

Sindrome di Birt-Hogg-Dubè (BHDs), questa sconosciuta! Una variante con nuova sequenza genomica

Birt-Hogg-Dubè syndrome (BHDs), such a stranger! A variation with a new genomic sequence

Riassunto

La sindrome di *Birt-Hogg-Dubè* (BHD) è una malattia molto rara. Malattia autosomica dominante causata dalla mutazione del cromosoma 17p11.2. La sindrome si caratterizza per la triade amartomi cutanei (fibrofolliculoma, tricodiscoma, acrocordoni), tumori renali (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare) e pneumopatia cistica diffusa e pneumotorace spontaneo. Riportiamo il caso di un paziente di 52 anni con 8 pneumotoraci spontanei e carcinoma cromofobo renale nel quale è stata diagnosticata una nuova variante genomica di BHD non ancora riportata in nessun database dbSNP (*The Single Nucleotide Polymorphism Database*) e ESP (*Exome Sequencing Project*).

Summary

The Birt Hogg Dubè Syndrome (BHDS) is a very rare disease. It is an autosomal dominant disease caused by the mutation of chromosome 17p11.2. Three features characterize the disease: cutaneous hamartomas (fibrofolliculomas, trichodiscomas, acrochordons), kidney neoplasm (oncocytic-chromophobe hybrid carcinoma, purely chromophobe carcinomas, purely oncocytic carcinomas, clear cell carcinomas, and papillary carcinomas), lung cysts and spontaneous pneumothorax. This clinical case is referred to a 52 years old patient with a medical history recording 8 spontaneous pneumothorax and a neoplasm with kidney's chromophobe carcinomas, that have been diagnosed as a new genomic variation of BHD not recorded in any public database of dbSNP (The Single Nucleotide Polymorphism Database) e ESP (Exome Sequencing Project) so far.

Introduzione

La sindrome di Birt-Hogg-Dubè (BHDs) è una malattia rara, descritta per la prima volta nel 1977 da tre medici canadesi^{1,2}; fino ad oggi la sua prevalenza era stimata intorno a 1/200.000³, ma sembra sia sottodiagnosticata⁴.

La BHDs è una malattia autosomica dominante dovuta a mutazione sul cromosoma 17p11.2 del gene *FLCN* che codifica per la follicolina.

La BHDs è una malattia autosomica dominante dovuta a mutazione sul cromosoma 17p11.2 del gene *FLCN* che codifica per una proteina, la follicolina, che si ipotizza possa avere sia un ruolo importante nel parenchima polmonare, in particolar modo negli pneumociti di tipo I, sia un effetto di *tumor-suppressor*, di cui non è ancora nota l'intera funzione⁵. La sindrome si

caratterizza per la triade amartomi cutanei (fibrofolliculoma, tricodiscoma, acrocordoni), tumori renali (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare) e pneumopatia cistica diffusa⁶.

Caso clinico e iter diagnostico

Paziente maschio, 52 anni, non fumatore, viene inviato al nostro ambulatorio territoriale per valutazione clinica: da qualche settimana riferisce una strana sensazione di "trazione" all'emitorace sinistro. La valutazione funzionale eseguita presso il nostro servizio (pletismografia corporea Modello *MasterScreenBody-Jaeger* e DL_{CO} Modello *RT-Jaeger*) nella norma.

In anamnesi si evince un primo episodio di pneumotorace spontaneo sinistro all'età di 19 anni in assenza di eventi o fattori scatenanti. Da allora sono recidivati complessivamente 7 pneumotoraci bilaterali che



Vittorio Pietrangeli¹ (foto)
Paolo Pretto¹
Silvia Cola²
Francesco Benedicenti³
Fabrizio Liberati⁴
Antonio Triani¹

¹ Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano; ² UOC Geriatria, Ospedale di Merano, Merano (BZ); ³ Servizio di Genetica Medica, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano; ⁴ UOC Anatomia Patologica, S. Camillo de Lellis, Rieti

Parole chiave

Sindrome di Birt-Hogg-Dubè • Amartomi cutanei • Tumori renali • Pneumopatia cistica diffusa • Pneumotorace spontaneo • Variante genomica

Key words

Birt-Hogg-Dubè Syndrome (BHDS) • Cutaneous hamartomas • Kidney neoplasm • Lung cysts • Spontaneous pneumothorax • Genomic variation

Ricevuto il 9-10-2017.

