

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Nueva mutación en el síndrome de Birt Hogg Dubé

L. Sempau^{a,*}, I. Ruiz^a, A. González-Morán^b, X. Susanna^c y T.V.O. Hansen^d

^aServicio de Dermatología, Complejo Asistencial de León, León, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial de León, León, España

^cDirector técnico de Balagué Center, Barcelona, España

^dDepartment of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca

Recibido el 10 de noviembre de 2009; aceptado el 11 de marzo de 2010

Disponibile en Internet el 4 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Fibrofolliculoma;
Acrocordón;
Síndrome Birt Hogg
Dubé;
Mutación

KEYWORDS

Fibrofolliculoma;
Acrochordon;
Birt-Hogg-Dube
syndrome;
Mutation

Resumen

El Birt Hogg Dubé es un síndrome que predispone a la aparición de hamartomas del folículo pilosebáceo y a mayor riesgo de presentar tumores renales de diversa extirpe, quistes pulmonares y neumotórax espontáneos.

Presentamos el caso de una mujer de 54 años que presenta desde hace años pápulas blanquecinas centofaciales e historia familiar de esas mismas pápulas.

Tras biopsia y estudio genético de la paciente se detecta una nueva mutación en el gen implicado en este síndrome.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

New Mutation in the Birt Hogg Dube Gene

Abstract

Patients with Birt-Hogg-Dube syndrome have an increased risk of developing hamartomas of the pilosebaceous unit, renal tumors of various types, lung cysts, and spontaneous pneumothorax. We present the case of a 54-year-old woman with a long history of whitish papules in the central region of the face and a family history of similar lesions. Biopsy and genetic study revealed a new mutation of the gene involved in Birt-Hogg-Dube syndrome.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Birt Hogg Dubé (BHD) es una genodermatosis de herencia autonómica dominante descrita por primera vez en 1977 como la asociación de tres manifestaciones cutáneas: fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones que aparecen entre la 3.^a y la 4.^a década de la vida. Años

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leticiasempau@gmail.com (L. Sempau).



Figura 1 En dorso nasal y mejillas pápulas blanquecinas bien delimitadas.



Figura 2 En la región submandibular y lateral del cuello pápulas blanquecinas similares a las de la cara en menor número.

mas tarde cobró mayor interés al descubrirse su asociación a tumores renales y quistes pulmonares. Actualmente se sabe que el síndrome se debe a la mutación en la línea germinal del gen BHD (FLCN), este codifica una proteína llamada foliculina^{1,2}.

Los fibrofolliculomas y tricodiscomas se presentan clínicamente como múltiples pápulas cupuliformes del color de la piel o blanquecinas, habitualmente en cara cuello y más raramente en parte superior del tronco y parte proximal de las extremidades inferiores. Hoy en día se cree que el fibrofolliculoma y el tricodiscoma son un espectro de una misma lesión.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 54 años que consulta por la aparición, 20 años atrás, de múltiples pápulas blanquecinas en mejillas, pirámide nasal (fig. 1) y cuello. (fig. 2).

Intervenida de mioma uterino y de un melanoma en muñeca derecha hace 20 y 18 años respectivamente. En el último año le habían extirpado de ambas axilas 18 acrocordones en otro centro.

Entre sus antecedentes familiares destacan la presencia de lesiones similares en cara en su madre y dos de sus hijos. Una tía y dos primos por línea materna habían presentado neumotórax espontáneos en la juventud; un tío materno y una de sus hijas habían sido intervenidas de neoplasia renal (fig. 3).

Se biopsia de una de las lesiones en cuello y otra de mejilla izquierda. El estudio anatomopatológico de ambas es compatible con el diagnóstico de fibrofolliculoma (figs. 4 y 5).

Con los datos de la historia clínica, familiar e histopatológicos llegamos al diagnóstico de BHD.

Se realiza radiografía de tórax y ecografía abdominal que descartan quistes pulmonares y masas renales.

El estudio genético molecular realizado mediante Multiplex ligation-probe amplification (MPLA) puso de manifiesto la presencia de una delección del exón 14 del gen FLCN en la muestra de la paciente (fig. 6). Esta mutación no ha sido

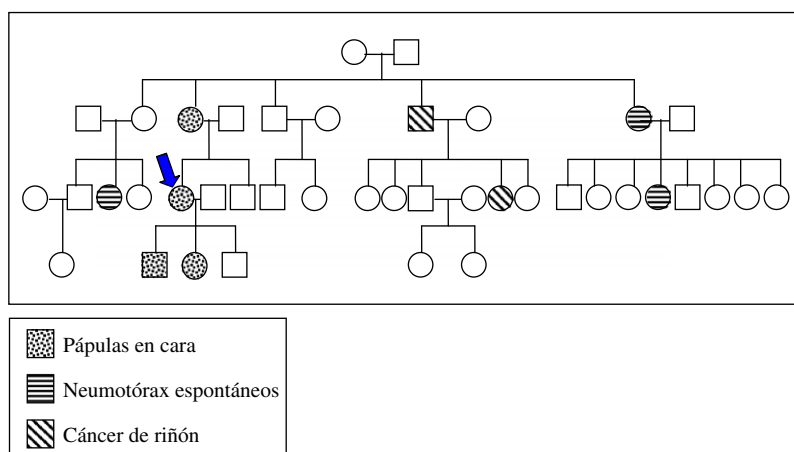


Figura 3 Genealogía de nuestra paciente (flecha azul).

previamente descrita en la literatura, pero debido a la pérdida de la señal Poli A, se puede esperar que sea responsable de este síndrome.

