



Fibrofolliculomi cutanei come espressione clinica della Sindrome di Birt-Hogg-Dubé: descrizione di un caso

Claudia Pezzini, Erika Bonacina, Camilla Vassallo

Clinica Dermatologica, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Fibrofolliculomi cutanei come espressione clinica della Sindrome di Birt-Hogg-Dubé: descrizione di un caso

La sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHD) è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica dominante. Il riscontro in età adulta di cisti polmonari con episodi di pneumotorace spontaneo, in associazione a multipli tumori cutanei benigni dell'annesso pilosebaceo (fibrofolliculomi, tricodiscomi e acrocordon), e a neoplasie maligne, soprattutto renali, ad esordio precoce, costituisce la presentazione clinica tipica della malattia. La sindrome è causata da una mutazione germline del gene *FLCN* sul cromosoma 17p che codifica per la folliculina, una proteina con verosimile funzione oncosoppressiva. Descriviamo un raro caso di Sindrome di BHD, in un uomo di 40 anni con multipli fibrofolliculomi al volto ed anamnesi personale e familiare di pneumotorace spontaneo. Il riconoscimento clinico ed istologico delle lesioni cutanee del paziente si è rivelato determinante per la successiva esecuzione della ricerca mutazionale e per l'avvio di uno specifico follow-up. Nonostante la relativa benignità delle manifestazioni cutanee della sindrome, la presenza di multipli fibrofolliculomi ad esordio in età adulta deve far prendere in considerazione un quadro sindromico più raro e complesso, con possibili gravi complicanze.

Cutaneous fibrofolliculomas as clinical expression of Birt-Hogg-Dubé syndrome: case report

Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome is a rare autosomal dominant genodermatosis. The observation of pulmonary cysts in adult age, leading to spontaneous pneumothorax, in association with multiple benign tumors of the pilosebaceous complex (fibrofolliculomas, trichodiscomas and acrochordons) and early onset malignant neoplasms, especially renal carcinoma, is regarded as the typical clinical presentation of the disease. The syndrome is caused by a germline mutation of the *FLCN* gene, on chromosome 17p; the gene encodes for folliculin, which is speculated to be a tumor suppressor protein. Herein, a rare case of BHD syndrome in a 40-year-old man, with multiple fibrofolliculomas on his face together with personal and familiar history of spontaneous pneumothorax, is reported. Both clinical and histopathological identification of the cutaneous lesions addressed to the assessment of the appropriate genetic analysis, as well as to a specific follow-up. Despite the relatively benign nature of the cutaneous manifestations in BHD syndrome, the clinical finding of multiple fibrofolliculomas with adult age-onset, should be regarded as the expression of a more rare and complex entity, with possible life-threatening complications.

Introduzione

La Sindrome di Birt-Hogg-Dubé è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di neoplasie multiple. La prima descrizione risale al 1977, anno in cui Birt et al. avevano osservato un'incidenza familiare di tumori cutanei benigni multipli, quali fibrofolliculomi, tricodiscomi e acrochordon [1]. Negli ultimi dieci anni sono stati fatti numerosi progressi nella comprensione della patogenesi e delle caratteristiche cliniche di questa sindrome e nel 2002 è stato individuato il gene *FLCN* responsabile della malattia, situato sul braccio corto del cromosoma 17 (locus 17p11.2) [2]. Il gene codifica per la folliculina, una proteina di 579 amminoacidi espressa da numerose cellule, tra cui quelle tubulari renali, quelle cutanee ed annessiali e gli pneumociti di tipo I. Le manifestazioni cliniche esordiscono per lo più in età adulta con una triade tipica che include cisti polmonari con episodi ricorrenti di pneumotorace, sviluppo familiare di multiple neoplasie cutanee benigne, e carcinomi ad esordio in età precoce, primo tra tutti quello del rene [3]. Tale triade nella sua interezza è tuttavia osservabile solo in una minoranza di pazienti al momento della diagnosi. La dimostrazione della mutazione del gene *FLCN* conferma la diagnosi clinica di BHD; la tipizzazione genotipica tuttavia non sembra correlare con il fenotipo clinico [4]. Presentiamo un raro caso di sindrome di BHD in cui le manifestazioni cutanee sono state il punto di partenza per la diagnosi ed il successivo follow-up di questa patologia.

