

Birt-Hogg-Dube syndrome coexisting with bullous pemphigoid and basal cell carcinoma

Zespół Birta-Hogg-Dubego współistniejący z pemfigoidem pęcherzowym i rakiem podstawnokomórkowym

Jagoda Stroynowska-Kosik, Magalena Pałdyna, Ewelina Biało-Wójcicka

Adult Dermatology Ward, Tertiary Hospital of Miedzylesie, Warsaw, Poland

Oddział Dermatologii Dorosłych, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 534–543

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114607>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Ewelina Biało-Wójcicka
Oddział Dermatologii Dorosłych
Międzyleski Szpital
Specjalistyczny
Warszawa, Polska
tel.: +48 504694057
e-mail: ewelbialo@poczta.onet.pl

ABSTRACT

Introduction: Genodermatoses associated with malignant tumors constitute a diagnostically important group of dermatological diseases. One of them is the Birt-Hogg-Dube syndrome, characterized by numerous fibrofolliculomas, trichodiscomas, (benign nodules originating from hair follicles), lung cysts and an increased risk of kidney cancer.

Case report: A 81-year-old man was admitted to our clinic with erythematous-edematous, bullous and erosive skin lesions located on his trunk and limbs. During hospitalization, bullous pemphigoid and two types of basal cell carcinoma were diagnosed. Additionally, attention was paid to the presence of numerous flesh-colored papules on the surface of the face, neck and ears, corresponding to fibrofolliculoma in the histopathological examination. An in-depth medical history and detailed imaging diagnostics allowed the patient to be diagnosed with the Birt-Hogg-Dubé syndrome.

Conclusions: Characteristic skin lesions and coexisting extra-cutaneous symptoms in Birt-Hogg-Dube syndrome allow early identification of patients at increased risk of kidney cancer. We describe the first case of Birt-Hogg-Dube syndrome associated with bullous pemphigoid and basal cell carcinoma.

Key words: genodermatosis, fibrofolliculoma, pneumothorax, kidney cancer.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Genodermatozy związane z nowotworami złośliwymi stanowią ważną pod względem diagnostycznym grupę chorób skóry. Jedną z nich jest zespół Birta-Hogg-Dubego, charakteryzujący się licznymi *fibrofolliculoma*, *trichodiscoma*, czyli łagodnymi guzkami wywodzącymi się z mieszków włosowych, torbielami płuc oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu nerek.

Opis przypadku: Mężczyzna 81-letni został przyjęty na oddział dermatologii w celu diagnostyki i leczenia zmian skórnych rumieniowo-obrzękowych, pęcherzowych i nadżerkowych zlokalizowanych na tułowiu i kończynach. W czasie hospitalizacji rozpoznano pemfigoid pęcherzowy i dwie odmiany raka podstawnokomórkowego skóry. Dodatkowo zwrócono uwagę na obecność na powierzchni twarzy, szyi

i uszu licznych grudek w kolorze skóry odpowiadających w badaniu histopatologicznym *fibrofolliculoma*. Wnikliwy wywiad i szczegółowa diagnostyka obrazowa pozwoliła na rozpoznanie u pacjenta zespołu Birta-Hogg-Dubego.

Wnioski: Charakterystyczne zmiany skórne oraz współistniejące z nimi objawy pozaskórne w zespole Birta-Hogg-Dubego pozwalają na wczesną identyfikację pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu nerki. Opisujemy pierwszy przypadek związku tego zespołu z pemfigoidem pęcherzowym i rakiem podstawnokomórkowym.

Słowa kluczowe: genodermatoza, *fibrofolliculoma*, odma opłucnowa, nowotwór nerki.

INTRODUCTION

Genodermatoses are a group of skin diseases occurrence of which is genetically determined. In their course, apart from skin lesions, symptoms from other organs are often observed. In clinical terms, genodermatoses associated with tumors of internal organs constitute a particularly important group. In almost all cases, skin manifestation precedes the neoplastic process, and skin lesions are usually of a benign nature. One of them is Birt-Hogg-Dube syndrome (BHDS), characterized by numerous fibrofolliculomas (benign nodules originating from hair follicles), lung cysts and an increased risk of kidney cancer.

CASE REPORT

The 81-year-old male patient was admitted to the Adult Dermatology Ward due to scattered erythematous-edematous, bullous and erosive lesions, accompanied by pruritus, which had been present for about a month.

Among the additional burdens the patient reported: arterial hypertension, ischemic heart disease, type 2 diabetes, benign prostatic hyperplasia and osteoarthritis. In addition, he reported numerous episodes of spontaneous pneumothorax (7 episodes, the first in the age of 28), for which he was repeatedly hospitalized in thoracic and pulmonary departments (other causes of cystic and emphysema changes were excluded in the current diagnosis). In a family interview, episodes of pneumothorax in a son (3 episodes, the first in age 20) and a single episode in a grandson (in age 18).

