

# Syndrom Birt-Hogg-Dubé

## Birt-Hogg-Dubé Syndrome

Křepelová A.<sup>1,2</sup>, Puchmajerová A.<sup>1</sup>, Vasovčák P.<sup>1</sup>, Chochoolatý M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup> Urologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Souhrn

Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHDS, MIM 135150) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované výskytem kožních fibrofolikulomů, plicních cyst, spontánního pneumothoraxu a nádorů ledviny. Příčinou onemocnění jsou zárodečné mutace genu *FLCN*, který kóduje protein folliculin. Onemocnění je vzácné, má vysokou penetranci, variabilní expresivitu. Doporučení zahrnují zvýšenou pozornost při výkonech v celkové anestezii pro riziko pneumothoraxu a dlouhodobé klinické sledování pro zvýšené riziko nádorů ledvin. Diagnostická a prediktivní DNA diagnostika BHDS je dostupná, prenatální, preimplantační diagnostika je možná.

### Klíčová slova

syndrom Birt-Hogg-Dubé – gen *FLCN* – folliculin – fibrofolikulom – pneumothorax – nádor ledviny

### Summary

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS, MIM 135150) is an autosomal dominant condition characterized by presence of skin fibrofolliculomas, lung cysts, spontaneous pneumothorax and renal cancer. The disease is caused by germ-line mutations of the *FLCN* gene, which encodes protein folliculin. BHDS is a rare condition with high penetrance and variable expression. Clinical recommendations include increased care during general anesthesia due to a higher risk of pneumothorax, and long-term follow-up due to an elevated risk of renal cancer. Diagnostic and predictive DNA tests are available; prenatal and preimplantation diagnosis is possible.

### Key words

Birt-Hogg-Dubé Syndrome – *FLCN* gene – folliculin – fibrofolliculoma – pneumothorax – renal cancer

**Zodpovědný gen:** *FLCN* (chr.17p11.2), kóduje protein folliculin

**Typ dědičnosti:** autozomálně dominantní (MIM 135150)

**Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR** (pracovník odpovědný za analýzu genu):

ÚBLG FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz)

Práce byla podpořena Projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 a Grantovou agenturou UK, projekt č. 104610.

This study was supported by institutional resources for supporting the Research Organization (00064203) and by UK Grant Agency 104610.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Anna Křepelová, CSc.

Ústav biologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: anna.krepelova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 4. 2012

Přijato/Accepted: 2. 5. 2012

### Charakteristika syndromu

Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHDS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované:

1. Přítomností kožních projevů (fibrofolikulomů, trichodiskomů/angiofibromů, perifolikulárních fibromů a akrochordomů).
2. Přítomností plicních cyst nebo pneumothoraxu v anamnéze.
3. Výskytem různých typů nádorů ledvin. Onemocnění je vzácné, dosud bylo popsáno asi 200 rodin, má vysokou penetranci a velkou inter- i intra-familiární variabilitu.

### Diagnóza

Diagnóza BHD syndromu se opírá o klinický obraz a molekulárně genetickou analýzu genu *FLCN*.

### Klinický obraz

**Kožní projevy.** Diagnostickým projevem BHD syndromu jsou mnohočetné fibrofolikulomy a trichodiskomy na nose a tvářích, případně na šíji, trupu a uších. Mohou být přítomny slizniční léze – měkké papuly na rtech, buklální sliznici a gingivě. Pro potvrzení diagnózy je nezbytná biopsie a histologická verifikace fibrofolikulomu. Kožní projevy se obvykle manifestují ve třetí a čtvrté dekádě, s věkem pacienta jich přibývá a zvětšují se. V některých rodinách (asi v 15 %) kožní projevy chybí.

**Plicní cysty** jsou při CT vyšetření prokázány u více než 80 % dospělých s BHDS. Jsou obvykle bilaterální a multifokální, lokalizované při bázích plic. Plicní funkce obvykle nejsou změněny. Cysty jsou často klinicky němé, ale jsou spojeny s cca 50násobně zvýšeným rizikem spontánního pneumothoraxu. Prevalence pneumothoraxu byla u pacientů s BHDS 25–29 %, první manifestace průměrně v 38 (22–71) letech, vzácně byl diagnostikován u nosičů mutace už v 7 a 16 letech věku.

**Nádory ledvin.** Nádory ledvin byly zjištěny u 16–27 % pacientů s BHDS, průměrný věk v době diagnózy byl 50 (31–74) let. Nejmladší popsáný pacient s nádorem ledviny byl dvacetiletý. Nádory jsou u více než u poloviny nemocných bilaterální nebo multifokální, jsou pomalu rostoucí, histologicky jsou nej-

častější smíšené onkocytozy a chromofobní nádory nebo smíšené nádory obou histologických typů, mohou se však vyskytovat i světlobuněčné nádory. Vzácně byly mutace genu *FLCN* zjištěny u nemocných s familiárním spontánním pneumothoraxem nebo s familiárním výskytem RCC jakožto izolovaným projevem.

