

# Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: afectación pulmonar en 2 casos

## *Birt-Hogg-Dubé Syndrome: Lung Involvement in 2 Cases*

Osejo Betancourt, Miguel<sup>1</sup>; Saavedra, Alfredo<sup>2</sup>; Sánchez, Edgar A.<sup>3</sup>; Milena Callejas, Ana<sup>4</sup>; Díaz Santos, Germán<sup>5</sup>

Recibido: 21/12/2021  
Aceptado: 14/06/2022

### Correspondencia

Miguel Osejo Betancourt.  
Correo electrónico:  
mosejob@unbosque.edu.co

### RESUMEN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una rara enfermedad autosómica dominante causada por la mutación patogénica del gen de la foliculina, que se expresa principalmente en tres órganos que incluyen el pulmón, la piel y el riñón, y produce quistes pulmonares, tumores renales y cutáneos. Desde el punto de vista respiratorio es poco sintomática, pero los quistes presentan alto riesgo de neumotórax, por lo que es imprescindible realizar una adecuada semiología radiológica de los quistes para un diagnóstico oportuno. Los tumores más importantes son los renales porque incluyen varios tipos de carcinomas renales; debido a esto requieren seguimiento estricto y, en muchos, casos cirugía. Presentamos dos casos de pacientes con este síndrome; uno confirmado por la mutación genética y el otro, por la confirmación histológica de fibrofoliculoma, ambos criterios mayores para el diagnóstico de esta enfermedad. Es fundamental el diagnóstico temprano de esta entidad de acuerdo con lo expuesto anteriormente, por lo que hacemos esta revisión con una amplia discusión sobre la afectación pulmonar, la semiología radiológica de los quistes y los criterios diagnósticos.

**Palabras clave:** Síndrome de Birt-Hogg-Dubé; Neumotórax; Carcinoma de células renales; Tomografía

### ABSTRACT

The Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominant disease caused by the pathogenic mutation of the folliculin gene, which is mainly expressed in three organs that include the lung, the skin and the kidney, and produces lung cysts, and renal and skin tumors. From the respiratory point of view, it doesn't have many symptoms, but cysts have high risk of pneumothorax, so it is indispensable to carry out the correct radiological semiology of the cysts for a timely diagnosis. The most important tumors are the renal, because they include several types of renal carcinomas; that is why they require strict follow-up and, in many cases, surgery. We present two cases of patients

Rev Am Med Resp 2022;22:230-234  
<https://doi.org/10.56538/ramr.AYZJ1070>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna de Universidad Nacional Autónoma de Honduras y Neumología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna y Neumología, Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, Profesor Titular de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en Medicina Interna y Neumología, Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, Profesor Asociado Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

<sup>4</sup> Especialista en Medicina Interna y Neumología, Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Especialista en Medicina Interna y Neumología, Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia.

with this syndrome: one confirmed by the genetic mutation, and the other one by the histological confirmation of fibrofolliculoma, both major criteria for the diagnosis of this disease. The early diagnosis of this entity is of fundamental importance, according to what has been previously presented, so we conduct this review with a broad discussion about lung involvement, the radiological semiology of the cysts, and diagnostic criteria.

