



EL SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ, ESE GRAN DESCONOCIDO

M^ª del Pilar Cerdá Riche¹, Elena M^ª Molina Terrón¹,
Sara Serrano Martínez¹, Enrique Díaz Gordo¹,
Cecilia Santos Montón¹, Susana Gallego García¹,
José Martín Marín Balbín¹, Bianca Prieto
Hernández¹.

¹Complejo Asistencial de Zamora, Zamora



ÍNDICE

1. OBJETIVO DOCENTE

2. REVISIÓN DEL TEMA

3. CONCLUSIONES

4. REFERENCIAS



OBJETIVO DOCENTE

- ✓ Revisar los hallazgos típicos del síndrome de Birt-Hogg-Dubé con las distintas técnicas de imagen.
- ✓ Establecer el diagnóstico diferencial de sus lesiones más características.



REVISIÓN DEL TEMA

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante de afectación multisistémica causada por una mutación en el gen de la foliculina (FLCN) que codifica una proteína que regula la vía mTor, involucrada en la supresión de tumores.

Se caracteriza por las manifestaciones cutáneas, pulmonares y renales.

1

PIEL

Fibrofoliculomas
Tricodiscomas
Acrocordones

2

PULMONES

Quistes

3

RIÑONES

Oncocítico/
cromóforo
Ca células claras



CRITERIOS PROPUESTOS POR EL CONSORCIO EUROPEO PARA EL DIAGNÓSTICO

CRITERIOS MAYORES

- Al menos 5 *fibrofoliculomas* o *tricotiscomas* de inicio en la edad adulta con al menos una lesión confirmada histológicamente.
- *Mutación* patogénica en línea germinal del gen FLCN.

CRITERIOS MENORES

- Múltiples *quistes pulmonares*: localizados en la zona basal, sin causa evidente asociados o no a neumotórax espontáneo.
- *Cáncer renal*: de inicio temprano (< 50 años), multifocal, bilateral y/o con formas histológicas características (forma híbrida de oncocitoma y cromóforo).
- *Familiar de primer grado* con síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

1 criterio mayor ó 2 criterios menores



Diagnóstico

AFECTACIÓN CÚTANEA

La manifestación cutánea es la forma más frecuente de presentación, se caracteriza por la aparición de **fibrofoliculomas**, **tricodiscomas** y **acrocordones**, principalmente.

El hallazgo más característico del síndrome son los fibrofoliculomas. Son lesiones papulosas blanquecinas y cupuliformes, de escasos milímetros de diámetro localizadas principalmente en la nariz, la frente y las mejillas, aunque que también pueden localizarse en el cuello y el tronco.

En la mayoría de ocasiones estas lesiones aparecen entra la tercera y cuarta década.



Acrocordones

AFECTACIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar consiste en la aparición de **quistes pulmonares**, presentes en aproximadamente el 80% de los pacientes.

Suelen desarrollarse en la tercera o cuarta década.

La mayoría de los quistes se localizan de forma bilateral en campos **medios e inferiores** y nivel **subpleural**. Pueden apoyarse o incluir las venas o arterias pulmonares inferiores proximales.

Habitualmente son múltiples, bien delimitados y con pared fina.

El número y el tamaño varía mucho de un paciente a otro. Si bien la mayoría de los quistes son pequeños (<1 cm), con frecuencia coexisten quistes pulmonares grandes (>2 cm).

Estos suelen tener forma ovalada, redonda, lenticular o irregular.

El **parénquima** pulmonar circundante generalmente es **normal**.



AFECTACIÓN PULMONAR

En estos pacientes existe un riesgo 50 veces mayor que en la población general de desarrollar **neumotórax** espontáneo debido a la tendencia de los quistes a romperse.

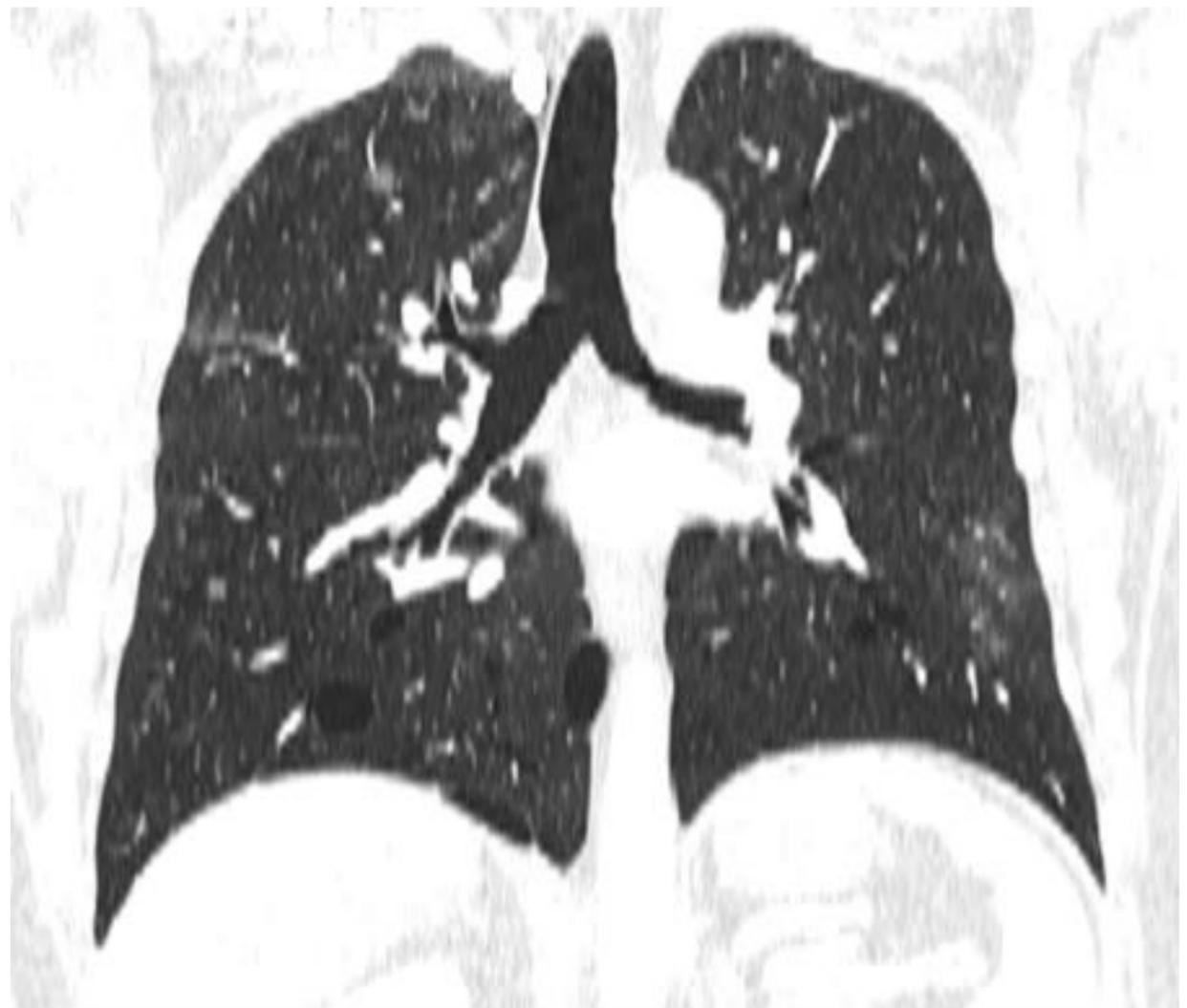
Es relativamente frecuente que estos neumotórax tengan una tasa alta de recurrencia.

