

Caracterización en el TC de tórax del síndrome de Birt-Hogg-Dubé: hallazgos para su diagnóstico diferencial.

Tipo: Comunicación Oral

Autores: J.A Prat Matifoll, Jordi Andreu Soriano, Albert Prats Uribe, Ester Pallisa Núñez, Oscar Persiva Morenza, Diego Varona Porres

Objetivos

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es una entidad extremadamente rara de herencia autosómica dominante y afectación multisistémica.

Se caracteriza en primer lugar por la aparición de **lesiones cutáneas** (fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones) predominantemente en tronco, cabeza y cuello.

En segundo lugar por la aparición de **tumores renales**, predominantemente tumores llamados "hibridomas" compuestos por regiones compatibles con oncocitoma y otras con carcinoma cromóforo, de crecimiento lento (**Fig.1**)

Y finalmente, se caracteriza por la aparición de **múltiples quistes pulmonares**. Este último aspecto del síndrome de BHD es de los menos conocidos a nivel radiológico (**Fig.2**)

El **objetivo de esta comunicación** es dar a conocer los **hallazgos radiológicos del BHD en el TC torácico** de nuestros pacientes y mostrar datos clave para su diagnóstico diferencial con otras enfermedades quísticas pulmonares.

Imágenes en esta sección:

