

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA



## CASO CLÍNICO

### Birt-Hogg-Dubé: cáncer hereditario renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Jorge Enrique Monges-Jones<sup>a,\*</sup>, Fátima González-Jáuregui-Díaz<sup>b</sup>, Jesus Armando Sánchez<sup>a</sup>, Ruben Meza-Díaz<sup>a</sup>, Aurelio Carrera-Muñoz<sup>a</sup> y Jorge González-Acosta<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital General de México, México D.F., México

<sup>b</sup> Especialidad de Cirugía General, Centro Médico ABC, México D.F., México

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía General, Cirugía Laparoscópica Avanzada, Centro Médico ABC, México D.F., México

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer renal; Síndrome de Birt-Hogg-Dubé; Neumotórax espontáneo; México.

**Resumen** El cáncer renal representa el 3% de los tumores malignos. Su presentación puede ser esporádica o hereditaria. Dentro de su presentación hereditaria hay una variedad, oncocitoma renal asociado a síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Dicho síndrome se presenta con lesiones cutáneas (fibrofoliculoma, tricodiscoma), tumores renales y alteraciones pulmonares (quistes, neumotórax espontáneos).

Se presenta paciente femenina de 16 años de edad, quien inicio en junio del 2010 con dolor en fosa iliaca derecha, durante la exploración física se encontraron lesiones en placa fibrofoliculares en mejillas; en abdomen con tumor palpable en fosa renal derecha, consistencia firme, móvil, no doloroso a la palpación. Se solicitaron estudios de imagen ultrasonido (USG) y tomografía axial computada (TAC) de abdomen, evidenciado tumor renal. Se realizó nefrectomía radical derecha. Diagnóstico histopatológico de cáncer renal.

Se realizó TAC tórax de control con hidroneumotórax izquierdo, por lo cual se colocó sonda pleural.

\* Autor para correspondencia: Cirugía Oncológica, Hospital General de México. Durango N° 49, 1er piso, Colonia Roma, C.P. 06700, México D.F., México. Teléfono: 5511 1545. Celular: (044 55) 2884 5910. Correo electrónico: jorgemojo@gmail.com (J. E. Monges-Jones).

**KEYWORDS**

Kidney cancer; Birt-Hogg-Dubé syndrome; Spontaneous pneumothorax; Mexico.

**Birt Hogg Dubé: Hereditary kidney cancer. A case report and review of medical literature**

**Abstract** Kidney cancer represents 3% of the malignant neoplasms. Presentation can be sporadic or hereditary. The hereditary presentation has a variety with renal oncocytoma associated to Birt-Hogg-Dubé syndrome. This syndrome is characterized with skin lesions (fibrofolliculoma, trichodiscoma), renal neoplasms and lung cysts/ spontaneous pneumothorax.

A 16-year-old female, who began in June 2010 with right iliac fosse pain. During the physical examination fibrofolliculoma plaque lesions on cheeks were found, abdomen with palpable mass in right flank, firm, mobile, and painless to palpation. Imaging studies were requested, computerized axial tomography (CT): renal tumor abdomen. Right radical nephrectomy was performed. Histopathologic diagnosis of renal cancer. A control chest CT was performed and hydro-pneumothorax was found, left chest tube was placed.

**Introducción**

El cáncer renal afecta 54,000 personas anualmente en los Estados Unidos<sup>1</sup>. El carcinoma renal se produce de 2 formas principales, en 95% de forma esporádica, y hasta 4% de forma hereditaria, siendo autosómica dominante<sup>2</sup>.

Dentro de las diferentes formas hereditarias, existen 4 principales que se describen, éstas son: carcinoma renal asociado a von Hippel Lindau, carcinoma renal papilar hereditario, oncocitoma renal asociado a síndrome de Birt-Hogg-Dubé y carcinoma renal hereditario con leiomiomatosis hereditaria. Cada uno con sus diferentes alteraciones genéticas<sup>1</sup>.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se describe por primera vez en 1977 por los autores Bir, Hogg y Dubé, los cuales describen un árbol genealógico en el cual varios miembros de la familia presentaban lesiones en la piel, que consistían en fibrofolliculomas con tricodiscomas y acrocordones<sup>3</sup>.

