

# Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

## Birt-Hogg-Dubé Syndrome

Bruno Ferrari,<sup>1</sup> Rubén Spiner,<sup>2</sup> Griselda Poppi,<sup>3</sup> Roberto Schroh,<sup>4</sup> Martín Stefanazzi,<sup>5</sup> Mariano Marini<sup>5</sup> y Horacio Solarz<sup>6</sup>

### RESUMEN

Presentamos tres pacientes que consultaron por tener múltiples pápulas cupuliformes blanquecinas o color piel en cara, dos de los cuales referían antecedentes de poliposis colónica, y uno de ellos había tenido tres neumotórax espontáneos en su juventud. La histopatología confirmó la presencia de tumores de la vaina pilosa, y se diagnosticó el síndrome de Birt-Hogg-Dubé. En el presente trabajo se describen las características clínicas de dicho síndrome, así como las pautas de *screening* a seguir para descartar neoplasias internas (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 36-41).

### Palabras clave:

*fibrofolliculoma, trichodiscoma, fibroma perifollicular, síndrome de Birt-Hogg-Dubé.*

### ABSTRACT

We report three patients with multiple whitish or skin-colored, cupuliform papules on their face. Two of them had a history of colonic polyposis, and the third had had three spontaneous pneumothorax several years ago. Histopathology confirmed the presence of hair sheath tumors. We arrived at the diagnosis of Birt-Hogg-Dubé Syndrome. We describe the clinical characteristics of this syndrome and the screening guides recommended to rule out internal malignancies (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 36-41).

### Keywords:

*fibrofolliculoma, trichodiscoma, perifollicular fibroma, Birt-Hogg-Dubé Syndrome.*

Fecha de recepción: 31/01/2012 | Fecha de aprobación: 14/03/2012

## Introducción

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS, OMIM 135150) es una genodermatosis autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de múltiples fibrofolliculomas (FF),<sup>1</sup> quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y neoplasias renales. La asociación de BHDS con varias neoplasias extrarrenales ha sido comunicada pero todavía es controversial.<sup>2</sup> La incidencia de este síndrome es desconocida. Es probable que esté subdiagnosticado.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico. Alumno de 3º año, carrera de Especialista SAD. Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía

<sup>2</sup> Médico dermatólogo. Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía

<sup>3</sup> Médica patóloga. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Ramos Mejía

<sup>4</sup> Médico dermatopatólogo. Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía

<sup>5</sup> Médico dermatólogo. Servicio de Dermatología del Sanatorio Güemes

<sup>6</sup> Médico patólogo. Servicio de Anatomía Patológica del Sanatorio Güemes

Correspondencia: Bruno Ferrari, Paraguay 1283, piso 13, Dto. 1, CP 1057, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

bru\_celosis@hotmail.com

## Casos 1 y 2

Paciente masculino de 55 años con antecedentes personales y familiares de poliposis colónica (abuelo paterno, padre y hermana, los dos primeros fallecidos por cáncer de colon). El paciente consultó por lesiones en cara de varios años de evolución que consistían en tumores papuloides blanquecinos, duros, asintomáticos, de 3-5 mm de diámetro (foto 1), asociados a múltiples acrocordones en cuello y tronco. Al interrogatorio refirió que los familiares mencionados previamente presentaban lesiones similares. La anatomía patológica informó fibroma perifolicular (foto 2). Se citó a su hermana (caso 2), de 60 años, que además de una clínica cutánea semejante (foto 3) tenía antecedentes de tres neumotórax espontáneos en su juventud. La histopatología de una lesión cutánea informó fibrofolliculoma. Se realizó el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé en ambos pacientes por cumplimiento de criterios 1, 3 y 5 (tabla 1). A los dos se les solicitó ecografía renal y tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, que informó en uno y otro caso múltiples imágenes bullosas de distinto tamaño en forma difusa en ambos campos pulmonares a predominio basal (foto 4). Se electrocoagularon lesiones cutáneas con resultados cosméticos aceptables. Se indicó control periódico y asesoramiento genético (gráfico 1).

