

Imágenes en medicina

SERIE DE CASOS DE MANIFESTACIONES POR IMAGEN E IMPACTO DEL SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ EN UN GRUPO FAMILIAR DE BOGOTÁ, COLOMBIA

Aura Lucía Rivera Bernal¹; Camilo Alberto Caicedo Montaña¹; María Alejandra Duarte Vallejo²;
Mauricio Chaparro Solano³; Mayra Alejandra Sánchez Higuera⁴; José Alejandro Daza Vergara⁵

1. Médico(a) radiólogo(a). Hospital Universitario Mayor – Méderi. Profesor(a) de radiología. Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C.
2. Médica radióloga, fellow en investigación en radiología, McGill University, Montreal, Canadá.
3. Médico genetista y epidemiólogo. PhD(c) en medicina molecular, Cleveland Clinic, Cleveland, Estados Unidos.
4. Médica hospitalaria. Hospital Universitario Mayor – Méderi, Bogotá D.C.
5. Médico epidemiólogo. Centro de Investigaciones Méderi, Bogotá D.C.

RESUMEN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una patología sistémica autosómica dominante, poco frecuente, que se manifiesta con quistes pulmonares con o sin neumotórax espontáneo, tumores cutáneos (por lo general fibrofolliculomas) y tumores renales. Se presenta una serie de casos constituida por una mujer de 88 años, caso índice, hospitalizada por neumotórax espontáneo después de múltiples ingresos con diagnóstico de neumonía intersticial linfocítica, adicionalmente presentaba antecedente de carcinoma de células claras del riñón izquierdo y hallazgos al examen físico cutáneo de fibrofolliculomas en la cara. En esta paciente se documentó la mutación del gen FLCN (variante heterocigota) mediante secuenciación genética, confirmando el diagnóstico del síndrome, y se procedió a establecer las manifestaciones clínicas e imagenológicas en ella y en su primera línea de descendencia. La serie de casos presenta la frecuencia de las manifestaciones pulmonares, renales y cutáneas en este grupo familiar a través de los principales hallazgos radiológicos en diferentes modalidades (ecografía y tomografía computada).

Palabras clave: Síndrome de Birt-Hogg-Dubé, estudio de casos, radiología, neumotórax, carcinoma de células renales, neoplasias cutáneas.

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.666>

Recibido: 11/08/2022

Aceptado: 01/09/2023

Correspondencia: cacaicedo@unisanitas.edu.co

CASE SERIES OF IMAGING MANIFESTATIONS AND IMPACT OF BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME IN A FAMILY GROUP FROM BOGOTÁ, COLOMBIA

ABSTRACT

Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominant systemic pathology that manifests with pulmonary cysts with or without spontaneous pneumothorax, skin and renal tumors. We present a series of cases made up of an 88-year-old woman, hospitalized for spontaneous pneumothorax after multiple admissions with a diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia, additionally she presented a history of clear cell carcinoma of the left kidney and findings on physical examination of the fibrofolliculomas on the face. In this patient, the mutation of the FLCN gene (heterozygous variant) was documented by genetic sequencing, confirming the diagnosis of the syndrome, and we proceeded to establish the clinical and imaging manifestations in her and in her first line of descent. The case series presents the frequency of pulmonary, renal, and skin manifestations in this family group through the main radiological findings in different modalities (ultrasound and computed tomography).

