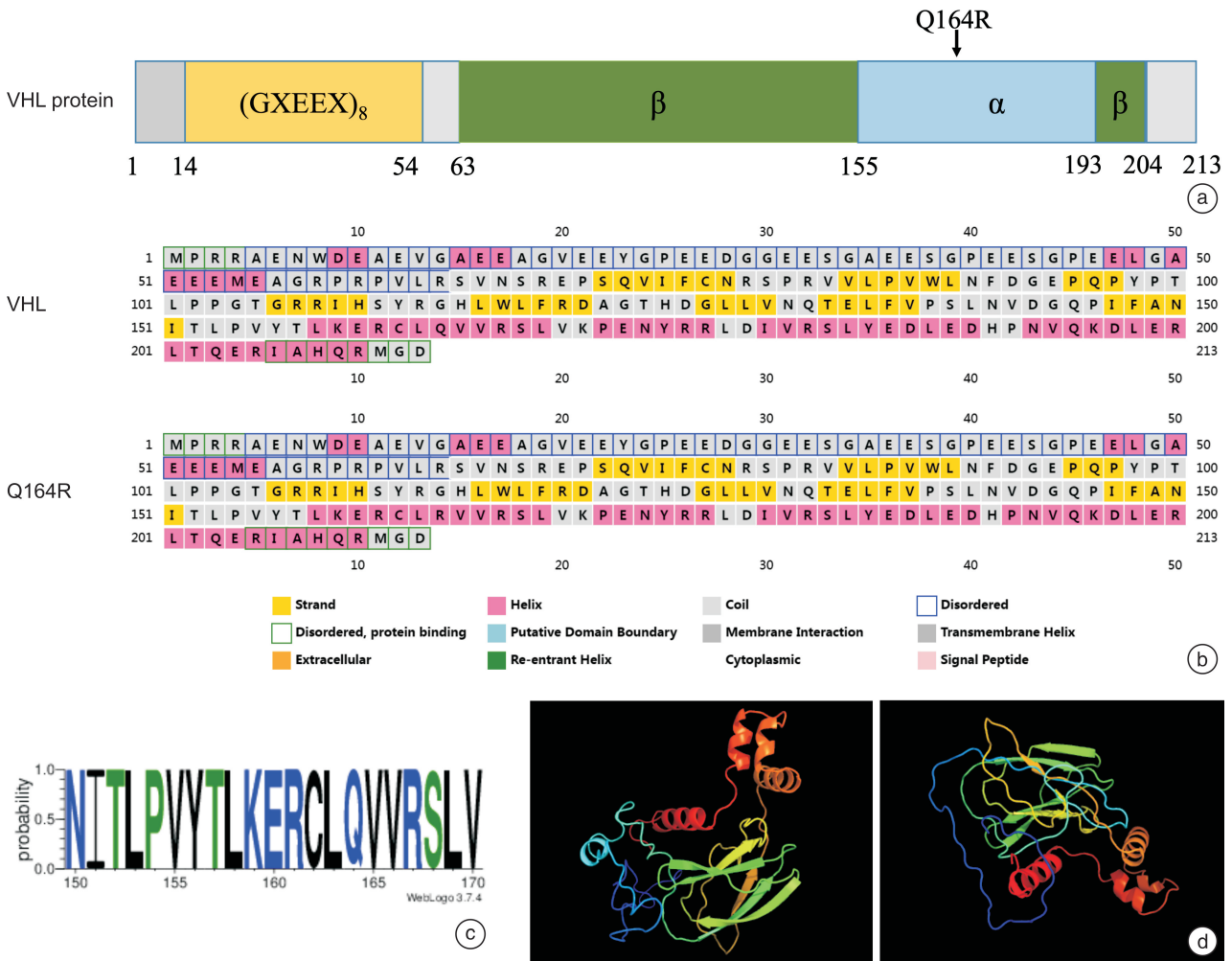
图 4 家系成员基因测序结果

3 讨论

目前,与肾上腺嗜铬细胞瘤相关的家族性综合征疾病包括:VHL 综合征、2 型多发性内分泌肿瘤(MEN2)和 1 型神经纤维瘤病(NF1),所有这些疾病都具有常染色体显性遗传特征^[18-19]。在这些疾病中,嗜铬细胞瘤的发生率在 VHL 综合征中为 10%~20%,在 MEN2 中为 50%,在 NF1 中为 3%^[18-19]。MEN2 患者症状较重,临床表现为高血压(主要为阵发性),血肾上腺素浓度较高,但血浆儿茶酚胺浓度低于 VHL 综合征患者^[20]。通过筛