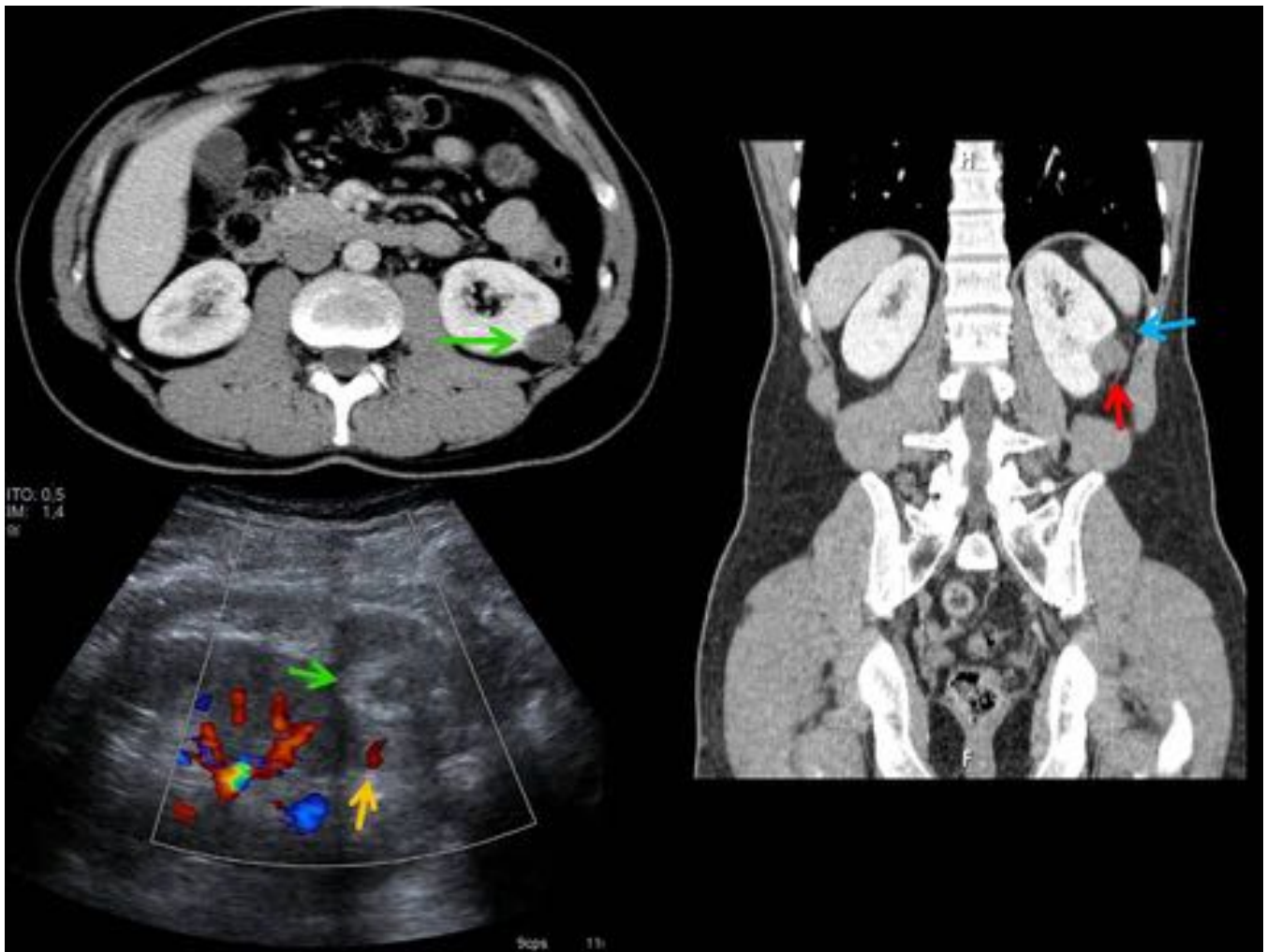


Fig. 1: Tumoración renal con engrosamiento mural en su porción medial que mostraba captación de contraste en el TC (flecha verde) y señal Doppler en la ecografía (flecha amarilla). Tras realización de biopsia se confirmó el diagnóstico de tumor híbrido renal entre oncocitoma y carcinoma de células cromóforas. Posteriormente se realizó radiofrecuencia de la lesión (flecha roja) observando discreta reticulación del tejido graso perirenal, compatible con cambios post-radiofrecuencia (flecha azul).

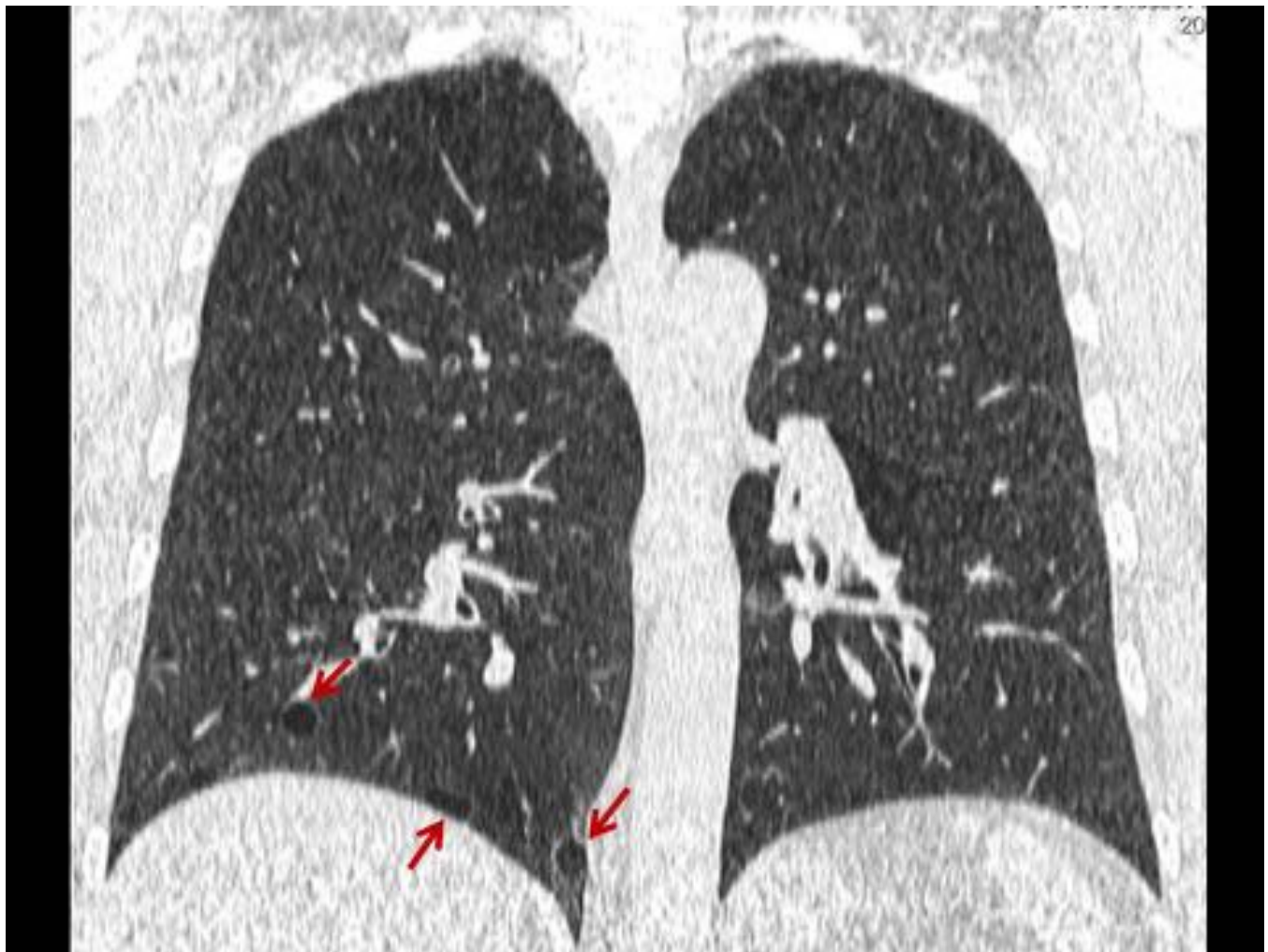


Fig. 2: Localización típica de los quistes de muy pequeño tamaño (<1 cm), los más frecuentes en el síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Como se observa en la imagen, se suelen localizar en campos pulmonares inferiores, de predominio subpleural y predominantemente de morfología redondeada (flechas rojas). Sin observar quistes multiseptados o irregulares.

