

ENFERMEDADES MINORITARIAS: SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ

N. Calvente Vera, P. Barragán Reyes.

Servicio Neumología Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 57 años sin hábitos tóxicos y antecedentes de tres neumotórax derechos espontáneos. Antecedentes familiares de primer grado de neumotórax bilaterales de repetición, poliquistosis renal y tumor digestivo. Derivada a consulta para asesoramiento genético ante la sospecha de síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) por diagnóstico genético confirmado en familiar de segundo grado.

En la exploración se evidenciaron lesiones cutáneas compatibles con fibrofolliculomas. En la tomografía computarizada (TC) presencia de quistes pulmonares simples. El cribado genético reveló la presencia de una variante patogénica en el gen de la foliculina.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada por la presencia de fibrofolliculomas y/o tricodiscomas cutáneos, quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales. El pronóstico depende de la gravedad de las afectaciones viscerales y del tipo de tumor renal implicado.

Palabras clave: Fibrofolliculoma, neumotórax, foliculina.

ABSTRACT

We present the case of a 57-year-old woman with no toxic habits and a history of three spontaneous right pneumothoraces. First-degree family history of recurrent bilateral pneumothoraces, polycystic kidney disease, and digestive tumor. Referred to consultation for genetic counseling on suspicion of Birt-Hogg-Dubé syndrome (SBHD) due to a confirmed genetic diagnosis in a second-degree relative.

The examination revealed skin lesions compatible with fibrofolliculomas. In the computed tomography (CT) presence of simple pulmonary cysts. Genetic screening revealed the presence of a pathogenic variant in the folliculin gene.

Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominantly inherited genodermatosis characterized by the presence of cutaneous fibrofolliculomas and/or trichodiscomas, pulmonary cysts, spontaneous pneumothoraces, and renal tumors. The prognosis depends on the severity of the visceral involvement and the type of renal tumor involved.

Key Words: Fibrofolliculoma, pneumothorax, folliculin.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Birt Hogg Dubé (SBHD), también llamado síndrome asociado al gen de la foliculina o síndrome de Hornstein Knickenburg, es un síndrome poco común causado por una mutación de la línea germinal en el gen de la foliculina (FLCN) y transmitido a través de un patrón autosómico dominante¹⁻⁴.

Se han reportado diferentes fenotipos con diferentes manifestaciones incluyendo, manifestaciones cutáneas como fibrofolliculomas, manifestaciones pulmonares como quistes pulmonares y neumotórax espontáneo, manifestaciones renales como neoplasia renal y raramente pólipos de colon y cáncer de colon¹.

Hasta un 80% de los pacientes con SBHD presentan quistes pulmonares, que pueden ser asintomáticos durante años, pero cuyo riesgo de desarrollar neumotórax es 50 veces superior al de la población normal².

El pronóstico lo marca la aparición de tumor de células renales y sus características que, en contraste con el esporádico, suele manifestarse de forma multifocal y/o bilateral, lo que conlleva un incremento del potencial de malignización³.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales: paciente mujer de 57 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes de exposición laboral de riesgo. Antecedente de un episodio de uveítis anterior aguda idiopática en ojo derecho en 2010. A nivel neumológico, neumotórax derecho espontáneo en tres ocasiones tras viaje aéreo, resueltos con drenaje pleural con buena evolución. La última vez hace 10 años en la que requirió intervención (no aporta informes ni la sabe precisar). Sin controles médicos posteriores por residencia en el extranjero.

Antecedentes familiares: se constata familiar de segundo grado (prima) con neumotórax de repetición y diagnóstico genético confirmado para SBHD. Tía materna con fibrofolliculomas. Dos hermanas y un hermano vivos.

Recibido: 15.05.2022 Aceptado: 12.06.2022

Dra. Natalia Calvente Vera
nataliacalver@gmail.com

Este último con neumotórax bilaterales de repetición. Una hermana con poliquistosis renal y tumor digestivo tratado. Otra hermana con estenosis de la arteria renal. Todos los familiares previamente mencionados, actualmente en estudio genético. Sin antecedentes de interés en padres ni abuelos. Tres hijos varones vivos sanos.