## Caso 3

Paciente masculino de 29 años, hijo único, padre fallecido por complicaciones de diabetes, que consultó por aparición en el último año de múltiples tumoraciones cupuliformes en cara, especialmente en nariz, de 2-3 mm de diámetro, de superficie lisa, eritematoparduzcas, asintomáticas (foto 5), asociadas a fibromas péndulos color piel en cuello y tronco de igual tiempo de evolución. El estudio histopatológico de una de las lesiones faciales informó fibrofolliculoma (foto 6). Se diagnosticó BHDS por cumplimiento del criterio diagnóstico 1 (tabla 1). Se realizaron TAC de tórax y ecografía renal, sin hallazgos de relevancia. A la fecha no se ha solicitado colonoscopia.

## Discusión

En 1977, los canadienses Birt, Hogg y Dubé<sup>1</sup> describieron múltiples lesiones cutáneas papulares pequeñas, firmes, en frente, cuero cabelludo y cuello en 15 integrantes de una familia en tres generaciones sucesivas, que se transmitían con un patrón autosómico dominante. La histología diferenció dos tumores benignos del folículo piloso: FF y tricodiscomas (TCD). Estos pacientes tenían, además, múltiples acrocordones. Esta tríada se denominó BHDS.<sup>1</sup> En 1999 se asoció el BHDS con tumores renales familiares<sup>4</sup>



Foto 1. Múltiples tumores papuloides blanquecinos cupuliformes en cara.

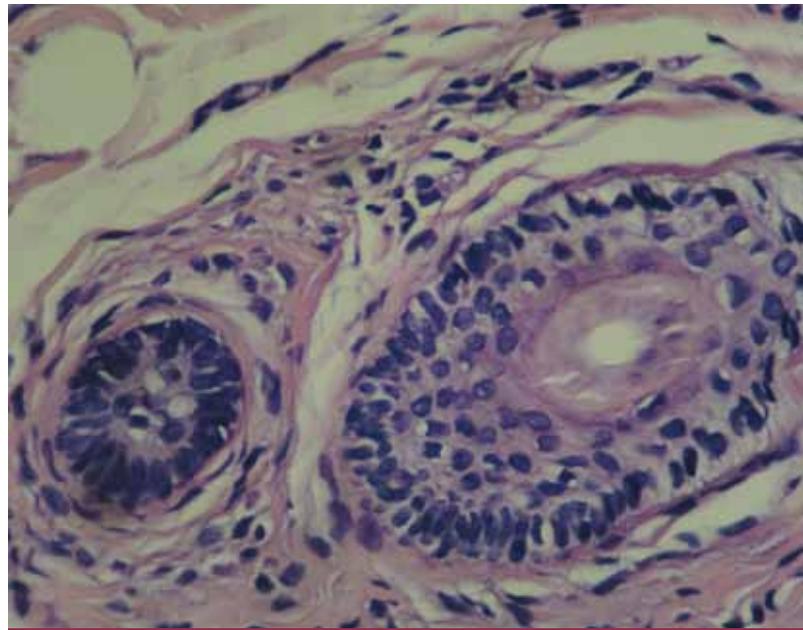


Foto 2. Fibroma perifolicular: agrupaciones de colágeno y fibroblastos con disposición concéntrica en torno de los folículos pilosos.

y, para completar el espectro de manifestaciones del síndrome, en 2002 se describió un aumento de la incidencia familiar de neumotórax espontáneos en la juventud.<sup>5</sup> Se han descrito otras asociaciones a BHDS, como la poliposis colónica o el carcinoma de colon, lo que es discutido por algunos autores.<sup>2,6,7-10</sup> En 2001 se demostró la asociación de este síndrome con el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2), y un año



Foto 3. Tumores cupuliformes blanquecinas en cara.

**TABLA 1. Criterios diagnósticos para el síndrome BHD**  
European BHDS Consortium<sup>7</sup>

**Mayores:**

1. Al menos 5 fibrofolículos o tricodiscomas, de aparición en la edad adulta, al menos uno confirmado histopatológicamente.

2. Una mutación patogénica del FLCN en línea germinal.

**Menores:**

3. Múltiples quistes pulmonares bilaterales de localización basal sin otra causa aparente, con o sin neumotórax espontáneos.

4. Cáncer renal de comienzo precoz (45 años), multifocal o bilateral, o cáncer renal de histología mixta cromófila y oncocítica.