A menudo es la primera manifestación clínica del síndrome

A excepción de los episodios de neumotórax, los quistes pulmonares en la BHD generalmente son asintomáticos o solo se asocian con tos leve y/o disnea de esfuerzo, incluso en pacientes con afectación pulmonar extensa.



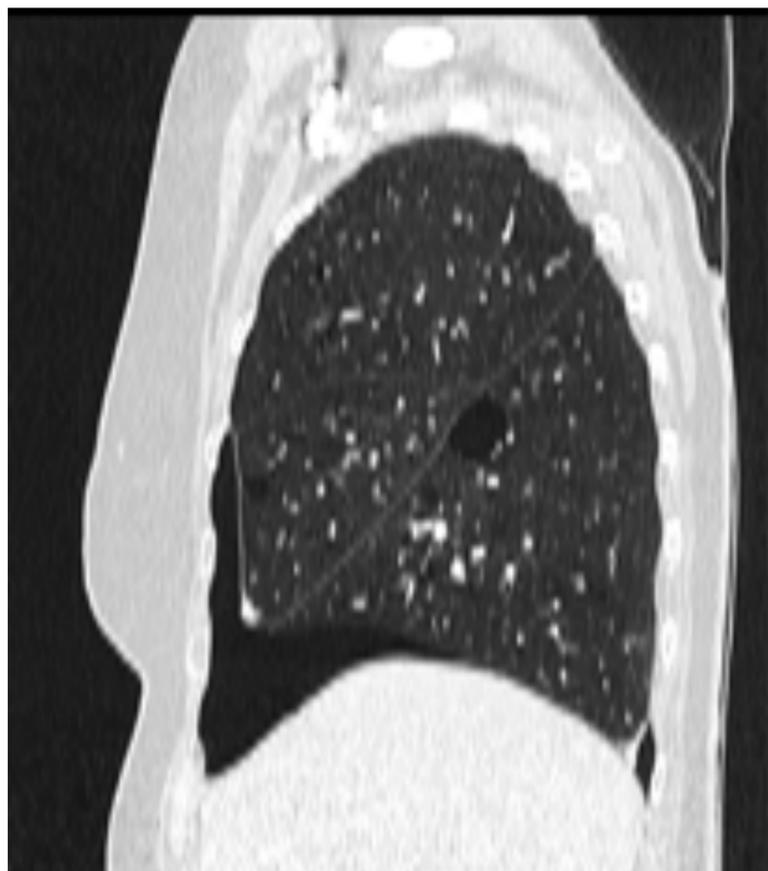
Varón de 52 años diagnosticado de sd. de Birt-Hogg-Dubé. Nefrectomía izquierda por neoplasia renal.



BHD. TC de tórax con administración de contraste intravenoso en adquisición axial y reconstrucción coronal. Varios quistes pulmonares en campos medios e inferiores, así como de localización subpleural, de formas y tamaños variados.



Mujer de 69 años. Antecedente de duodenopancreatectomía cefálica por tumor neuroendocrino de páncreas. Quistes renales.