**Key words:** Birt-Hogg-Dube Syndrome; Pneumothorax; Carcinoma Renal Cell; Tomography

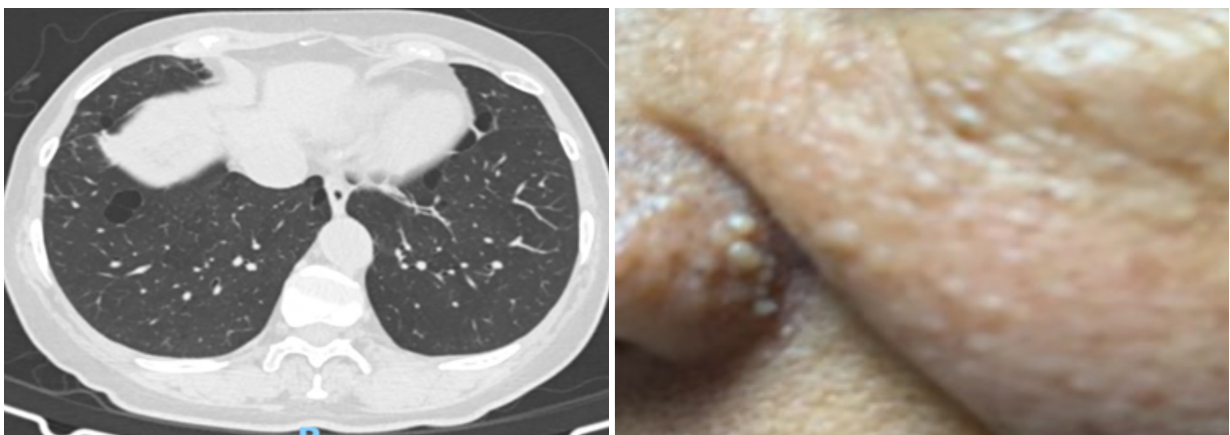
## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es una rara entidad clínico-patológica de herencia autosómica dominante, descrita en 1977 por Birt y colaboradores, caracterizada por neoplasias cutáneas, generalmente pápulas suaves de color piel en la cara, el cuello y las orejas, con quistes pulmonares y neoplasias renales.<sup>1, 2</sup>

Hasta la fecha, se han descrito más de 140 mutaciones en el gen relacionado con esta entidad clínica, conocido como “FLCN”, localizado en el cromosoma 17p11.2, que codifica la foliculina, proteína expresada en múltiples tejidos, que incluyen piel, neumocitos tipo 1 y en la nefrona distal, cuya función exacta es desconocida, pero parece actuar como supresor de tumores al interactuar con la vía de la proteína mTOR, el factor de crecimiento tisular beta y la proteína DENN.<sup>1-3</sup> En este artículo reportamos dos casos de BHD.

## Caso número 1

Paciente femenina de 68 años, con antecedente de histerectomía por cáncer de cérvix 20 años atrás. Trece años después, requiere una nefrectomía por carcinoma renal de células claras; posteriormente, a los 2 años, aparecen pápulas amarillentas pigmentadas en la cara, el tórax y los antebrazos, por lo que es valorada por dermatología un año después (Figura 1). Se realizan biopsias de las pápulas en el ala nasal izquierda y el en tronco anterior, con hallazgos histopatológicos compatibles con angiofibromas, y continúa por urología y dermatología sin nuevos hallazgos o síntomas. Dada la presencia de múltiples tumores es evaluada por genética y se hace una tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) que identifica algunos nódulos pulmonares menores de 1 cm y múltiples quistes pulmonares bilaterales de tamaño variable, con forma de lente (lenticular) o redondeados, bien definidos, algunos subpleurales y otros septados, algunos subpleurales y otros septados,



**Figura 1.** Caso 1: TACAR de tórax, donde se evidencian quistes pulmonares bilaterales, de tamaño variable, redondeados o lenticulares, bien definidos, algunos subpleurales y otros quistes septados, lo que se conoce como “alvéolo en el alvéolo” y Foto de la paciente donde se observan lesiones sugestivas de fibrofolliculomas en el ala de la nariz y región maxilar.

así que se efectúa estudio para mutación del gen FLCN y se encuentra mutación del exón 11/18, variante c. 1285 del, patogénica, lo que confirma el diagnóstico del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (Figura 1). Es remitida a neumología para evaluación complementaria. La paciente se encontró en buen estado general, sin dificultad respiratoria u otro síntoma asociado.