**Presentación del caso**

Paciente femenina de 16 años de edad, afiliada al Servicio de Oncología del Hospital General de México, quien inició en junio del 2010 con dolor intenso en la fosa ilíaca derecha, de intensidad moderada, persistente y sin irradiaciones. A la exploración física, paciente femenino de edad cronológica a la aparente, con lesiones en placa fibrofolliculares en mejillas (fig. 1), así como tumor palpable en fosa renal derecha, consistencia firme, móvil, no doloroso a la palpación; resto sin alteraciones.

Se solicitó ultrasonido (USG) abdominal, encontrándose como hallazgos: tumor sólido, oval de 124 x 74 mm, de predominio ecogénico con zonas anecoicas, con aumento de la vascularidad al Doppler color, dependiente de riñón derecho (fig. 2).

Se realizó tomografía axial computada (TAC) abdominopélvica, evidenciándose tumor a nivel del polo inferior del riñón derecho, el cual deforma su anatomía con discreta dilatación del seno renal, de 10.8 x 7.8 cm, sin adenopatías (fig. 3).

Se decidió tratamiento quirúrgico, nefrectomía radical derecha, con hallazgos quirúrgicos: tumor renal derecho, de 20 x 20 x 15 cm.

Reporte histológico definitivo: cáncer renal del tipo células claras que invade el seno renal con permeación linfovascular, clasificado como estadio clínico III, por T3N0M0.

Durante el seguimiento, se solicitó TAC de tórax con hidroneumotórax izquierdo espontáneo, así como neumotórax derecho, parénquima pulmonar bilateral con imágenes quísticas (figs. 4 y 5).

Se colocó sonda de pleurostomía en hemitórax izquierdo, resolviendo hidroneumotórax. Durante los siguientes días, la paciente evolucionó adecuadamente, se retiró sonda pleural al segundo día, y egresó al cuarto día postoperatorio.

**Discusión**

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se define como una condición autosómica dominante, causada por mutaciones germinales en el *FLCN* (gen de la foliculina), que se caracteriza por una piel con fibrofolliculomas, quistes pulmonares, neumotórax espontáneo y cáncer renal<sup>1-3</sup>.

En el 2001, el gen asociado a esta patología se localizó en el cromosoma 17p11.2, llamado gen *FCLN*, que codifica para una proteína aún de función desconocida, llamada "foliculina" con mutación en línea germinal; dicho gen tiene 14 exones, siendo la mutación más frecuente en el exon 11, y al encontrarse alterado en dicho padecimiento afecta la vía del PTEN, por la inactivación del mTOR<sup>3-10</sup>.

Clínicamente, se manifiesta por lesiones cutáneas característica llamadas fibrofolliculoma y tricodiscomas, los cuales son indistinguibles entre sí, siendo lesiones papulosas numerosas, pequeñas, aplanadas, lisas, del color de la piel, presentándose más comúnmente en cara y cuello, así como es necesario biopsiarlas y corroborar histológicamente<sup>3,4,6,7</sup>.

El cáncer renal es la complicación más peligrosa de esta entidad, en diferentes series se aproxima que hasta el 27% de los pacientes pueden presentar tumor renal, siendo multifocal o bilateral en más de la mitad. Histológicamente, el cáncer cromóforo es la variedad más frecuente encontrada en este síndrome<sup>11</sup>.



Figura 1 Fibrofolliculomas, lesiones dérmicas características del síndrome de Birt-Hogg-Dubé.



Figura 2 Ultrasonido abdominal, que muestra tumor renal derecho.

