

# Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

*Birt-Hogg-Dubé Syndrome*

**Gérman Montes<sup>1</sup>, Ana María Hoyos<sup>2</sup>, Felipe Jaramillo-Ayerbe<sup>3</sup>**

1. Médico, residente de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.
2. Médica dermatóloga; docente, Posgrado en Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.
3. Médico dermatólogo, dermatopatólogo; director, Posgrado de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

## Resumen

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es un raro trastorno de herencia autosómica dominante, descrito por primera vez en 1977 en varios miembros de una misma familia con múltiples lesiones papulares asintomáticas en cara, cuello y tronco, que correspondían a fibrofolliculomas. Posteriormente, se asoció este síndrome a la presencia de quistes pulmonares basales, neumotórax espontáneo y recurrente, y a cáncer renal. En 2002, se descubrió el gen responsable, ubicado en el cromosoma 17p11.2, el cual se denominó el gen BHD. Dicho gen codifica la foliculina, una proteína de 64 kDa que actúa como supresor tumoral y que se expresa en piel, pulmón y riñón.

Se presenta el caso de un paciente joven con este síndrome y se logró diagnosticar la afección en varios miembros de su familia.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de Birt-Hogg-Dubé, fibrofolliculoma, fibroma perifolicular, quistes pulmonares.

## Summary

The Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominant disorder first described in 1977 in several members of a family with multiple asymptomatic papular lesions on the face, neck and trunk that were consistent with fibrofolliculomas. Later on, this syndrome was associated with the presence of basal lung cysts, spontaneous and recurrent pneumothorax, and kidney cancer. In 2002 the responsible gene was discovered, located on chromosome 17p11.2 which is called the BHD gene. This gene encodes folliculin, a 64 kDa protein that acts as a tumor suppressor and that is expressed in the skin, lungs and kidneys.

We report the case of a young patient with this syndrome who had several relatives with the same condition.

**KEY WORDS:** Birt-Hogg-Dubé syndrome, fibrofolliculoma, perifollicular fibroma, lung cysts.

### Correspondencia:

Germán Montes

### Email:

gamon23@hotmail.com

*Recibido: 2 de noviembre de 2012.*

*Aceptado: 15 de febrero de 2013.*

No se reportan conflictos de intereses.

## Caso clínico

Se presenta el caso de un adulto joven de 29 años, que consultó al Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de tres años de evolución con aparición de lesiones papulares en cara y cuello, asintomáticas, localizadas predominantemente en la nariz y las mejillas. La mayor preocupación del paciente era su aspecto estético. La madre del paciente y tres tíos maternos presentaban lesiones cutáneas similares, dos de ellos habían tenido historia de neumotórax espontáneo y el otro había presentado quistes renales (**FIGURA 1**).

El paciente es de fototipo II, con múltiples lesiones papulares en la región centrorfacial y en el cuello, de superficie lisa y redonda, algunas de ellas pediculadas y localizadas en la nariz, de pocos milímetros de diámetro, del color de la piel y algunas de color blanco perlado (**FIGURA 3**). En el lado izquierdo del mentón, presentaba una lesión tumoral de 2,5 x 3 cm conformada por múltiples pápulas y nódulos color piel (**FIGURA 3**).

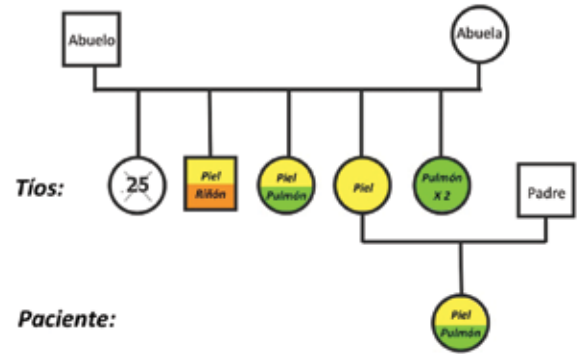
Se practicaron dos biopsias. En el informe histopatológico de una de las lesiones pediculadas de la nariz se reportó proliferación del tejido conjuntivo laxo dispuesto en forma concéntrica alrededor de los folículos pilosos, con un diagnóstico final de fibroma perifolicular (**FIGURA 4**). En el estudio de histopatología de la segunda biopsia, de la lesión tumoral del lado izquierdo del mentón, se observaron folículos pilosos dilatados con bandas de células basaloideas, rodeados por proliferaciones de tejido conjuntivo laxo, rico en fibroblastos y pequeños vasos, cuyo diagnóstico final fue de fibrofoliculoma (**FIGURA 5**).