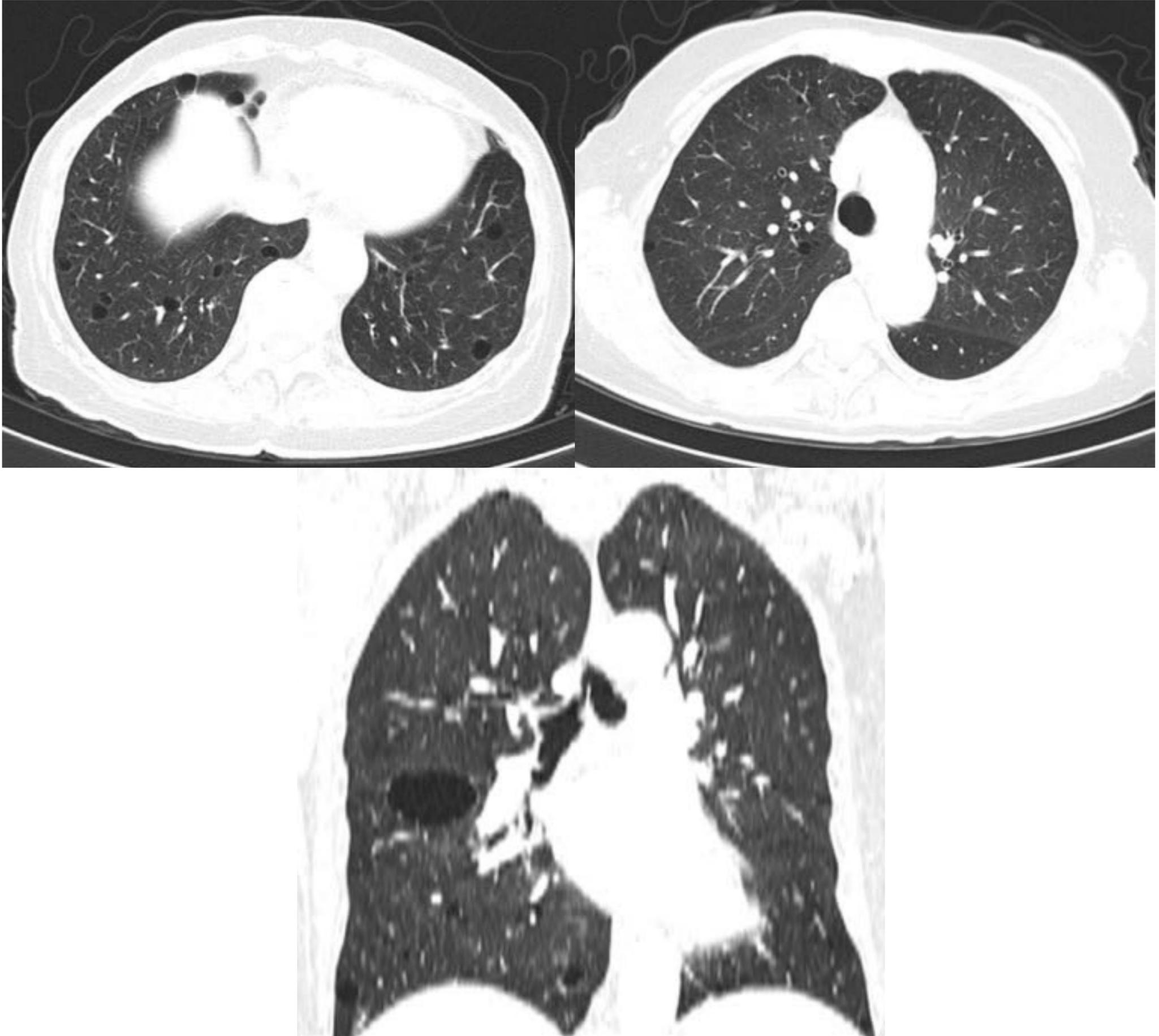


BHD. TC de tórax con administración de contraste intravenoso en adquisición axial y reconstrucción coronal. Moderado neumotórax de hasta 1,5 cm de grosor que rodea prácticamente a todo el lóbulo medio y que se extiende mínimamente en localización paracardíaca y en mínima cantidad hacia LID, probablemente secundario a la rotura de alguno de los múltiples quistes, localizados de forma bilateral, fundamentalmente en campos inferiores y medios.

No se visualizan nódulos, consolidaciones o patrón intersticial.



Misma paciente, 4 años más tarde, ya diagnosticada de sd de Birt-Hogg-Dubé



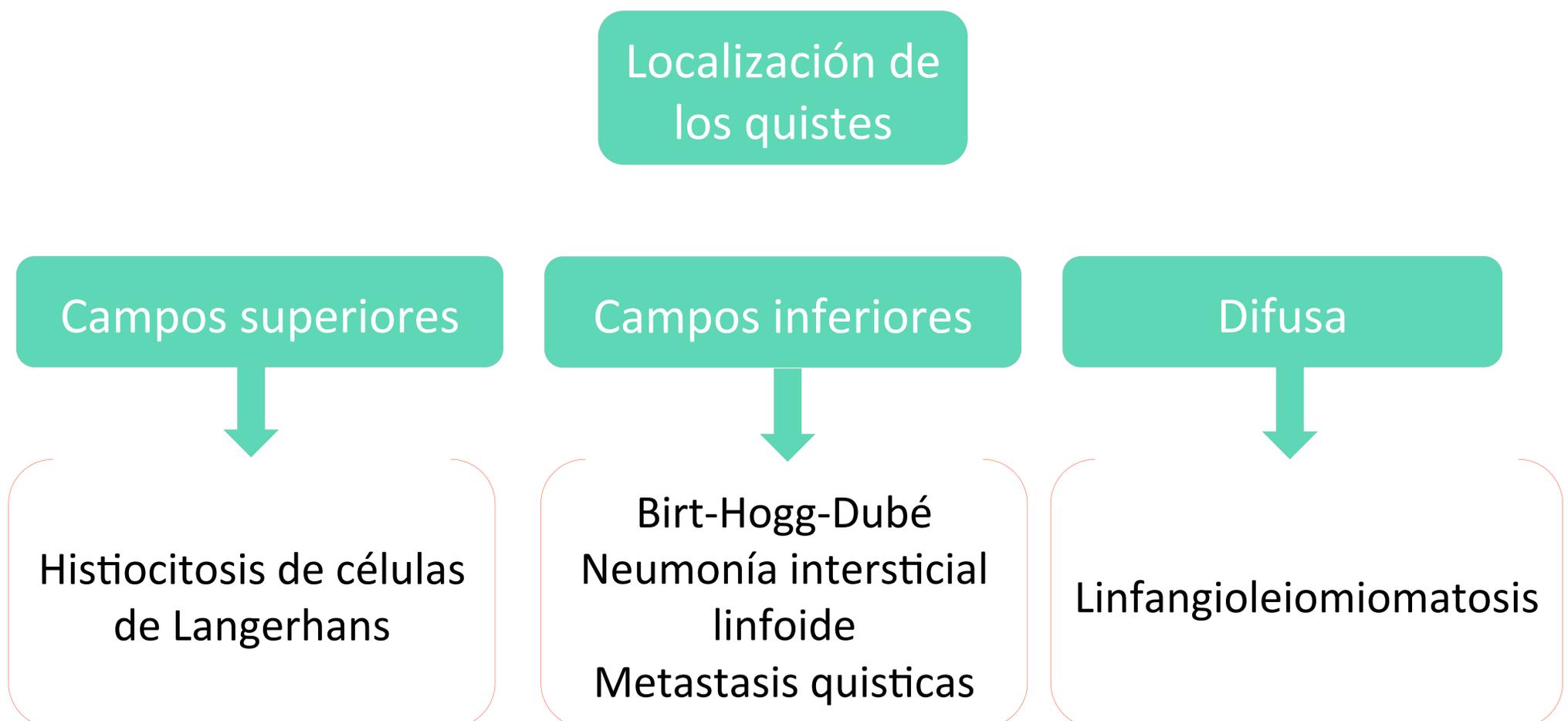
BHD. TC de tórax con administración de contraste intravenoso en adquisición axial y reconstrucción coronal. Múltiples quistes pulmonares, de predominio en lóbulos inferiores, el de mayor tamaño de 4cm en el segmento superior del lóbulo inferior derecho.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante la presencia de quistes pulmonares es importante realizar un diagnóstico diferencial. Entre las entidades que cursan con quistes pulmonares están:

- **Linfangiomiomatosis**
- **Histiocitosis de células de Langerhans**
- **Neumonía intersticial linfoide**
- Metástasis quísticas
- Infección con *Pneumocystis jirovecii*





LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LAM)

Enfermedad caracterizada por la proliferación de células musculares lisas inmaduras en la vía aérea, parénquima, vasos linfáticos y sanguíneos pulmonares.

La forma esporádica es más común que la LAM asociada con esclerosis tuberosa.

Afecta principalmente a mujeres en edad fértil.

