

Sindrome di Birt-Hogg-Dubé

Davide Piloni
Francesca Mariani
Ilaria Ferrarotti

La sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHDs) è una genodermatosi autosomica dominante, che di solito si manifesta nella terza decade di vita con fibrofollicolomi multipli, trico-discomi e acrocordoni. I pazienti con questa sindrome presentano una maggiore suscettibilità allo sviluppo di carcinoma a cellule renali (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare), cisti polmonari e pneumotorace spontaneo.

La BHDs rientra nel novero delle malattie rare, descritta per la prima volta nel 1977 da tre medici canadesi che danno il nome alla sindrome¹. Si manifesta indifferentemente nei soggetti di sesso maschile e femminile. La prevalenza è stimata intorno a 1/200.000, anche se sembrerebbe essere una malattia ampiamente sottodiagnosticata².

È dovuta a una mutazione germinale del gene *FLCN* che si trova sul cromosoma 17p11.2. Sono state identificate più mutazioni distinte. Questo gene codifica per la follicolina e, sebbene non sia ancora nota la funzione del suo prodotto, si ritiene che sia una componente della via mTOR (come altre proteine correlate all'amartoma) e che

S.C. Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, d.piloni@smatteo.pv.it

abbia un ruolo nello sviluppo dei tumori e delle altre lesioni. Si ipotizza anche che possa avere un ruolo importante a livello del parenchima polmonare e in particolar modo negli pneumociti di tipo I. Le mutazioni portano alla perdita della funzione della follicolina, causando la comparsa di tumori in organi sensibili come pelle e reni^{3,4}.

Le cisti polmonari bilaterali, multiple, piccole e di forma irregolare nel parenchima polmonare periferico hanno un'incidenza del 77-89% e insorgono prevalentemente tra la quarta e quinta decade di vita. Le cisti nella BHDs sono più comuni alle basi polmonari, a differenza delle bolle enfisematose (Figura 1). Queste cisti crescono gradualmente e sono amartomatose e, in tutti i casi, la colorazione della parete cistica è positiva per FLCN. Le cisti polmonari predispongono alla comparsa di pneumotorace spontaneo. Un lavoro di Toro e coll. che prendeva in considerazione 198 pazienti (appartenenti a 89 famiglie) ha mostrato come il 24% dei pazienti affetti da BHDs aveva una storia di pneumotorace. Sempre nello stesso studio si mostrava come non solo la presenza di cisti polmonari ma anche le loro dimensioni erano significativamente associate a sviluppo di

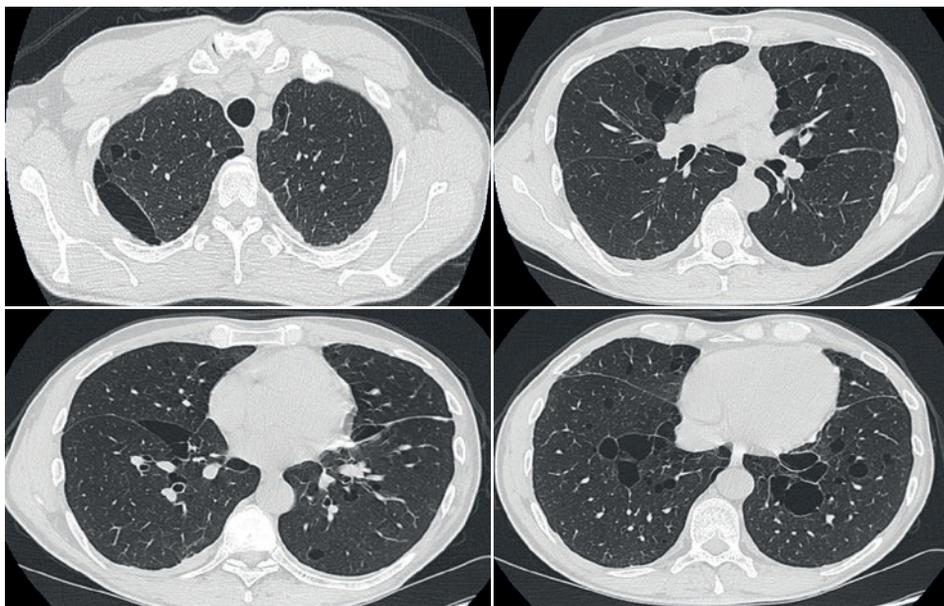


Figura 1. TC ad alta risoluzione del torace (HRCT) di paziente affetto da sindrome di Birt-Hogg-Dubé.

pneumotorace spontaneo ($p = 0,006$). Dei 48 pazienti che avevano una storia di pneumotorace il 14% ha sviluppato uno pneumotorace spontaneo entro i 40 anni di età. La recidiva di pneumotorace in questi pazienti sembra essere altrettanto frequente⁵.

