

RECIBIDO:
2 septiembre 2024
APROBADO:
19 enero 2024

Fibrofoliculomas y enfermedad pulmonar quística: reporte de un caso

Fibrofolliculomas and Cystic Lung Disease: Case Report

Juliana Pineda-Ortega¹, Álvaro Cordero Solarte², Javier Iván Lasso Apraiz³

Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá DC, Cundinamarca, Colombia.

Álvaro Cordero
<https://orcid.org/0009-0004-9487-4098>
Juliana Pineda
<https://orcid.org/0000-0003-1752-3804>
Javier Lasso
<https://orcid.org/0000-0002-3061-5212>

AUTOR CORRESPONSAL:

Álvaro Cordero: alvaro-cordero@javeriana.edu.co

Resumen

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) es un desorden genético autosómico dominante, raro, caracterizado por lesiones cutáneas, quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales. Resulta de la mutación del gen de la foliculina (FLCN) ubicado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2). Se presenta el caso de un paciente de 63 años, con historia de 30 años de fibrofoliculomas y tricofoliculomas en cara y cuello, acompañado de quistes pulmonares y renales. Se confirma el diagnóstico mediante estudio genético que encuentra mutación en el gen FLCN. Por ser una enfermedad rara, conocer sus manifestaciones clínicas contribuye a diagnosticarla y hacer un seguimiento adecuado, siendo importante por el riesgo de neumotórax espontáneo y tumores malignos renales.

Palabras clave: síndrome Birt-Hogg-Dubé, neumotórax espontáneo, quistes pulmonares, foliculomas, tumores renales.

Abstract

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is a rare, autosomal dominant genetic disorder characterized by the development of skin lesions, lung cysts, spontaneous pneumothorax and kidney tumors. It results from the mutation in the folliculin gene (FLCN) located on the short arm of chromosome 17 (17p11.2). We present the case of a 63-year-old patient with a 30-year history of fibrofolliculomas and trichofolliculomas on the face and neck, accompanied by lung and kidney cysts. The diagnosis was confirmed by genetic testing, finding a mutation in the FLCN gene. Because it is a rare disease, knowing its clinical manifestations helps to diagnose it and perform adequate follow-up, which is important due to the risk of spontaneous pneumothorax and malignant kidney tumors.

Key words: Birt-Hogg-Dubé Syndrome, spontaneous pneumothorax, lung cysts, fibrofolliculomas, renal tumors.

Introducción

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) es una enfermedad rara de transmisión hereditaria, autosómica dominante, causada por la mutación en la línea germinal en el gen supresor de tumores FLCN, ubicado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2), que codifica a la proteína de la foliculina.¹ En 1977, Birt, Hogg y Dubé reportaron la triada de fibrofoliculomas, tricodiscosomas y acrocordones; y en 2002 se identificó al gen FLCN como el responsable del SBHD.²

Se estima una prevalencia para la población general de 2 casos por millón, sin predilección por sexo.¹ Dado que es una enfermedad con transmisión autosómica dominante, su penetración es alta, pero la expresión es muy variable. Se ha implicado la alteración de la ruta de la proteí-

na mTOR dentro de los posibles causantes. Se sabe que FLCN interactúa con la proteína FINP1 y FINP2, que a su vez interactúan con la 5' adenosina monofosfato-activada proteína quinasa, una molécula clave que regula negativamente la actividad de mTOR. Las mutaciones que inactivan esta vía llevan a una desregulación del crecimiento celular y síntesis de proteínas, lo que potencia a los mecanismos moleculares implicados en SBHD.³

Las características clínicas principales incluyen manifestaciones cutáneas, pulmonares y renales, sin embargo, se han descrito otras menos frecuentes como tumores de parótida, tiroides y colon.⁴ A continuación se presenta un caso clínico de un hombre de 63 años con SBHD que debutó con múltiples tricofoliculomas y fibrofoliculomas generalizados.

Caso clínico

Hombre de 63 años con cuadro clínico de 30 años de evolución de aparición de múltiples lesiones cutáneas tipo pápulas pardas, otras eucrómicas, que han venido en aumento principalmente en cara, cuello y extremidades superiores, coalescentes, formando placas, algunas pediculadas. Se muestran lesiones tipo máculas y pápulas eucrómicas y pardas en cara, cuello, y antebrazos (Figura 1). Consultó en varias ocasiones por dermatología con aparición de más lesiones, con indicación de biopsia de dos sitios distintos de la cara que revelaban múltiples tricofoliculomas, fibrofoliculomas y acrocordones. Ante estos hallazgos y antecedentes de madre e hijo con lesiones similares, se sospechó SBHD. Se solicitó TAC de alta resolución de tórax (TAC-AR) con evidencia de quistes pulmonares (Figura 2) y resonancia magnética (RMN) de abdomen simple que documentó quistes renales simples.