También se practicaron una radiografía de tórax en la que se apreciaron quistes pulmonares basales bilaterales y una ecografía renal en la que no se observó ninguna lesión asociada.

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé y se brindó asesoría al paciente y su familia sobre la naturaleza de la entidad, los riesgos y la necesidad de continuar con el seguimiento médico. Las lesiones en la cara se manejaron con láser de CO<sub>2</sub> y, la de la región mentoniana izquierda, con resección quirúrgica, con lo que se obtuvo un buen resultado estético y la satisfacción del paciente.

## Discusión

En 1977, los médicos canadienses Birt, Hogg y Dubé presentaron los hallazgos de 15 pacientes de una misma familia que desarrollaban lesiones cutáneas a partir de los 25 años, sugestivos de una genodermatosis con fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones<sup>1,2</sup>.



**FIGURA 1.** Familiograma, familia materna del paciente.

Sólo hasta 1993 se estableció la relación entre el síndrome de Birt-Hogg-Dubé y las neoplasias renales múltiples o bilaterales<sup>2</sup>.

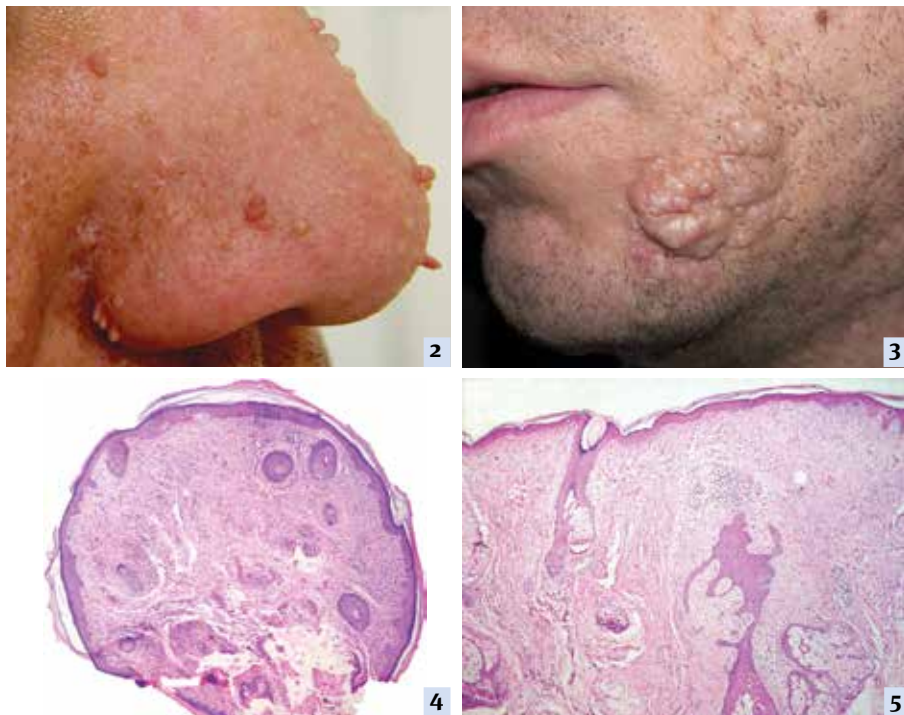
En el 2002, se identificó el gen *FLCN* (foliculina) asociado a este síndrome, localizado en el cromosoma 17p11.2. Dicho gen codifica la foliculina, una proteína de 64 kDa que actúa como supresor tumoral y que se expresa en la piel (estroma y anexos), el pulmón (neumocitos de tipo 1) y el riñón (en la nefrona distal)<sup>3,4,5</sup>.

