

# Birt–Hogg–Dubés syndrom

Förbisett tillstånd som medför ökad risk för njurcancer och pneumotorax

**MARIA BRADLEY**, överläkare, docent, hudmottagningen, Sophiahemmet; institutionen för medicin, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet, Solna maria.bradley@ki.se

**MARI-ANNE HEDBLAD**, överläkare, hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**ERIK BJÖRCK**, överläkare, med dr, institutionen för molekylär

medicin och kirurgi, Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**MAGNUS NORDENSKJÖLD**, överläkare, professor, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Birt–Hogg–Dubés syndrom (BHD) är en autosomt dominant sjukdom som kännetecknas av fibrofollikulom i huden, multipla lungcystor, spontan pneumotorax och njurcancer [1].

Sjukdomen beskrevs för första gången 1977 av hudläkarna Birt, Hogg och Dubé, som också gav namn åt syndromet [2]. År 2001 lokaliserade två oberoende forskargrupper sjukdomsgenen till kromosom 17 med kopplingsanalys, bl a med hjälp av en stor svensk BHD-familj [3, 4]. Detta ledde året därpå till att sjukdomsgenen *FLCN* identifierades [5]. Mutationer i *FLCN*-genen kodar för proteinet follikulin. Hittills har ca 200 släkter med BHD och patogena *FLCN*-mutationer rapporterats [6–10]. Efter att Roth et al 1993 [11] gjorde den första observationen av bilateral njurcancer hos en 61-årig man med BHD är det nu klart fastställt att bärare av *FLCN*-mutationer löper ökad risk att drabbas av njurcancer [12, 13].

Eftersom den kliniska bilden varierar och kunskapen om syndromet inte är spridd är BHD sannolikt ett förbisett syndrom. Så många som 20 procent av dem som är bärare av *FLCN*-mutationer uppvisar inga identifierade fibrofollikulom utan kan i stället drabbas av njurcancer eller pneumotorax, som då oftast uppfattas som sporadiska.

Vi vill därför med denna artikel uppmärksamma BHD, sammanfatta våra erfarenheter och det europeiska BHD-konsortiets rekommendationer för handläggning av patienter med BHD [14]. Mer information för både patienter och vårdpersonal finns på <http://www.bhdsyndrome.org>.

## Kliniska manifestationer

**Hud.** Kliniskt brukar hudlesioner i samband med BHD uppträda efter 20 års ålder i form av multipla, kupolformade, vitaktiga till gula papler i ansiktet, främst på näsan och kinderna (Figur 1), ofta på halsen, mindre ofta på bälgen. Histologiskt utgör hudtumörerna benigna bihangstumörer (Figur 2). Birt, Hogg och Dubé beskrev i originalartikeln triaden »fibrofolliculomas«, »trichodiscomas« och »acrochordons« [2], och i dagsläget anses fibrofollikulom och trikodiskom som en del av ett morfologiskt spektrum, med fibrofollikulom som den gemensamma nämnaren [15]. Akrokordon, dvs skaftade hudflikar, hör till syndromet men är mindre specifika då de är mycket vanligt förekommande även hos personer utan BHD. Huruvida hudtumören angiofibrom ska hör till gruppen av hudlesioner associerade med BHD är ännu inte klarlagt [16].

Diagnosen för de BHD-associerade hudlesionerna baseras



Figur 1. Fibrofollikulom (multipla kupolformade vitaktiga papler) på kinden hos en 61-årig man med Birt–Hogg–Dubés syndrom.

på klinisk misstanke om syndromet och måste konfirmeras med histologisk undersökning. Efter som de små hudpaplerna många gånger ser väldigt diskreta ut missas de ofta av både patienter och läkare. De patienter som har multipla lesioner söker sjukvård av främst kosmetiska skäl. Den histopatologiska diagnosen kan vara svår, och en van dermatopatolog behöver ofta konsulteras.

**Njurar.** Den allvarligaste BHD-komplikationen utgörs av njurcancer, som ofta är multifokal eller bilateral [13, 17]. I olika sammanställningar med sammanlagt närmare 300 BHD-fall förekommer njurcancer i 15–27 procent vid 50 års ålder [17]. Spridningen i debutålder är stor i dessa serier, mellan 25 och 74 år. Det yngsta fallet av njurcancer hos en BHD-patient upptäcktes vid 20 års ålder [18]. Risken för BHD-associerad njurcancer förefaller variera mellan olika släkter. Det finns familjer med *FLCN*-mutationer där lungcystor och pneumotorax är de enda kliniska manifestationerna [9, 19].