Caso clinico

Un uomo di 40 anni si presentava alla nostra attenzione per un controllo nevi. Durante la visita venivano tuttavia rilevate multiple papule, biancastre e del colore della cute, distribuite simmetricamente a tutto il volto e alle orecchie, con coinvolgimento anche del collo e della parte superiore del torace (Figura 1). Le lesioni erano comparse in età adulta, con progressivo aumento del numero e dell'estensione, in assenza di sintomatologia specifica. Il paziente riferiva la presenza di manifestazioni analoghe al volto della madre. Riportava inoltre in anamnesi un episodio di pneumotorace sinistro, senza apparente causa, avvenuto sei anni prima. Ricostruendo l'albero genealogico del paziente, emergeva una familiarità di primo e terzo grado per pneumotorace spontaneo, anche ricorrente (Figura 2); uno dei fratelli della madre inoltre, aveva precedentemente sviluppato un carcinoma renale, in età molto precoce. Venivano effettuate più biopsie cutanee da diverse lesioni al volto e al torace (Figura 3). All'esame istologico era presente una proliferazione cellulare infundibolocentrica, ben demarcata rispetto al tessuto sano, costituita da cellule epiteliali follicolari basofile attorno ad un follicolo pilifero dilatato; le cellule formavano inoltre sottili strutture allungate che si estendevano all'interno di uno stroma specializzato, costituito da collagene fibrillare, fibroblasti e mucina. I reperti clinici ed istologici risultavano dunque diagnostici per fibrofolliculomi cutanei. Nel sospetto di sindrome di Birt-Hogg-Dubé veniva quindi predisposta una consulenza genetica. La successiva ricerca mutazionale a carico del gene *FLCN* (effettuata dal paziente presso altra sede) dava riscontro positivo, confermando il sospetto diagnostico.

Discussione

Lo sviluppo della sindrome di Birt-Hogg-Dubé è legato alla mutazione germline del gene *FLCN* per la folliculina, una proteina il cui ruolo è stato solo in parte delucidato. Numerosi studi le attribuiscono

una funzione oncosoppressiva, con implicazioni nella regolazione della via rapamicina-mTor [5]: l'alterata espressione della folliculina avrebbe come risultato finale una maggiore sopravvivenza e proliferazione cellulare, con conseguente stimolo per la crescita tumorale. Studi a riguardo hanno dimostrato la perdita di eterozigosi per *FLCN* nei carcinomi renali associati alla sindrome, ma non a livello delle neoplasie cutanee, suggerendo la possibile presenza di diversi tipi di meccanismi oncogenetici [6]. L'esone 11 viene considerato il principale hotspot mutazionale per la sindrome, nonostante ognuno dei 14 esoni del gene *FLCN* possa essere virtualmente interessato [4]. L'incidenza globale della patologia non è nota, anche se Menko et al. nel 2009 hanno riportato un numero di famiglie portatrici di mutazioni patogenetiche nel mondo superiore a 200 [3]. Gli stessi Autori hanno anche proposto i criteri diagnostici per la sindrome di BHD, che vengono di seguito riportati nella tabella 1. Tali criteri, che risultano tuttora in uso, includono parametri sia di tipo clinico che genetico-molecolare [3]. L'espressione clinica della sindrome è in genere variabile. Le cisti polmonari sono una manifestazione frequente, potendo essere riscontrate nell'80% dei pazienti: esse sono bilaterali, per lo più asintomatiche, in assenza di alterazioni della funzionalità respiratoria [4, 7]. La rottura delle cisti dà luogo agli episodi di pneumotorace spontaneo che si verificano nel 20-30% dei pazienti, in genere in età adulta, con possibilità di ricorrenza [7]. Rispetto allo pneumotorace spontaneo che si riscontra nella popolazione generale, quello associato a BHD interessa più frequentemente le basi polmonari ed il polmone destro [7]. Lo sviluppo precoce di carcinomi è la manifestazione e la complicanza più temibile della sindrome; il carcinoma che viene maggiormente riportato in associazione è quello renale. I pazienti con BHD hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare questo tipo di neoplasia, che spesso si presenta bilateralmente, coinvolgendo entrambi i reni [8]. L'istotipo più frequentemente riscontrato è quello cromofobo, mentre nella popolazione generale quello a cellule chiare è nettamente prevalente [9]. È descritta anche una maggiore incidenza di cisti renali [10]. Oltre a quella con il carcinoma del rene, altre associazioni proposte in letteratura sono quelle con la poliposi adenomatosa del colon e con i carcinomi del colon, della tiroide, della parotide, del polmone, della mammella e della cute [3]. Tuttavia, vista l'elevata incidenza di questi tumori anche nella popolazione generale, resta da stabilire se queste associazioni non siano in realtà meri eventi coincidenti [11].

