



Localizador 16049

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Birt-Hogg-Dubé syndrome

Manuel Antonio Samayoa,* Helena María del Pilar Garzaro*

Palabras clave:

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé, fibrofolliculoma, neumotórax espontáneo, neoplasia renal.

Key words:

Birt-Hogg-Dubé syndrome, fibrofolliculoma, spontaneous pneumothorax, renal neoplasm.

RESUMEN

Masculino de 54 años con múltiples neoformaciones milimétricas, blanquecinas, en el rostro y cuello, asintomáticas. Presentaba un cuadro de dos neumotórax espontáneos, sin causa aparente. La biopsia confirmó la presencia de folículos pilosos distorsionados envueltos por un estroma laxo basófilo mucicoide, identificado como fibrofolliculoma. Con base en la historia de neumotórax espontáneos, biopsia de lesiones cutáneas y estudios genéticos, se confirmó el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

ABSTRACT

Fifty-four-year-old male with multiple millimetric neoplasms, whitish, on the face and neck, asymptomatic. He had a history of two spontaneous pneumothorax, with no apparent cause. The biopsy confirms the presence of distorted hair follicles wrapped by a basophilic lax mucoid stroma, identified as fibrofolliculoma. Based on the history of spontaneous pneumothorax, biopsy of skin lesions and genetic studies, the diagnosis of Birt-Hogg-Dubé was confirmed.

INTRODUCCIÓN

En 1977, Birt y sus colaboradores describieron una gran familia con herencia autosómica dominante de fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones.¹ El síndrome, ahora conocido como síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD), se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples pápulas suaves del color de la piel, usualmente en el centro de la cara,² quistes pulmonares, neumotórax espontáneo y neoplasias renales.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 54 años, casado, originario y residente de la ciudad de Guatemala, ingeniero; consultó por queratosis actínicas en el rostro. En la evaluación clínica, se identificaron múltiples neoformaciones milimétricas, blanquecinas, en el rostro y cuello, asintomáticas. Las queratosis fueron tratadas con nitrógeno líquido y quedó en observación. Dos meses después, en su consulta, fue ingresado al hospital por colapso pulmonar derecho completo (Figura 1); fue manejado originalmente por un neumólogo, quien consideró un cuadro de neumotórax espontáneo asociado a déficit de colagenasa; el cuadro evolucionó satisfactoria-

mente. Seis meses después mostró nuevamente colapso pulmonar, sin ningún otro hallazgo que permitiera identificar la causa aparente del mismo. El individuo reconsultó por control de queratosis actínicas; al interrogatorio, el sujeto refirió los nuevos antecedentes de colapso pulmonar y que su madre también había sufrido de colapsos pulmonares en años previos, sin causa aparente; asimismo, declaró que dos de sus hermanos manifestaban las mismas lesiones cutáneas en el rostro y cuello que él, por lo que se decidió realizar una biopsia en las lesiones cutáneas (Figuras 2 y 3), considerando síndrome de Brit-Hogg-Dubé (SBHD). En el proceso de estudio, el paciente consultó con dos neumólogos diferentes, quienes descartaron el SBHD como diagnóstico e insistieron en que se trataba de un trastorno pulmonar asociado a déficit de colagenasa. En el estudio histopatológico se observó una proliferación circunscrita de colágeno y fibroblastos alrededor de los folículos pilosos retorcidos, que se identificó como fibrofolliculomas (Figura 4). Se conectó al individuo con la Fundación BHD del Reino Unido, a través de la cual se facilitó un estudio genético; para ello, se envió una muestra donde se encontró alteración del gen FLCN, con lo que se confirmó el diagnóstico de SBHD. Se realizaron los exámenes correspondientes en

* Clínica privada del Dr. Samayoa. Antigua Guatemala, Sacatepéquez, Guatemala.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
24/Octubre/2016.
Aceptado:
02/Marzo/2017.



busca de neoplasia renal asociada a dicho síndrome, con resultados negativos. Actualmente, el sujeto se encuentra estable, bajo vigilancia periódica. Están pendientes de realizarse los estudios genéticos al resto de sus familiares.

DISCUSIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es una genodermatosis autosómica dominante causada por mutación en la línea germinal del gen FLCN y caracterizada por pápulas faciales, quistes pulmonares, neoplasias renales y neumotórax espontáneos recurrentes.⁴ Fue descrito por primera vez en 1977 con la tríada de fibrofoliculomas,

tricodiscomas y acrocordones.¹ En 1999 se asoció con tumores renales familiares,⁵ y en 2002, con neumotórax espontáneos en la juventud debido a un aumento en la incidencia familiar.⁶ Han sido descritas otras asociaciones al BHD, como la poliposis colónica o el carcinoma de colon; se llegó a considerar y publicar que el síndrome de BHD y el de Hornstein-Knickenberg eran un mismo síndrome.⁷ No obstante, un estudio posterior no encontró riesgo significativo de padecer pólipos y cáncer de colon en el síndrome de BHD.⁶

El defecto genético responsable ha sido localizado en un gen del cromosoma 17p11.2, que codifica la foliculina

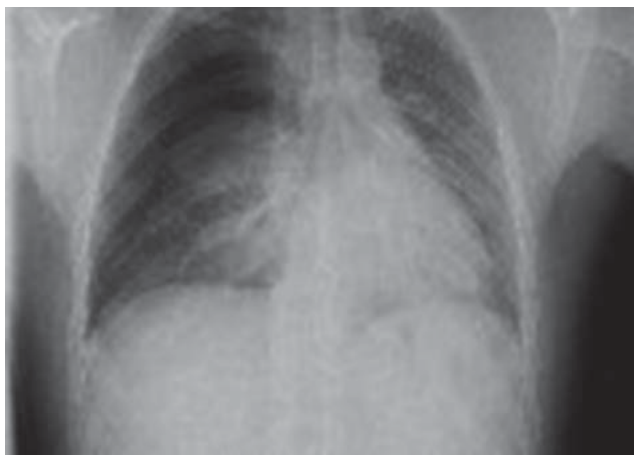


Figura 1. Radiografía simple de tórax en la que se aprecia neumotórax espontáneo derecho.



Figura 3. Fibrofoliculomas en la región submandibular.



Figura 2. Fibrofoliculomas en la región frontal.

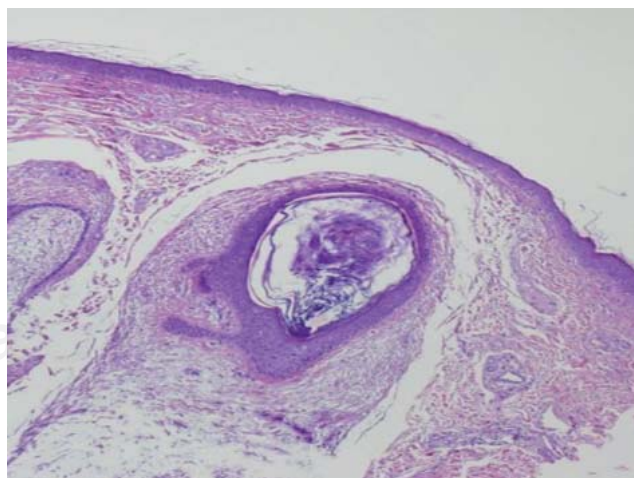


Figura 4. Imagen histológica de fibrofoliculoma (Hematoxilina-Eosina 100x).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del European BHD Consortium.**Mayores**

- Al menos cinco fibrofolliculomas o tricodiscomas, de aparición en la edad adulta; al menos uno confirmado histológicamente
- Una mutación patogénica del FLCN en línea germinal

Menores:

- Múltiples quistes pulmonares bilaterales de localización basal, sin otra causa aparente, con o sin neumotórax espontáneos
- Cáncer renal de comienzo precoz (> 50 años), multifocal o bilateral, o cáncer renal de histología mixta cromófoba y oncocítica
- Un familiar de primer grado con BHD

Para el diagnóstico de BHD se requiere la presencia de un criterio mayor o dos menores.

(FLCN). Ésta es una proteína que se expresa en una amplia variedad de tejidos, incluyendo la piel, los neumocitos tipo 1 de los pulmones y la nefrona distal de los riñones.⁴ Su función no se conoce con exactitud; se cree que actúa como una proteína supresora de tumor.⁸ Se ha visto una reducción de la expresión de FLCN en las neoplasias renales de personas con SBHD.⁴

La enfermedad se caracteriza por pápulas cupuliformes color piel o blanquecinas, asintomáticas, en la nariz, el pliegue nasolabial, las mejillas, la frente, el tronco superior, el pabellón auricular y el área retroauricular. Así mismo, pueden encontrarse en los flancos, la zona lumbar, raramente en el extremo proximal de los miembros inferiores y el escroto.³ Las lesiones cutáneas aparecen, por lo general, entre la tercera y cuarta década de vida. Dichas pápulas corresponden histológicamente a fibrofolliculomas (FF), fibromas perifoliculares (FPF) y tricodiscomas (TCD), que se consideran clínicamente indistinguibles y partes de un mismo espectro histológico.⁹ Se asocian acrocordones en el cuello y tronco, que incluyen las axilas.³