On admission, apart from the erythematous-edematous, bullous and erosive eruptions scattered in the trunk and limbs, a flesh-colored nodule was found in the right subscapular area, with a pearl-shaped embankment and tree-branched blood vessels visible in the dermoscopic image. In the right parietal area,

WPROWADZENIE

Genodermatozy stanowią grupę chorób skóry, których występowanie jest uwarunkowane genetycznie. W ich przebiegu, oprócz zmian skórnych, często obserwuje się objawy ze strony innych narządów. Pod względem klinicznym szczególnie ważną grupą są genodermatozy związane z nowotworami narządów wewnętrznych. W niemal wszystkich przypadkach manifestacja skórna poprzedza proces nowotworowy, a zmiany skórne mają zazwyczaj charakter łagodny. Jedną z nich jest zespół Birta-Hogg-Dubego (*Birt-Hogg-Dube syndrome* – BHDS), charakteryzujący się licznymi *fibrofolliculoma*, czyli łagodnymi guzkami wywodzącymi się z mieszków włosowych, torbielami płuc oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu nerek.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 81-letni został przyjęty na Oddział Dermatologii Dorosłych z powodu obecnych od około miesiąca rozsianych zmian rumieniowo-obrzękowych, pęcherzowych i nadżerkowych, którym towarzyszył świąd.

Z dodatkowych obciążeń podawał: nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwinną serca, cukrzycę typu 2, łagodny przerost gruczołu krokowego oraz chorobę zwyrodnieniową stawów. Poza tym zgłaszał liczne epizody samoistnej odmy opłucnowej (7 epizodów, pierwszy w 28. roku życia), z powodu których był wielokrotnie hospitalizowany na oddziałach torakochirurgicznych i pulmonologicznych (w dotychczasowej diagnostyce wykluczono inne przyczyny zmian torbielowatych i rozedmowych). W wywiadzie rodzinnym epizody odmy opłucnowej u syna (3 epizody, pierwszy w wieku 20 lat) oraz jednorazowy epizod u wnuka (w 18. roku życia).

Przy przyjęciu, oprócz rozsianych w obrębie tułowia i kończyn wykwitów rumieniowo-obrzęko-

there was a well-limited, embanked, erythematous lesion with a central erosion. Dermoscopic examination revealed tree-shaped vessels and oval, gray-blue structures arranged peripherally within it. In addition, numerous papules of ivory color, 2--4 mm in diameter, located on the face, auricles and neck were also notable (fig. 1). According to the patient, these eruptions appeared in the third decade of life. Similar skin lesions also occurred in the patient's father and son.

Laboratory tests performed during hospitalization revealed hyperglycemia, mild normocytic anemia, and elevated serum levels of immunoglobulin E and creatinine. Chest X-ray examination revealed a cystic remodeling of the lungs, most clearly visible in the middle and lower lung fields. Computed tomography (CT) of the chest revealed numerous thin-walled cysts in both lungs, with the greatest intensity in inferior lobes, at the base of the lungs, and changes related to periparticular emphysema (fig. 2). Ultrasound examination of the abdominal cavity and CT of the abdominal cavity revealed the enlarged prostate and in-

wych, pęcherzowych i nadżerkowych, w okolicy podłopatkowej prawej stwierdzono cielisty guzek, z perełkowatym wałem oraz widocznymi w obrazie dermoskopowym drzewkowato rozgałęzionymi naczynkami krwionośnymi. W okolicy ciemieniowej prawej obecna była dobrze ograniczona, obwałowana zmiana rumieniowa z centralną nadżerką. W badaniu dermoskopowym uwidoczniono w jej obrębie naczynia drzewkowate oraz owalne szaroniebieskie struktury ułożone obwodowo. Poza tym uwagę zwracały także bardzo liczne grudki barwy kości słoniowej i średnicy około 2-4 mm, zlokalizowane na twarzy, małżowinach usznych i szyi (ryc. 1). Według pacjenta wykwity te pojawiły się w trzeciej dekadzie życia. Podobne zmiany skórne występowały także u ojca i syna pacjenta.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych w trakcie hospitalizacji stwierdzono hiperglikemię, łagodną niedokrwistość normocytarną oraz podwyższone stężenie immunoglobuliny E i kreatyniny w surowicy. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej opisano torbielowatą przebudowę płuc,



Figure 1. Numerous, scattered, pearly-white papules on the face of father (A, B) and son (C, D)

Rycina 1. Liczne, rozsiane, perłowobiałe grudki na powierzchni twarzy u ojca (A, B) i syna (C, D)

dividual small cortical cysts; no proliferative changes were observed in parenchymal organs.

In the direct immunofluorescence (DIF) test, linear deposits of immunoglobulin G and the complement component C3 were found at the cutaneous-epidermal border. In the indirect immunofluorescence (IIF) serum examination, IgG antibodies were detected, IgG autoantigens against BP180 were detected by ELISA, and immunofluorescence with the bladder cover was found on skin split. Based on the above results, bullous pemphigoid was diagnosed and topical treatment with clobetasol was introduced. After analyzing medications taken by the patient, drug-induced etiology of bullous lesions was excluded. During hospitalization, a nodular lesion was surgically excised from the skin of the right scapular area and an erosive lesion was removed from the right parietal area. Based on the microscopic image of excised lesions, nodular and pigmented form of basal cell carcinoma were confirmed.

In the histopathological examination of the papular lesion on the face, cystic dilated hair follicles sur-

najwyraźniej widoczną w środkowych i dolnych polach płucnych. W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidoczniono w obu płucach liczne cienkościenne torbiele o największym nasileniu w płatach dolnych, u podstawy płuc oraz zmiany na tle rozedmy okołoprzegrodowej (ryc. 2). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej oraz w TK jamy brzusznej stwierdzono powiększony gruczoł krokowy oraz pojedyncze drobne torbiele korowe; nie wykazano zmian rozrostowych w narządach miękkich.

W bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym (*direct immunofluorescence* - DIF) wycinka skóry w pobliżu zmiany pęcherzowej opisano na granicy skórno-naskórkowej linijne złożone immunoglobuliny G oraz składowej C3 dopełniacza. W badaniu surowicy metodą immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence* - IIF) wykryto przeciwciała IgG, metodą ELISA - przeciwciała IgG przeciw BP180, natomiast w badaniu metodą splitu skórno-immunofluorescencję z pokrywą pęcherza. Na podstawie powyższych wyników rozpoznano pemfigoid pę-

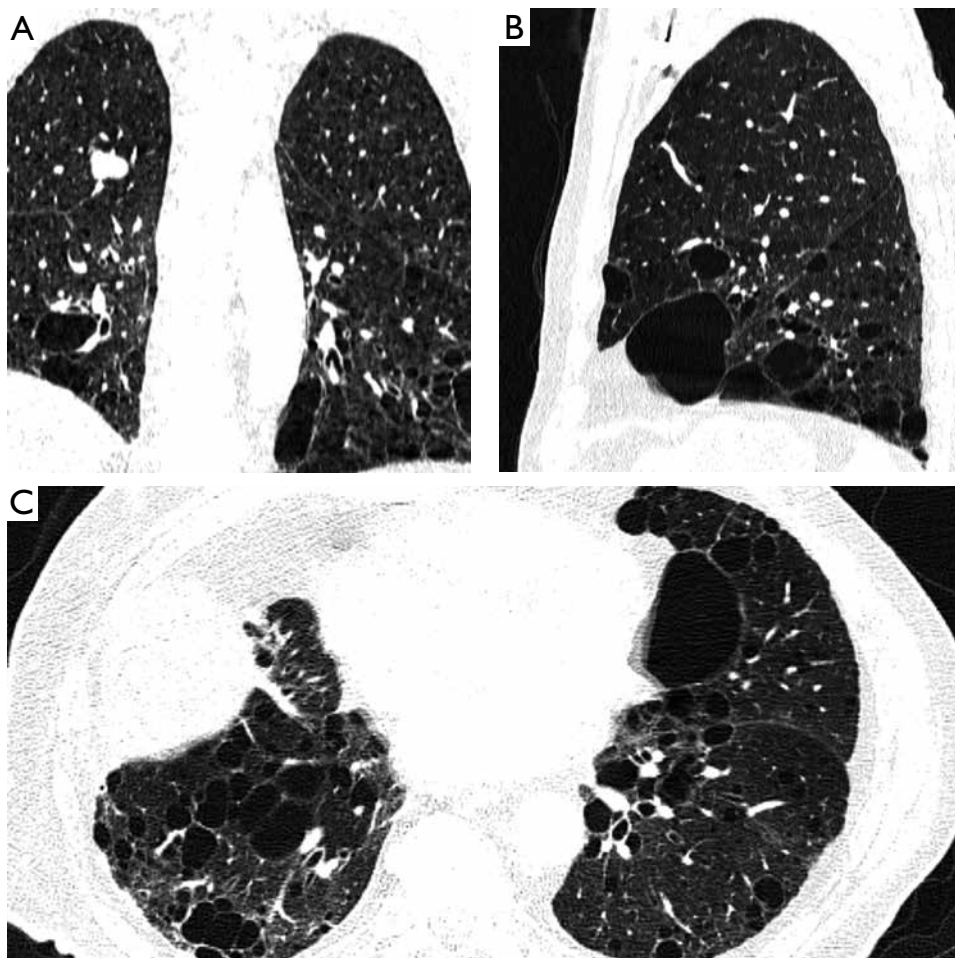


Figure 2. Chest computed tomography scan: numerous thin-walled cysts and peri-septal emphysema lesions

Rycina 2. Badanie metodą tomografii komputerowej klatki piersiowej: liczne cienkościenne torbiele oraz zmiany na tle rozedmy okołoprzegrodowej

rounded by a thickened, dense layer of connective tissue were described, indicating the diagnosis of fibrofolliculoma (fig. 3).

Taking into account the changes described above, the BHDS was suspected. The patient and his family members were covered by constant dermatological, pulmonary and urological care.

DISCUSSION

Birt-Hogg-Dube syndrome is a rare genodermatosis, manifested by multiple benign tumors originating in the hair follicle, coexisting with lung cysts and associated with increased risk of kidney cancer. A mutation in the FLCN gene, located on the short arm of chromosome 17 (17p11.2) [1], is responsible for the development of the BHDS. The FLCN gene encodes a protein called folliculin [2]. According to the data from the FLCN Leiden Open Variation Database, more than 300 different mutations of the FLCN gene have been identified so far [3]. They lead to the loss of the function of folliculin [3, 4]. The exact mechanism of action of this protein is not yet fully understood. So far, no clear correlation has been demonstrated between the variant mutation of the FLCN gene and phenotypic features [5]. The presence of the FLCN gene mutation was found in 88% of BHDS subjects [6]. Mutations in the FLCN gene cause the loss of the suppressive effect of folliculin on neoplastic cells, leading to development of benign and malignant tumors [7]. So far, the relationship between folliculin

cherzowy, rozpoczęto leczenie miejscowe całej skóry propioninem klobetazolu. Po przeanalizowaniu przyjmowanych przez chorego leków wykluczono etiologię polekową zmian pęcherzowych. W czasie hospitalizacji usunięto chirurgicznie zmianę guzkową ze skóry okolicy łopatkowej prawej oraz zmianę nadżerkową okolicy ciemieniowej prawej. Na podstawie obrazu mikroskopowego wyciętych zmian potwierdzono guzkową i barwnikową postać raka podstawnokomórkowego skóry.