Accettato il 20-12-2017.



Vittorio Pietrangeli
Servizio Pneumologico Aziendale
Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
p.zza W.A. Loew Cadonna, 12
39100 Bolzano
vpietrangeli.82@gmail.com

sono stati trattati con bullectomia, pleurodesi chirurgica e/o pleurodesi chimica in diversi centri specialistici. L'ultimo trattamento con *Talc-slurry* a dx il 18 Luglio 2014. Nel Novembre 2015, tre mesi prima della nostra osservazione, il paziente era stato ricoverato in ospedale per una recidiva di pneumotorace destro che si è risolto spontaneamente.

Dalla revisione della documentazione clinica risultava che la diagnosi ricorrente era di "Enfisema bolloso complicato da pneumotorace".

Dalla revisione della documentazione clinica risultava che la diagnosi ricorrente era di "Enfisema bolloso complicato da pneumotorace". Abbiamo rivalutato la storia clinica e le TC (Figura 1) e abbiamo richiesto il riesame del materiale istologico della bullectomia del 2014 (Figura 2). La revisione del referto confermava la nostra ipotesi che si trattava di cisti polmonari. Indagando ulteriormente nella storia del paziente abbiamo rilevato che nel 2008 all'età di 46 anni il paziente era stato sottoposto a nefrectomia parziale destra per neoplasia a cellule cromofobe (Figura 3) e mastoplastica riduttiva bilaterale in ginecomastia per iperprolattinemia idiopatica. La storia clinica ha supportato il nostro sospetto diagnostico di BHDs. Per questo motivo il paziente ha eseguito una valutazione dermatologica: "alcune telangiectasie e angiofibromi in sede toracica non caratteristiche di BHDs".

Ciononostante il paziente è stato inviato con il sospetto diagnostico di BHDs al Servizio di Genetica Medica poiché i criteri della *BHDs consortium* (Tabella I) venivano soddisfatti in parte.

L'esame del DNA genomico è stato effettuato su prelievo ematico periferico ed è stata eseguita l'analisi molecolare della regione codificante del gene *FLCN*

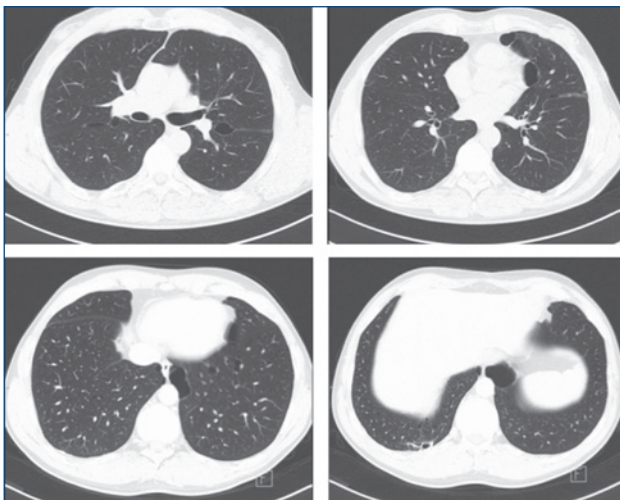


Figura 1. Cisti polmonari multiple prevalentemente rappresentate in ambito subpleurico; in sede linguare inferiore appaiono aumentate di numero e dimensioni e formano un cluster di 3 cm. Non linfadenomegalie in ambito mediastinico, né ilare.