Figura 1.

Manifestaciones cutáneas. A) Vista de frente del rostro, donde se evidencia con predominio en mejillas y dorso nasal múltiples pápulas, de superficie lisa, algunas pardas y otras eucrómicas; B) En zona retroauricular algunas pápulas pardas (flecha amarilla); C) Vista lateral de rostro, con pápulas pardas de superficie más rugosa (flecha amarilla); D) En cara palmar del antebrazo, múltiples máculas y placas eucrómicas y pardas.

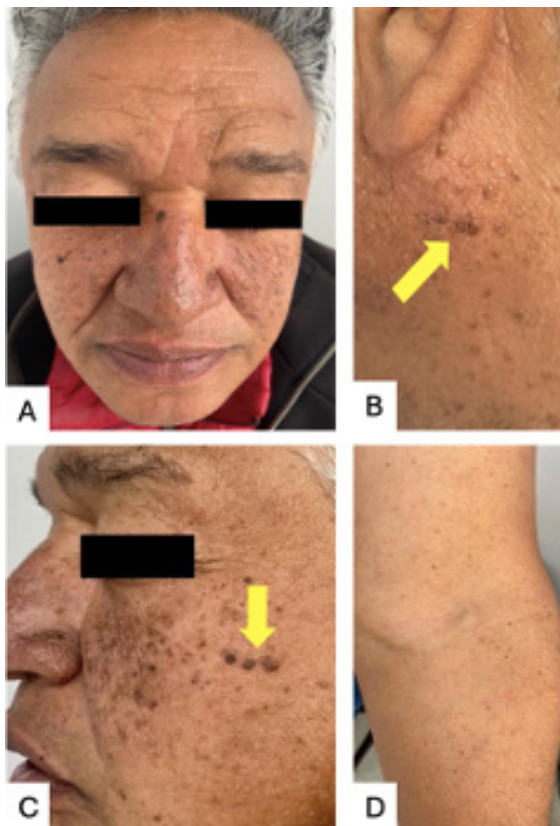


Figura 2.

TACAR de tórax, corte axial, sagital y coronal, respectivamente, que evidencia lesiones quísticas de tamaño variable, redondeados, bien definidos, de predominio basal y paramediastinal (flechas rojas).



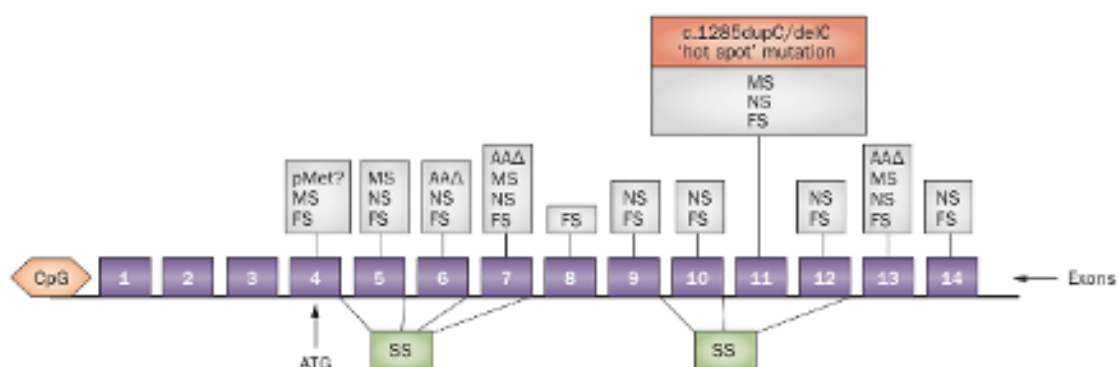
Fue valorado por genética quienes solicitaron realizar la secuenciación completa del gen FLCN. Se identificó una variante patogénica en estado de heterocigota en el gen FLCN c.1429C/T (p.Arg477*). Durante el seguimiento se realizaron pruebas de función pulmonar (espirometría pre y post broncodilatador, caminata de 6 minutos y difusión de monóxido de carbono) las cuales fueron normales y TAC-AR sin cambios. Hasta el momento el paciente no ha presentado neumotórax y los quistes pulmonares y renales se han mantenido estables.