Keywords: Birt-Hogg-Dubé syndrome, case reports, radiology, pneumothorax, renal cell carcinoma, skin neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una patología sistémica autosómica dominante, poco común, que se manifiesta con la triada de fibrofolliculomas cutáneos, quistes pulmonares con o sin neumotórax espontáneo y tumores renales (1). Los fibrofolliculomas son el hallazgo más característico de este síndrome y aparecen como pápulas blanquecinas, lisas, en forma de cúpula de 2 a 4 mm en la cabeza, la cara, el cuello y la parte superior del tronco, en la tercera y cuarta década de la vida (2,3). Se han descrito quistes pulmonares en la mayoría de los pacientes (77-89%) y se ha estimado que el 33-38% presentan neumotórax (4-6). Los tumores renales en los pacientes son a menudo múltiples y bilaterales e incluyen oncocitomas cromóforos híbridos (50%), carcinomas cromóforos (34%), carcinomas de células claras (9%), oncocitomas (5%) y carcinoma papilar de células renales (2%) (4, 6-7). La incidencia del síndrome de Birt-Hogg-Dubé no está clara y afecta a personas de cualquier sexo y edad. Se presenta el caso de una mujer de 88 años en quien se documentó un carcinoma renal de células claras en el riñón izquierdo, fibrofolliculomas en la cara y lesiones quísticas

pulmonares, con síndrome de Birt-Hogg-Dubé confirmado por secuenciación genética. Adicionalmente se establecen las manifestaciones del síndrome en su primera línea de descendencia.

Reporte de caso

Mujer de 88 años con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, anemia, enfermedad quística pulmonar, masa renal izquierda en estudio desde 2016 de posible origen tumoral estadio IV con compromiso metastásico poliostótico torácico, lumbar, sacro y fémur derecho.

La paciente presentó múltiples ingresos hospitalarios con sospecha de compromiso pulmonar por neumonía intersticial linfocítica, en quien se descartó asociación con síndrome de Sjögren por perfil autoinmune negativo. Fue hospitalizada el 18 de mayo de 2021 en el Hospital Universitario Mayor (Méderi) por dolor lumbar no controlado y hematuria anemizante con requerimiento transfusional, por lo que el servicio de urología consideró nefrectomía radical abierta izquierda con fines paliativos.

Durante la hospitalización se documentó una masa de 18 x 15 cm de diámetro localizada en los dos tercios inferiores del riñón izquierdo, y el análisis

de histopatología (protocolo 48165-21) de la muestra quirúrgica concluyó un carcinoma de células renales con estudio de inmunohistoquímica concordante con carcinoma renal de células claras. Adicionalmente se practicó una tomografía de abdomen contrastada con hallazgos de lesiones quísticas en parénquima pulmonar, quistes corticales renales derechos, ausencia quirúrgica del riñón izquierdo, adenomegalias retroperitoneales, lesiones líticas en cuerpos vertebrales lumbares, sacro y fémur derecho.

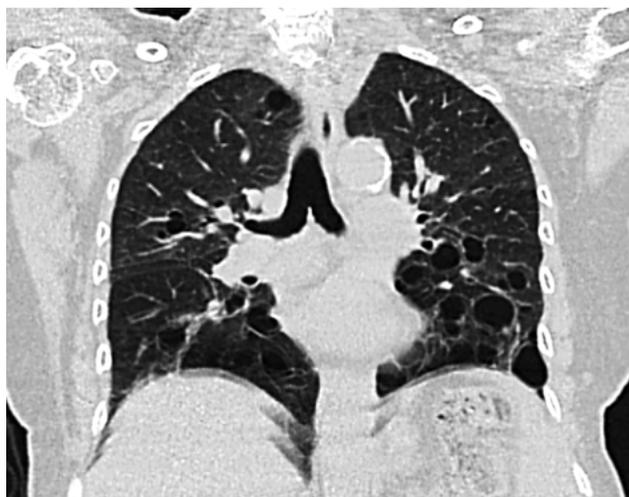


FIGURA 1A. Caso índice. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Reconstrucción coronal en ventana de pulmón. Manifestaciones pulmonares.



FIGURA 1B. Caso índice. Tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste. Reconstrucción coronal en ventana de tejidos blandos. Manifestaciones renales.

Teniendo en cuenta las lesiones quísticas pulmonares, la neoplasia renal confirmada y el hallazgo incidental en piel de fibrofoliomas en cara, se consideró la sospecha clínica de Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Se solicitó concepto a genética describiéndose una historia familiar del caso índice de ocho hijos: 3 mujeres; una con antecedente de neumotórax por ruptura de quiste pulmonar, 5 hombres; uno con antecedente de quistes pulmonares previamente documentados. Durante la estancia hospitalaria adicionalmente se evidenció la presencia de fibrofoliomas en cara en dos de sus hijos.