W badaniu histopatologicznym ze zmiany grudkowej na twarzy opisano torbielowato rozszerzone mieszki włosowe otoczone pogrubiałą, zbitą warstwą tkanki łącznej, rozpoznając włókniaka okołomieszkowego (*fibrofolliculoma*) (ryc. 3).

Ze względu na opisane powyżej zmiany wysunięto podejrzenie BHDS. Pacjenta i członków jego rodziny objęto stałą opieką dermatologiczną, pulmonologiczną i urologiczną.

OMÓWIENIE

Zespół Birta-Hogg-Dubego jest rzadką genodermatozą, manifestującą się mnogimi, łagodnymi guzami wywodzącymi się z mieszków włosowych współwystępującymi z torbielami płuc oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów nerek. Za rozwój BHDS odpowiada mutacja w genie FLCN, zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 17 (17p11.2) [1]. Gen FLCN koduje białko zwane folikulina [2]. Według danych z FLCN Leiden Open Variation Database dotych-

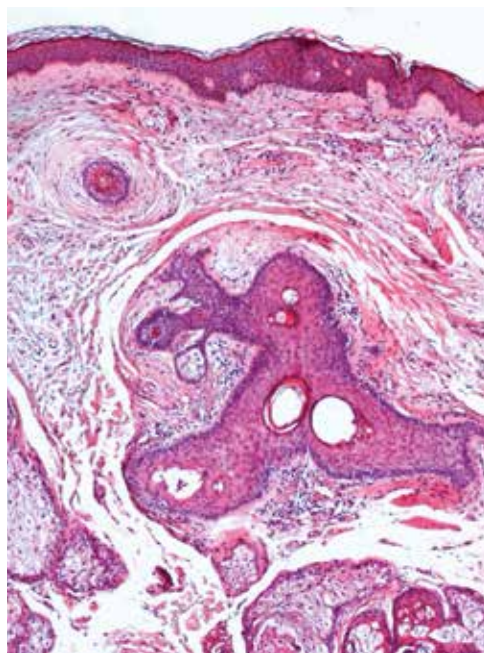


Figure 3. Histopathological image: dilated hair follicles surrounded by a compact layer of connective tissue - staining H + E
Rycina 3. Obraz histopatologiczny: rozszerzone mieszki włosowe otoczone zbitą warstwą tkanki łącznej - barwienie H+E

inactivation and renal tumors has been confirmed. There are also reports in the literature about possible associations with polyps and colorectal cancer [8] and tumors of the parotid salivary glands [9].

A case of coexistence of basal cell skin carcinoma with BHDS has also been described, but there is no data on the increased risk of this cancer in patients with BHD [10].

In addition, interacting with numerous cellular pathways, including the serine-threonine kinase (mTOR) and AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways folliculin has been shown to participate in the regulation of cell proliferation and growth, apoptosis and intracellular metabolism [11].

About 600 families affected by BHDS have been described to date [12]. Frequency of the syndrome in the general population is estimated at about 2 cases per million [13]. According to the available literature data, the Polish population of patients diagnosed with BHDS consists of 15 patients from 10 families [14].

The main symptoms of the BHDS are skin lesions, which in the classical sense include fibrofolliculoma, trichodiscoma and acrochordon eruptions [15]. Usually, they are the first symptom of the disease, appearing at the age of 20–30. In the population of Caucasian patients, they are present in approx. 75–90% of cases [16]. Fibrofolliculoma and trichodiscoma are classified as benign proliferations originating from structures of the hair follicle. Currently, it is believed that they constitute different evolutionary stages and are treated as the same, and their separation in the past was caused by differences in the microscopic image resulting from different techniques of preparing histological specimens [17]. Clinically, these lesions are virtually indistinguishable and manifest as numerous small papules 2–4 mm in diameter, domed in shape, ivory or flesh-colored. They are located mainly on the face (forehead, nose and cheeks), less often in auricles, neck and upper torso [16]. The classic triad of skin lesions also describes eruptions referred to as acrochordons, commonly known as soft fibromas [15]. These changes are not characteristic of BHDS because they are very common in the general population, especially in obese people. There are reports that some lesions clinically recognized as acrochordons showed histopathological features of fibrofolliculoma [18].

To the authors' knowledge, no cases of BHDS coexisting with bullous pemphigoid have been reported so far. Bullous pemphigoid coexisting with malignant neoplasms, including kidney cancer, have been reported many times. A link between them remains controversial [19].

Lung cysts are the most common extra-cutaneous manifestation of BHDS. They are found in over 80% of cases [20]. They usually appear in the fourth and

czas zidentyfikowano ponad 300 różnych mutacji genu FLCN [3]. Prowadzą one do utraty funkcji folikuliny [3, 4]. Dokładny mechanizm działania tego białka nie został jeszcze w pełni poznany. Dotychczas nie wykazano wyraźnych korelacji między wariantem mutacji genu FLCN a cechami fenotypowymi [5]. Obecność mutacji genu FLCN stwierdzono u 88% probantów z BHDS [6]. Mutacje w genie FLCN powodują utratę supresyjnego wpływu folikuliny na komórki nowotworowe, co prowadzi do rozwoju łagodnych i złośliwych nowotworów [7]. Dotychczas potwierdzono związek między inaktywacją folikuliny a nowotworami nerek. W piśmiennictwie dostępne są także doniesienia o możliwych powiązaniach z polipami i rakiem jelita grubego [8] oraz guzami ślinianek przyusznych [9].

Opisano także przypadek współistnienia raka podstawokomórkowego skóry z BHDS, jednak brakuje danych na temat zwiększonego ryzyka występowania tego nowotworu u chorych z BHD [10].