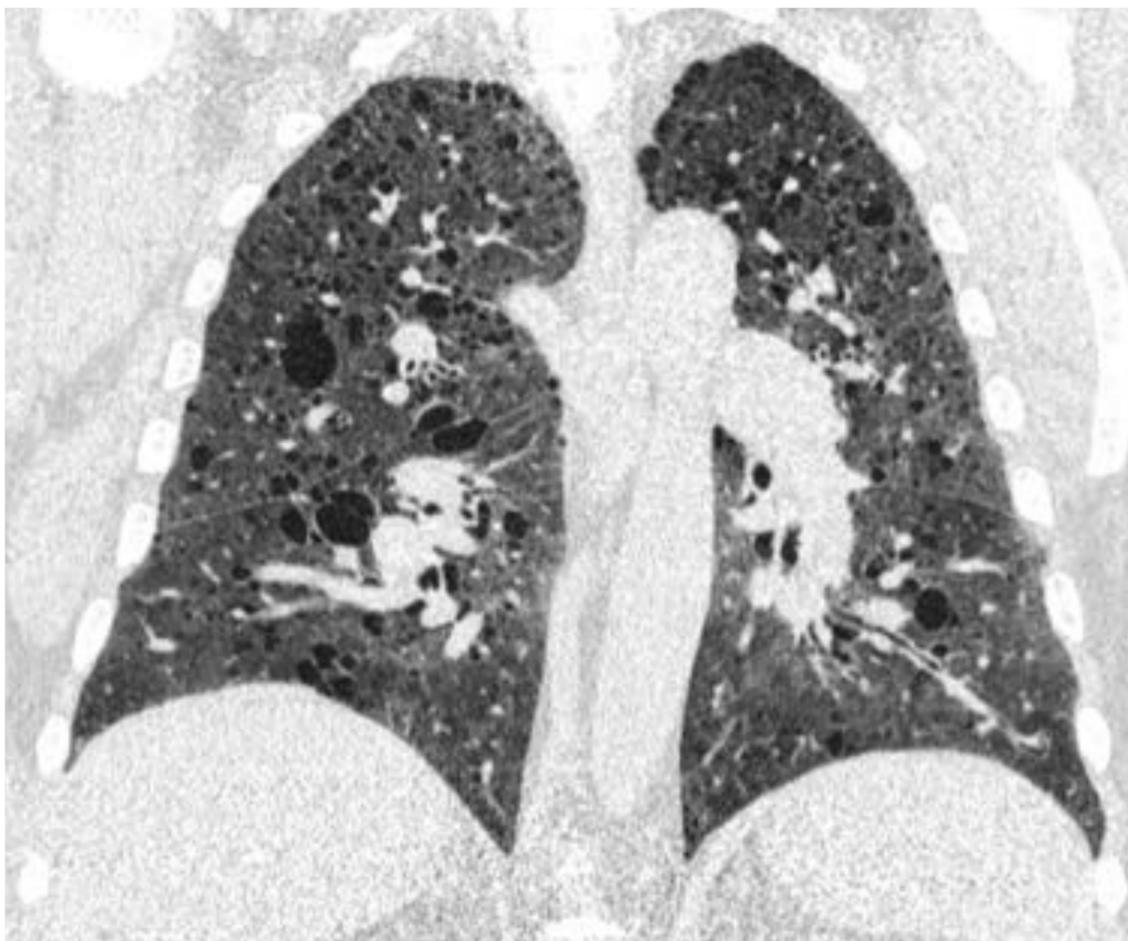
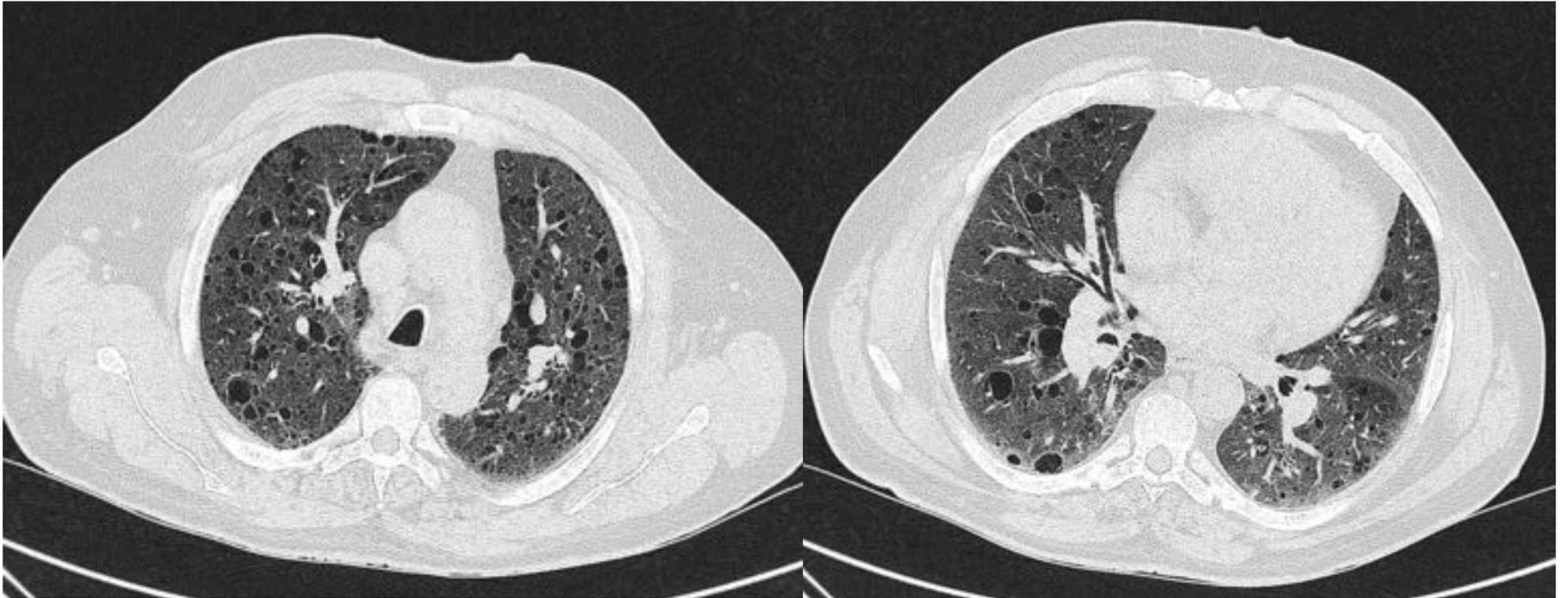


BHD y LAM

- Quistes redondos u ovalados
- Quistes de pared fina
- Neumotórax (puede ser la 1ª manifestación)
- Lesiones renales
- Lesiones cutáneas (si LAM asociada a esclerosis tuberosa)

LAM

- Quistes más pequeños y uniformes en tamaño y forma
- Quistes más numerosos
- Quistes de distribución difusa
- +/-Nódulos centrolobulillares
- +/-Engrosamiento del tabique interlobulillar
- +/- Áreas de vidrio deslustrado
- Quilotórax
- Insuficiencia respiratoria



Varón de 50 años.
Patrón reticulo-
intersticial

LAM. TC de tórax con administración de contraste intravenoso en adquisición axial y reconstrucción coronal. Incontables imágenes quísticas aéreas cuyos diámetros oscilan entre los 2-3mm y los 28mm, con pared fina; algunas de ellas de localización subpleural y otras muchas intraparenquimatosas e incluso varias en contacto, al lado de algunos vasos pulmonares, con una distribución difusa en ambos campos pulmonares, si bien en ambos senos costofrénicos son de menor número y tamaño.