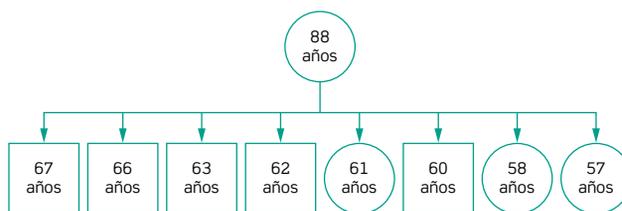


FIGURA 2. Árbol genealógico.

*Mujeres representadas en círculos. Edad al momento del diagnóstico genético del caso índice

El servicio de genética clínica consideró que el caso en mención cumplía criterios clínicos para sospecha de este síndrome. Dicho lo anterior y previo consentimiento informado, autorización de su asegurador se obtuvo muestra en sangre para secuenciación completa del gen FLCN con un resultado positivo; variante patogénica heterocigota (c.1285del p.His429Thrfs*39) en el gen FLCN. Este gen se asocia con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé autosómico dominante.

Se realizaron ecografías renales, tomografías computadas de tórax de alta resolución y examen físico dermatológico a sus ocho hijos, estableciendo así la distribución de las manifestaciones en la primera línea de descendencia (ver figuras, edades al momento de la hospitalización):

- Madre, caso índice, 88 años: compromiso pulmonar, renal y cutáneo.
- Hijo número 1, hombre de 67 años, compromiso renal y cutáneo.

- Hijo número 2, hombre de 66 años, sin manifestaciones.
- Hijo número 3, hombre de 63 años, sin manifestaciones (como hallazgo incidental se identificaron quistes simples renales bilaterales en la ecografía de vías urinarias).
- Hijo número 4, hombre de 62 años, compromiso pulmonar.
- Hija número 5, mujer de 61 años, compromiso pulmonar, renal y cutáneo.
- Hijo número 6, hombre de 60 años, compromiso pulmonar.
- Hija número 7, mujer de 58 años, compromiso pulmonar.
- Hija número 8, mujer de 57 años, sin manifestaciones.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El síndrome de Birt-Hogg Dubé es una patología sistémica autosómica dominante poco común descrito en 1978 (8) que se caracteriza por lesiones cutáneas, quistes pulmonares que pueden estar asociados a neumotórax espontáneo y tumores renales (1-9). A la tríada típica se le suman otros hallazgos menos frecuentes como quistes en otros órganos, y al parecer una mayor probabilidad de presentar lipomatosis y enfermedad diverticular del colon.



FIGURA 3A. Caso hijo número 1. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Reconstrucción coronal en ventana de pulmón. Manifestaciones pulmonares.

Genética

Se debe a una mutación por delección o por cambio de encuadre en el gen de la foliculina que se encuentra en el cromosoma 17p11.2, cuya función es todavía desconocida, pero se cree que es un gen de supresión tumoral como un componente de la ruta mTOR. Este gen se expresa en la piel (estroma y anexos), pulmón (neumocitos tipo 1) y riñón (nefrona distal), explicando las manifestaciones características. Aunque, la incidencia no está clara, afecta a personas de cualquier sexo y edad con una leve predominancia en mujeres entre los 30 a 40 años. La prevalencia se estima de 1 por cada 200.000 personas. Se han descrito alrededor de 200 familias afectadas por la enfermedad a nivel mundial (1, 10).

Manifestaciones cutáneas

Los angiofibromas, los fibromas perifoliculares, los acrocordones y los fibrofoliculomas se han descrito en el síndrome, siendo estos últimos los más frecuentemente observados, a pesar de que el 20 al 22% de los pacientes no presentan estas lesiones (1, 11-14). Estos tumores benignos derivan de la unidad pilosebácea y se observan entre los 30 a 40 años, persisten indefinidamente y en la mayoría de las ocasiones tienden a ser indiferenciables. Se identifican como pequeñas pápulas blancas, rosadas o amarillas. Se caracterizan histológicamente por una proliferación circunscrita de colágeno y de fibroblastos alrededor de los folículos pilosos retorcidos. Son asintomáticos, no superan los 5 mm, se localizan en cara, cuello y la parte superior del tronco (2, 4-5).