Material y métodos

En este estudio se revisaron retrospectivamente los TC de tórax de alta resolución de 7 pacientes afectados de BHD diagnosticados en nuestro centro entre 2013 y 2015. Los pacientes incluidos en este estudio cumplían los criterios diagnósticos definidos por el European BHD Consortium. La mutación FLCN fue detectada en todos los pacientes. Todos los pacientes presentaban afectación pulmonar.

De los 7 casos, 4 correspondían a hombres (57%) y 3 a mujeres (43%) con una edad media de 43 años y un rango entre 34 y 53 años. Seis los 7 casos (81%) presentaban lesiones cutáneas características. Dos de los 7 casos presentaban antecedentes de tumores renales y tres de los 7 casos tenía antecedentes de neumotórax. Ninguno de los pacientes se había sometido a cirugías pulmonares.

En lo referente a las características técnicas, todos los TC de tórax de alta definición se realizaron en

inspiración y en TC de 64-cortes con cortes de 2mm de ancho con algoritmos de reconstrucción espacial hasta los 1.5mm. Cuatro de los TC fueron realizados con administración de contraste endovenoso. La lectura de los TC se realizó conjuntamente entre un radiólogo con más de 20 años de experiencia en radiología torácica y un residente de radiología con 2 años de experiencia.

El quiste pulmonar se definió como un espacio aéreo bien definido rodeado de una pared fina (<2mm) y de ellos se analizaron las siguientes características:

1. Eje craneocaudal: Se tomó como referencia la carina traqueal y se dividió el pulmón en campos superiores e inferiores.
2. Eje axial: Se tomó como referencia la pleura y se dividió en 3 grupos: subpleural (contacto con pleura); periférico (hasta 10mm alejado de la pleura en línea perpendicular) y el resto se clasificaron como centrales.
3. Tamaño: < 10mm, [10-20mm), \geq 20mm
4. Morfología: redondeada, ovoidea, multiseptada u otros/irregulares
5. Relación entre los vasos y los quistes: presencia de contacto o no.

El análisis estadístico se realizó mediante el **paquete estadístico STATA 13.1**.

El estudio descriptivo se ha realizado comparando las proporciones (en el caso de las variables categóricas) usando el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (cuando las variables esperadas eran inferiores a 5).

Los valores medios de centralización, posición y dispersión correspondientes a las variables cuantitativas han sido incluidos acorde con la presencia o ausencia de una distribución normal. Para analizar estas variables se han usado los test de la T-de Student o su equivalente no paramétrico, U de Mann-Whitney, en el caso que la asunción de homogeneidad fuera violada. El valor de p considerado estadísticamente significativo fue $p < 0.05$.

Se ha usado un modelo lineal generalizado ajustando la variable tamaño a 2mm en una distribución de Poisson truncada (por la imposibilidad técnica de detectar quistes inferiores a los 2mm) con el objetivo de relacionar tamaño quístico con su morfología (ajustando por edad, sexo y paciente).

Las limitaciones de nuestro estudio han sido la escasez de pacientes por la rareza de la enfermedad, la presencia de 5 pacientes de la misma familia (los datos fueron analizados ajustando por este factor) y el carácter retrospectivo de nuestro estudio.

Resultados

En este estudio se contabilizaron 484 quistes con un valor medio de 42 y un rango de entre 8-234, siendo en todos los casos bilaterales, en su mayoría de tamaño muy pequeño (<1 cm = 76,8%), redondos o de forma ovalada (96%) y sobre todo en los lóbulos inferiores (80,4%).

- En el grupo de **quistes de muy pequeño tamaño** (<1 cm), el 79% de los quistes fueron redondeados, el

21% ovoideos y no se encontraron quistes multiseptados. El porcentaje de quistes irregulares o de otras morfologías era 7% (Fig.3).

- En el grupo de los **quistes de pequeño tamaño** [1-2cm), se observó una disminución importante del porcentaje de quistes redondeados (29%), así como un aumento del porcentaje de quistes ovoideos (52%).

- En el grupo de **quistes de gran tamaño** (> 2 cm) el porcentaje de quistes multiseptados (30%) y quistes irregulares (15%) aumentó significativamente si tomamos como referencia el porcentaje grupo muy pequeño tamaño (0% y 7%, respectivamente). No se encontraron quistes de morfología redondeada.

En conclusión, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tamaño y el número de quistes, cuanto mayores son los quistes, menor es el número de ellos (<1 cm = 76,8%; 1-2 cm = 19%; > 2 cm = 4,1%). Por otra parte, también se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tamaño y la morfología de los quistes observando que, cuanto mayor es el tamaño de los quistes, menor es el porcentaje de quistes redondeados. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) mediante la prueba exacta de Fisher.