### Caso número 2

Paciente masculino de 72 años, fumador ligero con índice paquete año de 5 durante 10 años, antecedente de cáncer de próstata, tratado con radioterapia y prostatectomía 9 años atrás. Tres años después, presenta un cuadro de tos y disnea de grandes esfuerzos de un mes de evolución, por lo que es remitido a neumología. En el examen físico destacan múltiples lesiones papulares, de superficie lisa en la cara, pápulas hiperpigmentadas pardas, pedunculadas, de superficie lisa en el cuello y canto externo del ojo derecho y placa pigmentada bien definida, grasosa al tacto en el tórax (Figura 2). El resto del examen físico fue normal, incluso la auscultación pulmonar. Se realizó espirometría con resultado normal y TACAR, en la que se observan dos bulas y múltiples quistes pulmonares de diferente tamaño, algunos redondeados y con forma de lente (lenticular), que aumentan en número hacia las bases, con patrón de “alvéolo en el alvéolo” que son quistes con septos en su interior, así que fue remitido a dermatología para biopsia de las lesiones en piel (Figura 2). Las biopsias tomadas de las lesiones en la frente, oreja y mejilla izquierda son compatibles con tricofoliculoma. Dos años después, se hace una ecografía renal que evidenció quiste renal complejo en el polo inferior del riñón izquierdo y múltiples quistes simples

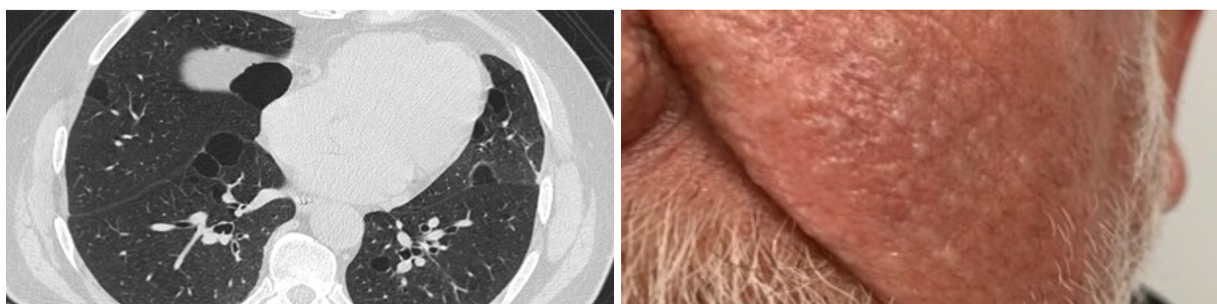
bilaterales, con estudio tomográfico que presentó hallazgos similares. Un nuevo control ecográfico efectuado a los 2 años identifica lesión estable al comparar con el estudio previo. En este caso, se confirmó el diagnóstico de BHD de acuerdo con los hallazgos clínicos e histopatológicos de la biopsia en piel. En la actualidad, el servicio de neumología realiza seguimiento clínico; el paciente no presenta síntomas agudos y padece tos ocasional.

### DISCUSIÓN

El BHD es un desorden autosómico dominante raro, ocasionado por la mutación en el cromosoma 17 en el gen de la foliculina, sin embargo, aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico implicado.<sup>4</sup> En algunos estudios, se sugiere que provoca hiperactividad de la vía mTor, que aumenta la producción de factores de crecimiento y aminoácidos, lo que se considera la causa de los carcinomas y quistes pulmonares.<sup>5</sup>

Las mutaciones genéticas más comunes corresponden a c.1285dup/ c.1285dup + c.1285del (como la identificada en el caso 1), c.1300G > C, y c.250–2A > G. Las mutaciones en c.1285delC o la c.1285dupC corresponden al 50% de los casos de BHD, mientras las otras mutaciones se asocian con un aumento en el riesgo de neumotórax, presente hasta en el 77% de los casos.<sup>4, 6</sup>

Las lesiones cutáneas aparecen entre la tercera y cuarta década de vida, se presenta con la tríada clásica de fibrofoliculoma, tricodiscomas y acrocordones en el 90% de los casos, estas miden de 1 mm a 5 mm, generalmente se presentan en la nariz, el pliegue naso labial, las mejillas, la frente, el tronco superior, el pabellón auricular y el área retroauricular.<sup>1, 7</sup>



**Figura 2.** Caso 2: TACAR de tórax, donde se evidencian quistes pulmonares bilaterales, de tamaño variable, redondeados o lenticulares, bien definidos, septados (alvéolo en el alvéolo) y fibrofoliculomas en el ala de la nariz y la región maxilar.