Poza tym wykazano, że folikulina poprzez interakcję z licznymi szlakami komórkowymi, m.in. ze szlakiem kinazy serynowo-treoninowej (mTOR) oraz kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), bierze udział w regulacji proliferacji i wzrostu komórkowego, apoptozy oraz metabolizmu wewnątrzkomórkowego [11].

Do tej pory opisano około 600 rodzin z BHDS [12]. Częstość występowania BHDS w populacji ogólnej szacuje się na około 2 przypadki na milion [13]. Według dostępnych danych polska populacja chorych ze zdiagnozowanym BHDS liczy 15 pacjentów pochodzących z 10 rodzin [14].

Podstawowymi objawami BHDS są zmiany skórne, które w klasycznym ujęciu obejmują wykwity w postaci *fibrofolliculoma*, *trichodiscoma* i *acrochordon* [15]. Zwykle stanowią one pierwszy objaw choroby, pojawiając się w wieku 20–30 lat. U pacjentów rasy kaukaskiej są obecne w około 75–90% przypadków [16]. *Fibrofolliculoma* i *trichodiscoma* zaliczane są do łagodnych rozrostów wywodzących się ze struktur mieszka włosowego. Obecnie uważa się, że stanowią one odmienne etapy ewolucyjne i traktowane są za tożsame, a ich wyodrębnienie w przeszłości spowodowane było różnicami w obrazie mikroskopowym wynikającymi z różnych technik przygotowywania preparatów histologicznych [17]. Klinicznie zmiany te są nie do odróżnienia i objawiają się jako liczne, drobne (2–4 mm) grudki, kopulastego kształtu, barwy kości słoniowej lub koloru skóry. Zlokalizowane są głównie na twarzy (czoło, nos i policzki), rzadziej w obrębie małżowin usznych, szyi i górnej części tułowia [16]. W klasycznej triadzie zmian skórnych opisano także wykwity określane jako *acrochordons*, powszechnie znane jako włókniaki miękkie [15]. Zmiany te nie są charakterystyczne dla BHDS, ponieważ bardzo często występują w populacji ogólnej, zwłaszcza u osób otyłych. Istnieją doniesienia, że część zmian klinicznie

fifth decade of life [21], but may also occur at an earlier age [22]. No predilection for gender, association with smoking, nor with the presence and/or severity of skin and kidney lesions was found [20]. Pulmonary cysts in the course of BHDS usually occur bilaterally, mainly in the middle and lower parts of the lung, subpleurally [23]. They are usually thin-walled and the surrounding pulmonary parenchyma is normal. They can be from a few millimeters to over 2 cm in diameter [24] and their number may vary from a few to several hundred. Usually, the total volume of cysts does not exceed 30% of the total lung area [25]. Because of the tendency of cysts to rupture, the risk of spontaneous pneumothorax in patients with BHDS is 50 times higher than in the general population [26]. Pneumothorax recurrence ratio is approximately 75–82% [27]. The mean age of onset of the first episode is about 36–38 years [27, 28]. Risk factors for pneumothorax in patients with BHDS include the number, size and total volume of cysts, as well as a positive family history of pneumothorax [20]. Except for pneumothorax episodes, pulmonary cysts are asymptomatic or accompanied by mildly severe cough and/or exercise dyspnea. Contrary to other cystic lung diseases, even extensive lung involvement does not lead to respiratory failure [29].

The risk of developing renal tumors in patients with BHDS is 7 times higher than in the general population. According to epidemiological data, they are diagnosed in 30% of patients [30]. It is estimated that, on average, kidney cancer is diagnosed in the age of 50 [31]. There have also been reports of patients diagnosed with the tumor at the age of 20 [32]. Due to its specific nature, different from sporadic kidney cancer, it is suggested to use the term FLCN-associated kidney cancer. The changes are multifocal and/or bilateral in more than half of the cases [30]. They also show significant histopathological differentiation and often the presence of mixed histological types [31]. Malignancy of these lesions also varies from malignant clear cell carcinoma of the kidney (9% of cases) to benign lesions such as oncocytoma (5% of cases). In most cases (over 70–80%), low-grade neoplasms such as chromophobe renal cell carcinoma (chRCC) and mixed lesions of chRCC and oncocytoma are present, which distinguishes BHDS cancer from sporadic cancers, that most commonly are clear cell carcinomas [31–33]. Other histological types, such as papillary renal carcinoma and undifferentiated cancer, are less frequently found. Renal cysts have been reported in patients with BHDS, but their occurrence is also common in the general population, hence it is difficult to associate this phenomenon with the described syndrome [30].

According to the diagnostic criteria proposed by Menko *et al.*, the diagnosis is confirmed when one

rozpoznawanych jako *acrochordons* miało histopatologiczne cechy *fibrofolliculoma* [18].

Według wiedzy autorów dotychczas nie zgłoszono przypadku BHDS współistniejącego z pemfigoidem pęcherzowym. Wielokrotnie donoszono o występowaniu pemfigoidu pęcherzowego z nowotworami złośliwymi, m.in. z rakiem nerki. Powiązanie to od lat jest kontrowersyjne [19].