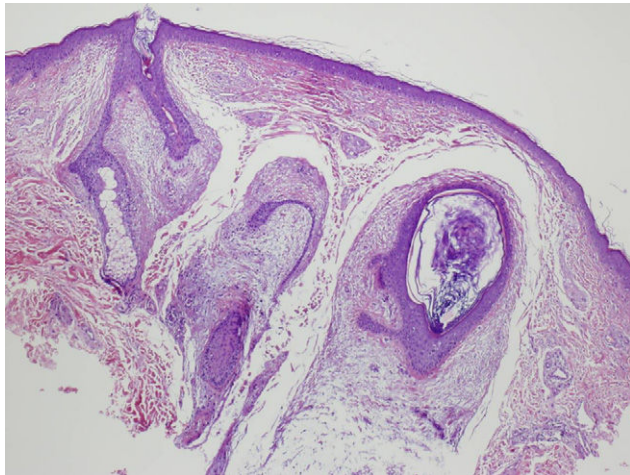


Figura 4 Hematoxilina-eosina 10x. En el centro folículos pilosos distorsionados rodeados por un estroma laxo basófilo, mucoso. De la pared del folículo distorsionado salen estrechos cordoncillos de células epiteliales foliculares que se anastomosan entre sí y con la pared.

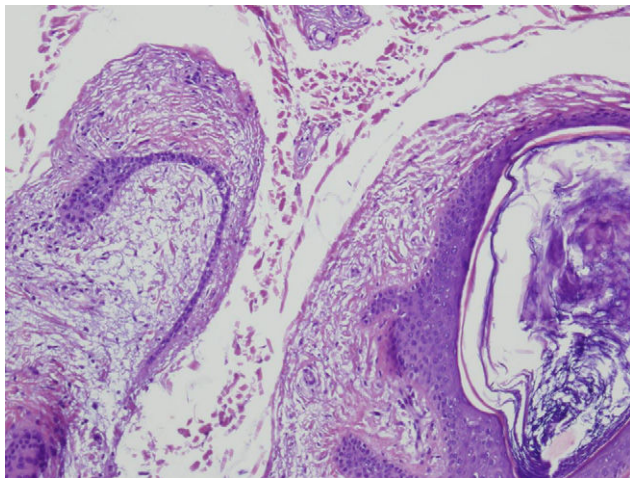


Figura 5 Hematoxilina-eosina 40 x. A mayor detalle los cordones de células epiteliales foliculares.

Discusión

La existencia del síndrome BHD fue discutida por algunos autores alegando que probablemente los fibrofolículos y tricodiscosomas se tratasen de una misma entidad y que los acrocordones fuesen una asociación casual al ser estos tan frecuentes en la población general³. Es en 1999 cuando Toro et al⁴ alertan sobre la asociación de este síndrome con la aparición de tumores renales familiares, recomendando la realización de un escáner o ecografía abdominal a los pacientes y a sus familiares.

En 2002 Zbar et al⁵ asocian el BHD al aumento de incidencia familiar de neumotórax espontáneos en la juventud, asociación ya intuida por Binet et al⁶.

Se han descrito otras asociaciones al BHD como la poliposis colónica o el carcinoma de colon, llegándose a publicar que el síndrome de BHD y el de Hornstein Knickenberg se trataban de un mismo síndrome⁷. Sin embargo, un amplio estudio posterior no encontró un riesgo significativo de padecer pólipos y cáncer de colon en el BHD⁵.

El locus responsable del síndrome fue localizado en el cromosoma 17p11.2 mediante segregación genética con lo que se identificó la línea germinal mutada en un nuevo gen llamado FLCN^{1,8}.

Se ha medido la expresión de mRNA del gen BHD en gran variedad de tejidos entre ellos la piel y anejos, la nefrona distal y el pulmón⁹.

Estudios subsiguientes en familias con este síndrome permitieron detectar diferentes inserciones, deleciones y mutaciones sin sentido en dicho gen que daban lugar a la producción defectuosa de una proteína: la foliculina².

La foliculina es una proteína de 579 aminoácidos, cuya función no se conoce con exactitud, se cree que actúa como supresora oncogénica. Se ha identificado la proteína con la que interactúa: FNIP1, que a su vez interactúa con la proteína quinasa activada por 5-AMP (AMPK), un importante sensor de energía en las células que regula negativamente la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) que es la pieza clave en el crecimiento celular y la proliferación¹⁰.