Los neumotórax espontáneos suelen ocurrir antes de la tercera década de vida.¹⁰ Los quistes pulmonares se caracterizan por una dilatación quística de los espacios alveolares, de pared delgada, que afectan a las bases pulmonares. Su ruptura por la presión de la inspiración puede conducir a neumotórax.¹¹ Las neoplasias renales se desarrollan típicamente a partir de la quinta década, aunque pueden aparecer tan temprano como a los 20 años.¹⁰ Suelen ser bilaterales o múltiples; los más frecuentes son los tumores dependientes de los segmentos distales de la nefrona, el cromófobo y el híbrido oncocítico.¹²

La *European BHD Consortium* ha propuesto recientemente unos criterios diagnósticos para el síndrome BHD (Tabla 1).¹³

Los pacientes con clínica de síndrome de BHD deben ser estudiados con una tomografía computarizada abdominal y/o ecografía renal al momento del diagnóstico y cada tres a cinco años. Se debe examinar a los hermanos de los individuos afectados con el síndrome a partir de los 20 años y biopsiar las lesiones sospechosas de FF/TCD.³ A partir de los 40 años debe iniciarse un cribado de rutina para patología renal. Los tumores renales de tamaño menor a tres centímetros únicamente deben ser observados, mientras que los mayores deben ser tratados.¹⁴

En este caso fue de importancia vital la intervención del dermatólogo, que fue quien tomó la iniciativa de estudiar al sujeto debido a las lesiones cutáneas que se hallaron en la evaluación clínica y al antecedente de dos neumotórax espontáneos. No se contó con el apoyo de los neumólogos que trataron al enfermo, pues rechazaron de inmediato el SBHD como posible diagnóstico. Sin embargo, con la autorización del paciente, se obtuvo ayuda de la Fundación BHD para llevar a cabo los estudios genéticos pertinentes, que confirmaron el diagnóstico. Lo relevante de este caso radica en la importancia de un diagnóstico oportuno y temprano, ya que en los estudios que se realizaron no se hallaron neoplasias, que mediante un control con marcadores tumorales y tomografías y/o ecografías, podrán ser tratadas a tiempo en caso de que se lleguen a desarrollar.

Este caso manifiesta la importancia que tiene la piel como una herramienta útil en el diagnóstico temprano de neoplasias internas, no sólo para el individuo, sino también para su familia.

CONCLUSIÓN

Es importante conocer y estar actualizado sobre el síndrome de Birt-Hogg-Dubé para diagnosticar a los sujetos en sus manifestaciones iniciales, no sólo como dermatólogos, sino también como neumólogos, nefrólogos y médicos generales, debido a que este síndrome puede estar siendo subdiagnosticado. Además de presentar el caso, nos resulta importante recordar que este síndrome está asociado a patología pulmonar y neoplasia renal, que pueden ser diagnosticadas precozmente con el seguimiento mediante ecografías y escáneres periódicos.

Correspondencia:

Manuel Antonio Samayoa

3ª calle Poniente Núm. 13,

Antigua Guatemala.

Teléfono: (+502) 7832-4854

E-mail: samderma@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1977; 113: 1674-1677.
2. Starink TM, Houweling AC, Van Doorn MB, Leter EM, Jaspars EH, Van Moorselaar JA et al. Familial multiple discoid fibromas: a look-alike of Birt-Hogg-Dubé syndrome not linked to the FLCN locus. *JAAD*. 2012; 66 (2): 259.e1-9.
3. Ferrari B, Spiner R, Poppi Griselda, Schroh Toberto, Stefanazzi M, Marini M et al. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. *Dermatol Argent*. 2012; 18 (2): 36-41.
4. Warren MB, Torres-Cabala CA, Turner ML, Merino MJ, Matrosova VY, Nickerson ML et al. Expression of Birt-Hogg-Dubé gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. *Mod Pathol*. 2004; 17: 998-1011.
5. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*. 2008; 45: 321-331.
6. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L et al. Risk of renal and colonic neoplasm and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2002; 11: 393-400.
7. Schulz T, Hartschuh W. Birt-Hogg-Dubé-Syndrome and Hornstein-Knickenberg-Syndrome are the same. Different sectioning technique as the cause of different histology. *J Cutan Pathol*. 1999; 26: 55-61.
8. Baba M, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1 and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signalling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 15552-15557.
9. Gambichler T, Wolter M, Altmeyer P, Hoffman K. Treatment of Birt-Hogge-Dubé syndrome with erbium: YAG laser. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43 (5): 856-858.
10. Misago N, Joh K, Yatsuki H, Soejima H, Narisawa Y. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Acta Derm*. 2007; 88: 423-425.
11. Toro JR. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Feb 27, 2006. [Updated Aug. 7, 2014]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
12. Fuertes I, Mascaró-Galy JM, Ferrando J. Birt-Hogg-Dubé syndrome in a patient with cutaneous symptoms and a c.1429 C>T;p.R477X mutation in exon 12 of the folliculin gene. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: 227-230.
13. Menko FH, Van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S et al. European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1199-1206.
14. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1542-1552.