查发现 VHL 综合征中的嗜铬细胞瘤比散发性嗜铬细胞瘤更小且儿茶酚胺分泌较少^[21],与散发性嗜铬细胞瘤患者相比,VHL 综合征中的嗜铬细胞瘤往往见于较年轻的患者,通常为多发性,也可能位于肾上腺外^[22]。这些研究或许可以解释为什么这个家系中嗜铬细胞瘤的临床表现不典型,尤其是先证者。

VHL p. Q164R 突变在其他国家和地区已有相关报道,但临床表型不完全相同^[12-15]。Chen 等^[15]发现在一个患 VHL 综合征家系中,1 人同时出现视网膜血管瘤和中枢神经系统(central nervous system,CNS)血管母细胞瘤,但家族中无 RCC 或嗜铬细胞瘤表现。Eng 等^[14]报道了 1 例患者为散发单侧嗜铬细胞瘤其体细胞携带该突变。Ong 等^[13]在一个家系中发现 1 名携带 VHLp. Q164R 突变的成员在 10 岁时患上了嗜铬细胞瘤,在 23 岁时患上了视网膜血管瘤。2010 年,Sovinz 等^[12]报道了一名年仅 2.75 岁的女孩因 VHL p. Q164R 突变导致的嗜铬细胞瘤,这是目前已知的最小年龄患者,该突变来源于其父亲,后来被确诊为双侧嗜铬细胞瘤和视网膜血管瘤,因此,他们建议如果患者携带该突变,建议从 2 岁开始筛查嗜铬细胞瘤。到目前为止,我们研究的这个家系成员中除检测到嗜铬细胞瘤和肾上腺血管瘤外,暂未发现视网膜血管瘤和神经系统血管母细胞瘤等,与上述报道的家系有所不同。一方面可能与发病年龄有关,另一方面不同种族人群可能有不同的临床表型,也可能与其他环境或遗传因素有关,有待进一步追踪随访。



a: VHL 蛋白质的示意图和突变的位置; b: VHL 突变所致蛋白质二级结构变化; c: VHL Q164 位点的氨基酸保守性; d: 正常 VHL 蛋白质和突变 VHLp. Q164R 蛋白质的三维结构。

图 5 VHL 突变的生物信息分析

VHL 有 2 个结构域: NH₂ 末端结构域(β 结构域)和较小的 α 螺旋结构域(α 结构域)。p. Q164R 位于 α 结构域(图 5a)。β 结构域结合转录因子缺氧诱导因子 1(HIF-1)和缺氧诱导因子 2(HIF-2)的调节亚基。α 结构域与 Elongin B 和 Elongin C 复合物结合,后者与 HIF-1α 和 HIF-2α 调节亚基结合,并靶向这些亚基进行蛋白质水解和泛素化^[23-24]。大约一半的致病突变位于 α 结构域及其与 ElonginC 接触的残基^[25]。当 HIF-1α 未被 VHL 适当降解时,会产生过量的血管内皮生长因子^[25-26]。RCC 和血管瘤均显示大量血管生成,这主要是由血管内皮生长因子的过量产生导致的^[27]。先证者右侧肾上腺肿块检出血管瘤,其他病例报道视网膜血管瘤^[12-13,15],可能是 p. Q164R 位于 α 结构域影响结合 HIF 功能所致。与嗜铬细胞瘤产生有关的可能机制是 VHL 与纤连蛋白的结合,有研究提出,纤连蛋白基质组装功能的缺失或改变可能是嗜铬细胞瘤发展的原因^[28]。Hoffman 等^[28]研究发现虽然 VHL 基因突变所致的

VHL 2C 型突变产物保留了下调 HIF 的能力,但在促进纤连蛋白基质组装方面存在缺陷,这些机制可以解释 p. Q164R 突变所致该家系嗜铬细胞瘤的发生和发展。