- **Tamaño y morfología (Fig.4):** Después de usar un modelo lineal generalizado, ajustando la variable tamaño a una distribución de Poisson 2mm-truncado con el objetivo de relacionar los quistes de tamaño con su morfología (ajustando por edad, sexo y paciente), se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tamaño y la morfología de los quistes, independientemente de la paciente y su familia. No se encontró una relación estadísticamente significativa con la edad y el sexo. **Tomando como referencia los quistes redondeados, los quistes de forma ovalada eran 2,2 veces más grande (IC 95% 2-2,4), los de forma irregular/otras morfologías eran 3 veces mayores (IC 95% 2.5 hasta 3.5) y los quistes multiseptados eran 5 veces mayores (IC 95% 4,4-5,6).**

- **El quiste de mayor diámetro** en cada paciente tenía un tamaño medio de 30 mm, con un rango que iba de 18 a 67mm. Se encontraron principalmente en los lóbulos pulmonares inferiores (86%), así como se situaban en relación con la pleura (86% subpleurales). **Ninguno de los quistes de mayor tamaño tenía morfología redondeada (Fig.5 y Fig.6)**

- **Relación entre los quistes y los vasos sanguíneos:** Un total de 148 quistes de 484 (30,57%) estaban en íntimo contacto con los vasos sanguíneos. Hallazgo que podría en relación a los hallazgos encontrados por Kumasaka et al. (Fig.7)

Imágenes en esta sección:

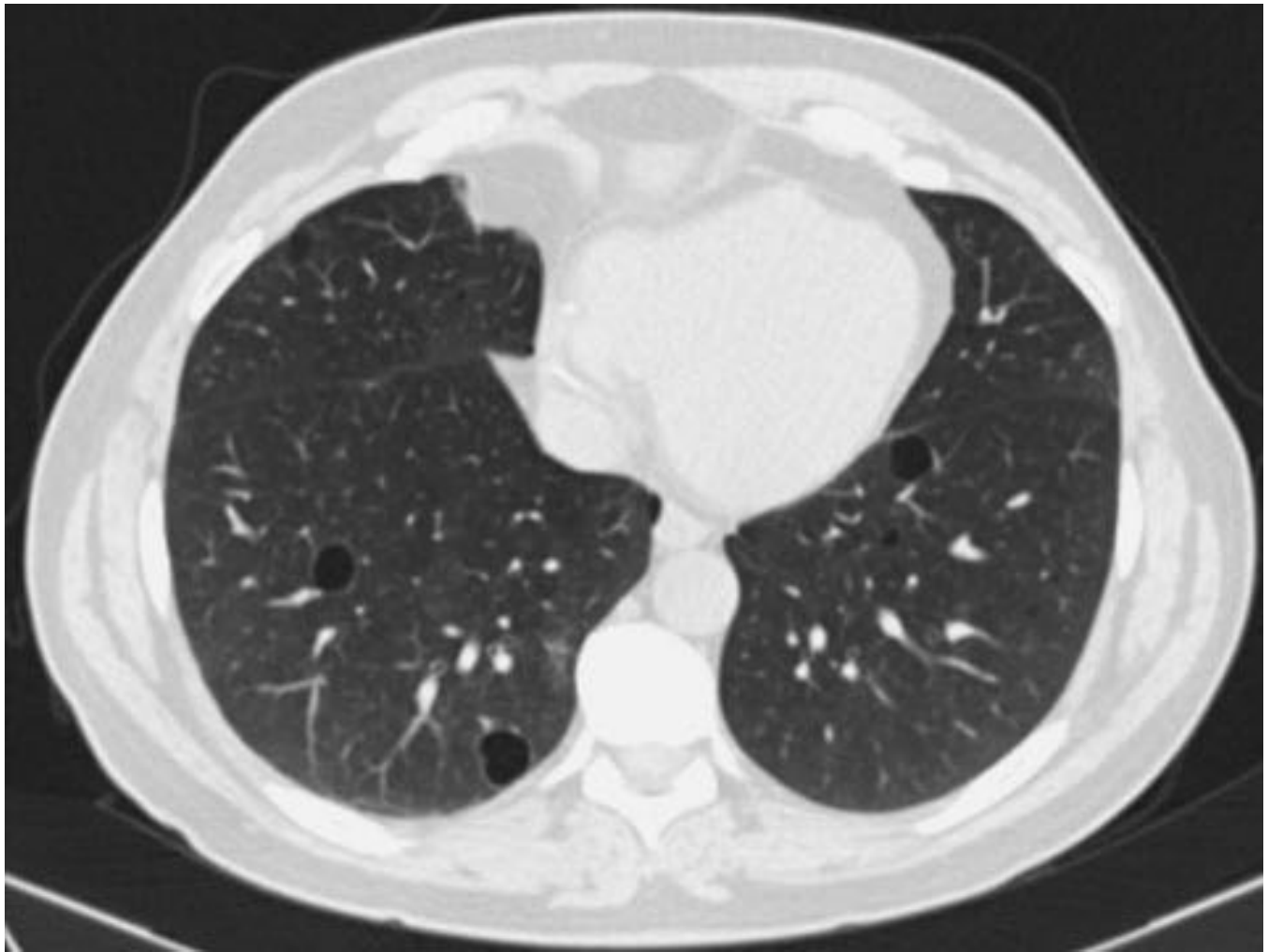


Fig. 3: Quistes de muy pequeño tamaño (<1 cm) con su aspecto típico redondeado y en campos pulmonares inferiores. Dentro del grupo de quistes de muy pequeño tamaño, hallamos los siguientes porcentajes por grupos morfológicos: - Redondeados (79%) - Ovoideos (21%) - Quistes irregulares o de otras morfologías (7%) - No se encontraron quistes multiseptados.