Najczęstszą pozaskórną manifestacją BHDS są torbiele płuc. Ich obecność stwierdza się w ponad 80% przypadków [20]. Pojawiają się zwykle w czwartej i piątej dekadzie życia [21], ale mogą też występować w młodszym wieku [22]. Nie stwierdzono predylekcji co do płci, związku z paleniem tytoniu ani z obecnością i/lub nasileniem zmian skórnych i nerkowych [20]. Torbiele płucne w przebiegu BHDS występują zazwyczaj obustronnie, głównie w środkowej i dolnej części płuc, podopłucnowo [23]. Zwykle są cienkościenne, a otaczający je miąższ płucny jest prawidłowy. Mogą mieć od kilku milimetrów do ponad 2 cm średnicy [24], a ich liczba może się wahać od kilku do kilkuset. Zazwyczaj całkowita objętość torbieli nie przekracza 30% całkowitej objętości płuc [25]. Ze względu na skłonność torbieli do pęknięcia ryzyko wystąpienia samoistnej odmy opłucnowej u pacjentów z BHDS jest 50-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [26]. Odsetek nawrotów odmy opłucnowej wynosi około 75–82% [27]. Średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu to około 36.–38. rok życia [27, 28]. Do czynników ryzyka wystąpienia odmy opłucnowej u pacjentów z BHDS zalicza się liczbę, wielkość i całkowitą objętość torbieli, a także dodatni wywiad rodzinny w kierunku odmy opłucnowej [20]. Z wyjątkiem epizodów odmy opłucnowej obecność torbieli płucnych jest bezobjawowa lub towarzyszy jej łagodnie nasilony kaszel i/lub duszność wysiłkowa. W przeciwieństwie do innych torbielowatych chorób płuc nawet rozległe zajęcie płuc nie prowadzi do niewydolności oddechowej [29].

Ryzyko wystąpienia nowotworów nerek u pacjentów z BHDS jest 7-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Według danych epidemiologicznych rozpoznawane są one u 30% chorych [30]. Szacuje się, że średnio nowotwór nerki diagnozowany jest w 50. roku życia [31]. Opisywano także przypadki pacjentów, u których guz rozpoznano w wieku 20 lat [32]. Z uwagi na szczególny charakter, odmienny od sporadycznego raka nerki, sugeruje się używanie określenia rak nerki związany z FLCN. Zmiany są wieloogniskowe i/lub obustronne w ponad połowie przypadków [30]. Wykazują także znaczne różnicowanie histopatologiczne oraz często występowanie mieszanych typów histologicznych [31]. Złośliwość zmian też jest zróżnicowana – od złośliwego raka jasnokomórkowego nerki (9% przypadków) do zmian łagodnych, takich jak oncocytoma (5% przypadków). W większości przypadków (ponad 70–80%) stwierdza się nowotwory o niskiej złośliwości, np. chro-

major or two minor criteria are met. Major criteria include: at least 5 fibrofolliculomas or trichodiscomas, with at least 1 lesion having to be histopathologically identified and the presence of a mutation in the FLCN gene. On the other hand, minor criteria are: numerous bilateral pulmonary cysts located in basal parts of the lungs, with or without spontaneous pneumothorax; early diagnosed (< 50 years of age) multifocal or bilateral renal cancer of mixed histology (chRCC and oncocytoma) and a first-degree relative with BHDS [34].

The main aspect of care for patients with BHDS is monitoring them for early detection of kidney tumors and prevention of pneumothorax. Screening for pulmonary and renal manifestations should also be offered to family members of patients [30]. Skin lesions in the course of BHDS do not require treatment due to their benign nature and lack of tendency to neoplastic transformation. It is possible to excise them surgically, remove with ablation laser (CO₂, Erb:Yag) or use electrodesiccation, but lesions often recur [34]. Considering the effectiveness of topical rapamycin in reducing skin lesions in tuberous sclerosis, which, similarly to BHDS, is characterized by dysregulation of the mTOR pathway, high hopes were raised with the use of mTOR kinase inhibitors. However, in patients with BHDS, no satisfactory improvement was observed after topical rapamycin therapy [35].

In the case of pulmonary manifestations, the main action should be aimed at prevention and early treatment of pneumothorax. Pleurodesis should be considered after the first episode of pneumothorax [28]. Patients should avoid situations that may lead to the development of pneumothorax, such as: plane flights or diving [36].

Screening for kidney cancer should be offered to all patients with BHDS from the time the patient is diagnosed or is 20 years of age. After the initial diagnosis, control imaging examinations of the abdominal cavity are recommended every 3–4 years [37].

As a patient may develop several kidney tumors, usually with a low malignancy potential, during his/her life, management aimed at preserving the renal parenchyma is preferable [37, 38]. If one or more changes in the kidneys are detected, it is recommended to monitor them depending on the type, size and growth rate. It is recommended to postpone the operation until the lesion diameter reaches 3 cm [31, 37, 38].

CONCLUSIONS

Birt-Hogg-Dube syndrome is a rare genodermatosis associated with an increased risk of kidney tumors. Awareness of characteristic skin lesions and the coexisting extra-cutaneous symptoms allows for early identification of patients at increased risk of

mofobowy rak nerki (*chromophobe renal cell carcinoma* – chRCC), oraz zmiany mieszane o charakterze chRCC i onkocytoma, co odróżnia raka w przebiegu BHDS od raków sporadycznych, będących najczęściej rakami jasnokomórkowymi [31, 33]. Inne typy histologiczne, takie jak brodawkowaty rak nerki czy rak niezróżnicowany, są rzadziej stwierdzane. Opisywano występowanie torbieli nerek u pacjentów z BHDS, jednak ich występowanie jest także częste w populacji ogólnej, stąd trudno powiązać to zjawisko z opisywanym zespołem [30].