Le manifestazioni cutanee della sindrome di Birt-Hogg-Dubé sono il risultato dello sviluppo di multipli fibrofolliculomi e tricomisomi, rare neoplasie benigne, di natura amartomatosa, derivanti dal mantello dell'annesso pilo-sebaceo [12]. Le lesioni si manifestano intorno alla terza e quarta decade e coinvolgono preferenzialmente il distretto facciale [3]; le mucose sono per lo più risparmiate [13]. Clinicamente i diversi tipi tumorali risultano indistinguibili, presentandosi costantemente come papule biancastre, color pelle, di pochi millimetri, non pruriginose ed in numero crescente. L'istologia è dirimente nella differenziazione delle diverse neoplasie [12]. Fibrofolliculomi e tricomisomi sono peraltro considerati due momenti di uno stesso processo patogenetico [14]: nei primi ci sarebbe una prevalente componente epiteliale proliferante, mentre nei secondi lo stroma sarebbe predominante [4]. Istologicamente i fibrofolliculomi associati a BHD non sono differenziabili da quelli riscontrabili nella popolazione generale; la numerosità delle lesioni è tuttavia un fattore discriminante [3]. I fibrofolliculomi vanno inoltre clinicamente posti in diagnosi differenziale con l'iperplasia sebacea, le cicatrici acneiche, le papule fibrose del volto e gli angiofibromi della Sclerosi Tuberosa [3-4, 15]. Quest'ultima genodermatosi è tuttavia caratterizzata da lesioni angiofibromatose che compaiono già in età infantile, spesso in associazione ad un quadro neurologico peculiare; la ricerca mutazionale a carico dei geni *TSC1* e *TSC2* è peraltro risolutiva [16].

Per la loro molteplicità e maggiore evidenza, le manifestazioni cutanee legate alla sindrome di BHD sono un importante campanello d'allarme per il medico, potendo condurre al riconoscimento di questa rara patologia. Nel nostro paziente l'identificazione clinica ed istologica di multipli fibrofolliculomi esorditi in età adulta, unitamente all'anamnesi positiva per manifestazioni sindromiche tipiche, ha

permesso di arrivare ad una diagnosi corretta, confermata anche dal punto di vista molecolare. Il riconoscimento dei pazienti con sindrome di BHD appare particolarmente importante anche in funzione della necessità di uno stretto follow-up pneumologico ed urologico, oltre che dermatologico. Al nostro paziente sono state raccomandate periodiche visite pneumologiche ed ecografie renali: attualmente non sono evidenti nuove lesioni cistiche polmonari mentre a livello renale è stata identificata una cisti benigna di 23 mm. È stata inoltre consigliata una periodica determinazione del sangue occulto fecale e sono stati incoraggiati controlli dermatologici regolari per l'eventuale riconoscimento precoce di fibrofolliculomi nei familiari. La consulenza genetica è un altro momento importante del follow-up dei pazienti con BHD: nel nostro caso la madre del paziente si è sottoposta, presso altro centro, a test di ricerca mutazionale che ha permesso di identificare la medesima mutazione del figlio. Per quanto concerne la terapia delle neoplasie cutanee benigne associate alla sindrome, essa ha un ruolo prevalentemente estetico: nei casi caratterizzati da elevato numero di lesioni, con aspetti deturpanti, sono indicati i trattamenti ablativi con laser CO2, laser erbio:YAG o curettage [17-18].