Aunque no se ha establecido aún su incidencia, hay reportes en la literatura científica mundial de alrededor de 200 familias con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé portadoras de la mutación *FLCN*. Este síndrome se caracteriza esencialmente por la presencia de fibrofoliculomas, tricodiscomas o ambos, que suelen presentarse alrededor de la tercera o cuarta décadas de la vida. Son tumores benignos derivados de la unidad pilosebácea que clínicamente son indistinguibles y que se manifiestan como pequeñas pápulas rosado-amarillentas, asintomáticas y localizadas en la cara, el cuello y la parte alta del tronco<sup>3,5,6</sup>.

Parece ser que los fibrofoliculomas, tricodiscomas y acrocordones descritos clásicamente como la «tríada» característica del síndrome de Birt-Hogg-Dubé, formarían parte de un mismo espectro histopatológico y clínico, el fibrofoliculoma<sup>1,6,8</sup>. Hoy en día, se ha aceptado que los fibrofoliculomas y tricodiscomas del síndrome de Birt-Hogg-Dubé son una misma entidad<sup>7</sup>.

Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias renales y neumotórax espontáneos. Se ha observado que presentan un riesgo siete veces mayor de neoplasias renales, con predilección por el sexo masculino y una edad de presentación comprendida entre los 20 y los 55 años<sup>1,10</sup>. Se han asociado particularmente con el carcinoma renal cromóforo y el oncocistoma renal en 34 % y 50 % de los casos, respectivamente<sup>8,9</sup>.

Hasta el 80 % de los pacientes presentan quistes pul-



**FIGURA 2.** Lesiones papulares de la región centrofacial.

**FIGURA 3.** Lesión de la región mentoniana izquierda.

**FIGURA 4.** Biopsia de lesión papular pediculada del dorso nasal: Proliferación tejido conjuntivo laxo dispuesto en forma concéntrica alrededor de folículos pilosos. Hematoxilina y eosina, 60X.

**FIGURA 5.** Biopsia de la lesión de la región mentoniana izquierda: Folículos pilosos dilatados con bandas de células basaloideas, rodeados por proliferaciones de tejido conectivo laxo rico en fibroblastos, Hematoxilina y eosina, 60X.

monares, sobre todo a nivel basal y subpleural, que pueden ser asintomáticos durante años. Algunos estudios señalan el sexo masculino como un factor de riesgo para el neumotórax espontáneo, siendo este riesgo 50 veces superior al de la población normal<sup>9</sup>. Estos quistes pulmonares, generalmente, se identifican alrededor de los 20 a los 30 años de edad<sup>10</sup>. La tomografía computarizada (TC) de tórax ayuda a identificar los quistes pulmonares<sup>5</sup>.

El tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario con pruebas periódicas de tamización. Aún no se ha definido a qué edad se deben comenzar, ni con qué periodicidad realizarlas. Se ha visto que la edad en que se desarrolla el cáncer renal está comprendida entre los 25 y los 75 años, por lo que la edad de inicio podría establecerse a los 20 años. Algunos autores sugieren practicar una ecografía renal o una TC abdominal en el momento del diagnóstico y, posteriormente, cada tres o cinco años<sup>4,11</sup>.

Los tumores renales de los pacientes con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé deben ser vigilados estrechamente, practicando abordajes conservadores de nefronas siempre que sea posible. Los datos de seguimientos intermedios indican que estos tumores se pueden observar de forma segura hasta alcanzar los 3 cm antes de ser intervenidos<sup>12</sup>.

Debido a que las imágenes periódicas del abdomen son importantes para la supervivencia en pacientes con tumores renales, se prefiere la resonancia nuclear sobre

la TC para minimizar la exposición a la radiación. El uso complementario del ultrasonido puede ayudar a aclarar la naturaleza de las lesiones renales pequeñas<sup>5</sup>.