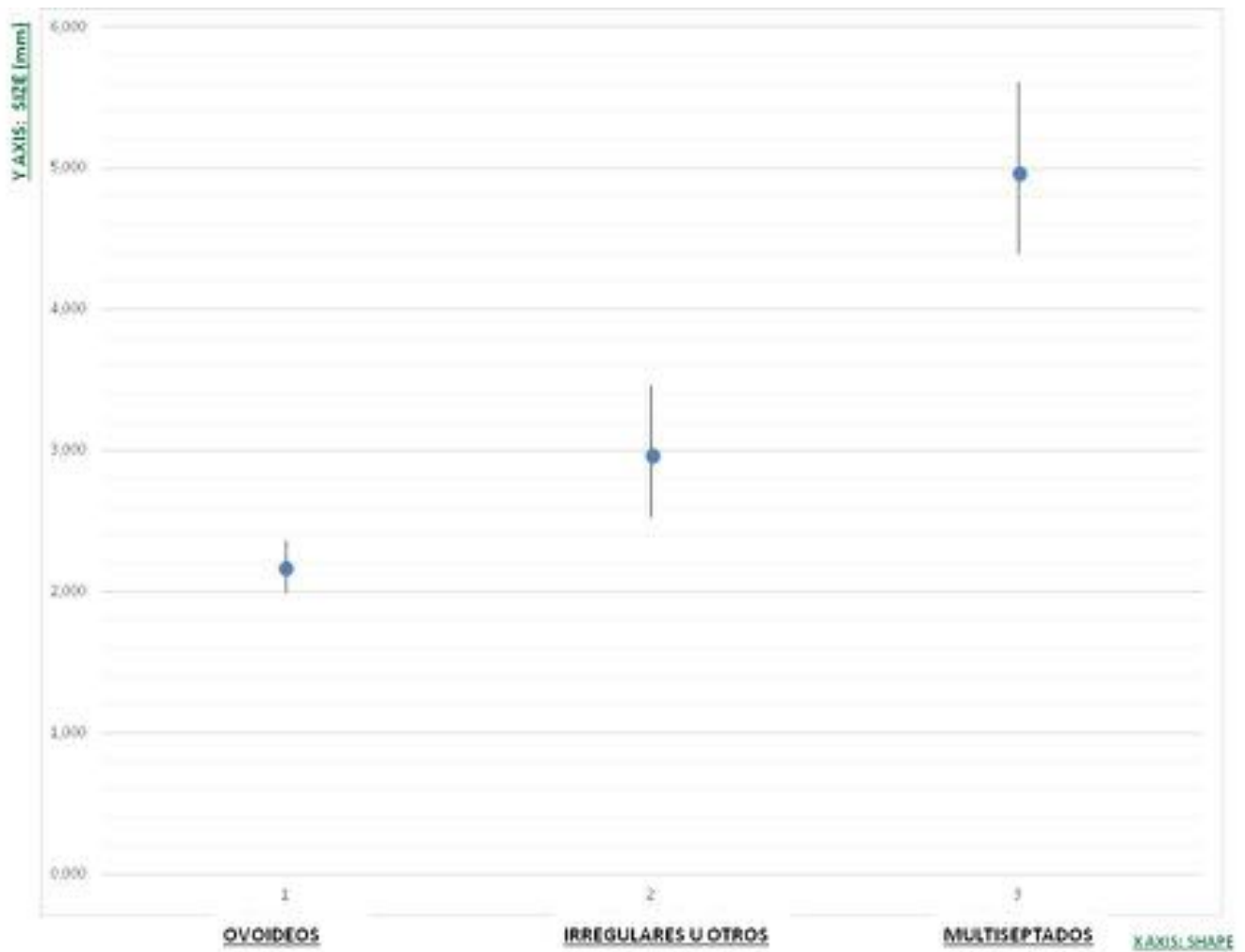


Fig. 4: En la imagen se observa que, si tomamos como referencia los quistes redondeados, los quistes de forma ovalada eran 2,2 más grande (IC 95% 2-2,4), los de forma irregular/otras morfologías eran 3 veces mayores (IC 95% 2.5 hasta 3.5) y los quistes multiseptados eran 5 veces mayores (IC 95% 4,4-5,6).