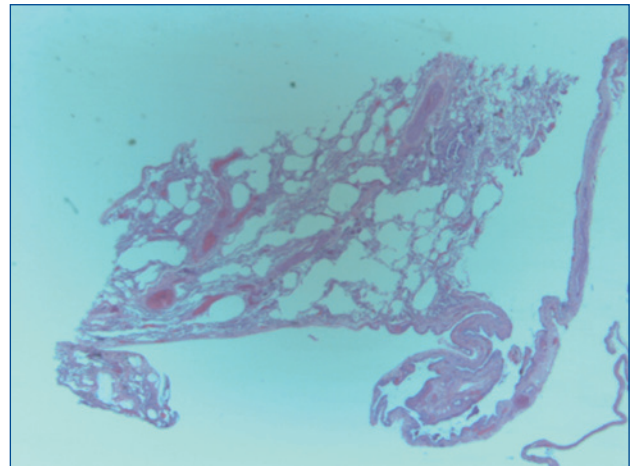


Figura 2. Nella sezione in esame si riscontrano, cisti multiple di diversa forma e dimensione, in parte di aspetto affastellato, con distribuzione subpleurica e peribroncovascolare. Non sono presenti processi infiammatori, bronchiolite respiratoria e fibrosi subpleurica, caratteristici invece del pneumotorace spontaneo.

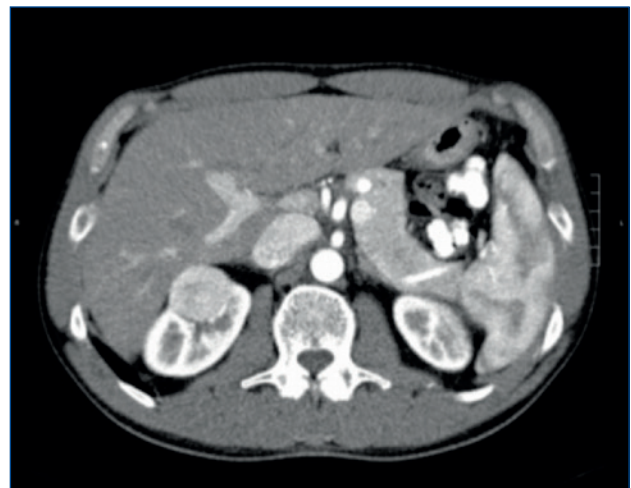


Figura 3. In corrispondenza del polo superiore del rene dx si reperta formazione di circa 35X34 mm, disomogeneamente iperdensa in fase arteriosa ed ipodensa rispetto al parenchima circostante in fase portale e tardiva.

e delle regioni introniche fiancheggianti. La tecnica impiegata prevede la ricerca di mutazioni puntiformi, piccole delezioni o inserzioni mediante amplificazione e sequenziamento diretto; l'analisi dei riarrangiamenti genomici è stata effettuata con MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) kit P256-B2.

Risultati

L'esame genetico ha identificato una nuova variante di sequenza nell'esone 11 del gene *FLCN*, c.1287dupC. Questa variante da noi identificata è caratterizzata da una nuova sequenza genomica non presente nei database pubblici dbSNP (*The Single Nucleotide Polymorphism Database*) e ESP (*Exome Sequencing Project*).

La variante identificata *FLCN* c.1287 dupC

p.Val430Argfs*26 è considerata dal Servizio di Genetica Medica patogenetica per BHDs.

L'esame genetico ha identificato una nuova variante di sequenza nell'esone 11 del gene *FLCN*, c.1287dupC non presente nei database pubblici dbSNP e ESP.

Sulla base dei dati ottenuti (Tabella II) si pone diagnosi di sindrome di Birt-Hogg-Dubè.

Discussione

La BHDs è una malattia rara, con prevalenza intorno a 1/200.000, caratterizzata dalla triade amartomi cutanei, tumori renali e pneumopatia cistica diffusa. Le tipiche lesioni cutanee si manifestano con un'incidenza molto alta, intorno al 98%⁶, e il loro rischio relativo è 6,9 volte maggiore rispetto alla popolazione generale^{6,7}. Le lesioni cutanee si manifestano dalla terza-quarta decade di vita e generalmente aumentano in dimensioni e numero con l'avanzare dell'età^{6,8}. Le cisti polmonari multiple hanno un'incidenza del 77-89% e insorgono prevalentemente tra la quarta e quinta decade di vita^{7,9}, ma in alcuni casi possono manifestarsi anche nella seconda decade, precedendo così le altre due manifestazioni; in altri casi si sono manifestate in ottuagenari^{10,11}. In alcune casistiche di reparti di emergenza urgenza la prevalenza della BHDs in pazienti con pneumotorace è del 5-10%¹².