在 I 1、II 1 和 II 2 患者中检测到 TP53 p. V31I 突变。p. V31I 位于 TP53 的转录激活区内,在 gnomAD 数据集中,东亚人群个体中 p. V31I 突变的流行率可能很高,这表明它可能是一个中等风险的遗传突变^[29]。Yamada 等^[8]发现 p. V31I 突变与家族性胃癌相关,因为它表现出低转录活性和细胞增殖抑制作用。Park 等^[7]在晚发 Li-Fraumeni 癌患者中发现了 p. V31I 突变。Wu 等^[30]在对慢性淋巴细胞白血病的不研究中发现了 3 例 p. V31I 突变,但在西方人群中尚未见报道。此外,还在急性淋巴细胞白血病患者中检测到 p. V31I 突变^[9-10]。然而,Doife 等^[31]对 p. V31I 突变持不同看法,根据他们的研究,p. V31I 突变是亚洲人群特有的良性突变,通过计算机预测、蛋白质功能、结构和遗传分析,该突变在功能上与正常 TP53 基因没有区别。

根据 ACGM 指南, p. V31I 突变在该家系中被认为具有不确定的意义, 目前尚未在本研究家系成员中发现 p. V31I 突变引起的上述所有疾病, 但是我们仍需对携带 p. V31I 突变的家庭成员进行定期随访监测。

在 II 1 和 II 2 中检测到 VHL p. Q164R 和 TP53 p. V31I 共突变, 尚不清楚这 2 个突变是否具有协同作用。Albers 等^[32] 发现小鼠肾上皮细胞 VHL 和 TP53 功能的共同缺失, 不仅与肾上皮细胞和原代小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)的细胞增殖失调而形成非典型囊性病变更有关, 而且也与肾透明细胞癌(ccRCC)形成有关, 当这 2 个基因被同时敲除时, 会导致生殖泌尿道的发育不良和肿瘤形成, 在大多数情况下 VHL 功能失活会导致 ccRCC, 他们的发现表明 TP53 功能缺失在某些 ccRCC 发展过程中起到关键作用。VHL 和 TP53 共同突变协同作用促进肿瘤进展。Zhao 等^[33] 发现 VHL 和 TP53 共突变协同作用以调节 ccRCC 中的细胞增殖和凋亡, 并且 VHL 的调节依赖于 TP53 的激活。虽然 II 1 和 II 2 尚未检测到 ccRCC, 但他们是高风险人群, 定期随访至关重要。在将来的研究中需要进一步关注 VHL(p. Q164R) 和 TP53(p. V31I) 共突变在该家系中的协同作用。

对于有症状的嗜铬细胞瘤, 手术切除是首选治疗方法^[34], 该家系成员肾上腺肿块均通过手术切除。Belzutifan 是一种 HIF 抑制剂, 已被批准用于治疗患有与 RCC、成血管细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤(pNET)或中枢神经系统相关的 VHL 综合征的成年患者^[35-36], 在定期随访中如发现以上疾病或可服用该药治疗。

综上所述, 我们在一个患有 VHL 综合征的家系中发现了罕见的 VHL 和 TP53 共突变, 呈现出独特的临床表型, 建议对所有家庭成员进行监测并定期随访, 监测 VHL 突变和 TP53 突变所致相关疾病。我们的研究有助于扩展对 VHL 和 TP53 基因突变的认识, 并为 VHL 综合征的病因学提供新的思路, 在将来需进一步研究 VHL(p. Q164R) 和 TP53(p. V31I) 共突变的协同效应对患者的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease[J]. Annu Rev Pathol, 2007, 2:145-173.
- [2] Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study[J]. J Med Genet, 1991, 28(7):443-447.
- [3] Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease[J]. Q J Med, 1990, 77(283):1151-1163.
- [4] Crossey PA, Richards FM, Foster K, et al. Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype[J]. Hum Mol Genet, 1994, 3(8):1303-1308.
- [5] Kern SE, Kinzler KW, Bruskin A, et al. Identification of p53 as a sequence-specific DNA-binding protein[J]. Science, 1991, 252(5013):1708-1711.
- [6] Surget S, Khoury MP, Bourdon JC. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective[J]. Onco Targets Ther, 2013, 7:57-68.
- [7] Park KJ, Choi HJ, Suh SP, et al. Germline TP53 Mutation and Clinical Characteristics of Korean Patients With Li-Fraumeni Syndrome[J]. Ann Lab Med, 2016, 36(5):463-468.
- [8] Yamada H, Shinmura K, Okudela K, et al. Identification and characterization of a novel germ line p53 mutation in familial gastric cancer in the Japanese population[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(9):2013-2018.
- [9] Niparuck P, Police P, Noikongdee P, et al. TP53 mutation in newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. Diagn Pathol, 2021, 16(1):100.
- [10] Hou HA, Chou WC, Kuo YY, et al. TP53 mutations in de novo acute myeloid leukemia patients: longitudinal follow-ups show the mutation is stable during disease evolution[J]. Blood Cancer J, 2015, 5(7):e331.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424.
- [12] Sovinz P, Urban C, Uhrig S, et al. Pheochromocytoma in a 2.75-year-old-girl with a germline von Hippel-Lindau mutation Q164R[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(7):1752-1755.
- [13] Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease[J]. Hum Mutat, 2007, 28(2):143-149.
- [14] Eng C, Crossey PA, Mulligan LM, et al. Mutations in the RET proto-oncogene and the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in sporadic and syndromic pheochromocytomas[J]. J Med Genet, 1995, 32(12):934-937.
- [15] Chen F, Kishida T, Yao M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype[J]. Hum Mutat, 1995, 5(1):66-75.
- [16] Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(Database issue):D980-D985.
- [17] Ricker CA, Crawford K, Matlock K, et al. Defining an embryonal rhabdomyosarcoma endotype [J]. Cold