Även om det endast finns begränsade uppföljningsdata tros risken för njurcancer vara lägre i just dessa släkter. Familjehistorien med uppgifter om eventuella tumörer är således all-

»Eftersom de små hudpaplerna många gånger ser väldigt diskreta ut missas de ofta av både patienter och läkare.«

## ■ sammanfattat

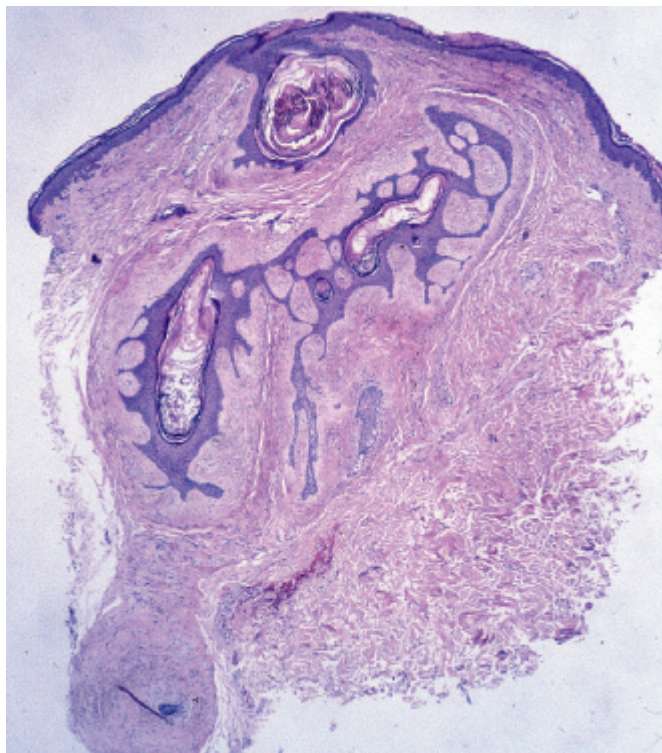
**Birt–Hogg–Dubés syndrom** (BHD) karakteriseras av fibrofollikulom i huden, spontan pneumotorax och ökad risk för njurcancer.

**Sjukdomen nedärvs** autosomt dominant och orsakas av mutationer i genen *FLCN*. Genetisk testning av sjukdomen är möjlig.

**På grund av** den ökade risken att drabbas av njurcancer hos *FLCN*-bärare är genetisk

vägledning, testning och kontrollprogram viktiga i familjer med BHD för att påvisa eventuell njurcancer tidigt.

**Det är viktigt** för kollegor inom olika specialiteter att känna igen de typiska hudlesionerna då de kan vara ett tecken på BHD, likaså att överväga diagnosen BHD i familjer med flera fall av njurcancer och pneumotorax.



**Figur 2.** Histopatologisk undersökning av ett typiskt fibrofollikulom med en epitelial komponent som radierar ut från yttre hårskidan och engagerar infundibulära delen av hårfollikeln.

tid viktig vid BHD. Orsaken till skillnaden i cancerrisk mellan olika familjer är oklar men skulle kunna ha att göra med att de har olika FLCN-mutationer eller inverkan av modifierande gener och miljöfaktorer. Vid BHD är det typiskt med kromofoba njurtumörer och/eller onkocytom, men även andra histologiska subtyper, t ex klarcellscancer och papillär cancer, kan förekomma [13, 17]. När familjära klarcellstumörer utan andra manifestationer undersöktes med avseende på BHD fann man patogena FLCN-mutationer i 4,3 procent av fallen [10].

I litteraturen finns relativt få BHD-patienter med metastaserande njurcancer rapporterade [6]. Orsaken till detta kan vara att dessa cancertyper har ett relativt benignt kliniskt förlopp men också att de ofta upptäcks innan de har börjat ge symtom tack vare de andra associerade BHD-manifestationerna. Även benigna njurcystor har rapporterats vid BHD, men den exakta frekvensen av sådana cystor i förhållande till förekomsten hos befolkningen i övrigt är ännu inte känd.

**Lungor.** Pneumotorax utvecklas hos ca 25 procent av individerna med BHD, men vid datortomografiundersökning av torax påvisas multipla lungcystor även hos 89 procent av dem som inte haft pneumotorax [6]. Vid BHD finns cystorna oftast i de basala delarna av lungorna, vilket står i kontrast till sporadisk primär pneumotorax, där lungcystorna vanligtvis är apikala. Trots förekomsten av multipla lungcystor i samband med BHD är lungfunktionen oftast opåverkad [1].

Medianåldern vid pneumotorax är 38 år (debut mellan 22 och 71 års ålder), men pneumotorax hos en 7 år gammal FLCN-mutationsbärare har beskrivits [20]. Patienterna kan drabbas av en enskilda episod av spontan pneumotorax, men det är vanligast med återkommande episoder [1]. Troligen har den ökade risken för pneumotorax hos BHD-patienter ett direkt samband med den ökade förekomsten av lungcystor.

I flera familjer där man först misstänkt en icke-syndromrelaterad cystisk lungsjukdom och/eller familjär pneumotorax har i stället BHD påvisats [8, 9, 19, 21, 22].