Le cisti predispongono allo pneumotorace spontaneo che è nell'ordine del 33%, la cui incidenza in pazienti con BHDs è 32 volte maggiore rispetto all'incidenza nella popolazione generale e fino a 50 volte maggiore se corretto per età¹³, e presenta un tasso di recidiva del 75%¹⁴⁻¹⁸.

Nel 49% di soggetti con BHDs si riscontrano tumori renali e il *range* di insorgenza dei tumori in questa sede è compreso all'incirca tra 25-75 anni.

Le cisti predispongono al pneumotorace spontaneo la cui incidenza in pazienti con BHDs è 32 volte maggiore rispetto all'incidenza nella popolazione generale.

Non esistono delle linee guida prestabilite che ci dicano quando iniziare e con che cadenza bisogna eseguire i *follow-up*¹⁵. I pazienti con BHDs hanno un elevato rischio di pneumotorace quando sottoposti a variazioni di pressione atmosferica (viaggi aerei o attività subacquee). I pazienti con pneumotoraci ricorrenti dovrebbero essere seguiti da uno Pneumologo¹⁶. La radiografia toracica e la TC sono utili per la diagnosi di cisti, ma non esistono protocolli universali per monitorare queste lesioni e il trattamento è simile a quello dei pazienti con pneumotorace spontaneo non associato alla sindrome.

Rispetto alle cisti polmonari che si riscontrano nella popolazione generale, lo pneumotorace associato a BHDs interessa più frequentemente le basi polmonari ed il polmone destro.

Rispetto alle cisti polmonari che si riscontrano nella popolazione generale, lo pneumotorace associato a BHDs interessa più frequentemente le basi polmonari ed il polmone destro.

Per quanto riguarda la patologia renale non ci sono linee guida prestabilite per la sorveglianza del tumore renale in BHDs. Diversi autori suggeriscono un'ipotetica età di inizio di sorveglianza intorno ai 20 anni¹⁷ con

Tabella I. Criteri per la candidatura alla valutazione genetica¹⁶.

Criteri per la richiesta di esame genetico secondo la <i>European Birt Hogg Dubè Consortium</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni caratteristiche della pelle (fibrofolliculoma e/o tricodiscoma) • Cisti polmonari senza causa apparente • Pneumotorace spontaneo primario • Tumore renale: prima insorgenza (< 50 anni), cancro multifocale o bilaterale, o cancro renale con caratteristiche istologiche particolari (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare) • Parenti di primo grado con una delle caratteristiche sopra menzionate

Tabella II. Criteri proposti dalla *European Birt Hogg Dubè Consortium*: 1 criterio maggiore o 2 minori per la diagnosi di BHDs¹⁶.

Criteri maggiori
<ul style="list-style-type: none"> • Almeno cinque fibrofolliculomi o tricodiscomi, di cui almeno uno confermato istologicamente, di insorgenza in età adulta* • Mutazione patogenetica del gene
Criteri minori
<ul style="list-style-type: none"> • Cisti multiple polmonari: cisti polmonare bilaterale basale, senza causa apparente, con o senza pneumotorace spontaneo • Tumore renale: prima insorgenza (< 50 anni) o cancro renale multifocale o bilaterale, oppure cancro renale con istologia mista cromofobo e oncocitico • Un parente di primo grado con BHDs

* I fibrofolliculomi ed il tricodiscoma sono due possibili presentazioni della stessa lesione - l'angiofibroma nella sclerosi tuberosa potrebbe essere presa in considerazione per le diagnosi differenziali. Il fibrofolliculoma familiare dell'infanzia o il tricodiscoma senza altre caratteristiche sindromiche potrebbero essere un'entità distinta.

ecografia renale e/o TC addominale ogni 3-5 anni ¹⁵; quando disponibile, risonanza magnetica addominale a cadenza annuale ¹⁷.