Le lesioni cutanee si manifestano con un'incidenza intorno al 98% dei pazienti affetti da BHDs. Si manifestano intorno alla terza-quarta decade di vita e generalmente aumentano in dimensioni e numero con l'avanzare dell'età. Le lesioni caratteristiche della BHDs (da poche lesioni fino a diverse centinaia) sono descritte come papule multiple, da due a quattro millimetri, cerosi, bianche, a forma di cupola che si trovano più frequentemente sul naso e sulle guance ma possono localizzarsi anche a livello di orecchie, collo e tronco. Dal punto di vista istopatologico, sono tumori benigni del follicolo pilifero noti come tricodiscomi o fibrofolliculomi o acrocordoni. I tricodiscomi e i fibrofolliculomi sono indistinguibili

all'esame clinico. Gli acrocordoni, noti anche come etichette della pelle, sono comuni anche nella popolazione generale. Altre manifestazioni cutanee di BHDs includono papule molli delle labbra, gengiva e mucosa buccale, nevi del tessuto connettivo, lipomi, angioliomi e angiofibromi facciali¹.

La caratteristica più preoccupante della BHDs è l'associazione con le lesioni renali, in particolare i tumori renali. La prevalenza di tumori renali (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare) nelle persone con questa sindrome è più elevata rispetto alla popolazione generale. 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 i 25 e i 75 anni.

La diagnosi precoce di BHDs è fondamentale per ridurre al minimo il rischio di tumore del rene attraverso scansioni renali regolari per monitorare la crescita del tumore. Tuttavia, la rarità e l'ampio spettro delle

manifestazioni cliniche della BHDs possono rendere difficile la sua diagnosi; essa è probabilmente sottodiagnosticata.

La diagnosi di BHDs si basa su una combinazione di valutazione clinica, storia familiare e test genetici. Il test genetico per le mutazioni nel gene follicolina (*FLCN*) dovrebbe essere eseguito ove possibile e può confermare oltre il 90% dei casi che soddisfano i criteri diagnostici per BHDs. Tuttavia, va notato che un test genetico *FLCN* negativo non esclude necessariamente la diagnosi di BHDs, a seconda dei criteri utilizzati. Sebbene siano stati proposti più criteri diagnostici, attualmente non ci sono linee guida ufficiali. I primi criteri, proposti da Menko e coll., nel 2009 includono criteri maggiori e minori. I pazienti devono soddisfare un criterio maggiore o due criteri minori per la diagnosi. I criteri maggiori includono almeno cinque fibrofolliculomi o tricodiscomi o almeno una mutazione germinale *FLCN*. I criteri minori includono cisti multiple polmonari (cisti polmonari bilaterali basali, 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) o un parente di primo grado con BHDs⁶.

Gupta e coll. nel 2013 proponevano alcuni criteri diagnostici, in cui la TC ad alta risoluzione del torace (HRCT) assumeva un grosso significato.

► BHDs polmonare *definite* (HRCT polmonare caratteristica o compatibile e biopsia cutanea positiva per fibrofolliculoma o tricodiscoma oppure HRCT polmonare caratteristica o compatibile e storia familiare confermata di BHDs in un familiare di primo o secondo grado oppure HRCT caratteristica o compatibile e conferma tissutale di adenoma od oncocitoma cromofobo renale oppure HRCT caratteri-

stica o compatibile e conferma tissutale di test genetici positivi per BHDs).

- BHDs polmonare *probable* (HRCT caratteristico, esclusione di sclerosi tuberosa (*tuberous sclerosis complex* - TSC) e linfangioleiomiomatosi (LAM) e storia personale o familiare di pneumotorace oppure HRCT compatibile, esclusione di TSC e LAM e uno qualsiasi dei seguenti: storia familiare o personale di tumori renali, angiofibroma cutaneo, angiomiolipoma renale).
- BHDs polmonare *possible* (HRCT compatibile o caratteristica). Per HRCT polmonare caratteristica vengono rilevate le seguenti caratteristiche: cisti multiple a parete sottile rotonde, ellittiche o lentiformi ben definite, piene d'aria, senza struttura interna, in una distribuzione predominante basilare, mediale e subpleurica, con volume polmonare conservato o aumentato e nessun altro coinvolgimento polmonare significativo (in particolare nessuna malattia polmonare interstiziale). Mentre per la HRCT compatibile si rilevano cisti a parete sottile senza la più tipica forma ellittica o distribuzione subpleurica.⁷