**Andra tumörer.** Vid BHD finns ingen säkerställd ökad risk för andra cancerformer, förutom njurcancer. I litteraturen finns däremot flertalet rapporter om olika både benigna och maligna tumörer, men något kausalsamband mellan BHD och dessa har inte kunnat fastställas [6, 11, 18, 23-27], vilket delvis kan bero på att sjukdomen har varit känd så kort tid.

En särskild tumörform som varit föremål för diskussion är koloncancer. Hornstein och Knickenberg beskrev 1975 kombinationen fibrofollikulom och kolorektala polyper, Hornstein-Knickenbergs syndrom, som numera anses vara identisk med BHD. Det är fortfarande oklart huruvida BHD verkligen leder till ökad risk för kolonadenom och kolorektalcancer [28]. I en omfattande undersökning med koloskopi på ett stort antal BHD-patienter kunde ingen förhöjd risk för kolorektala neoplasmer påvisas [29]. Det kan vara så att den ökade risken för kolorektal cancer gäller endast för vissa undergrupper av BHD-patienterna [3].

#### Kriterier för diagnos

Misstanken BHD föranleds av t ex typiska hudförändringar, tidigt upptäckt njurcancer, framför allt multifokal, och/eller i kombination med pneumotorax och/eller en släkthistoria med flera fall av njurcancer eller pneumotorax. Diagnosen verifieras genom hudbiopsi och histologisk undersökning eller mutationsanalys av FLCN-genen. Misstanken kan även verifieras genom att patienten uppfyller två sekundärkriterier (Fakta 1).

När man i en familj verifierat diagnosen i indexfallet bör familjemedlemmarna erbjudas genetisk vägledning och genetisk testning för att identifiera anlagsbärare med FLCN-mutationer. Praxis är att inte gentesta omyndiga individer. Information om risken för pneumotorax kan dock vara viktig inför yrkesval och val av fritidssysselsättningar, varför man i särskilda fall kan överväga att gentesta även omyndiga individer. Anlagsbärare erbjuds kontrollprogrammet, som framför allt inriktas på att upptäcka njurtumörer tidigt.

Observera att det förekommer familjer med endast cystisk lungsjukdom/pneumotorax eller endast njurcancer utan BHD och utan att FLCN-mutation kan påvisas. Släkter med endast trikodiskom/fibrofollikulom, utan pulmonella eller renala BHD-manifestationer och utan någon FLCN-mutation utgör eventuellt en separat sjukdomsgrupp (familjära multipla trikodiskom). Vid alla misstänkta fall av BHD bör gentest erbjudas för att bekräfta diagnosen.

#### Kontrollprogram och behandling

**Hud.** Behandling av fibrofollikulom görs enbart av kosmetiska skäl. Den psykologiska påfrestning som multipla fibrofollikulom i ansiktet utgör bör dock inte underskattas, varför behandling bör erbjudas. Den behandlingsmetod som rekommenderas är behandling med YAG-laser eller fraktionerad koldioxidlaser. Detta ingrepp är inte kurativt men ger ofta en tillfällig förbättring under flera år. Skaftade fibrofollikulom och akrokordon, hudflikar, är ofta lätta att klippa bort.

**Njurar.** Med tanke på att den åldersspridning i fråga om njurcancer hos BHD-patienter som hittills rapporterats ligger mellan 25 och 75 år rekommenderas att kontroller inleds vid 20 års ålder. Det finns flera olika sätt att screena för tidiga njurtumörer, och den optimala metoden och undersökningsintervallen kan diskuteras. Eftersom BHD-associerade njur-



## ■ fakta 1. Kriterier för diagnosen Birt–Hogg–Dubés syndrom

### Primära kriterier

- Fibrofollikulom (minst 5 och/eller minst 1 histologiskt bekräftat).
- Patogen ärftlig FLCN-mutation.

### Sekundära kriterier

- Multipla lungcystor: bilaterala lungcystor basalt, som inte verkar ha annan orsak, med eller utan spontan primär pneumotorax.

- Njurcancer: tidigt debuterande (<50 år) och/eller multifokal/bilateral njurcancer och/eller njurcancer med kombinerad kromofob och onkocytisk histologi.
- En nära släkting med BHD.

Diagnosen BHD ges till patienter som uppfyller ett primärt kriterium eller två sekundära kriterier.

tumörer som inte är av klarcellstyp kan vara isoekogena har magnetkameraundersökning eller datortomografi med intravenös kontrast rekommenderats som kontrollmetod [30]. Med tanke på att det kommer att bli fråga om kontroller under resten av livet skulle de upprepade undersökningarna dock innebära en oacceptabelt hög ackumulativ strålningsdos [31]. Kontrollerna brukar därför bestå i en magnetkameraundersökning vart tredje år och ultraljudsundersökning över njurarna årligen däremellan. Vid eventuell njurcancerdiagnos görs datortomografi med kontrast och sedan uppföljning som vid övrig njurcancer [32].