La presentazione clinica della BHDs nel presente caso clinico evidenzia alcune peculiarità. Innanzitutto l'età precoce di insorgenza dello pneumotorace spontaneo: nelle casistiche mondiali sono rari i casi di pneumotorace occorsi in seconda decade di età e casi senza le classiche manifestazioni cutanee. Tale manifestazione viene denominata *kidney's tumors and lung lesions* ¹⁸. Non familiarità per pneumotorace.

La manifestazione in giovane età in particolare in presenza di storia di familiarità per pneumotorace spontaneo, l'assenza di lesioni cutanee caratteristiche e il riscontro di tumori renali va sempre, a nostro avviso, valutata per BHDs.

Inoltre abbiamo riscontrato una nuova variante genetica non presente nei database pubblici dbSNP e ESP. La sua manifestazione in giovane età in particolare in presenza di storia di familiarità per pneumotorace spontaneo, l'assenza di lesioni cutanee caratteristiche e il riscontro di tumori renali va sempre, a nostro avviso, valutata per BHDs.

Conclusioni

Abbiamo voluto presentare questo caso di BHDs, prima esperienza presso il nostro centro, perché rappresenta una malattia rara e soprattutto una nuova variante genetica. Questa malattia va sempre sospettata nei pazienti con pneumotorace spontaneo nei quali va sempre indagato il quadro cutaneo e renale. La triade nella sua interezza è tuttavia osservabile solo in una minoranza di pazienti al momento della diagnosi.

Bibliografia

- 1 Furuya M, Nakatani Y. *Birt-Hogg-Dubè syndrome: clinicopathological features of the lung*. J Clin Pathol 2013;66:178-86.
- 2 Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. *Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons*. Arch Dermatol 1977;113:1674-7.

- 3 Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data*. Link: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- 4 Kim EH, Jeong SY, Kim HJ, et al. *A case of Birt-Hogg-Dubè syndrome*. J Korean Med Sci 2008;23:332-5.
- 5 Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. *Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubè syndrome*. Cancer Cell 2002;2:157-64.
- 6 Tobino K, Gunji Y, Kurihara M, et al. *Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubè syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients*. Eur J Radiol 2011;77:403-9.
- 7 Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, et al. *Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubè syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature*. J Med Genet 2010;47:281-7.
- 8 Toro JR, Pautler SE, Stewart L, et al. *Lung cysts, spontaneous pneumothorax and genetic association in 89 families with Birt-Hogg-Dubè syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1044-53.
- 9 Kilincer A, Ariyurek OM, Karabulut N. *Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubè syndrome: a case series of three patients*. Eurasian J Med 2014;46:138-41.
- 10 Tomassetti S, Carloni A, Chilosi M, et al. *Pulmonary features of Birt-Hogg-Dubè syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma*. Respir Med 2011;105:768-74.
- 11 Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. *Diffuse cystic lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:17-29.
- 12 Bintcliffe OJ, Hallifax RJ, Edey A, et al. *Spontaneous pneumothorax: time to rethink management*. Lancet Respir Med 2015;7:78-88.
- 13 Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al. *Risk of renal and colonic neoplasm and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubè syndrome*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:393-400.
- 14 Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, et al. *Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubè syndrome*. AJR 2011;196:349-52.
- 15 Welsch M, Kronic A, Medenica M. *Birt-Hogg-Dubè syndrome*. Int J Dermatol 2005;44:668-73.
- 16 Lopez V, Jordà E, Monteagudo C. *Birt-Hogg-Dubè syndrome: an update*. Actas Dermosifiliogr 2012;103:198-206.
- 17 Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. *Birt-Hogg-Dubè syndrome: diagnosis and management*. Lancet Oncol 2009;10:1199-206.
- 18 Maffè A, Toschi B, Circo G, et al. *Constitutional FLCN mutations in patients with suspected Birt-Hogg-Dubè syndrome ascertained for non-cutaneous manifestations*. Clin Genet 2011;79:345-54.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.