Los pacientes pueden presentar mayor riesgo de neumotórax al someterse a cambios de presión como los que resultan de viajes en avión, prácticas acuáticas, como el buceo, o incluso de la anestesia general. La radiografía de tórax o la TC serían útiles para el diagnóstico de los quistes pulmonares, aunque no existen protocolos universalmente aceptados para el seguimiento de estas lesiones<sup>1</sup>. Se recomienda dejar de fumar por ser la única estrategia disponible que posiblemente previene el neumotórax<sup>3,11</sup>.

El manejo de las lesiones cutáneas se hace teniendo en cuenta las alteraciones psicológicas y estéticas del paciente; se ha descrito el uso de láser YAG o de CO<sub>2</sub> fraccionado, que no es curativo pero logra mejoría<sup>3</sup>.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé probablemente es subdiagnosticado debido a la amplia variabilidad en su expresión clínica; se estima que el 25 % de los portadores de la mutación, mayores de 20 años, no presentan manifestaciones cutáneas. Los pacientes pueden presentar neumotórax o cáncer renal esporádicamente<sup>3</sup>.

## Conclusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una genodermatosis que produce alteraciones de la foliculina, proteína

que actúa como supresor tumoral y se expresa en piel, pulmón y riñón. El pronóstico depende de las lesiones pulmonares y renales asociadas, por lo cual es necesario hacer un seguimiento que permita detectar precozmente las alteraciones graves relacionadas y su manejo multidisciplinario.

Las lesiones cutáneas se tratan por motivos estéticos, habiéndose obtenido en nuestro caso, una buena mejoría clínica mediante el uso del láser de CO<sub>2</sub> fraccionado.

Finalmente, queremos destacar la importancia de reconocer este tipo de lesiones que clínicamente pueden ser poco aparentes, pero que constituyen un marcador de un posible compromiso visceral que el especialista debe detectar a tiempo.

## Referencias

- López V, Jordá E, Monteagudo C. Actualización en el síndrome Birt-Hogg-Dubé. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:198-206.
- Adley BP, Smith ND, Nayar R, Yang XJ. Birt-Hogg-Dubé Syndrome, *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1865-70.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, *et al.* Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management, *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1199-206.
- Sempau L, Ruiz I, González-Morán A, Susanna X, Hansen TV. New Mutation in the Birt Hogg Dube Gene, *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 637-640.
- Pierce CW, Hull PR, Lemire EG, Marciniuk DD. Birt-Hogg-Dubé syndrome: an inherited cause of spontaneous pneumothorax, *CMAJ.* 2011; 183: 601 - 603.
- González J. A., Birt-Hogg-Dubé syndrome in a patient with localized fibrofolliculomas and a novel mutation in the FLCN gene, *Int J of Dermatology,* 2011; 50: 968-971.
- Weedon D., *Weedon's Skin Pathology,* 3ra. Edición, Elsevier, 2010; pág. 771.
- Pittet O, Christodoulou M, Staneczek O, Ris HB. Birt-Hogg-Dubé syndrome diagnosis, *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1123-5.
- Warwick G, Izatt L, Sawicka E. Renal cancer associated with recurrent spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome, *Journal of Medical Case Reports.* 2010; 4:106.
- Furuya M, Tanaka R, Koga S, Yatabe Y, Gotoda H, Takagi S, *et al.* Pulmonary Cysts of Birt-Hogg-Dubé Syndrome, *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 589-600.
- Shin WW, Baek YS, Oh TS, Heo YS, Son SB, Oh CH, Song HJ. Birt-Hogg-Dubé Syndrome, a Rare Case in Korea Confirmed by Genetic Analysis, *Ann Dermatol.* 2011; 23: S193-6.
- Coleman J. A., Síndromes de cáncer renal familiares y hereditarios, *Urol Clin N Am.* 2008; 35: 563-72.