Escasos nódulos sólidos intraparenquimatosos; todos ellos de similares características.



HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

Es una rara enfermedad pulmonar caracterizada por la proliferación anormal de células de Langerhans.

Se da principalmente en varones jóvenes y fumadores.



Los síntomas son inespecíficos, pueden presentar tos y disnea y en ocasiones neumotórax.

Pueden desarrollar fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar.

BHD y HCL

- Quistes pulmonares
- Neumotórax

HCL

- Quistes de paredes finas y gruesas
- Quistes de morfología bizarra
- Afectación de campos superiores y medios
- Respeta bases pulmonares y los recesos costofrénicos
- Nódulos pequeños mal delimitados centrolubulillares y peribronquiales
- Opacidades lineales



NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDE (NIL)

Se caracteriza por la afectación del intersticio causada por la infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

Se asocia con enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Castleman y la tiroiditis de hashimoto.

Es más frecuente en mujeres entre 40-50 años.

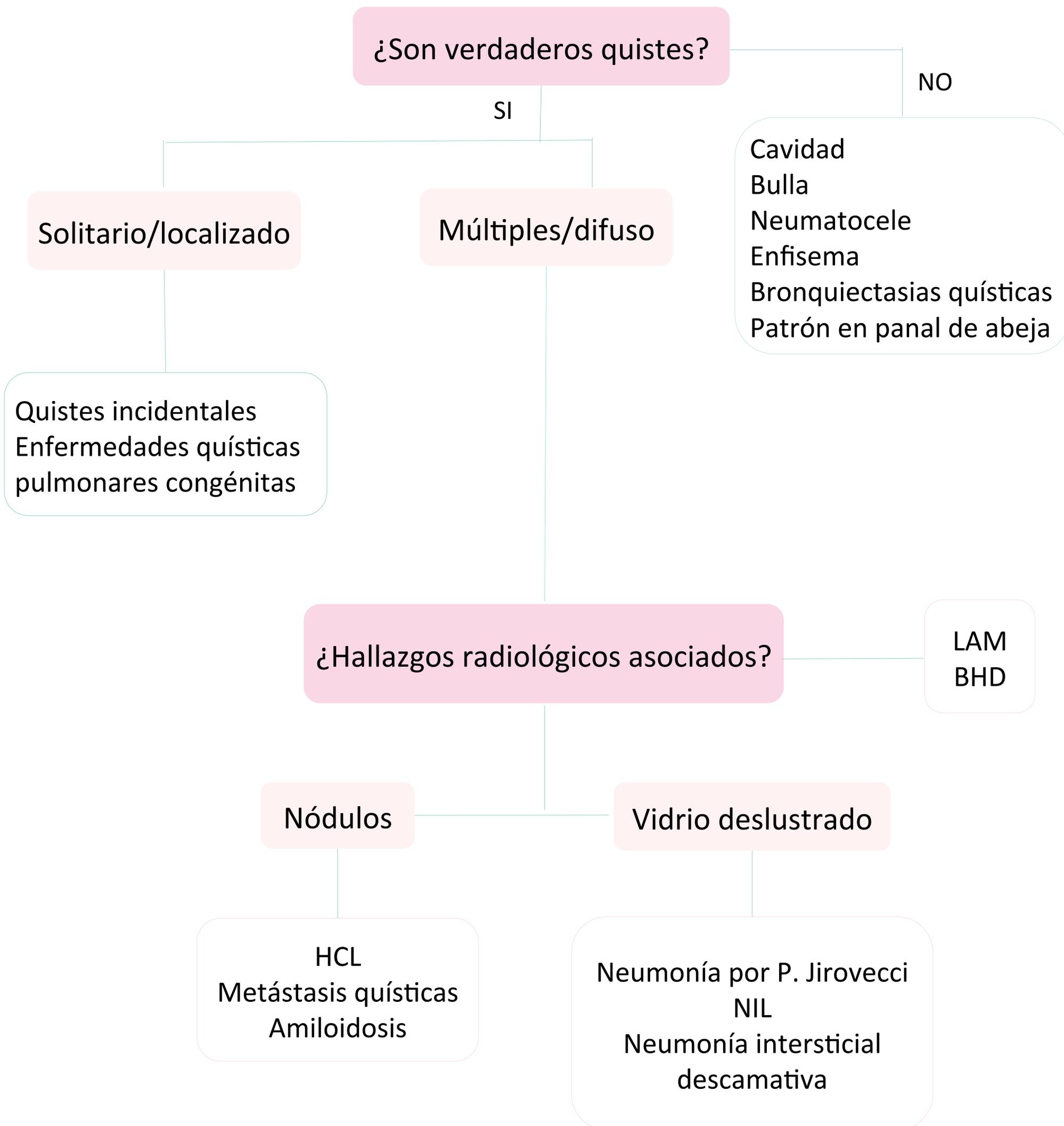


Los síntomas más comunes son la tos y la disnea.

- Quistes pulmonares
- Los quistes se localizan principalmente en campos pulmonares inferiores

- Áreas de vidrio deslustrado
- Nódulos centrolobulillares mal definidos de distribución difusa
- Engrosamiento septal

Algoritmo diagnóstico radiológico de enfermedades quísticas pulmonares





AFECCIÓN RENAL

Las personas con BHD tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer renal, el cual es la manifestación grave más frecuente del síndrome.