5. Un familiar de primer grado con BHDS.

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

más tarde fue identificado el gen FCLN, primeramente denominado BHD gen, en dicho locus<sup>3,6</sup>. Estudios siguientes detectaron inserciones, deleciones y mutaciones *non sense* en dicho gen que daban lugar a la producción defectuosa de una proteína: la foliculina, de 579 aminoácidos, cuya función no se conoce con exactitud, aunque se cree que actúa como supresora tumoral que inhibe la activación de la proteína mTOR (del inglés, *mammalian target of rapamycin*). Las mutaciones en el gen FLCN llevan a la expresión de foliculina inactiva, resultando en una activación en la vía del mTOR no regulada, que promueve el crecimiento y la proliferación celular,<sup>2,3,11</sup> lo que ha sido considerado recientemente como un *target* candidato para su terapéutica.<sup>11-13</sup>

La enfermedad se caracteriza por pápulas cupuliformes color piel o blanquecinas, asintomáticas, en nariz, pliegue nasolabial, mejillas, frente, tronco superior, pabellón auricular y área retroauricular. También pueden encontrarse en flancos, zona lumbar,<sup>2</sup> raramente en el extremo proximal de miembros inferiores<sup>6</sup> y escroto.<sup>14</sup> Las pápulas pueden coalescer formando placas y encontrarse en mucosas gingival, yugal, labios y lengua.<sup>2,4,14</sup> Las lesiones cutáneas generalmente aparecen entre la tercera y cuarta décadas.<sup>15</sup> Dichas pápulas corresponden histológicamente a FF, fibromas perifoliculares (FPF) y TCD, que actualmente se consideran clínicamente indistinguibles y partes de un mismo espectro histológico.<sup>2,6,8</sup> Se asocian a acrocordones en cuello y tronco, que incluyen axilas.

Algunas de las lesiones diagnosticadas como acrocordones presentan histológicamente características semejantes a los fibrofolículos, por lo que pueden considerarse una variante fenotípica de los mismos.<sup>3,14</sup> La expresión clínica de las pápulas del BHDS puede variar entre los miembros de una familia.<sup>2</sup>

Los FF, los FPF y los TCD forman parte del espectro de tumores benignos que derivan de la vaina del pelo.<sup>16</sup> El primero se constituye por múltiples filamentos anastomosados de dos a cuatro células epiteliales desde un folículo piloso central, rodeados por fundas perifoliculares fibrosas con infiltrado perivascular discreto.<sup>2,6,8</sup> Un FPF muestra agrupaciones de colágeno y fibroblastos con una disposición concéntrica en torno de los folículos pilosos.<sup>3,16</sup> El TCD está formado por una estructura central de haces de colágeno, fibroblastos, abundantes vénulas y capilares, en dermis reticular, que se rodea de glándulas sebáceas aisladas, sin folículo piloso asociado.<sup>16,17</sup> Schulz y Hartschuh<sup>18</sup> demostraron que estos tres tumores representan la misma lesión que fue seccionada en diferentes planos. Esto es apoyado por numerosos autores,<sup>16,19</sup> como Vincent *et al.*<sup>14</sup>, quienes mencionan en su revisión que en pacientes con BHDS diagnosticados de FPF concomitantes, un segundo examen histológico probó que en realidad estas lesiones

eran FF. Schulz *et al.*<sup>18</sup> también sugirieron que el BHDS y el Hornstein-Knickenberg (HKS) son idénticos.<sup>2,6,11</sup> Este último tiene características clínicas semejantes al BHDS, pero la lesión predominante es el FPF, mientras que en el BHDS es el FF.<sup>14</sup>

Respecto del compromiso extracutáneo, los neumotórax espontáneos suelen ocurrir antes de la tercera década.<sup>15</sup> Zbar *et al.*<sup>6</sup> determinaron que el riesgo de neumotórax es 32 veces mayor respecto de la población normal. Los quistes pulmonares afectan a las bases, a diferencia de lo que sucede en otros procesos más frecuentes, como el enfisema. Estos quistes pueden romperse y dar lugar a neumotórax. Se trata entonces de neumotórax secundarios.<sup>3</sup> Las neoplasias renales se desarrollan típicamente a partir de la quinta década, aunque pueden aparecer tan temprano como a los 20 años.<sup>15</sup> A menudo son bilaterales o múltiples.<sup>3</sup> Los tumores dependientes de los segmentos distales de la nefrona, el híbrido oncocítico y el cromóforo son los más frecuentes. El carcinoma renal de células claras y el papilar presentan una incidencia baja en los pacientes con BHDS.<sup>3</sup> Las lesiones pleuropulmonares y renales determinan el pronóstico de los pacientes con BHDS.<sup>3</sup>