# Poroma ecrino de presentación clínica inusual

*Eccrine poroma of unusual clinical presentation*

Carolina Torres<sup>1</sup>, Juliana Jiménez<sup>2</sup>, María Isabel González<sup>3</sup>

1. Médica dermatóloga, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica, residente de Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica patóloga, dermatopatóloga, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

## Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 71 años con una lesión de crecimiento progresivo en el glúteo derecho. Según el estudio histopatológico, se trata de un poroma ecrino. Se revisa la literatura científica dada la variedad y localización inusual de su presentación.

**PALABRAS CLAVE:** poroma ecrino, poroma pigmentado.

## Summary

We present a 71 years old patient with a progressive growing lesion in the right buttock. According to the histopathological study it is an eccrine poroma, and after reviewing the literature it is an unusual presentation.

**KEY WORDS:** eccrine poroma, pigmented poroma.

### Correspondencia:

Juliana Jiménez

### Email:

julianajimenez@gmail.com

Recibido: 20 de noviembre de 2012.

Aceptado: 15 de marzo de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 71 años, que consultó al Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central, por presentar un cuadro clínico de dos años de evolución consistente en la aparición de una placa eritemato-violácea de 2,5 x 2 cm, de superficie mamelonada y queratósica, localizada en el glúteo derecho, y con aumento de tamaño y sangrado ocasional (**FIGURAS 1 Y 2**). No refirió antecedentes de importancia.

Con la impresión diagnóstica de poroma ecrino, se sometió a resección quirúrgica. En el estudio de histopatología se informó epidermis pardo-clara con presencia de lesión de tipo placa, de color violáceo y superficie verrugosa, que correspondía a una neoplasia benigna constituida por la proliferación de células basaloides sin atipia citológica, que se invaginaba en la dermis, con pequeños ductos en su interior. Además, se observaron áreas de crecimiento intraepidérmico de tipo hidroacantoma simple (**FIGURAS 3 Y 4**).

## Discusión

Los poromas son neoplasias benignas con diferenciación ductal que están constituidos por dos tipos de células: las poroides, que son basófilas y cilíndricas, y las cuticulares, que son de mayor tamaño y con amplio citoplasma eosinófilo. Según su ubicación en relación con la epidermis, en el estudio de histopatología se pueden categorizar las siguientes variantes: hidroacantoma simple (nidios intraepidérmicos de células neoplásicas), poroma ecrino, hidroadenoma poroide (poroma dérmico sin conexión con la epidermis, constituido por grandes nidos que pueden presentar áreas quísticas) y tumor del conducto dérmico (poroma dérmico de múltiples islotes tumorales sólidos de pequeño tamaño que infiltran todo el espesor de la dermis).

En el poroma ecrino los islotes de células neoplásicas descienden desde la epidermis y penetran en el espesor de la dermis; son de escasa incidencia y es raro que precedan al desarrollo de un porocarcinoma. Puede apa-



**FIGURA 1.** Placa hiperqueratósica eritemato-violácea en el glúteo derecho

**FIGURA 2.** Placa hiperqueratósica eritemato-violácea pigmentada y de bordes irregulares

**FIGURA 3.** Proliferación de células basaloideas que se invaginan en la dermis, con formación de pequeños ductos en su interior. A. Hematoxilina y eosina, 40X. B. Hematoxilina y eosina, 100X.

recer en cualquier etapa de la vida, con predominio en mujeres de edad adulta. Respecto a la raza, no se describe ningún tipo de predilección. Su etiología se desconoce, aunque se ha relacionado con daño actínico, radiación, infección por virus del papiloma y trauma<sup>1</sup>.

Su presentación clínica es variable. Con mayor frecuencia se describe como una pápula o un nódulo exofítico solitario circunscrito, sésil o pedunculado, que no sobrepasa los 2 cm de diámetro, eucrómico o rosado, en raras ocasiones pigmentado, con presencia de hiperqueratosis, que compromete principalmente el borde lateral de los pies y las palmas. Presenta un crecimiento lento y, en raras ocasiones, puede causar dolor.