Według zaproponowanych przez Menko i wsp. kryteriów diagnostycznych rozpoznanie jest potwierdzone, gdy zostanie spełnione 1 kryterium większe lub 2 kryteria mniejsze. Kryteria większe obejmują: co najmniej 5 *fibrofolliculoma* lub *trichodiscoma* (co najmniej 1 zmiana powinna być potwierdzona histopatologicznie), oraz obecność mutacji w genie FLCN. Kryteria mniejsze to: liczne obustronne torbiele płucne zlokalizowane przypodstawnie, z odną samoistną lub bez niej; wcześniej rozpoznany (< 50 lat) wielogniskowy lub obustronny rak nerki o mieszanej histologii (chRCC i onkocytoma) oraz krewny pierwszego stopnia z BHDS [34].

Głównym aspektem opieki nad pacjentami z BHDS jest ich monitorowanie w celu wczesnego wykrywania guzów nerek oraz zapobiegania odmie opłucnowej. Skrining w kierunku manifestacji płucnych i nerkowych powinien być także zaproponowany członkom rodziny pacjentów [30]. Zmiany skórne w przebiegu BHDS nie wymagają leczenia ze względu na łagodny charakter i brak tendencji do transformacji nowotworowej. Możliwe jest ich wycięcie chirurgiczne, usunięcie laserem ablacyjnym (CO₂, Erb:Yag) lub zastosowanie elektrodyzacji, jednak zmiany często nawracają [34]. Z uwagi na skuteczność miejscowej rapamycyny w redukcji zmian skórnych w stwardnieniu guzowatym, który podobnie jak w BHDS, charakteryzuje się dysregulacją szlaku mTOR, duże nadzieje wiązano z zastosowaniem inhibitorów kinazy mTOR. Jednak u pacjentów z BHDS nie zaobserwowano zadowalającej poprawy po terapii miejscową rapamycyną [35].

W przypadku manifestacji płucnych główne działanie powinno być ukierunkowane na zapobieganie oraz wczesne leczenie odmy opłucnowej. Wykonanie pleurodezy powinno być rozważone już po pierwszym epizodzie odmy opłucnowej [28]. Pacjenci powinni unikać sytuacji, które mogą prowadzić do rozwoju odmy opłucnowej, np.: lotów samolotem lub nurkowania [36].

Każdemu pacjentowi z BHDS należy zaproponować badania przesiewowe w kierunku raka nerek od momentu rozpoznania lub ukończenia przez pacjenta 20. roku życia. Po wstępnej diagnostyce zaleca się wykonywanie kontrolnych badań obrazowych jamy brzusznej co 3–4 lata [37].

Ponieważ w ciągu życia pacjenta może pojawić się kilka guzów nerek, zwykle o niskim potencjale złośliwości, preferuje się postępowanie ukierunkowane

cancer development. They may be offered a multidisciplinary care. A carefully collected medical history and imaging tests have are highly valuable in the diagnostic process. In addition to the BHDS, the patient presented in the paper was diagnosed with bullous pemphigoid and basal cell carcinoma of the skin. The link between these diseases requires further research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

na oszczędzanie miększu nerki [37, 38]. W przypadku wykrycia jednej lub kilku zmian w nerkach wskazane jest ich monitorowanie uwarunkowane rodzajem, wielkością i tempem wzrostu zmian. Zaleca się odroczenie operacji do momentu, gdy średnica zmiany wyniesie 3 cm [31, 37, 38].

WNIOSKI

Zespół Birta-Hogg-Dubego to rzadka genodermatoza, w przebiegu której występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów nerek. Znajomość charakterystycznych zmian skórnych oraz współistniejących z nimi objawów pozaskórnych pozwala na wczesną identyfikację pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów i objęcie ich wielospecjalistyczną opieką. Nieocenioną wartość w procesie diagnostycznym mają dokładnie zebrany wywiad oraz badania obrazowe. U przedstawionego w artykule pacjenta, oprócz BHDS, zdiagnozowano pemfigoid pęcherzowy i raka podstawnkomórkowego skóry. Powiązanie tych chorób wymaga dalszych badań.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Khoo S.K., Bradley M., Wong F.K., Hedblad M.A., Nordenskjöld M., Teh B.T.: Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001, 20, 5239-5242.
2. Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R., Matrosova V., Glenn G., Turner M.L., 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.
3. The FLCN gene homepage-Global Varioma shared LOVD. <https://databases.lovd.nl/shared/genes/FLCN>. Available at: 17.09.2021.
4. Wei M.H., Blake P.W., Shevchenko J., Toro J.R.: The folliculin mutation database: an online database of mutations associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Hum Mutat* 2009, 30, E880-E890.
5. Schmidt L.S., Linehan W.M.: Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol* 2015, 12, 558-569.
6. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M., Weinreich M., Toure O., Vocke C., 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.
7. Hong S.B., Oh H., Valera V.A., Stull J., Ngo D.T., Baba M., et al.: Tumor suppressor FLCN inhibits tumorigenesis of a FLCN-null renal cancer cell line and regulates expression of key molecules in TGF- β signaling. *Mol Cancer* 2010, 9, 160.
8. Nahorski M.S., Lim D.H., Martin L., Gille J.J., McKay K., Rehal P.K., et al.: Investigation of the Birt-Hogg-Dubé tumour suppressor gene (FLCN) in familial and sporadic colorectal cancer. *J Med Genet* 2010, 47, 385-390.
9. Yoshida K., Miyagawa M., Kido T., Ide K., Sano Y., Sugawara Y., et al.: Parotid oncocytoma as a manifestation of Birt-Hogg-Dube syndrome. *Case Rep Radiol* 2018, 2018, 6265175.
10. List E.M., Koopmans A.K., Gille J.J., Van Os T.A., Vittoz G.G., David E.F., et al.: Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 45-49.
11. Ramirez Reyes J.M.J., Cuesta R., Pause A.: Folliculin: a regulator of transcription through AMPK and mTOR signaling pathways. *Front Cell Dev Biol* 2021, 9, 667311.
12. Birt-Hogg-Dubé Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders). <https://rarediseases.org/rare-diseases/birt-hogg-dube-syndrome/> Available at: 8.08.2021.
13. Muller M.E., Daccord C., Taffe P., Lazor R.: Prevalence of Birt-Hogg-Dube syndrome determined through epidemiological data on spontaneous pneumothorax and bayes theorem. *Front Med* 2021, 8, 631168.
14. Radzikowska E., Lechowicz U., Winek J., Opoka L.: Novel folliculin gene mutations in Polish patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2021, 16, 302.