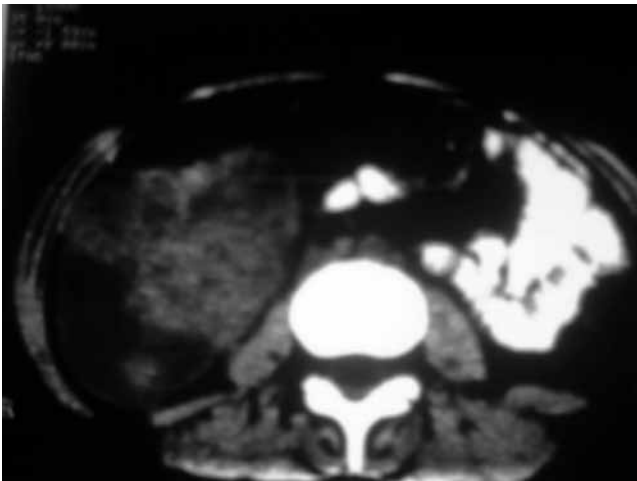


Figura 3 Tomografía de abdomen, que muestra gran tumor renal derecho.



Figura 4 Neumotórax espontáneo izquierdo y mínimo derecho. Nótese las áreas quísticas visibles en parénquima derecho.



Figura 5 Neumotórax espontáneo derecho e izquierdo, con quistes en parénquima pulmonar.

A nivel pulmonar más del 80% de los pacientes presentan múltiples quistes pulmonares, así como neumotórax primarios esporádicos, por quistes pulmonares en zonas basales<sup>3</sup>.

Existen diferentes manifestaciones tanto benignas como malignas asociadas al síndrome de Birt-Hogg-Dubé, como son bocio multinodular, oncocitoma, adenoma colorrectal, lipoma y angioliopoma, así como cáncer de mama, cáncer colorrectal, sarcomas, cáncer de pulmón, melanoma, entre otras<sup>3,8,9</sup>.

Existen criterios mayores y menores para realizar su correcto diagnóstico. Criterios mayores: lesiones fibrofolliculomas o tricodiscomas, al menos una confirmada histológicamente, o mutación de *FLCN*. Criterios menores: múltiples lesiones quísticas pulmonares (bilaterales, basales) con o sin neumotórax espontáneo, cáncer renal (< 50 años, multifocal o bilateral, o con histología de cromóforo), tener familiar directo con síndrome de Birt-Hogg-Dubé<sup>3</sup>. Se necesita un criterio mayor o dos menores, para su diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, las lesiones de piel se pueden tratar con múltiples herramientas terapéuticas o dejar en vigilancia. En el cáncer renal, los tumores de menos de 3 cm se pueden tratar con cirugía ahorradora de nefronas, en tumores mayores se recomienda realizar nefrectomía radical, ya sea por laparoscopia o abierta. El neumotórax espontáneo se debe tratar con sonda endopleural y succión. Fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer renal y neumotórax espontáneo, por lo cual el no fumar es importante en el tratamiento<sup>3,12,13</sup>.

## Conclusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una entidad rara dentro del cáncer renal hereditario, el cual cuenta en características clínicas particulares que facilitan su diagnóstico, sin embargo, las pruebas genéticas son el estándar de oro para su diagnóstico.

## Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary Kidney Cancer: Unique Opportunity for Disease-Based Therapy. *Cancer* 2009;115(10 Suppl):2252-2261.
- Morrison PJ, Donnelly DE, Atkinson AB, et al. Advances In The Genetics Of Familial Renal Cancer. *Theoncologist* 2010;15:532-538.
- Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-1206.
- Kunogi M, Kurihara M, Shigihara Ikegami T, et al. Clinical and genetic spectrum of Birte-Hogge-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet* 2010;47:281-287.
- Frohlich BA, Zeitz C, Matyas G, et al. Novel mutations in the folliculin gene associated with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2008;32:1316-1320.
- Misago N, Joh K, Yatsuki H, et al. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008;88:423-425.
- Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45:321-331.
- Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001;20:5239-5242.
- Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, 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;69:876-882.
- 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-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157-164.
- Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1542-1552.
- Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999;161:1475-1479.
- Butnor KJ, Guinee DG. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:395-399.