Manifestaciones pulmonares

En relación a los quistes pulmonares, tienden a presentarse entre el 77 al 89% de los pacientes. La gran mayoría son múltiples, polimórficos, y con predominio basal. Los quistes son dilataciones de los espacios alveolares, con un diámetro que varía desde tamaño



FIGURA 3B. Caso hijo número 1. Manifestaciones cutáneas. Fotos publicadas con autorización del paciente.

microscópico a algunos centímetros (1, 3, 7, 10-13). La pared delgada de los quistes está bordeada por epitelio cúbico. La rotura ocurre usualmente por cambios en la presión intratorácica, llevando a neumotórax espontáneo en el 33 al 38% de los casos, con un riesgo de 50 veces mayor comparándolo con la población general. Los pacientes que presentar mayor riesgo son todos los que sufran cambios repentinos de presión (viaje en avión, buceo, o incluso la anestesia general). El diagnóstico de estos quistes debe abordarse desde la radiografía e idealmente la tomografía de tórax.

En la tomografía computada se identifican quistes mayores a 2 cm que coexisten con quistes más pequeños (12), rodeados de parénquima normal. No se asocia a la presencia de nódulos, opacidades “en vidrio esmerilado”, engrosamiento septal, panal de abejas ni anomalías de la vía aérea. Son más frecuentes en los lóbulos inferiores, pueden ser ovalados, lentiformes o multiseptados, y varían en número, presentándose menos de 10 quistes en el 47% de la población, 10 a 20 quistes en el 20% de la población, y más de 20 quistes (se han descrito hasta 160) en un 33% de la población (1, 3, 7, 12, 15).

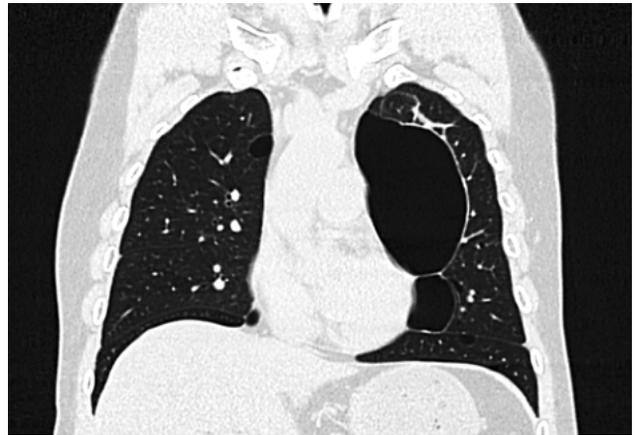


FIGURA 4. Caso hijo número 4. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Reconstrucción coronal en ventana de pulmón. Manifestaciones pulmonares.

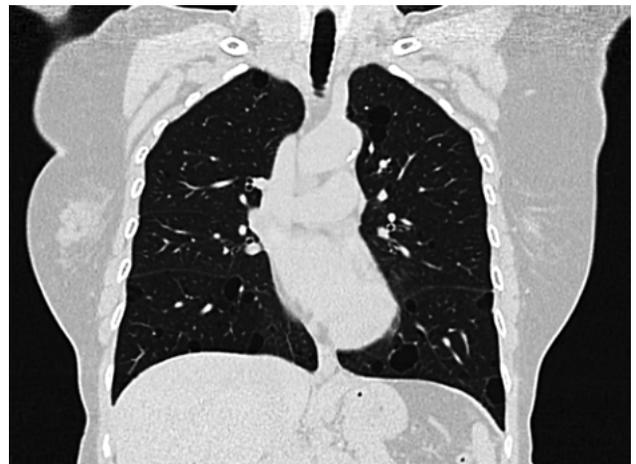


FIGURA 5A. Caso hijo número 5. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Reconstrucción coronal en ventana de pulmón. Manifestaciones pulmonares.