Motivo de consulta: remitida desde atención primaria para asesoramiento genético de SBHD por diagnóstico confirmado en familiar de segundo grado y fenotipo clínico compatible con la patología que presentan sus familiares.

Anamnesis: la paciente se encontraba totalmente asintomática por órganos y aparatos en el momento de la primera valoración.

Exploración física: buen estado general. Presencia de lesiones cutáneas que podrían ser fibrofoliculomas en cuello, nuca, parte posterior de pabellones auriculares, y fibromas milimétricos en región anterior cervical. Eupneica con habla fluida. Auscultación cardiaca y pulmonar anodina. Abdomen sin alteraciones.

Pruebas complementarias: se solicita analítica completa, incluyendo marcadores tumorales, proteinograma, autoinmunidad y serologías; sin alteraciones.

En TC de tórax se evidencian "quistes pulmonares de distintos tamaños, en escasa cuantía, de pared fina, localizados en todos los lóbulos pulmonares, de hasta 2 cm el de mayor tamaño (basal derecho). No hay otras alteraciones pleuroparenquimatosas destacables. No se observan adenopatías mediastínicas de tamaño significativo. En los cortes superiores de abdomen incluidos en el estudio se observa quiste hepático simple de 11 mm en segmento 8." (Figura 1).

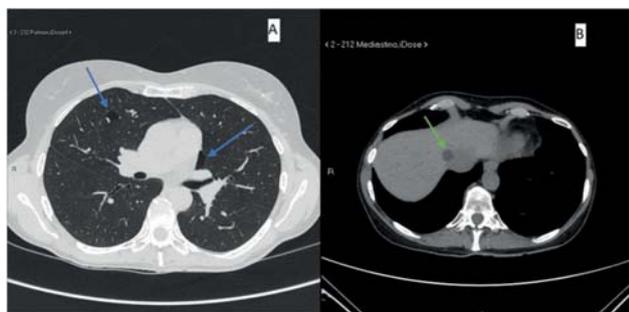


Figura 1: A: Imagen axial de TC torácico en el que se observan quistes pulmonares (flechas azules). B: Imagen axial de cortes superiores de TC torácico con imagen de quiste simple hepático (flecha verde).

Además, se realizó estudio abdominal por ecografía ya que la paciente rechazó la resonancia magnética por claustrofobia; sin alteraciones.

Para el despistaje de este síndrome es necesario el abordaje multidisciplinar solicitando valoración de las distintas especialidades implicadas: genética y dermatología.

En dermatología se extrajo una biopsia punch de las lesiones cutáneas del área malar, cuya anatomía patológica concluyó con "proliferación infundibular leve, con intensa fibrosis circundante concordante con fibrofoliculoma."

El cribado genético reveló que la muestra analizada presentaba una variante patogénica en el gen FLCN 10989G > A (p. Trp366Ter) en la secuencia del gen FLCN por lo que la paciente es portadora de dicha mutación en heterocigosis, con herencia dominante. Según las directrices publicadas por el consorcio europeo el diagnóstico de SBHD, consta de la presencia un criterio mayor o dos menores (tabla 1)^{2, 5} por lo que nuestra paciente tendría diagnóstico confirmado: presentados criterios mayores y al menos uno menor, dado que los familiares de primer grado se encontraban aún en estudio genético.

Tabla 1: Criterios mayores y menores para diagnóstico de SBHD. Un criterio mayor o dos menores^{2,5}.

Criterios mayores	Criterios menores
Al menos 5 fibrofoliculomas o tricodiscomas de inicio en la edad adulta con al menos una lesión confirmada histológicamente.	Múltiples quistes pulmonares: localizados en la zona basal, sin causa evidente asociados o no a neumotórax espontáneo.
Mutación patogénica en línea germinal del gen FLCN.	Cáncer renal: de inicio temprano (<50 años), multifocal, bilateral y/o con formas histológicas características (forma híbrida de oncocitoma y cromóforo)
	Familiar de primer grado con síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Tratamiento y evolución: debido a la rareza de la afección, no existe consenso ni pautas establecidas para la vigilancia^{1, 5}. Se le recomendó evitar los siguientes agentes / circunstancias: fumar, exponerse a altas presiones ambientales (riesgo de neumotórax) y fuentes de radiación (radiosensibilidad)⁵. Así como citas anuales para control evolutivo, control por dermatología y estudio de imagen abdominal periódico.

DISCUSIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una rara entidad clínico-patológica con una prevalencia estimada en 1/200.000 nacimientos. La causa subyacente es una mutación en el gen FCLN localizado en el brazo corto del cromosoma 17(17p11.2).¹

Los síntomas que presentan nuestra paciente son compatibles con la prevalencia observada en la literatura: en el 90% de los pacientes se observan fibrofoliculomas, manifestaciones pulmonares en forma de quistes pulmonares múltiples de paredes finas y distribución asimétrica en aproximadamente el 70 - 80% y de estos, el 30% desarrollaron episodios únicos o múltiples de neumotórax espontáneo^{1, 6}.

La principal complicación de la enfermedad (descartada en nuestra paciente) fue la neoplasia renal, con una prevalencia del 12 - 34% y con un aumento del riesgo de aparición en estos pacientes de hasta siete veces. El neumotórax tiende a ocurrir previo a la neoplasia renal, lo que ofrece la oportunidad de diagnosticar de forma precoz el SBHD y, por tanto, influir en el pronóstico y supervivencia de los pacientes^{1, 3, 7, 8}.

En cuanto al seguimiento, el TC de tórax ayudará a identificar los quistes pulmonares. Los neumotórax posteriores se tratan de la misma manera que otros neumotórax espontáneos, prestando especial atención a las intervenciones que reduzcan el riesgo de recurrencia⁹.

Debido a que el control por imagen periódico del abdomen es importante para la vigilancia de los tumores renales, se prefieren la resonancia magnética a las tomografías computarizadas para minimizar la exposición del paciente a la radiación. El uso complementario de la ecografía renal puede ayudar a aclarar la naturaleza de las pequeñas lesiones^{8, 9}.

Conclusión: dada la posible afectación de varios órganos, se requiere un abordaje multidisciplinar para diagnosticar, evaluar y operar a estos pacientes con sospecha de SBHD un asesoramiento genético precoz y seguimiento especializado^{1, 7, 9}.

BIBLIOGRAFÍA

- Adhikari N, Karki A. A case report of recurrent pneumothoraces as a presentation of Birt Hogg Dubé syndrome. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021; 32: 101.340.
- López V, Jordá E, Monteagudo C. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: An Update. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012; 103 (3): 198- 206. doi: 10.1016/j.ad.2011.07.009.
- Sattler EC, Reithmair M, Steinlein OK. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *PloS One*. 2018; 13 (12): e0209504.
- Fibla Alfara JJ, Molins López- Rodó L, Hernández Ferrández J, Guirao Montes A. Neumotórax espontáneos de repetición como presentación del síndrome de Birt- Hogg- Dubé. *Arch. Bronconeumol*. 2018; 54 (7): 396-397. doi: 10.1016/j.arbr.2018.05.010.
- Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. 2006. Actualización 2020. GeneReviews®. Orphanet. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522.
- Marchiori E, Zanetti G, Menna Barreto M. Enfermedad quística del pulmón: la importancia de un enfoque multidisciplinar. *ArchBronconeumol*. 2016; 52(6): 342. doi: 10.1016/j.arbres.2015.08.009.
- Marciniak SJ, Johnson SR. Pneumothorax and the biology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Thorax*. 2020; 75: 442-443.
- Jensen DK, Villumsen A, Skytte AB et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case report and a review of the literature. *Eur Clin Respir J*. 2017; 4(1): 1292378.
- Cameron WP. Birt- Hogg- Dubé syndrome: an inherited cause of spontaneous pneumothorax. *CMAJ*, 2011; 183(9): E601-3. doi: 10.1503/cmaj.092121.