El 80% de los pacientes presentan quistes pulmonares.<sup>2</sup> En la TACAR se observan bien definidos, con pared delgada, que suelen ser múltiples y bilaterales, de predominio basal (lóbulos inferiores), paramediastinal o subpleural, de tamaño variable, pero predominan los menores de 1 cm, que pueden ser redondos o lentiformes, pero la morfología cambia según el tamaño, cuanto mayor sea este, es menor la probabilidad de que sean redondos y mayor probabilidad de ver el patrón conocido como “alvéolo en el alvéolo”, que son quistes con septos en su interior.<sup>8</sup>

Se desconoce la causa real de los quistes. Se plantea la hipótesis del estiramiento que sugiere que hay defectos de adhesión y por hiperinsuflación repetida, se expande el espacio alveolar.<sup>2,4</sup> No hay predilección por el sexo, estos tienden a aparecer desde la tercera década de la vida. Se pueden complicar con neumotórax en el 20%-30% de los casos, aunque varía entre cohortes familiares y se considera que tienen cincuenta veces más de riesgo de neumotórax que la población general, pero es mucho menor que otras entidades como la linfangioleiomiomatosis, donde el riesgo es mil veces mayor.<sup>1-4, 7, 9, 10</sup>

En el BHD, aumenta la incidencia de cáncer renal siete veces más que en personas no afectadas, y los tumores aparecen, por lo general, en la quinta década de la vida. Se ha descrito variación en su aparición del 6,5%-34%, pueden ser unilaterales o bilaterales y el síndrome tiende a ser más común en el sexo masculino. Los tumores más frecuentes son formas híbridas de oncocitoma y carcinoma cromóforo (50%-80%).<sup>1, 2, 4</sup> También se han documentado quistes renales simples, pero al ser usuales en la población general no se ha demostrado asociación clara.<sup>4</sup>

El diagnóstico suele retrasarse incluso por años, es pasado por alto o se realiza de manera errónea, ya que puede confundirse con otras causas de neumotórax espontáneo; resulta retador dada la alta variabilidad genética y clínica: hasta un 25% de pacientes portadores asintomáticos, mayores de 20 años, que no presentan lesiones dermatológicas o subgrupos que presentan algunos fibrofoliculomas muy discretos.<sup>12</sup> El principal diagnóstico diferencial corresponde a linfangioleiomiomatosis asociada a esclerosis tuberosa, debido a similitudes en cuanto a quistes pulmonares, tumores cutáneos y renales.<sup>4, 13</sup>

Los pacientes sospechosos de padecer BHD deben ser evaluados con TACAR para el análisis

de los quistes pulmonares y neumotórax, y con TC abdominal o ecografía renal al momento del diagnóstico y se debe realizar un seguimiento tomográfico por lo menos cada tres a cinco años. Se recomienda tamizar a los familiares de primer grado de los individuos afectados a partir de los 20 años, y, a partir de los 40 años, debe iniciarse un cribado de rutina para patología renal en busca de tumores.<sup>1, 14</sup>

El curso clínico de la evolución pulmonar no está bien dilucidado y la función pulmonar suele mantenerse preservada.<sup>3, 4</sup> En algunos casos, hay disminución de la capacidad de difusión al monóxido de carbono, particularmente cuando los quistes son múltiples y grandes, por lo que, al encontrar cambios importantes en estos, se sugiere realizar pruebas de función pulmonar. Hasta la fecha no hay tratamiento específico conocido y no se ha evidenciado respuesta adecuada con los inhibidores de mTor.<sup>3, 4</sup>