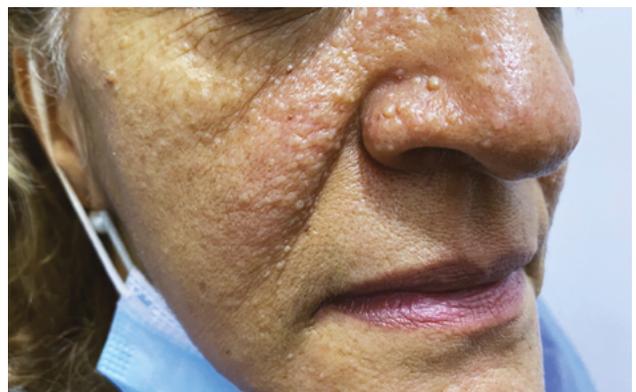


FIGURA 5B. Caso hija número 5. Manifestaciones cutáneas. Fotos publicadas con autorización de la paciente.

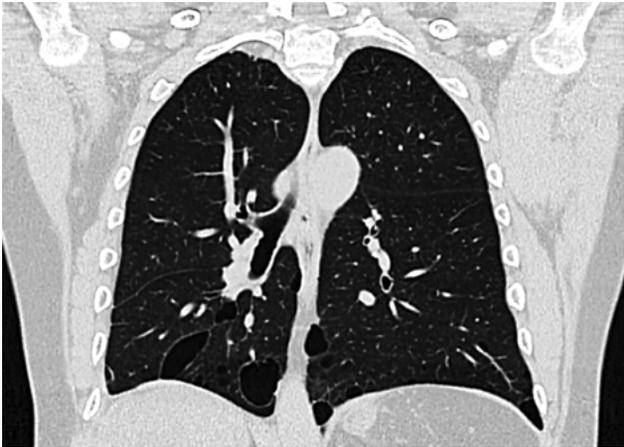


FIGURA 6. Caso hijo número 6. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Reconstrucción coronal en ventana de pulmón. Manifestaciones pulmonares.

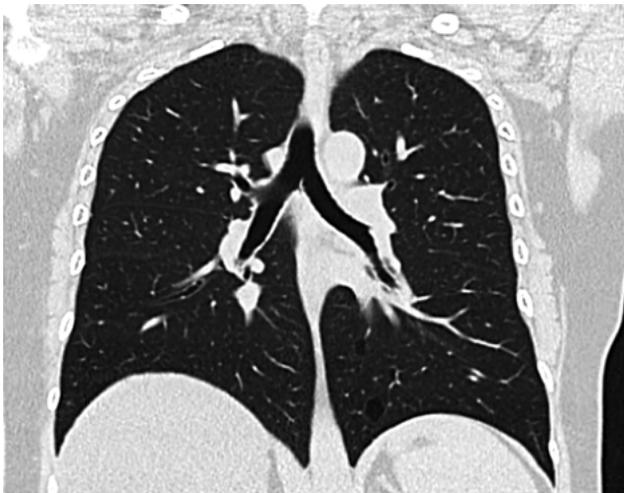


FIGURA 7. Caso hijo número 7. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Reconstrucción coronal en ventana de pulmón. Manifestaciones pulmonares.

Manifestaciones renales

Respecto a los tumores renales, tienden a ser bilaterales, ocurren en alrededor del 25 al 34% de los pacientes y el riesgo de su presentación de por vida es siete veces mayor con respecto a la población general. La mayoría de estas neoplasias ocurren en hombres entre los 25 a 55 años y varían desde oncocitomas sin potencial maligno hasta carcinomas de células agresivos,

incluyendo cualquiera de los subtipos (1-6, 7, 9, 12-13, 15), que se distribuyen entre carcinoma de células renales cromóforas en un 34 al 50% de los casos, en una mezcla entre oncocitoma y carcinoma de células renales cromóforas en otro 30% de los casos, carcinomas de células claras hasta en un 9%, oncocitomas en un 2 al 5%, y carcinomas de células papilares en menos de un 2% de los casos (1-6, 7, 9, 12-13, 15, 16).