Discusión

El SBHD es una enfermedad infrecuente, por anomalía del gen FLCN, con manifestaciones principalmente cutáneas, pulmonares y renales. No hay claridad sobre la patogénesis. Se han identificado más de 200 variantes patogénicas de la mutación del gen FLCN, sin tener una clara correlación con el fenotipo. Sin embargo, ha aumentado el número de quistes pulmonares en individuos que albergan mutaciones en el exón 9, así como más neumotórax en individuos portadores de variantes ubicadas en los exones 9 y 12 (Figura 3).⁵

Figura 3.

Mutaciones de la línea germinal FLCN responsables del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD). Estructura del exón FLCN que muestra el espectro de tipos de mutación y su ubicación en todos los exones codificantes. Abreviaturas: AAΔ, delección de aminoácidos en el marco de lectura; ATG, codón iniciador; CpG, región promo



Modificado de: Nat Rev Urol. 2015 October ; 12(10): 558–569.

Las manifestaciones cutáneas se suelen presentar entre los 20 y 40 años, mientras que los quistes pulmonares suelen documentarse después de los 50 años, aunque es posible que aparezcan desde la niñez sin ser diagnosticados. Los tumores renales aparecen después de los 50 años.^{2,4} Todo como en el caso de nuestro paciente.

El uso generalizado de TAC-AR ha proporcionado un mejor reconocimiento de las lesiones quísticas, que se caracterizan por ser zonas hiperlúcidas bien delimitadas distribuidas a lo largo del parénquima pulmonar, y ha permitido un mejor abordaje de la enfermedad quística pulmonar.^{5,6} En la literatura, se reporta que los quistes pulmonares están presentes en hasta el 89% de las personas con SBHD y generalmente son múltiples, bilaterales, de predominio basal y paramediastinal. Además suelen ser pequeños (<1cm), ovalados, irregulares, bien circunscritos, de paredes delgadas y tamaño variable desde pocos milímetros hasta 2 cm o más. Los quistes grandes, cuando están presentes, son multiseptados y generalmente están en las bases. El parénquima pulmonar circundante suele ser normal. Pueden verse quistes subpleurales y cercanos a las cisuras. El número y el tamaño de los quistes en SBHD no progresan con el tiempo, a diferencia de otras enfermedades pulmonares quísticas difusas como la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis de células de Langerhans.⁷⁻⁹ Estos quistes confieren un riesgo 32 veces más alto que la población general para presentar neumotórax espontáneo.⁸ En el caso presentado, el paciente cursó con lesiones quísticas de tamaño variable, la mayor de 27 mm de diámetro, de predominio basal y paramediastinal.

La literatura actual sugiere que el neumotórax espontáneo ocurre en el 24-38% de los pacientes con SBHD, con una tasa de recurrencia de hasta el 75%.⁸ Generalmente la sospecha clínica de la enfermedad es por las manifestaciones cutáneas, pero se han reportado casos en los que la primera manifestación fue un neumotórax espontáneo. Geilswijk et al. reportaron una serie de 109 pacientes en la que 3 casos se presentaron en niños entre 13 y 14 años, siendo esta su primera manifestación clínica.¹⁰

A diferencia de otras enfermedades quísticas pulmonares, en este síndrome las pruebas de función pulmonar no se ven afectadas o, en caso de presentarse, es una alteración leve,⁷ como es el caso del paciente en mención, en el que las pruebas de caminata 6 minutos, espirometría pre y postbroncodilatador, y difusión con monóxido de carbono fueron normales. Es por esto que en el seguimiento de las manifestaciones pulmonares no es necesaria la realización rutinaria de las mismas.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por la presencia de fibrofoliculomas, tricofoliculomas y acrocordones. Las más frecuentes son los fibrofoliculomas, presentes en el 80-100% de los casos.⁵ Son lesiones papulares de color blanco, grisáceo, lisas, de 2-4 mm que aparecen en cara, pliegues nasales, pliegue nasolabial, pabellón auricular y área retroauricular, el cuello y el tronco.² En nuestro caso, se evidencia la presentación usual de estas lesiones tanto por sus características como su localización e historia natural, lo cual fue uno de los síntomas cardinales que orientaron al diagnóstico.