15. **Birt A.R., Hogg G.R., Dube W.J.:** Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977, 113, 1674-1677.
16. **Tong Y., Schneider J.A., Coda A.B., Hata T.R., Cohen P.R.:** Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of dermatological manifestations and other symptoms. *Am J Clin Dermatol* 2018, 19, 87-101.
17. **Schultz T., Hartschuh W.:** Birt-Hogg-Dube syndrome and Hornstein-Knickenberg-syndrome are the same: different sectioning technique as the cause of different histology. *J Cutan Pathol* 1999, 26, 55-61.
18. **De la Torre C., Ocampo C., Doval I.G., Losada A., Cruces M.J.:** Acrochordons are not a component of the Birt-Hogg-Dubé syndrome: does this syndrome exist? Case reports and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1999, 21, 369-374.
19. **Jackson S.R., Koestenbauer J., Carroll A.P., Oo T.H., Chou S., Indrajit B.:** Paraneoplastic bullous pemphigoid – a sign of clear cell renal carcinoma. *Urol Case Rep* 2020, 13, 101-119.
20. **Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L., Glenn G.M., 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, 1044-1053.
21. **Kunogi M., Kurihara M., Ikegami T.S., Kobayashi T., Shindo N., Kumasaka T.:** Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. *J Med Genet* 2010, 47, 281-287.
22. **Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M., Maffe A., Ungari S., Sverzellati N.:** Pulmonary features of Birt-Hogg-Dubé syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir Med* 2011, 105, 768-774.
23. **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, 65, 100-110.
24. **Dal Sass A.A., Belem L.C., Zanetti G., Souza C.A., Escuissato D.L., Irion K.L., et al.:** Birt-Hogg-Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med* 2015, 109, 289-296.
25. **Agarwal P.P., Gross B.H., Holloway B.J., Seely J., Stark P., Kazerooni E.A.:** Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2011, 196, 349-352.
26. **Zbar B., Alvord W.G., Glenn G., Turner M., Pavlovich C.P., 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.
27. **Gupta N., Koprass E.J., Henske E.P., James L.E., El-Chemaly S., Veeraraghavan S., et al.:** Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2017, 14, 706-713.
28. **Gupta N., Seyama K., McCormack F.X.:** Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Fam Cancer* 2013, 12, 387-396.
29. **Daccord C., Cottin V., Prévot G., Uzunhan Y., Mornex J.F., Bonniaud P., et al.:** Lung function in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a retrospective analysis of 96 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020, 15, 120.
30. **Daccord C., Good J.M., Morren M.A., Bonny O., Hohl D., Lazor R.:** Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur Respir Rev* 2020, 29, 200042.
31. **Pavlovich C.P., Grubb R.L., Hurley K., Glenn G.M., Toro J., Schmidt L.S., et al.:** Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol* 2005, 173, 1482-1486.
32. **Benusiglio P.R., Giraud S., Deveaux S., Méjean A., Correas J.M., Joly D., et al.:** Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2014, 9, 163.
33. **Gupta S., Kang H.C., Ganeshan D., Morani A., Gautam R., Choyke P.L., et al.:** The ABCs of BHD: an in-depth review of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Roentgenol* 2017, 209, 1291-1296.
34. **Menko F.H., Van Steensel M.A., Giraud S., Friis-Hansen L., Richard S., Ungari S., et al.:** Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009, 10, 1199-1206.
35. **Gijzen L.M., Vernooij M., Martens H., Oduber C.E., Henquet C.J., Starink T.M., et al.:** Topical rapamycin as a treatment for fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized split-face trial. *PLoS One* 2014, 9, e99071.
36. **Gupta N., Koprass E.J., Henske E.P., James L.E., El-Chemaly S., Veeraraghavan S., et al.:** Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2017, 14, 706-713.
37. **Stamatakis L., Metwalli A.R., Middleton L.A., Linehan W.M.:** Diagnosis and management of BHD-associated kidney cancer. *Fam Cancer* 2013, 12, 397-402.
38. **Schmidt L.S., Linehan W.M.:** Clinical features, genetics and potential therapeutic approaches for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015, 3, 15-29.

Received: 9.11.2021

Accepted: 30.12.2021

Otrzymano: 9.11.2021 r.

Zaakceptowano: 30.12.2021 r.

How to cite this article

Stroynowska-Kosik J., Pałdyna M., Biało-Wójcicka E.: Birt-Hogg-Dube syndrome coexisting with bullous pemphigoid and basal cell carcinoma. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 534-543. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114607>.