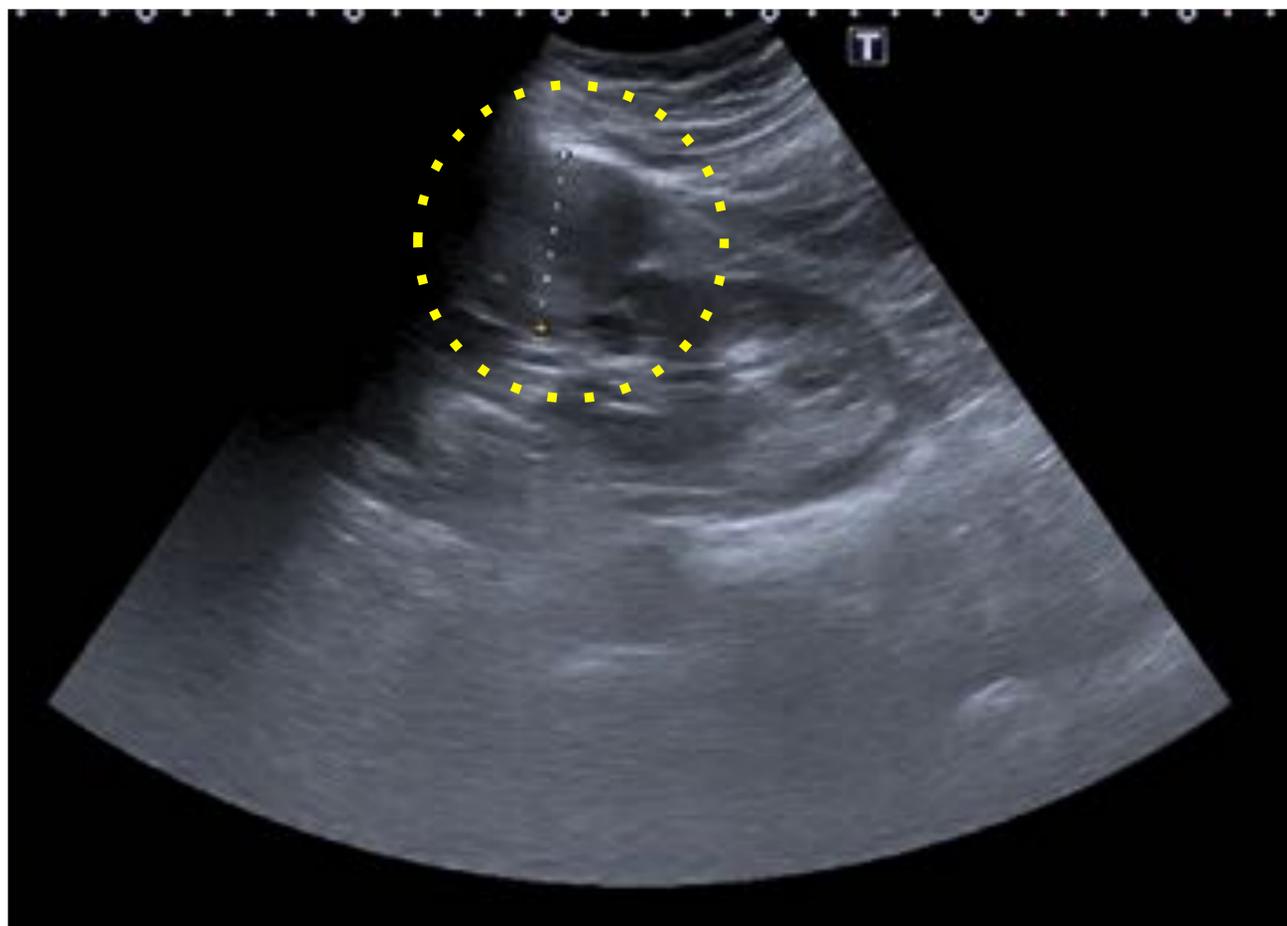
La edad de presentación suele ser alrededor de los 55 años y es más frecuente en **varones**.

Las lesiones suelen ser bilaterales y/o multifocales.

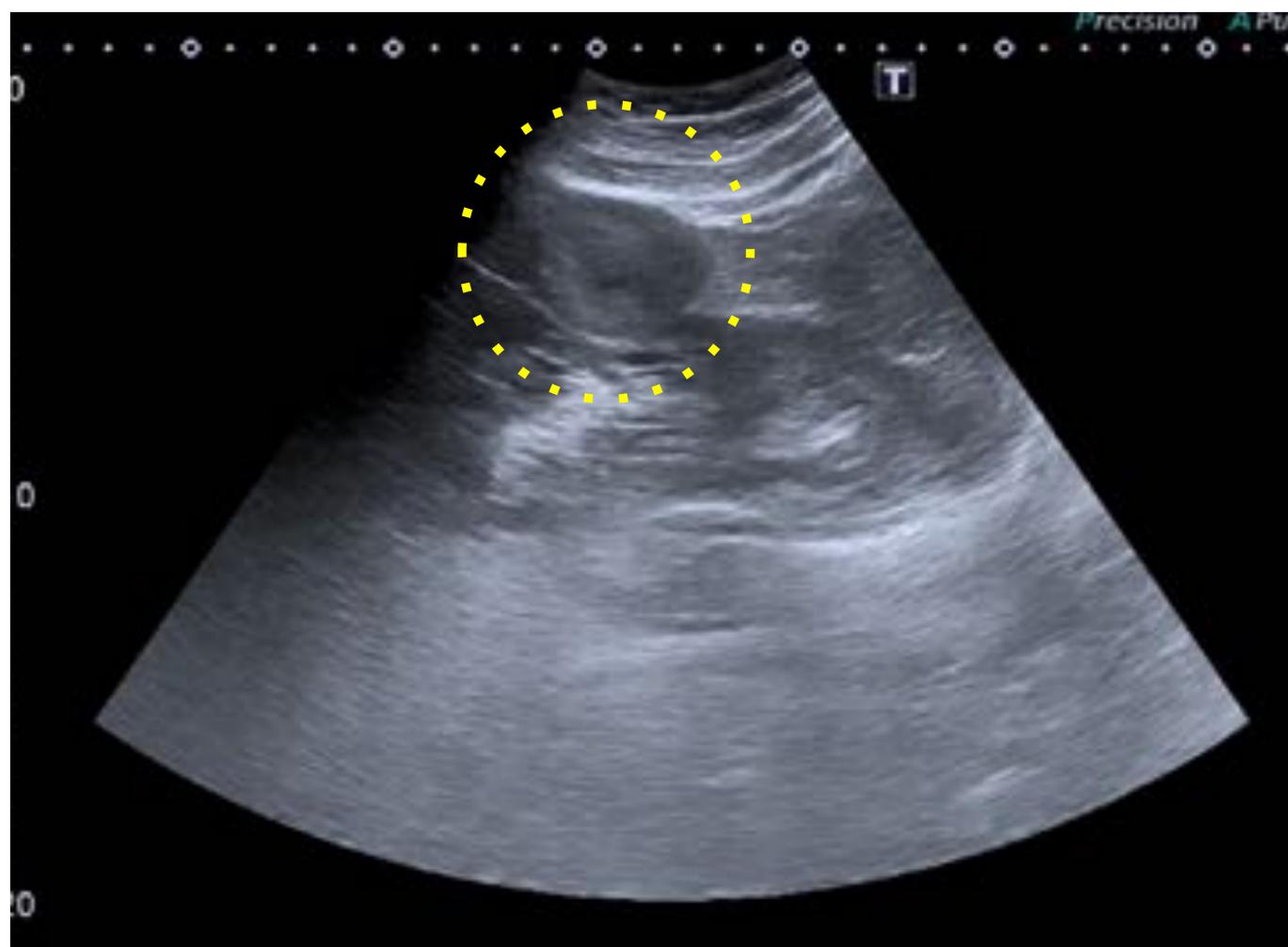
El tipo histológico más frecuente es la forma híbrida de **oncocítico/cromóforo**, seguido de formas puras de carcinoma cromóforo. Otros menos característicos son el carcinoma oncocítico, el de células claras y el papilar.