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

El diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica con la presencia de la tríada de manifestaciones descritas (1, 15). La confirmación genética se realiza determinando la mutación en el gen de la foliculina. No obstante, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé suele pasar desapercibido, sin llegar un diagnóstico final por su amplia variabilidad en cuanto a su expresión clínica. El abordaje inicial incluye imágenes contrastadas de tórax y abdomen con contraste, evaluación genética y dermatológica en el paciente índice y en su familia (15).

El seguimiento debe ser multidisciplinario con pruebas periódicas de control (en promedio se recomiendan pruebas de seguimiento cada 36 meses) (1, 7, 13, 15).

No existe tratamiento específico para las manifestaciones dermatológicas del síndrome, en general, no reciben ningún manejo específico. Se ha propuesto como terapias desde la perspectiva estética y psicológica del paciente: ablación quirúrgica, dermoabrasión y electrodesecación (1, 15). Sin embargo, estas lesiones cutáneas pueden reaparecer. Por otro lado, en caso de presentarse manifestaciones pulmonares se recomienda la realización de pleurodesis cuando se presente un segundo neumotórax ipsilateral consecutivo, pues este procedimiento reduce el riesgo de recurrencia a la mitad (1, 4, 9, 15).

Para minimizar la exposición a la radiación ionizante se ha propuesto la ecografía y la resonancia como imágenes de elección, y de forma alternativa la tomografía. Pese a lo cual, algunos autores sugieren practicar una tomografía abdominal en el momento

del diagnóstico y, después, cada tres a cinco años. El objetivo principal del seguimiento será detectar alguna neoplasia renal. Estas masas deben ser vigiladas estrechamente, practicando abordajes quirúrgicos conservadores de nefronas siempre que sea posible. La evidencia actual sugiere que estos tumores se pueden observar de forma segura hasta alcanzar los 3 cm antes de ser intervenidos. El pronóstico dependerá de la gravedad de las afectaciones viscerales, y especialmente si existe una neoplasia renal confirmada (1,15).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos renales y cutáneos de forma aislada no permiten establecer con certeza un diagnóstico sindrómico. Por lo tanto es fundamental el conocimiento de los diagnósticos diferenciales de las lesiones pulmonares quísticas y qué hallazgos radiológicos pueden orientar hacia una posibilidad diagnóstica u otra (Tabla 1) (1-3, 9, 12).

CONCLUSIONES

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una enfermedad genética infrecuente, que se manifiesta con quistes pulmonares, y tumores renales y cutáneos, se presentó una serie de casos de una mujer de 88 años con la tríada completa de manifestaciones, con diagnóstico definitivo mediante secuenciación genética. En su primera línea de descendencia se documentaron las manifestaciones mediante tomografía computada de tórax de alta resolución, ecografía de vías urinarias y examen físico dermatológico. En el mundo existen al menos 200 grupos familiares documentados, y se plantea continuar la caracterización de este grupo familiar mediante estudio de la segunda línea de descendencia.

FINANCIACIÓN

- Los estudios genéticos realizados a la paciente índice fueron financiados a través de Gencell-Farma.

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LESIONES QUÍSTICAS PULMONARES