Se ha descrito la asociación del BHDS con melanoma cutáneo,<sup>6</sup> lo que apoyaría la teoría de que la activación de la vía del mTOR secundaria a la producción defectuosa de foliculina sería el agente causal del síndrome, y probablemente estaría también implicada en la protección del organismo frente a otros tumores.<sup>6</sup>

Se ha informado la asociación con quistes tiroideos, de mama y parótida, así como casos asociados a adenoma y oncocitoma paratiroideo,<sup>2,8,14</sup> tumores de origen neural,<sup>4</sup> como el neurotecoma y el meningioma,<sup>20</sup> y coriorretinopatía en salpicadura con campos visuales estrechos.<sup>15</sup>

Con poca frecuencia se asocian al BHDS lipomas,<sup>2,4</sup> angioliomas, colagenomas, fibromas, mucinosis cutánea focal, nevos de tejido conectivo,<sup>14</sup> seborrea facial, quistes epidérmicos y lesiones símil comedones.<sup>2,4</sup>

Los criterios diagnósticos del síndrome se resumen en la tabla 1.

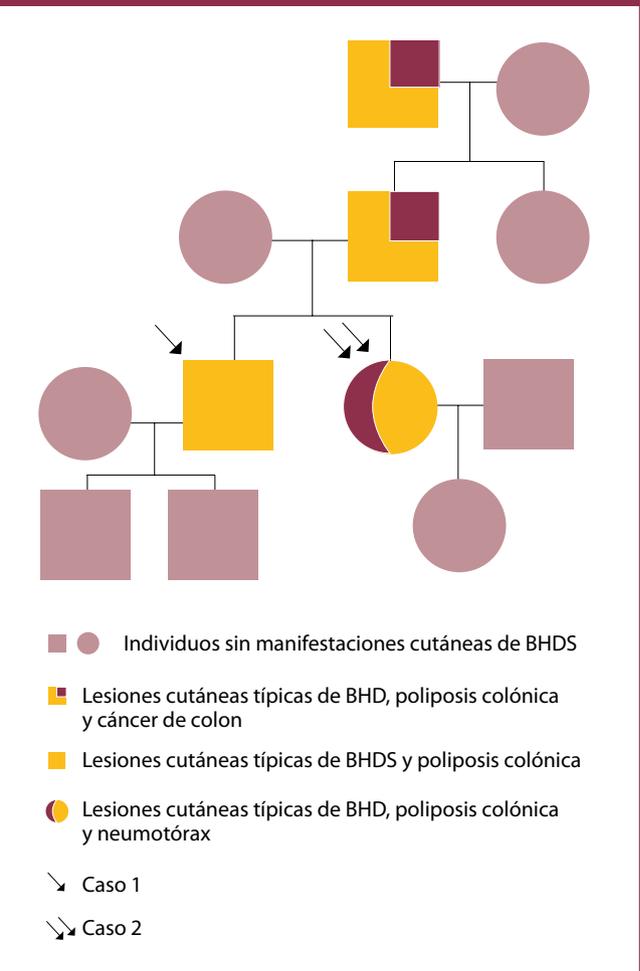
Los pacientes con clínica de BHDS deben ser estudiados con una tomografía computada abdominal y/o ecografía renal al momento del diagnóstico y cada 3 a 5 años. Se debe examinar a los hermanos de los pacientes afectados con el síndrome a partir de los 20 años y biopsiar las lesiones sospechosas de FF/TD.

El caso 2 fue diagnosticado como consecuencia de la consulta que realizó su hermano (caso 1). Si existen FF, a partir de los 40 años debe iniciarse un *screening* de rutina para patología renal. Los tumores renales menores de 3 cm deben ser observados, mientras que los mayores deben ser tratados.<sup>21</sup> Ninguno de nuestros casos tuvo, hasta el momento, compromiso renal. Es necesario informar