En general los tumores renales presentes en BHD son más indolentes que en otros síndromes de cáncer renal hereditarios.

La identificación de RCC en pacientes con BHD generalmente está relacionada con el dolor o la macrohematuria, o se encuentra incidentalmente en imágenes para problemas abdominales o durante la detección familiar o de seguimiento.



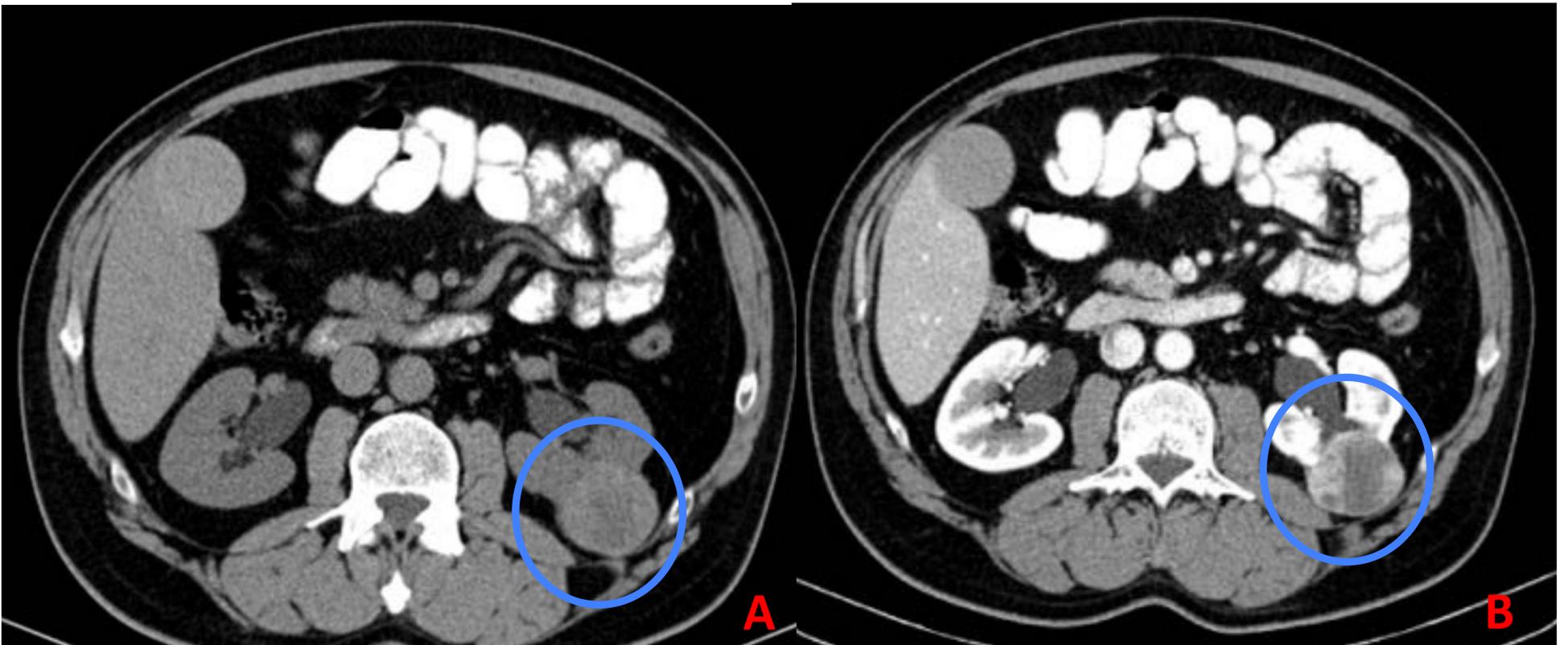
Varón de 47 años.
Antecedentes de quistes pulmonares.



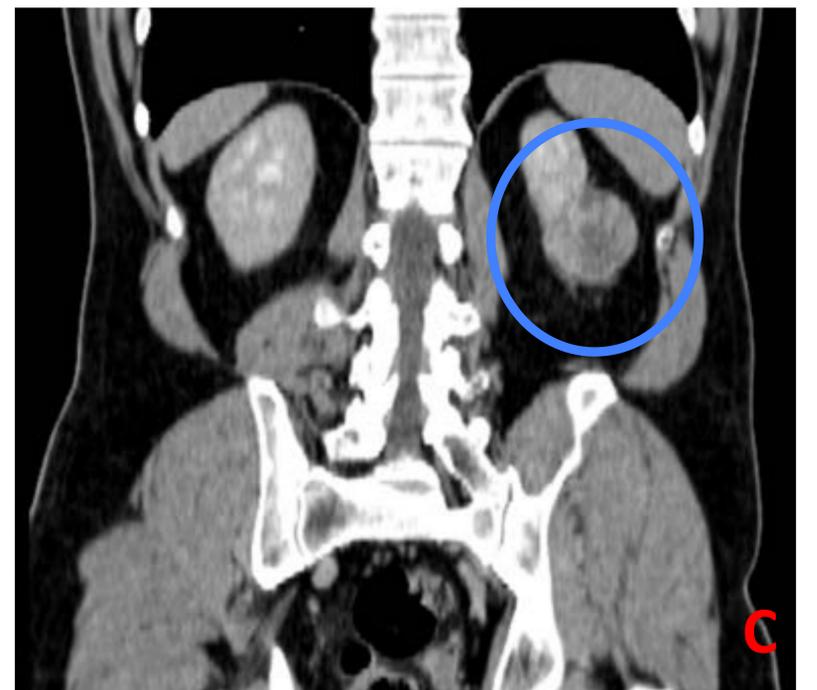
Lesión renal en paciente diagnosticado de BHD posteriormente. Ecografía abdominal. A nivel de la corteza renal izquierda se observa formación nodular exofítica de 4,2 cm, de contornos bien definidos y aspecto sólido heterogéneo (círculo amarillo).