- Spring Harb Mol Case Stud,2020,6(2):a005066.
- [18] Gruber LM,Erickson D,Babovic-Vuksanovic D,et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1 [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2017,86(1):141-149.
- [19] Dluhy RG. Pheochromocytoma--death of an axiom [J]. N Engl J Med,2002,346(19):1486-1488.
- [20] Eisenhofer G,Walther MM,Huynh TT,et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes[J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(5):1999-2008.
- [21] Walther MM,Reiter R,Keiser HR,et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma[J]. J Urol,1999,162(3 Pt 1):659-664.
- [22] Li SR,Nicholson KJ,Mccoy KL,et al. Clinical and Biochemical Features of Pheochromocytoma Characteristic of Von Hippel-Lindau Syndrome [J]. World J Surg,2020,44(2):570-577.
- [23] Maxwell PH,Wiesener MS,Chang GW,et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis[J]. Nature,1999,399(6733):271-275.
- [24] Clifford SC,Cockman ME,Smallwood AC,et al. Contrasting effects on HIF-1alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease [J]. Hum Mol Genet,2001,10(10):1029-1038.
- [25] Stebbins CE,Kaelin WG Jr,Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function [J]. Science,1999,284(5413):455-461.
- [26] Richards FM,Schofield PN,Fleming S,et al. Expression of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene during human embryogenesis[J]. Hum Mol Genet,1996,5(5):639-644.
- [27] Mitch WE,Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway[J]. N Engl J Med,1996,335(25):1897-1905.
- [28] Hoffman MA,Ohh M,Yang H,et al. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF [J]. Hum Mol Genet,2001,10(10):1019-1027.
- [29] de Andrade KC,Frone MN,Wegman-Ostrosky T,et al. Variable population prevalence estimates of germline TP53 variants: A gnomAD-based analysis [J]. Hum Mutat,2019,40(1):97-105.
- [30] Wu SJ,Lin CT,Agathangelidis A,et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: clinical and pathogenetic implications [J]. Haematologica,2017,102(6):1085-1090.
- [31] Doffe F,Carbonnier V,Tissier M,et al. Identification and functional characterization of new missense SNPs in the coding region of the TP53 gene[J]. Cell Death Differ,2021,28(5):1477-1492.
- [32] Albers J,Rajski M,Schönenberger D,et al. Combined mutation of Vhl and Trp53 causes renal cysts and tumours in mice [J]. EMBO Mol Med,2013,5(6):949-964.
- [33] Zhao Z,Chen C,Lin J,et al. Synergy between von Hippel-Lindau and P53 contributes to chemosensitivity of clear cell renal cell carcinoma [J]. Mol Med Rep,2016,14(3):2785-2790.
- [34] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient [J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(11):4069-4079.
- [35] Fallah J,Brave MH,Weinstock C,et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors [J]. Clin Cancer Res,2022,28(22):4843-4848.
- [36] Jonasch E,Donskov F,Iliopoulos O,et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease [J]. N Engl J Med,2021,385(22):2036-2046.

(收稿日期:2023-05-29)