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	CARACTERÍSTICAS
Linfangioleiomiomatosis	<ul style="list-style-type: none"> • Quistes más redondos, medianos, uniformes y difusos; también son más frecuentes en los lóbulos inferiores. • Los quistes son mayores en número y tamaño. • Asociado a complejo de esclerosis tuberosa. • También puede haber lesiones focales en el riñón (angiomiolipomas). • Pacientes no fumadores. • Nódulos centrilobulillares pequeños, engrosamiento lineal de septos y opacidades “en vidrio esmerilado”. • Las lesiones en piel con manchas hipopigmentadas, fibromas ungueales, angiofibromas faciales y placas frontales. • Patrón obstructivo en pruebas funcionales. • 10 al 20% de los casos cursan con quilotórax.
Compromiso pulmonar por histiocitosis de células de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> • Quistes de forma más irregular. • Los quistes coexisten con nódulos cavitados. • Mayor frecuencia en los lóbulos superiores. • Pacientes fumadores. • 25% de los casos cursan con neumotórax.
Neumonía intersticial linfocítica	<ul style="list-style-type: none"> • Progresar a bronquiolititis folicular. • Los quistes subpleurales coexisten con opacidades “en vidrio esmerilado”, nódulos pulmonares y adenopatías mediastinales. • Se asocia principalmente al escenario clínico de autoinmunes, en especial, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico e infección por VIH. • El neumotórax es poco frecuente.
Otros diagnósticos diferenciales	<ul style="list-style-type: none"> • Metastásis quísticas. • Neumonía intersticial descamativa. • Neumocistosis. • Papilomatosis traqueobronquial. • Amiloidosis pulmonar. • Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. • Histiocitosis no Langerhans (enfermedad de Erdheim-Chester).

- Las imágenes diagnósticas obtenidas al grupo familiar fueron financiadas a través del Hospital Universitario Mayor-Méderi.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores declaramos no presentar conflictos de intereses al momento de realizar el estudio.

REFERENCIAS

1. Lee JE, Cha YK, Kim JS, Choi JH. Birt-Hogg-Dubé syndrome: characteristic CT findings differentiating it from other diffuse cystic lung diseases. *Diagn Interv Radiol*. 2017; 23(5): 354-9. <https://doi.org/10.5152/dir.2017.16606>
2. Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, Seely J, Stark P, Kazerooni EA. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *American Journal of Roentgenology*, 2011; 196(2), 349-52. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4757>
3. Lee E, Sayyouh M, Haggerty JE, Kazerooni E, Agarwal PP. Role of radiologists in the diagnosis of unsuspected Birt-Hogg-Dubé syndrome in a tertiary clinical practice. *American Journal of Roentgenology*, 2019; 213(4), 792-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21176>
4. Rehman HU. Birt-Hogg-Dubé syndrome: report of a new mutation. *Can. Respir. J*. 19(3): 193-5. <https://doi.org/10.1155/2012/734985>
5. Steinhoff M, Kinzel M, Krahl D. White papules on the face, neck and upper chest. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10(9): 665-7. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07971.x>
6. Souza CA, Finley R, Müller NL. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a rare cause of pulmonary cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(5): 1237-9. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1475>
7. Gupta P, Eshaghi N, Kamba T. Radiological findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a rare differential for pulmonary cysts and renal tumors. *Clin Imaging*. 2007; 31(1): 40-3. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2006.09.023>
8. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1978; 113(12): 1674-7. <https://doi.org/10.1001/archderm.1977.01640120042005>
9. Tobino K, Gunji Y, Kurihara M. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur J Radiol*. 2011; 77(3): 403-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.004>
10. Mohan Das L, Rang CE, Banka R. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a rare cause of cystic lung diseases. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013 (mar 20 1). <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008826>
11. Ferreira-Francisco FA, Soares-Souza A, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *European Respiratory Review*. 2015; 24(138): 552. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
12. Escalon JG, Richards JC, Koelsch T, Downey GP, Lynch DA. Isolated Cystic Lung Disease: An Algorithmic Approach to Distinguishing Birt-Hogg-Dubé Syndrome, Lymphangiomyomatosis, and Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212(6): 1260-4. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20920>
13. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management, *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1199-206. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70188-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70188-3)
14. González JA. Birt-Hogg-Dubé syndrome in a patient with localized fibrofolliculomas and a novel mutation in the FLCN gene. *Int J of Dermatology*, 2011; 50: 968-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04854.x>
15. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C. 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: 321-31. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054304>
16. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World Journal of Urology*. 2018; 36(12): 1891. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>