Con respecto a las manifestaciones renales, estas son las de mayor gravedad. Se presentan con una frecuencia aproximada del 30%, con un riesgo 7 veces mayor de presentar cáncer renal respecto a la población general. El más frecuente es el carcinoma de células renales cromóforo y patrón mixto de este último con oncocitoma, ambos con bajo riesgo de malignidad. El carcinoma renal de células claras es el tumor maligno que más se presenta. Benusiglio et al. reportaron una serie de 33 pacientes con SBHD y tumores renales, y encontraron que en un 9% de los casos se trataba de carcinoma renal de células claras.¹¹

Hasta el momento no hay tratamiento específico y no hay evidencia sobre el uso de inhibidores de mTOR. Las manifestaciones cutáneas se tratan de manera quirúrgica o láser, con alto riesgo de recurrencia.^{12,13}

En cuanto a medidas preventivas en estos pacientes, se debe evitar el consumo de cigarrillo, viajes en avión en caso de neumotórax reciente y se recomienda vacunación contra neumococo e influenza. En casos de documentación de neoplasia renal, se aconseja seguimiento con RMN abdominal simple cada 3 a 4 años. Los familiares en primer grado deben someterse a pruebas de genética molecular para identificar la enfermedad y la variante patógena específica de la familia.^{3,13}

Conclusión

En conclusión, el SBHD es una condición rara, generalmente de curso benigno, que se debe tener presente dentro del enfoque de la enfermedad pulmonar quística. El diagnóstico se hace con pruebas genéticas, se debe hacer diagnóstico diferencial dependiendo de las manifestaciones del paciente; y el seguimiento se hace de forma multidisciplinaria, con la participación de especialidades como dermatología, neumología, urología, nefrología y genética.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: ACS, JPO: escritura. ACS, JPO, JILA: revisión.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Muller ME, Daccord C, Taffé P, Lazor R. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé Syndrome Determined Through Epidemiological Data on Spontaneous Pneumothorax and Bayes Theorem. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:631168. Doi:10.3389/FMED.2021.631168/BIBTEX.
2. Tong Y, Schneider JA, Coda AB, Hata TR, Cohen PR. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: A Review of Dermatological Manifestations and Other Symptoms. *Am J Clin Dermatol* 2017;19(1):87-101. Doi:10.1007/S40257-017-0307-8.
3. Dal Sasso AA, Belém LC, Zanetti G et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med* 2015;109(3):289-296. Doi:10.1016/J.RMED.2014.11.008.
4. Sattler EC, Steinlein OK, Adam MP et al. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. [Consultado 5 dic 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301695/>
5. Daccord C, Good JM, Morren MA, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur Resp Rev* 2020;29(157):1-14. Doi:10.1183/16000617.0042-2020.
6. Hu X, Zhang G, Chen X, Xu KF. Birt-Hogg-Dubé syndrome in Chinese patients: a literature review of 120 families. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):1-8. Doi:10.1186/S13023-021-01848-8/TABLES/3.
7. Bock K, Lohse Z, Madsen PH, Hilberg O. Birt-Hogg-Dubé syndrome: spontaneous pneumothorax as a first symptom. *Case Reports* 2018;2018:bcr-2017-219979. Doi:10.1136/BCR-2017-219979.
8. Gupta N, Kopras EJ, Henske EP et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(5):706-713. Doi:10.1513/ANNALSATS.201611-886OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF.
9. Aquilina G, Caltabiano DC, Galioto F et al. Cystic Interstitial Lung Diseases: A Pictorial Review and a Practical Guide for the Radiologist. *Diagnostics* 2020;10:346. Doi:10.3390/DIAGNOSTICS10060346.
10. Geilswijk M, Bendstrup E, Madsen MG, Sommerlund M, Skytte AB. Childhood pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome: A cohort study and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6(3):332-338. Doi:10.1002/MGG3.373.
11. Benusiglio PR, Giraud S, Deveaux S et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):163. Doi:10.1186/S13023-014-0163-Z/FIGURES/1.
12. Lakhani DA, Winkler L, Lisle M. Birt-Hogg-Dubé syndrome: case report and brief review of the literature. *Radiol Case Rep* 2021;17(1):250-253. Doi:10.1016/j.radcr.2021.10.052
13. Osejo Betancourt M, Saavedra A, Sánchez EA, Milena Callejas A, Díaz Santos G. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: afectación pulmonar en 2 casos. *Rev Am Med Resp* 2022;22(3):230-234. Doi:10.56538/AYZJ1070.