Como parte del manejo complementario se recomienda empezar el programa de cesación de tabaco y vacunación contra neumococo e influenza.<sup>3, 4, 7, 9, 10, 13-15</sup> Se debe dar un plan de manejo del neumotórax que incluya recomendaciones y signos de alarma. Se recomienda pleurodesis después del primer episodio de neumotórax por su alta frecuencia y recurrencia; y, cuando el neumotórax es reciente, se recomienda no realizar vuelos no presurizados o practicar buceo, ya que puede precipitar o empeorar el neumotórax.<sup>3, 4, 7, 9, 10, 13-15</sup>

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una rara enfermedad que requiere alta sospecha clínica para iniciar su abordaje diagnóstico. Se debe sospechar en pacientes con neoplasias cutáneas, renales y quistes pulmonares, particularmente cuando hay antecedentes familiares de estas afecciones. Su estudio forma parte del diagnóstico diferencial de la enfermedad quística pulmonar y corresponde a la tercera causa de esta, que, en comparación con otras etiologías, es poco sintomática desde el punto de vista respiratorio, con poca alteración de la función pulmonar. A su vez, resulta imprescindible el tamizaje de los familiares de primer grado y el seguimiento de las lesiones documentadas. Su abordaje requiere manejo multidisciplinario junto con dermatólogos, urólogos, nefrólogos, genetistas y neumólogos.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Samayoa MA, María H, Garzaro DP. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2017; 45: 68-71.
2. Fibla Alfara JJ, Molins López-Rodó L, Hernández Fernández J, Guirao Montes A. Neumotórax espontáneos de repetición como presentación del síndrome de Birt-Hogg-Dubé. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54: 396-7. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.017>
3. Park S, Lee EJ. Diagnosis and treatment of cystic lung disease. *Korean J Intern Med.* 2017; 32: 229-38.
4. Daccord C, Good JM, Morren MA, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur Resp Rev.* 2020; 29: 200042.
5. Napolitano G, di Malta C, Esposito A, et al. A substrate-specific mTORC1 pathway underlies Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nature.* 2020; 585: 597-602. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2444-0>
6. O'Carroll O, Cullen J, Fabre A, et al. Phenotypic Variation of Birt-Hogg-Dubé Syndrome Within a Single Family. *CHEST.* 2020; 158: 1790-1. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.065>
7. Obaidat B, Yazdani D, Wikenheiser-Brokamp KA, Gupta N. Diffuse Cystic Lung Diseases. *Respir Care.* 2020; 65: 111. <https://doi.org/10.4187/respcare.07117>
8. Prat Matifoll JA, Andreu Soriano J, Prats Uribe A, Pallisa Núñez E, Persiva Morenza O, Varona Porres D. Caracterización en el TC de tórax del síndrome de Birt-Hogg-Dubé: hallazgos para su diagnóstico diferencial. *Seram.* 2018
9. Cooley J, Lee YCG, Gupta N. Spontaneous pneumothorax in diffuse cystic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23: 323-33. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000391>
10. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur Resp Rev.* 2015; 24: 552-64. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
11. Sattler EC, Syunyaeva Z, Mansmann U, Steinlein OK. Genetic Risk Factors for Spontaneous Pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *CHEST.* 2020;1 57: 1199-206. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.019>
12. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. 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)
13. Gupta N, Seyama K, McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Fam Cancer.* 2013; 12: 387-96. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9660-9>
14. Ennis S, Silverstone EJ, Yates DH. Investigating cystic lung disease: a respiratory detective approach. *Breathe (Sheff).* 2020; 16: 200041. <https://doi.org/10.1183/20734735.0041-2020>
15. Godden D, Currie G, Denison D, Farrell P, Ross J, Stephenson R, et al. British Thoracic Society guidelines on respiratory aspects of fitness for diving. 2003; 58: 3-13. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.1.3>