Conclusioni

Il caso presentato è un raro esempio di sindrome di Birt-Hogg-Dubé, esordito con manifestazioni cutanee e polmonari tipiche della malattia. Il riconoscimento clinico ed istologico di multipli fibrofolliculomi ha guidato l'identificazione di questa complessa sindrome. La diagnosi dermatologica è stata il punto di partenza per un approccio multidisciplinare al paziente ed alla sua famiglia, cui ha fatto seguito l'avvio di un follow-up per l'identificazione precoce delle complicanze della patologia.

Tabelle e figure

Tabella 1. Criteri diagnostici per la diagnosi di sindrome di Birt-Hogg-Dubé (modificata da Menko et al.[3]). Per la diagnosi i pazienti devono soddisfare almeno uno dei criteri maggiori o due dei criteri minori.

Criteri Maggiori	Criteri Minori
<ul style="list-style-type: none"> • Almeno 5 fibrofolliculomi o tricodiscomi ad esordio in età adulta, di cui almeno 1 confermato istologicamente. • Dimostrazione della mutazione germline di <i>FLCN</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple cisti polmonari: localizzazione basale, senza apparente causa, con o senza pneumotorace spontaneo. • Carcinoma renale: esordio precoce (<50 anni), carcinoma renale multifocale o bilaterale, o carcinoma renale istotipo caratteristico (cromofobo, oncocitoma, istologia ibrida). • Parenti di primo grado con diagnosi di sindrome di Birt-Hogg-Dubé.



Figura 1. Aspetto clinico delle lesioni: A) evidenza di multiple papule color pelle e biancastre diffuse a tutto il volto; B) maggiore ingrandimento delle papule a livello auricolare; C) maggiore ingrandimento del ramo mandibolare; le lesioni erano asintomatiche.

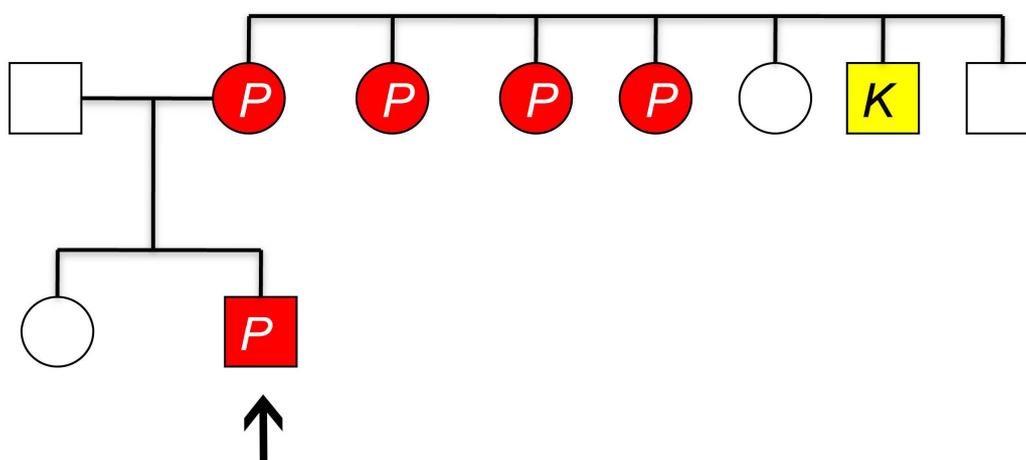


Figura 2. Albero genealogico del paziente; P= pneumotorace, K= carcinoma renale. La freccia indica la posizione del paziente.