Behandlingen utgörs av nefronsparande kirurgi, där så bedöms vara tekniskt möjligt. Precis som vid andra former av multifokal och bilateral njurcancer är syftet med behandlingen att skona njurfunktionen och förebygga metastasering. Vid von Hippel–Lindaus sjukdom rekommenderas ofta tröskelvärde för parenkymsparande kirurgi vara 3 cm, och denna policy tillämpas nu ofta även vid BHD [33, 34].

**Lungor.** Generellt sett kan stora tryckskillnader i omgivningen framkalla pneumotorax hos extra känsliga individer. Detta faktum är särskilt viktigt för piloter och dykare. Patienter med en sjukdomshistoria med återkommande pneumotorax eller med tecken eller symtom på någon lungsjukdom bör un-

dersökas av en lungspecialist. Detta bör även övervägas inför kirurgiska ingrepp som kräver allmän anestesi. Det är välkänt att rökning utgör en betydande riskfaktor för såväl spontan pneumotorax som njurcancer, men kunskap om huruvida rökning påverkar denna risk hos individer med BHD saknas [1, 14]. Trots detta bör denna grupp av patienter informeras om att rökning sannolikt innebär extra stora risker för dem.

En noggrann utfrågning om andra cancerformer än njurcancer ska alltid göras i familjer med BHD. I de familjer där det förekommer kolorektalcancer kan man efter samråd med en onkogenetisk mottagning överväga regelbundna koloskopier. I de BHD-släkter där andra tumörformer påvisas ska dessa handläggas enligt gängse rutiner.

### Genfunktion

FLCN har flera av de egenskaper som karakteriserar en tumörsuppressorgen, men dess exakta roll för cancerutveckling har ännu inte klarlagts. De mutationer man ser vid BHD leder vanligen till ett trunkeerat protein. Ökad aktivitet i signalvägen för mTOR (mammalian target of rapamycin) har kopplats till patogenesen vid ett flertal ärftliga hamartomsyndrom inklusive BHD [35, 36]. Transgena möss som saknar FLCN utvecklar njurcancer, men detta kan bromsas med rapamycin, som hämmar mTOR-aktiviteten [37, 38], vilket kan innebära en framtida behandlingsmöjlighet för patienter med BHD. För närvarande pågår en fas 3-studie med lokal applikation av rapamycin som behandling mot fibrofollikulom. Rapamycin hämmar celltillväxt, proliferation och överlevnad genom att hämma mTOR-kinasaktiviteten och används i dag som en selektiv immunmodulerare till organtransplanterade patienter.

### Slutsatser

BHD är en ofta förbisedd diagnos, karakteriserad av fibrofollikulom/trikodiskom och ökad risk för njurcancer och spontan pneumotorax. Det är viktigt att kollegor inom olika specialiteter känner igen de typiska hudlesionerna och överväger diagnosen BHD i familjer med flera fall av njurcancer och pneumotorax.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Toro JR, Putler SE, Stewart L, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, 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.
2. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977;113:1674-7.
3. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjöld M, Teh BT. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene.* 2001;20:5239-42.
5. 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-Dubé syndrome. *Cancer Cell.* 2002;2:157-64.
6. Toro JR, Wei MH, 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.
10. Woodward ER, Ricketts C, Killick P, Gad S, Morris MR, Kavalier F, et al. Familial non-VHL clear cell (conventional) renal cell carcinoma: clinical features, segregation analysis, and mutation analysis of FLCN. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5925-30.
11. Roth JS, Rabinowitz AD, Benson M, Grossman ME. Bilateral renal carcinoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:1055-6.
12. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol.* 1999;135:1195-202.
13. Pavlovich CP, Walther MW, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, Merino MJ. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1542-52.
14. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;12:1199-206.
15. Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:698-705.
17. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol.* 2005;173:1482-6.
18. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motorna O, Nickolov R, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:906-12.
29. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:393-400.
30. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology.* 2003;226:33-46.
31. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol.* 2008;81:362-78.
32. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM, et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1220-32.
35. Inoki K, Corradetti MN, Guan KL. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nature Genet.* 2005;37:19-24.
37. Chen J, Futami K, Pettillo D, Peng J, Wang P, Knol J, et al. Deficiency of FLCN in mouse kidney led to development of polycystic kidneys and renal neoplasia. *PLoS ONE.* 2008;3:e3581.
38. Baba M, Furihata M, Hong SB, Tesarollo L, Haines DC, Southon E, et al. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dubé gene inactivation in a mouse model: Erk1/2 and Akt-mTOR activation, cell hyperproliferation, and polycystic kidneys. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:140-54.