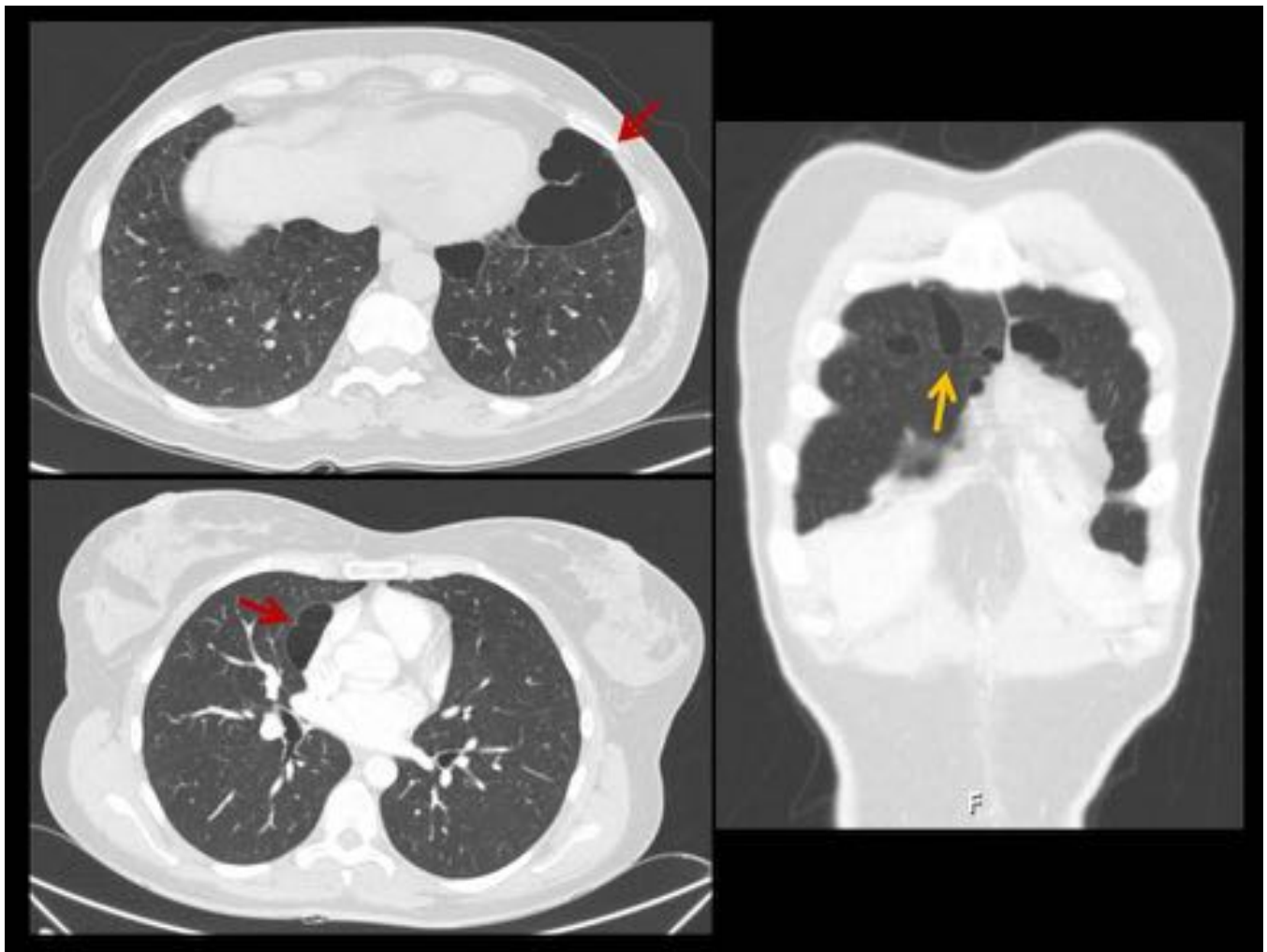


Fig. 5: Se muestran múltiples imágenes de los quistes de mayor diámetro en varios pacientes. Presentaban un tamaño medio de 30 mm, localizados principalmente en los lóbulos pulmonares inferiores y en contacto con la pleura (subpleurales). La morfología predominante era la multiseptada (flechas rojas) aunque también podían presentar morfología irregular u ovoidea (flecha amarilla) en menor frecuencia, pero en ninguno de ellos se observó morfología redondeada.