Mismo paciente.



TAC abdominopélvico con contraste oral sin contraste intravenoso (A) y con contraste intravenoso en fases corticomedular y excretora (B y C). En riñón izquierdo se aprecia una masa sólida con realce heterogéneo y centro necrótico, que abomba el contorno posterior del riñón, compatible con proceso neoproliferativo (círculo azul).



Anatomía patológica: Pieza de nefrectomía total izquierda: Carcinoma renal de células claras, grado 2 de Fuhrman, con 5 cm de diámetro máximo, limitado al riñón. Ausencia de invasiones vasculares. No se observan trombos tumorales en hilio renal.



Mismo paciente, 5 años tras la nefrectomía izquierda.

TC abdominopélvico tras administración de contraste intravenoso. Lesión nodular de 24mm con realce, localizada en el lecho de la nefrectomía (Círculo amarillo). Hallazgos compatibles con posible recidiva.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Principales síndromes de cáncer renal hereditarios (10)

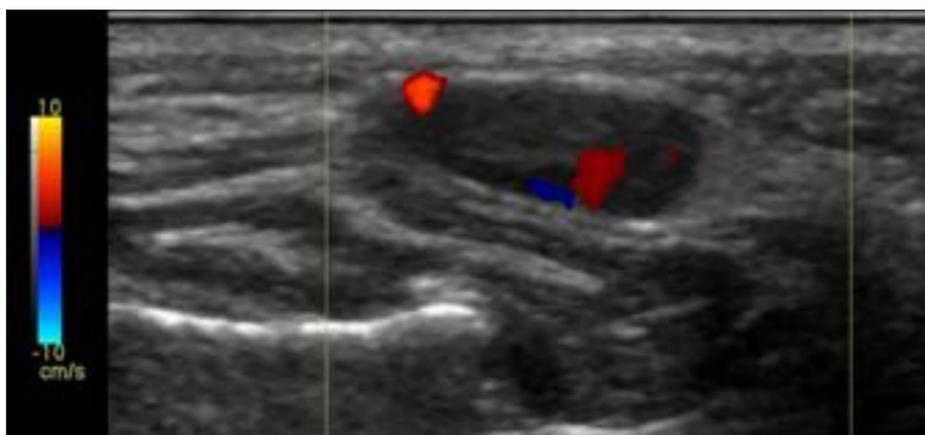
SÍNDROME	TUMOR RENAL PREDOMINANTE	OTRAS LESIONES RENALES	LESIONES EXTRARRENALES
Sd. Birt-Hogg-Dubé	Carcinoma renal híbrido oncocítico/cromóforo	Cromóforo, oncocitoma, carcinoma renal de células claras	Fibrofoliculomas cutáneos, quistes pulmonares.
Esclerosis tuberosa	Angiomiolipoma	Quistes, carcinoma renal de células claras, oncocitoma	Angiofibroma facial, fibroma subungueal, hipopigmentación, "manchas de café con leche", rabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomatosis
Sd. Von Hippel-Lindau	Carcinoma renal de células claras	Quistes	Hemangioblastomas de retina y sistema nervioso central, quistes pancreáticos y tumores neuroendocrinos, cistoadenomas epididimarios y del ligamento ancho
Carcinoma hereditario papilar de células renales	Carcinoma renal papilar tipo 1		
Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales	Carcinoma renal papilar tipo 2		Leiomiomas/leiomiomas uterinos y cutáneos



OTRAS MANIFESTACIONES

Se han descrito otras manifestaciones (7) en pacientes con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, las cuales son poco frecuentes y su asociación ha sido poco estudiada.

- Tumores de parótida.
- Nódulos y/o quistes tiroideos.
- Cáncer de colon.
- Tumores de piel y partes blandas
- Tumores musculoesqueléticos
- Tumores gastrointestinales
- Tumores de cabeza y cuello.
- Tumores endocrinos.
- Tumores hematológicos/linfáticos
- Tumores de sistema nervioso.
- Cáncer de pulmón.
- Tumores de tracto renal/urinario.
- Tumores del sistema reproductivo.



Ecografía parotídea derecha: Lesión nodular hipoecogénica, subyacente al tejido celular subcutáneo, de 11 x 6 mm, de morfología redondeada, bordes bien definidos y con pequeño pulso Doppler en su interior.

Mujer de 50 años diagnosticada de sd.BHD. Fibrofoliculomas

Anatomía patológica : Parótida derecha: proliferación de células oncócicas con aspectos citológicos a favor de benignidad. Oncocitoma.



CONCLUSIONES

A pesar de ser una entidad poco frecuente, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé es importante conocer los diferentes hallazgos radiológicos para poder tenerlo en cuenta en los posibles diagnósticos diferenciales, sobre todo de lesiones renales y de quistes pulmonares, ya que son hallazgos relativamente frecuentes en las pruebas de imagen.

Así mismo se debe incluir también en el diagnóstico diferencial de neumotórax espontáneo, puesto que en ocasiones representa la manifestación clínica inicial.



REFERENCIAS

1. Gupta S, Kang HC, Ganeshan D, et al. The ABCs of BHD: An In-Depth Review of Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(6):1291-1296.
2. Lee E, Sayyoush M, Haggerty JE, Kazerooni E, Agarwal PP. Role of Radiologists in the Diagnosis of Unsuspected Birt-Hogg-Dubé Syndrome in a Tertiary Clinical Practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(4):792-797
3. López V, Jordá E, Monteagudo C. Actualización en el síndrome Birt-Hogg-Dubé [Birt-Hogg-Dubé syndrome: an update]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(3):198-206.
4. Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, Seely J, Stark P, Kazerooni EA. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(2):349-352
5. Daccord C, Good JM, Morren MA, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200042. Published 2020 Sep 17.
6. Lee KC, Kang EY, Yong HS, et al. A Stepwise Diagnostic Approach to Cystic Lung Diseases for Radiologists. *Korean J Radiol.* 2019;20(9):1368-1380.
7. Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; February 27, 2006.
8. Fibla Alfara JJ, Molins López-Rodó L, Hernández Ferrández J, Guirao Montes A. Neumotórax espontáneos de repetición como presentación del síndrome de Birt-Hogg-Dubé. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;S0300-2896(17)30441-6.
9. Lee JE, Cha YK, Kim JS, Choi JH. Birt-Hogg-Dubé syndrome: characteristic CT findings differentiating it from other diffuse cystic lung diseases. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(5):354-359.
10. Czarniecki M, Gautam R, Choyke PL, Turkbey B. Imaging findings of hereditary renal tumors, a review of what the radiologist should know. *Eur J Radiol.* 2018;101:8-16.