**Jiné klinické projevy.** U nemocných s BHDS byl pozorován výskyt nádorů mnoha dalších lokalizací (benigní: multinodulární struma, adenom příušní žlázy, lipom, angioliom, kožní leiomyom aj.; maligní: karcinom prsu, střeva, plic, melanom, sarkom, bazaliom, spinocelulární karcinom aj.), kauzální vztah k mutacím genu *FLCN* však prokázán nebyl.

**Diferenciální diagnóza.** Fibrofolikulomy jsou specifické pro BHDS, je nutná histologická verifikace. Ostatní výše jmenované kožní léze specifické nejsou. Plicní cysty a pneumothorax se mohou vyskytnout u Marfanova syndromu, Ehlers-Danlosova syndromu, tuberózní sklerózy, deficitu alfa1-antitrypsinu, cystické fibrózy. Familiární výskyt světlobuněčného karcinomu ledviny může být pozorován současně s hemangioblastomem mozečku, míchy, angiomelem sítnice nebo feochromocytomem u von Hippel-Lindauovy choroby [1], papilární karcinom ledviny u hereditárního papilárního karcinomu ledviny, nádory ledvin různé histologie současně s leiomyomy kůže a časnými děložními myomy u žen u syndromu HLRC (hereditární leiomyomatóza a karcinom ledviny) [2].

**Diagnostická kritéria pro BHD syndrom** [3]. Pro potvrzení diagnózy má pacient splňovat jedno hlavní kritérium a dvě vedlejší.

Hlavní kritéria:

- alespoň pět fibrofolikulomů nebo trichodiskomů v dospělém věku, alespoň jeden z nich histologicky ověřený;
- prokázána patogenní zárodečná mutace genu *FLCN*.

Vedlejší kritéria:

- mnohočetné plicní cysty: bilaterální bazálně uložené plicní cysty bez jině zjevné příčiny, se spontánním pneumothoraxem nebo bez něj;
- karcinom ledviny: časný (před 50. rokem věku) nebo multifokální nebo bilaterální

karcinom ledviny nebo nádor smíšené chromofobní a onkocytární histologie;

- příbuzný prvního stupně s BHD syndromem.

### Molekulárně genetické vyšetření genu *FLCN*

Rodinám s BHDS by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování. Prediktivní nebo časné diagnostické testování potvrdí, či vyloučí diagnózu u příbuzných v riziku onemocnění. Potomci nosičů mutace genu *FLCN* mají 50% apriorní riziko, že vlohu zdědili. Je-li v rodině známa patogenní zárodečná mutace genu *FLCN*, je možno nabídnout v relevantních případech prenatální nebo i preimplantační diagnostiku. Presymptomatická diagnostika se provádí obvykle od 16–18 let věku po genetické konzultaci, vzácně může být indikována dříve v rodinách s velmi časnou manifestací onemocnění.

Literatura uvádí 84–88% úspěšnost detekce mutace genu *FLCN* v rodinách s BHD syndromem metodou sekvenční analýzy [4,5], u dalších 6 % nemocných byly zjištěny intragenové delece nebo duplikace genu *FLCN* [6]. Přibližně polovina nemocných má mutaci v polycytosinovém traktu v exonu 11: c.1285delC nebo c.1285dupC.

### Terapie a prevence

Folikulomy/trichodiskomy se odstraňují laserem. Pneumothorax je léčen standardním postupem. Preventivně se doporučuje nekouřit a vyhýbat se prostředí se zvýšeným tlakem vzduchu. Nádory ledvin jsou odstraňovány chirurgicky, metodou volby jsou zachovné operační výkony, někdy je nezbytná radikální nefrektomie.

### Doporučení ke sledování

Přesná doporučení, kdy zahájit sledování, v jakých intervalech a jakou metodou, nejsou dosud stanoveny.

Rutinní CT vyšetření plic není doporučováno, průkaz cyst ale může v nejasných případech přispět k diagnóze, také před chirurgickým výkonem v celkové anestezii je vhodné CT vyšetřením stanovit rozsah postižení plic.

Pro riziko nádorů ledvin začíná dlouhodobé klinické sledování (surveil-

lance) nosičů mutace nebo nemocných s klinickou diagnózou BHDS bez prokázané mutace obvykle od 20 let věku. Nejvhodnější je pravidelné sonografické nebo MR vyšetření jednou ročně. CT vyšetření je spojeno se zvýšenou radiační zátěží. Při suspektním nálezů nebo průkazu nádoru ledviny rozhodne o dalším postupu urolog.

#### Literatura

1. Plevová P, Novotný J, Křepelová A. Von Hippel-Lindauova choroba. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S23–S24.
2. Křepelová A. Dědičné formy nádorů ledvín – spektrum predispozičních genů a jejich testování. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 82–84.
3. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10(12): 1199–1206.
4. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of

a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76(6): 1023–1033.

5. Toro JR, Wei MH, Glenn GM 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(6): 321–331.
6. Benhammou JN, Vocke CD, Santani A et al. Identification of intragenic deletions and duplication in the FLCN gene in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50(6): 466–477.