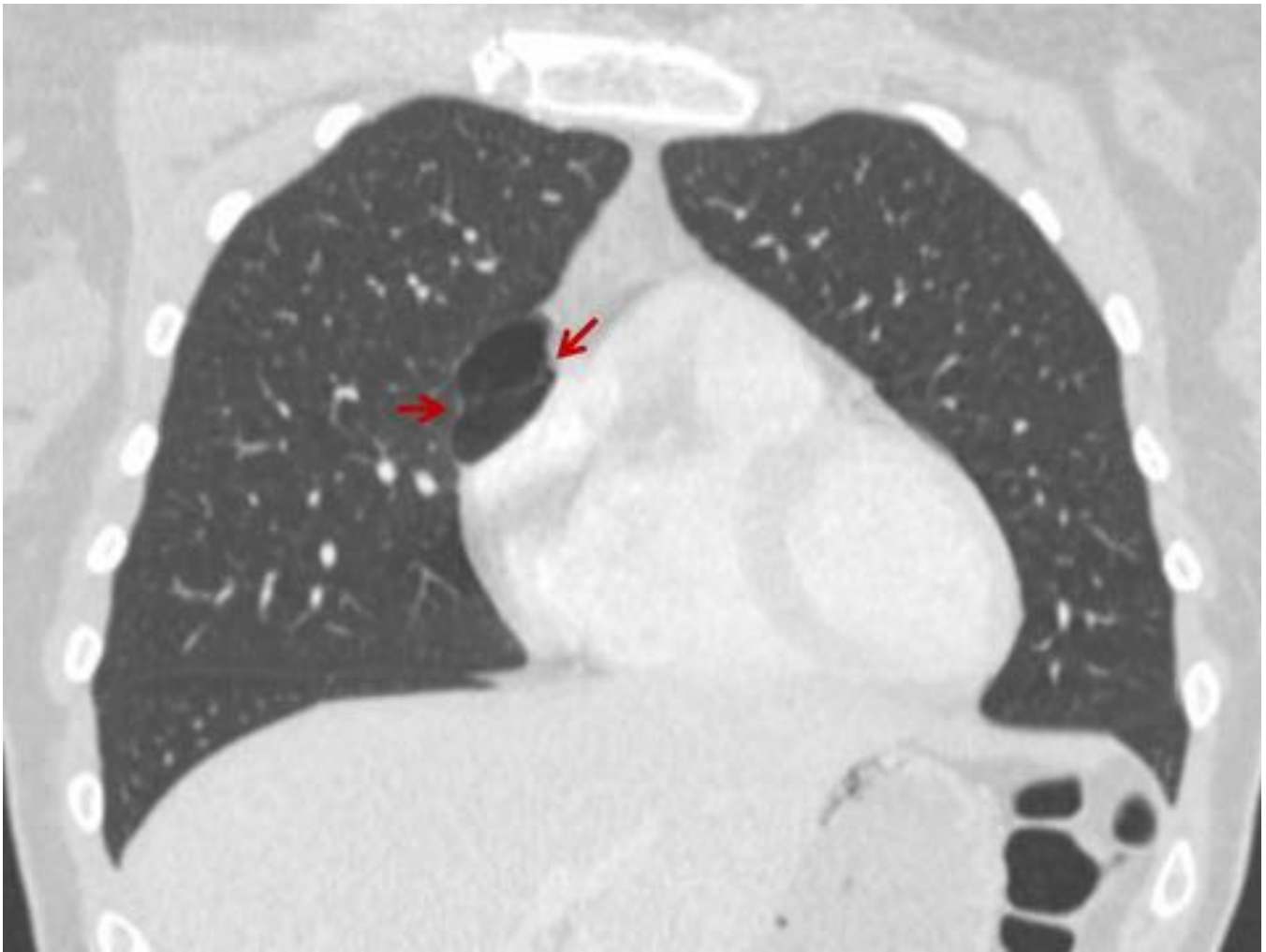


Fig. 6: Imagen que remarca la morfología predominante en los escasos quistes de mayor diámetro, la morfología multiseptada (flechas rojas).