En el estudio de histopatología tiende a tener una silueta nodular, y se evidencian agregados de células basaloideas uniformes que se irradian desde la capa basal hacia la dermis papilar y reticular. Las células son más pequeñas que las células epiteliales con las que está en contacto; son positivas en la tinción de PAS y, con frecuencia, sensibles a la diastasa. Es frecuente encontrar pequeños ductos<sup>2</sup>.

El estroma, generalmente, está muy irrigado con vasos

telangiectásicos, lo que contribuye a su apariencia clínica. En raras ocasiones, se observa diferenciación de los anexos (diferenciación focal sebácea, pilosa, apocrina).

Según la revisión de casos en la literatura científica, la variedad de poroma pigmentado tiende a presentarse en áreas diferentes a las zonas distales, como en cabeza, tronco o glúteos. Aunque su causa es incierta, se han postulado algunas hipótesis. El primordio de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas tiene melanocitos durante la semana 14 del periodo embrionario que, posteriormente, pierden durante su desarrollo. Se cree que puede haber persistencia de dichos melanocitos, que serían estimulados por citocinas secretadas por el tumor durante la etapa posnatal. Esta teoría es contradictoria, ya que se han descrito poromas ecrinos pigmentados en zonas palmo-plantares, cuya concentración de glándulas sudoríparas es muy alta<sup>3</sup>.

Otra explicación es la migración de melanocitos desde los folículos pilosos hacia los lóbulos tumorales. Se han descrito diversas citocinas relacionadas con la proliferación, supervivencia, adhesión y migración de los melanocitos: endotelina-1, factor *Stem Cell* y factor de

crecimiento neural<sup>4,5-6</sup>. La endotelina-1 se ha visto involucrada en los mecanismos de pigmentación de los carcinomas basocelulares, queratosis seborreicas, poroma ecrico y lentigo senil<sup>6,7</sup>. Asimismo, entre los diagnósticos diferenciales se encuentran lesiones como verruga plantar, granuloma piógeno, melanoma amelanótico y carcinoma basocelular.

El tratamiento de estas lesiones es la extirpación quirúrgica, con lo cual se resuelve la enfermedad, aunque hay algunos reportes de recurrencia.

## Conclusión

Se presenta el caso de una paciente con un poroma ecrico pigmentado de localización inusual. Dadas sus variantes clínicas, debe hacerse el diagnóstico diferencial con carcinoma basocelular, carcinoma escamocelelular y porocarcinoma, por lo cual se requiere de estudio histopatológico y resección completa, para definir su pronóstico y dar un oportuno tratamiento.

## Referencias

1. Kang MC, Kim SA, Lee KS, Cho JW. A case of an unusual eccrine poroma on the left forearm area. *Ann Dermatol.* 2011;23:250-3.
2. Busam KJ. *Dermatopathology. Foundations in diagnostic pathology.* First edition; United State of America. Elsevier Health Sciences. 2010. p. 406-8.
3. Chiu HH, Lan CE, Wu CS, Chen GS. A single lesion showing features of pigmented eccrine poroma and poroid hidradenoma. *J Cutan Pathol.* 2008;35:861-5.
4. Yu, Wu, Sai, Wen, Chen. Pigmented eccrineporoma with enhanced endothelin-1 expression: Implications for mechanism of hyperpigmentation. *BrJ Dermatol.* 2005;152:1062-94.
5. Mou KH, Zhang XQ, Yu B, Zhang ZL, Feng J. Effects of endothelin-1 on melanocyte adhesion and migration. *Journal of Central South University Medical Sciences.* 2004;29:247-51.
6. Lan CC, Yu HS, Wu CS, Tsai KB, Wen CH, Chen GS. Pigmented eccrine poroma with enhanced endothelin-1 expression: Implications for mechanism of hyperpigmentation. *Br J Dermatol;* 2005;152:1070-2.
7. Hu SCS, Chen GS, Wu CS, Chai CY. Pigmented eccrine poromas: Expression of melanocyte stimulating cytokines by tumour cells does not always result in melanocyte colonization. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:303-10.