



# SINDROME BIRT-HOGG-DUBÉ

**Dra. Cristina Sabater Abad.  
Neumología. CHGUV.**

# INTRODUCCION

- Enfermedad autosómica dominante descrita por primera vez en 1977.
- Se caracteriza por la presencia de
  1. Hamartomas cutáneos benignos (cabeza y cuello)
  2. Quistes pulmonares y neumotórax espontáneo
  3. Mayor riesgo de cáncer renal.
- BHD está causado por variantes de la línea germinal en el gen de la foliculina (FLCN), que codifica la proteína foliculina, un gen supresor tumoral cuya función aún se está investigando.
- Incidencia desconocida. Se han identificado aproximadamente 200 familias en todo el mundo.

*Nishant Gupta, Bernie Y. Sunwoo, Robert M. Kotloff. Birt-Hogg-Dube Syndrome. Clin Chest Med 37 (2016) 475–486.*

*Dea Kejlberg Jensen et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a case report and a review of the literatura. European clinical respiratory journal, 2017.*

*Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol. 2009;10(12):1199-1206..*

# PATOGENESIS

- Causado por variantes patogénicas autosómicas dominantes en la línea germinal del gen de la foliculina (FLCN), localizado en el cromosoma 17.
  - Se han identificado más de 180 variantes únicas en la línea germinal de FLCN.
- Aunque se cree que la foliculina funciona como supresor tumoral, su mecanismo de acción exacto sigue siendo desconocido.
- La FLCN puede actuar como supresor tumoral controlando las interacciones entre FNIP1/FNIP2 y la vía de señalización mTOR, desempeñando un papel clave en la aparición de tumores renales.
- La haploinsuficiencia de foliculina es suficiente para el desarrollo de tumores cutáneos.

*Lim DH, Rehal PK, Nahorski MS, et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. Hum Mutat. 2010;31(1):E1043-E1051.*

*Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. Nat Rev Urol. 2015;12(10):558-569.*

# MANIFESTACIONES CLINICAS

- El fenotipo del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es muy heterogéneo dentro de las familias y entre familias que comparten la misma variante de foliculina (FLCN).
- No se han identificado correlaciones claras entre el tipo de variante en FLCN y la extensión de la afectación cutánea y las manifestaciones pulmonares o renales.

## ❖ FIBROFOLICULOMAS

- ✓ Manifestación más temprana y frecuente de BHD.
- ✓ Aparecen en torno a los 30 años en la mayoría de casos
- ✓ Pápulas redondas, blanco-grisáceas, de 1 a 4 mm de tamaño, algunas de las cuales muestran una hendidura en el centro que corresponde a la abertura folicular. También pueden aparecer lesiones de hasta 8 mm de tamaño y lesiones quísticas o comedonales.





## ❖ FIBROFOLICULOMAS

- ✓ Nariz y mejillas son las zonas más afectadas y donde las lesiones son más prominentes.
- ✓ Pueden aparecer en cualquier parte de la cabeza/cuello, incluidas las orejas posteriores



# CUTANEAS

## ❖ TRICODISCOMAS

- ✓ Clínicamente indistinguibles de los fibrofolliculomas
- ✓ Pueden representar una variante histológica del mismo tumor

## ❖ ACROCORDONES

- ✓ Son comunes en la población general, y su presencia o ausencia no es útil para hacer/excluir un diagnóstico de síndrome BHD.

## ❖ ANGIOFIBROMAS

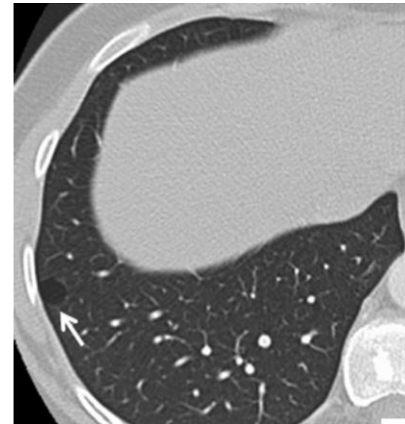
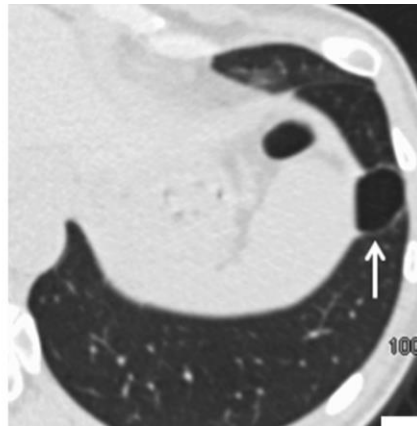
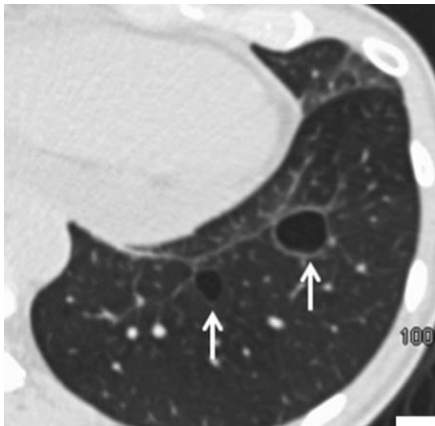
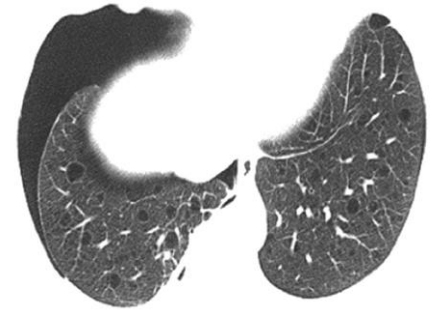
- ✓ Son comunes en la población general
- ✓ Múltiples angiofibromas faciales → Complejo de esclerosis tuberosa (CET)