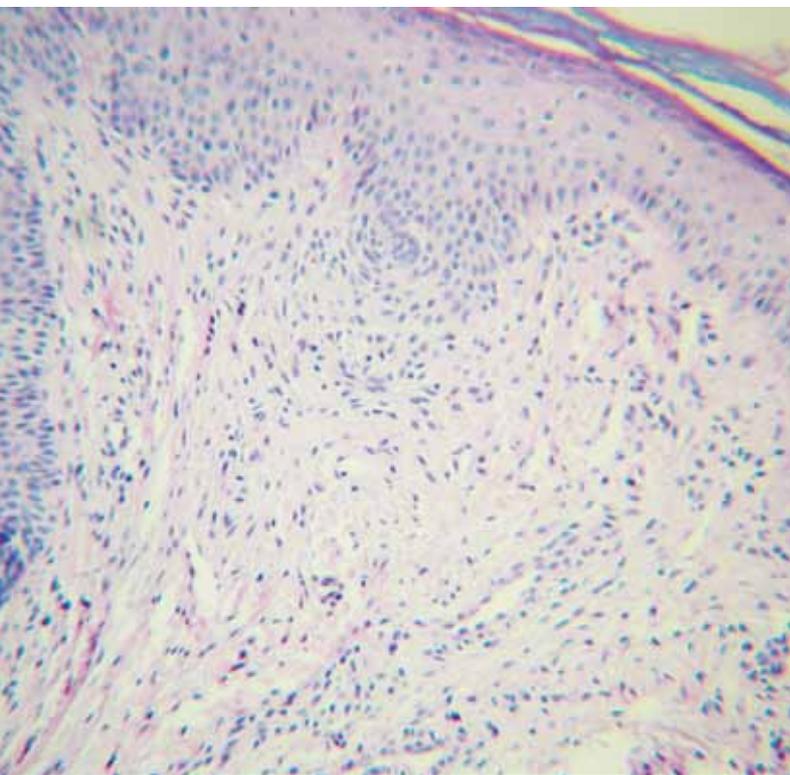
Foto 4. TAC de tórax caso 1: imágenes bullosas de distintos tamaños en forma difusa en región basal de ambos campos pulmonares.

GRÁFICO 1. Genealogía casos 1 y 2





**Foto 5.** Tumoraciones cupuliformes eritematoparduzcas en cara, especialmente en nariz.



**Foto 6.** Fibrofolliculoma: cordones de células epiteliales en relación con estructura infundíbulo folicular, rodeada por estroma fibroso.

sobre la predisposición a padecer neumotórax y sobre sus signos y síntomas. Su diagnóstico se confirma por radiografía. Todos los pacientes mayores de 50 años deben realizarse una colonoscopia.<sup>7</sup>

Respecto del tratamiento, la electrodesecación y el curetaje fueron comunicados con resultados dispares.<sup>22-24</sup> En el caso 1 obtuvimos una satisfactoria respuesta con este método. Están descritas la ablación de las lesiones con láseres Erbium YAG y de CO<sub>2</sub>.<sup>8</sup>

## Conclusión

La importancia de conocer y diagnosticar BHDS radica en que la piel es útil en el diagnóstico temprano de neoplasias internas, no sólo en el paciente sino en su grupo familiar, por medio de estudios complementarios adecuados. En relación con los casos presentados se destaca la diversidad de tumores cutáneos hallados dentro del espectro del FF y la asociación con poliposis colónica y cáncer de colon, lo que, como ya ha sido mencionado, es un tema controversial desde la descripción inicial del síndrome.

## Bibliografía

1. Birt A.R., Hogg G.R., Dubé W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons, *Arch Dermatol*, 1977, 113: 1674-1677.
2. Kluger N., Giraud S., Coupier I., Avril M.F. et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 10 French families, *Br. J. Dermatol*, 2010, 162: 527-537.
3. Fuertes I., Mascaró-Galy J.M., 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.
4. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M., Weinreich M. et al. BHD mutations, clinica land 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.
5. Zbar B., Alvord W.G., Glenn G., Turner M. 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.
6. Sempau L., Ruiz I., González-Morán A., Susanna X. et al. New mutation in the Birt Hogg Dube gene, *Actas Dermosifiliogr.*, 2010, 101: 637-640.
7. Kim E.H., Jeong S.Y., Kim H.J., Kim Y.C. A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome, *J. Korean Med. Sci.*, 2008, 23: 332-335.
8. Gambichler T., Wolter M., Altmeyer P., Hoffman K. Treatment of Birt-Hogg-Dubé syndrome with erbium:YAG laser, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43 (5 Pt. 1): 856-858.
9. Adley B.P., Smith N.D., Nayar R., Yang X.J. Birt-Hogg-Dubé syndrome, clinicopathologic findings and genetic alterations, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2006, 130: 1865-1870.

10. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dube syndrome, *J. Med. Genet.*, 2002, 39: 906-912.
11. Cociolone R.A., Crotty K.A., Andrews L., Haass N.K. et al. Multiple desmoplastic melanomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome and a proposed signaling link between folliculin, the mTOR pathway, and melanoma susceptibility, *Arch. Dermatol.*, 2010, 146: 1316-1318.
12. Baba M., Furihata M., Hong S.B. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dube gene inactivation in a mouse model: Erk1/2 and Akt-mTOR activation, cell hyperproliferation, and polycystic kidneys, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100: 140-154.
13. Karbowniczek M., Spittle C.S., Morrison T., Wu H. et al. mTOR is activated in the majority of malignant melanomas, *J. Invest. Dermatol.*, 2008, 128: 980-987.
14. Vincent A., Farley M., Chan E., James W.D. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 698-705.
15. Misago N., Joh K., Yatsuki H., Soejima H. et al. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dubé syndrome, *Acta Derm. Venereol.*, 2008, 88: 423-425.
16. López-Escobar M., Gómez S., Pérez N. Síndrome de Birt-Hogg-Dube, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 2003, 31: 107-109.
17. Schaffer J.V., Gohara M.A., McNiff J.M., Aasi S.Z. et al. Multiple facial angiofibromas: a cutaneous manifestation of Birt-Hogg-Dubé syndrome, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53: S108-111.
18. 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.
19. Weedon D. Tumors of cutaneous appendages, en Weedon's Skin Pathology. Ed Churchill Livingstone, China, 2010: 771-772.
20. Vincent A., Farley M., Chan E., James W.D. Birt-Hogg-Dubé syndrome: two patients with neural tissue tumors, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 717-719.
21. Pavlovich C.P., Walther M.M., Eyley R.A., Hewitt S.M. et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome, *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, 26: 1542-1552.
22. Mertens J., Schubert C. Small papular tumors of the perifollicular and perivascular connective tissue in ENT/HNO, 1991, 39: 266-270.
23. Hornstein O.P. Generalized dermal perifollicular fibromas with polyps of the colon, *Hum. Genet.*, 1976, 33: 193-197.
24. Farrant P.B., Emerson R. Letter: hyfrecation and curettage as a treatment for fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dube syndrome, *Dermatol. Surg.*, 2007, 33: 1287-1288.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### \* PIENSE EN... Pioderma GANGRENOSO

### RESPUESTAS

» 1



#### Piodermis

- Adultos jóvenes.
- Se presenta como un absceso (50-75%) o celulitis (25-50%) en la mayoría de los casos.
- Absceso con necrosis central y celulitis periférica.
- Únicas, generalmente en extremidades.
- Drenaje quirúrgico y antibiótico efectivo

» 2



#### Úlcera vascular

- Pacientes añosos.
- Comienza como una úlcera.
- Úlcera de fondo fibrinoso y/o granulante, bordes eritematosos definidos, en ocasiones necrosis.
- Únicas o múltiples, generalmente en miembros inferiores.
- Debridantes, antisépticos, antibióticos, curas oclusivas

» 3



#### Pioderma gangrenoso

- Cualquier edad, predomina en mujeres jóvenes.
- Comienza como una papulopústula dolorosa.
- Úlcera con fondo purulento, bordes irregulares socavados y sobreelevados de color violáceo o grisáceo.
- Únicas o múltiples. Piernas, región pretibial.
- Corticoides, tetraciclinas, dapsona, ciclosporina, biológicos, etc.

#### Bibliografía

1. Lin P., Phillips T. Úlceras, en Bologna J., Jorizzo J., Rapini R. et al. *Dermatología*, Elsevier, Madrid, 2004: 1631-1649.
2. Miller J., Yentzer B., Clark A., Jorizzo J. et al. Pyoderma

gangrenosum: A review and update on new therapies, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 646-654.

3. Achenbach R., Jorge M., Schröh R., Gai L. et al. Pioderma gangrenoso: comunicación de 5 casos, *Dermatol. Argent.*, 2004, 3: 188-192.

4. Lamas C., Tiscornia J., Cornistein W., Arias M. et al. Infección por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente comunitario en un grupo familiar, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 126-128