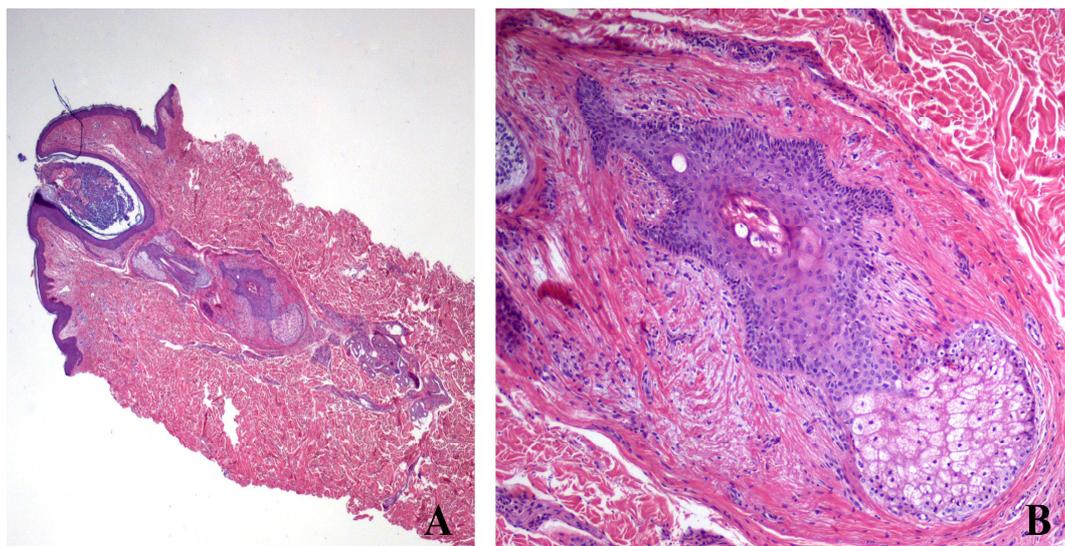


Figura 3. Aspetto istologico delle lesioni (colorazione con ematossilina e eosina): A) piccolo ingrandimento, follicolo pilifero nel cui contesto si trova la proliferazione; B) maggiore ingrandimento, le cellule follicolari proliferanti formano delle strie che si espandono in uno stroma ricco di mucina. La proliferazione è ben demarcata, con netto distacco dal tessuto dermico circostante.

Bibliografia

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113:1674-1677.
2. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer cell* 2002;2:157-164.
3. Menko F, van Steensel M, Giraud S. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-1206.
4. Lopez V, Jordà E, Monteaguado C. Birth-Hogg-Dubé syndrome: an update. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:198-206.
5. Van Steensel MA, van Geel M, Badeloe S et al. Molecular pathways involved in hair follicle tumor formations: all about mammalian target of rapamycin? *Exp Dermatol* 2009;18:185-191.
6. Van Steensel MA, Verstraeten V, Frank J et al. Novel mutations in the BHD gene and absence of loss of heterozygosity in fibrofolliculomas of Birt-Hogg-Dubé patients. *J Invest Dermatol* 2007;127:588-593.
7. Toro JR, Pautler S, Stewart L 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.
8. Pavlovich CP, Grubb RL, Hurley K et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol* 2005; 173:1482-1486.
9. Zbar B, Alvord WG, Glenn G et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:393-400.
10. Toro JR, Glenn J, Duray P. Birt-Hogg-Dubé syndrome. A novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999;135:1195-1202.
11. Perdeaux E, Solly J. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *JAMA* 2013;309:1460.
12. Kazakov DV, Michal M, Kacerovska D et al. Cutaneous adnexal tumors. *Lippincott Williams&Wilkins*, Philadelphia, USA, 2012.
13. Nadershahi NA, Wescott WB, Egbert B. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review and presentation of the first case with oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:496-500.
14. Ackerman AB, Reddy VB, Soyer HP. Neoplasms with follicular differentiation. *Ardor Scribendi*, Philadelphia, USA, 2001.
15. Shin WW, Baek YS, Oh TS et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a rare case in Korea confirmed by genetic analysis. *Ann Dermatol* 2011;23:S193-196.
16. Spring P, Fellmann F, Giraud S et al. Syndrome of Birt-Hogg-Dubé, a histopathological pitfall with similarities to Tuberous Sclerosis: a report of three cases. *Am J Dermatopathol* 2013; 35:241-245.
17. Gambichler T, Wolter M, Altmeyer P et al. Treatment of the Birt-Hogg-Dubé syndrome with erbium:YAG laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:856-858.
18. Jacob CL, Dover JS. Birt-Hogg-Dubé syndrome: treatment of cutaneous manifestations with laser skin resurfacing. *Arch Dermatol* 2001;137:98-99.