DiCicco B, Johnson W, Allred J, Soldano AC, Ramsdell WM. Koenen's tumor and facial angiofibromas in a case of Birt-Hogg-Dubé syndrome: A cutaneous contribution to growing evidence of a relationship with tuberous sclerosis complex. *JAAD Case Rep.* 2016;2(3):196-198.

## ❖ QUISTES PULMONARES

- ✓ 70-80% bilaterales y múltiples
- ✓ Pueden ser la única manifestación de la enfermedad.
- ✓ 30% → neumotórax espontáneo antes de los 40 años.
- ✓ TCAR: numerosos quistes pulmonares de forma irregular y paredes finas, <1 cm. en regiones mediales y basales de los pulmones.





## ❖ TUMORES RENALES

- ✓ El cáncer renal → manifestación más grave del BHD.
- ✓ Ocurre en 12-34 % de los pacientes alrededor de los 50 años.
- ✓ Más frec: tumores cromófobos y tumores híbridos cromófobos/oncocíticos.
- ✓ Oncocitosis renal → nódulos microscópicos difusos de oncocitos.



## ❑ SOSPECHA CLÍNICA –

- 90% de casos BHD → los fibrofolliculomas cutáneos y tricodiscomas son la 1ª y más consistente manifestación de la enfermedad.
- A. personales / familiares de quistes pulmonares mediobasales o neumotórax recurrente.
- A. personales / familiares de cáncer renal a una edad temprana.



# DIAGNOSTICO

## ❖ BIOPSIA CUTÁNEA

- ✓ Indicada en todos los pacientes con lesiones sugestivas de ser fibrofolliculomas.

## ❖ ESTUDIOS DE IMAGEN

- ✓ TCAR (quistes pulmonares o neumotórax)
- ✓ TC abdominal o RM con contraste (lesiones renales)

## ❖ PRUEBAS GENÉTICAS

- ✓ Análisis de la secuencia de toda la región codificante de FLCN → confirma el diagnóstico del síndrome BHD.
- ✓ Análisis de delección/duplicación (análisis del número de copias).

❖ **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS** - uno o más de los siguientes criterios propuestos:

- Presencia de  $\geq 2$  lesiones cutáneas clínicamente compatibles con fibrofoliculoma y/o tricodiscoma y  $\geq 1$  fibrofoliculoma confirmado histológicamente.
- Quistes pulmonares bilaterales múltiples, mediobasales, con o sin antecedentes de neumotórax espontáneo antes de los 40 años.
- Carcinomas renales cromófobos bilaterales y multifocales o tumores oncocíticos híbridos, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de tumores renales a  $< 50$  años de edad.
- Una combinación de estas manifestaciones cutáneas, pulmonares o renales que se presenten en el paciente o en miembros de su familia.
- Identificación de una variante patogénica de línea germinal en FLCN mediante secuenciación de ADN.

## ❖ **FIBROFOLICULOMAS/TRICODISCOMAS**

- Extirpación por afeitado, electrodesecación con o sin curetaje y la ablación con varios tipos de láser.
- Recidiva frecuente.

## ❖ **NEUMOTÓRAX** - mismo tto. que en pacientes con neumotórax secundario. Evitar el tabaquismo, el buceo y los viajes en avión.

## ❖ **TUMORES RENALES** - La cirugía es la única opción de tratamiento para los tumores renales asociados al síndrome BHD.

## ❖ **ASESORAMIENTO GENÉTICO**



## ❖ VIGILANCIA –

- ✓ La vigilancia de por vida del cáncer renal es necesaria en pacientes con BHD.
- ✓ No existe consenso clínico sobre el intervalo óptimo de vigilancia.
  - TC/RM abdominal a partir de los 21 años (o tras el diagnóstico) y al menos cada 36 meses hasta que se identifique una masa.
- ✓ El cribado periódico del cáncer de piel es razonable dada la posible asociación con el melanoma.
- ✓ Se recomienda repetir el cribado pulmonar tras el diagnóstico inicial si aparecen nuevos síntomas respiratorios.

# PRONOSTICO

- ❖ El pronóstico depende de la penetrancia del cáncer renal y del tipo histológico de los tumores renales que se desarrollan.
- ❖ Las muertes por cáncer renal en el síndrome BHD sometido a vigilancia rutinaria son infrecuentes, y la mayoría de las muertes por enfermedad metastásica se deben a tumores de carcinoma de células claras.
- ❖ Se debe tranquilizar a los pacientes diciéndoles que la enfermedad pulmonar quística del síndrome BHD no suele comprometer la función respiratoria.

# CONCLUSIONES

- El S. BHD es una enfermedad genética que afecta al gen de la foliculina. Herencia autosómica dominante.
- Manifestaciones cutáneas / pulmonares / renales.
- Criterios diagnósticos definidos.
- Pronóstico marcado por las neoplasias renales.
- Importante el asesoramiento genético y la vigilancia periódica.