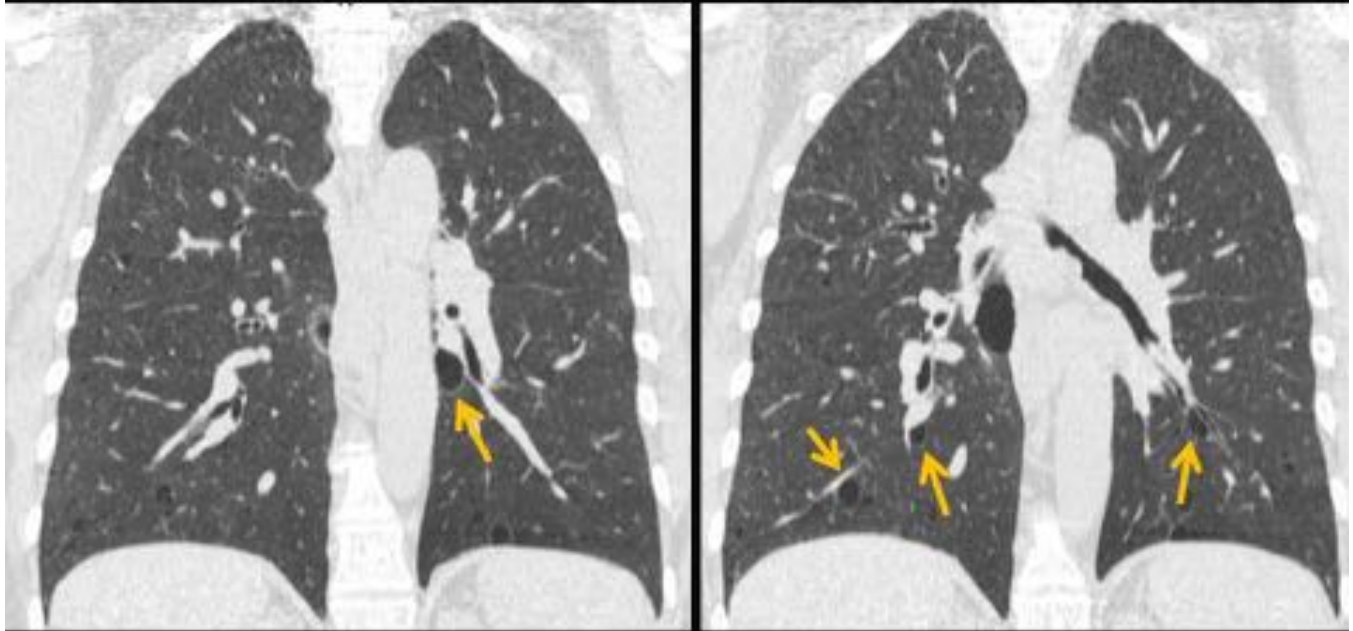


Fig. 7: Nótese la estrecha relación entre los múltiples quistes pulmonares y las estructuras vasculares o bronquiales (flechas amarillas). Ello podría estar en relación a una supuesta zona de debilidad del tejido conectivo que facilita la aparición de quistes en estas localizaciones.

Conclusiones

En esta comunicación oral se han presentado 5 características clave para diferenciar la afectación quística pulmonar en el síndrome de BHD de otras enfermedades quísticas pulmonares:

- **El primer punto**, los quistes pulmonares en el BHD son principalmente **muy pequeños** y se encuentran mayoritariamente en áreas **periféricas o subpleurales** de los **lóbulos inferiores**.
- **En segundo lugar**, los quistes muy pequeños (<1cm) son el grupo más numeroso y suelen ser de **morfología redondeada**. A su vez, se ha observado una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de los quistes y el número de ellos, a mayor tamaño de los quistes, menor número de ellos.
- **En tercer lugar**, los **quistes de mayor tamaño (>2cm)** fueron escasos pero a pesar de su escasez, nos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial por su **morfología irregular o multiseptada** pero en ningún

caso redondeada. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tamaño y la morfología. A medida que los quistes aumentan de tamaño, más irregular o multivespetada es su morfología (variando su morfología en el siguiente orden: redondeado, ovoideo, irregular/otros y multiseptado).

- **En cuarto lugar**, el quiste de mayor diámetro en cada paciente suele localizarse en los lóbulos inferiores y suele ser de localización subpleural.

- **Finalmente**, destacar que un 31% de los quistes presentaba **contacto con estructuras vasculares pulmonares y bronquios**, hecho que podría estar en relación con los hallazgos fisiopatológicos descritos por Kumasaka et al.

Bibliografía / Referencias

1 - Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, Seely J, Stark P, Kazerooni E a. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome. Am J Roentgenol. 2011;196(2):349–52.

2 - Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology . 2008 Mar;246(3):697–722.

3 - Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathological features of the lung. J Clin Pathol. 2013;66(3):178–86.

4 - 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 Aug;17(8):998–1011.

5 - Wei MH, Blake PW, Shevchenko J, Toro JR. The folliculin mutation database: An online database of mutations associated with Birt-Hogg-Dube syndrome. Human Mutation. 2009.

6 - 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 Dec;39(12):906–12.

7 - Van Steensel MAM, van Geel M, Badeloe S, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. Molecular pathways involved in hair follicle tumor formation: all about mammalian target of rapamycin? Exp Dermatol. 2009 Feb;18(2):185–91.

- 8 - Gijezen LMC, Vernooij M, Martens H, Oduber CEU, Henquet CJM, Starink TM, et al. Topical rapamycin as a treatment for fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized split-face trial. 2014 Jan;9(6):e99071.
- 9 - Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009 Dec;10(12):1199–206.
- 10 - Toro JR, Pautler 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 May 15;175(10):1044–53.
- 11 - Lim DHK, Rehal PK, Nahorski MS, Macdonald F, Claessens T, Van Geel M, et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum Mutat.* 2010 Jan;31(1):E1043–51.
- 12 - Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, Glenn GM, Toro JR, Merino MJ, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005 Jun;76(6):1023–33.
- 13 - Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977 Dec;113(12):1674–7.
- 14 - Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, Kikkawa M, Tobino K, et al. Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients. *Histopathology.* 2014 Jul;65(1):100–10.
- 15 - Tobino K, Gunji Y, Kurihara M, Kunogi M, Koike K, Tomiyama N, et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur J Radiol.* 2011 Mar ;77(3):403–9.
- 16 - Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioliomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol.* 2012 Jun ;81(6):1340–6.