El gen FLCN está formado por 14 exones. En la última revisión de Toro et al¹¹ se recogen las 73 mutaciones en línea germinal publicadas donde puede verse que el exón 11 es la localización más frecuente de las mutaciones, en concreto a nivel del nucleótido 1733. Se han descrito mutaciones en el resto de exones a excepción del 8 y el 10. Hasta el momento la única mutación encontrada en el exón 14 es a nivel del nucleótido 2034. La nueva mutación descrita en nuestro

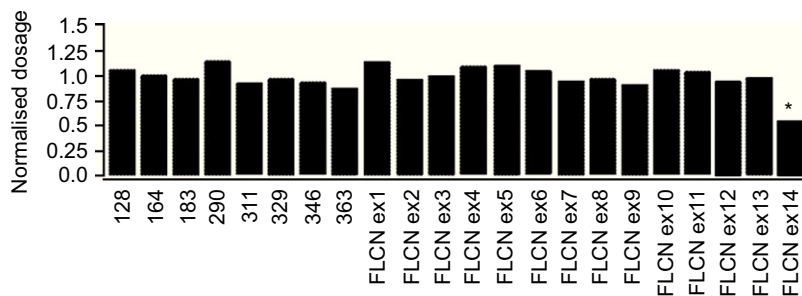


Figura 6 Análisis del número de copias Multiplex ligation-probe amplification (MLPA). Se muestran las intensidades normalizadas de la sonda para la paciente. FLCN MLPA kit (MRC-Holland).

Tabla 1 Criterios diagnósticos de European BHD Consortium.

Mayores:

- Al menos 5 fibrofolliculomas o tricodiscomas, de aparición en la edad adulta, al menos 1 confirmado histopatológicamente.
- Una mutación patogénica del FLCN en línea germinal.

Menores:

- Múltiples quistes pulmonares: bilaterales de localización basal sin otra causa aparente, con o sin neumotórax espontáneos.
- Cáncer renal de comienzo precoz (>50 años), multifocal o bilateral, o cáncer renal de histología mixta cromófora y oncocítica.
- Un familiar de primer grado con BHD.

Para diagnóstico de BHD se requiere la presencia de un criterio mayor o dos menores.

caso, la delección completa del exón 14, no había sido descrita previamente en la literatura.

Recientemente la European BHD Consortium ha propuesto unos criterios diagnósticos para el síndrome BHD¹² (tabla 1).

También queremos destacar la asociación en esta paciente del BHD con un melanoma cutáneo. En la literatura hay descritos otros 4 casos en los que el BHD aparece asociado a melanoma^{1,4,13,14}. Nos ha parecido interesante esta asociación teniendo en cuenta que la producción defectuosa de foliulina (una proteína que actuaría como antioncogen) en este síndrome, quizás también estuviese implicada en la protección del organismo frente a otros tumores como el melanoma.

Conclusiones

Además de describir una nueva mutación en el gen BHD, nos parece interesante recordar que este síndrome, caracterizado por lesiones cutáneas de aspecto banal en cara y cuello, está asociado a patología pulmonar y neoplasia renal que pueden ser diagnosticadas de forma precoz con el seguimiento de estos pacientes mediante ecografías y escáneres periódicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motorna O, Nickolov R, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:906–12.
2. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, 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-Dube syndrome. *Cancer Cell.* 2002;2:157–64.
3. De la Torre C, Ocampo C, Doval IG, Losada A, Cruces MJ. Acrochordons are not a component of the Birt-Hogg-Dubé syndrome - does this syndrome exist? Case reports and review of the literature. *Am J Dermatol.* 1999;21:369–74.
4. Toro J, Duray PH, Glenn GM, Darling T, Zbar B, Linehan WM, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol.* 1999;135:1195–202.
5. Zbar B, Alvard G, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt LS, et al. Risk of renal and colon neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt Hogg Dube syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:393–400.
6. Binet O, Robin J, Vicart M, Ventura G, Beltzer-Garely E. Fibromes périfolliculaires, polypose colique familiale, pneumothorax spontané familiaux. *Ann Dermatol Venerol.* 1986;113:928–30.
7. Schulz T, Hartschuh W. Birt-Hogg-Dubé-syndrome and Hornstein-Knickenberg-syndrome are the same. Different sectioning technique as the cause of different histology. *J Cutan Pathol.* 1999;26:55–61.
8. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, et al. Birt Hogg Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2001;69:876–82.
9. Warren MB, Torres-Cabala CA, Turner ML, Merino MJ, Matrosova VY, Nickerson ML, et al. Expression of Birt-Hogg-Dubé gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. *Mod Pathol.* 2004;17:998–1011.
10. Baba M, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1 and AMPk, and is involved in AMPK and mTOR signalling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:15552–7.
11. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, 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;45:321–31.
12. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Nordenskjöld M, Hansen TV, Solly J, Maher ER; European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10:1199–206.
13. Welsch, Kronic A, Medenica MM. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Int J Dermatol.* 2005;44:668–73.
14. Lindor NM, Hand J, Burch PA, Gibson LE. Birt-Hogg-Dube Syndrome: an autosomal dominant disorder with predisposition to cancers of the kidney, fibrofolliculomas, and focal cutaneous mucinosis. *Int J Dermatol.* 2001;40:653–6.