Le ultime linee guida diagnostiche sono state proposte nel 2015 da Schmidt e Linehan e propongono che i seguenti criteri diagnostici siano indicativi della BHDs, associati a una mutazione germinale di *FLNC*: almeno 2 papule cutanee clinicamente coerenti con fibrofolliculoma/tricodiscoma e almeno 1 fibrofolliculoma istologicamente confermato; cisti polmonari bilaterali multiple localizzate principalmente nelle regioni basilari del polmone con o senza una storia di pneumotorace spontaneo che si sviluppa prima dei 40 anni, ma soprattutto con una storia familiare di queste manifestazioni polmonari; carcinomi renali cromofobici bilaterali e multifocali o tumori oncocitici ibridi, in

particolare con una storia familiare di tumori renali o diagnosticati a un'età < 50 anni; una combinazione di queste manifestazioni cutanee, polmonari o renali che si manifestano nel paziente o nei suoi familiari⁸.

Un corretto inquadramento multidisciplinare e genetico risulta mandatorio in questi pazienti. La diagnosi differenziale deve tenere in conto diverse sindromi ed entità patologiche per ogni organo coinvolto. Dal punto di vista dermatologico simili manifestazioni si riscontrano anche nelle sindromi da amartoma multiplo, nella sindrome di Hornstein-Knickenberg (HKS), nella TSC e nella sindrome di Brooke-Spiegler. Cisti polmonari e pneumotorace possono verificarsi anche nella LAM, nell'enfisema e nell'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans. I tumori renali sono caratteristiche della sindrome di von Hippel-Lindau e della leiomiomatosi ereditaria.

Così come non esistono linee guida internazionali per la diagnosi di BHDs, allo stesso modo non esistono raccomandazioni per la gestione e il *follow-up* di questi pazienti. Le indagini genetiche volte a riscontrare le mutazioni germinali del gene *FLCN* devono essere estese a tutti i familiari di primo grado del caso indice.

Dal punto di vista pneumologico i pazienti dovrebbero essere valutati da uno pneumologo per la presenza di cisti polmonari multiple e la valutazione del rischio di pneumotorace recidivante. I pazienti devono essere informati circa il rischio di sviluppare pneumotorace e un *follow-up* radiologico delle cisti polmonari dovrebbe essere impostato per seguirne l'evoluzione nel tempo. La TC torace ad alta risoluzione è utile per la diagnosi di cisti polmonari, ma non esistono protocolli universali per monitorare queste lesioni e il trattamento è simile a quello dei pazienti con pneumotora-

ce spontaneo non associato alla sindrome. Tutti i pazienti fumatori affetti da BHDs dovrebbero essere indirizzati verso un percorso di disassuefazione dal fumo di sigaretta.

Per quanto riguarda le lesioni cutanee il trattamento comprende la distruzione mediante elettrocauterizzazione, *curettage* e ablazione laser, ma è spesso seguito da recidive. Inoltre, dovrebbe essere implementato un esame cutaneo di tutto il corpo di *routine* per valutare e prevenire l'eventuale evoluzione maligna di lesioni pigmentate.

I pazienti con BHDs sono ad aumentato rischio di sviluppare tumori renali per tutta la vita, con un'età media di insorgenza intorno ai 50 anni. Secondo alcuni autori la sorveglianza renale con ecografia renale e/o TC addominale e/o RM addominale dovrebbe iniziare all'età di vent'anni, ma anche in questo caso non ci sono linee guida prestabilite.

Bibliografia

- 1) BIRT AR, HOGG GR, DUBÉ WJ. *Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons*. Arch Dermatol 1977;113:1674-7.
- 2) Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: bibliographic data*. January 2022. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- 3) 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-Dubé syndrome*. Cancer Cell 2002;2:157-64.
- 4) SHAH RR, LAMBERT WC, SCHWARTZ RA. *Birt-Hogg-Dubé syndrome: another mTOR phenomenon*. Clin Dermatol 2022;S0738-081X(22)00104-3.
- 5) TORO JR, PAUTLER SE, STEWART L, ET AL. *Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1044-53.
- 6) MENKO FH, VAN STEENSEL MA, GIRAUD S, ET AL.; European BHD Consortium. *Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management*. Lancet Oncol 2009;10:1199-206.
- 7) GUPTA N, SEYAMA K, MCCORMACK FX. *Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Fam Cancer 2013;12:387-96.
- 8) SCHMIDT LS, LINEHAN WM. *Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Nat Rev Urol 2015;12:558-69.