

# Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: <b>Birt Hogg Dube's syndrom</b>	Dato: 1.1.2022	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Elisabeth Bendstrup (Dansk Lungemedicinsk Selskab), Anne Marie Jelsing, Marianne Gejlswik, Maja Patricia Smerdel (Dansk Genetisk Selskab), Mia Gebauer Madsen, Per Bagi (Dansk Urologisk Selskab), Ole Grauman (Dansk Radiologisk Selskab), Mette Sommerlund (Dansk Dermatologisk Selskab)	Revision: 1.1.2024	Sider: 3

## 1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Birt-Hogg-Dube's syndrom (BHD) er en autosomal dominant arvelig sygdom med tendens til dannelse af cyster i lungerne med risiko for pneumothorax, benigne hudforandringer samt øget risiko for nyrecancer.

Incidensen af BHD er ukendt. På verdensplan er der identificeret flere end 600 familier, men tilstanden er formentlig underrapporteret.

Det kliniske billede ved BHD kan være:

- Fibrofollikulomer i huden
- Lungecyster
- Pneumothorax
- Nyrecancer

Patienterne kan præsentere sig med et eller flere symptomer på sygdommen, såsom bilaterale pulmonale cyster, recidiverende pneumothorax, hudforandringer typisk i ansigtet og/eller nyrecancer.

For at undgå udvikling af metastatisk nyrecancer er det vigtigt at identificere og diagnosticere patienter med BHD tidligt, så de kan indgå i regelmæssig screening af nyrene.

## 1.2 ÆTIOLOGI

BHD skyldes patogene varianter i genet *FLCN*, der koder for proteinet follikulin. Arvegangen er autosomal dominant.

Der er påvist en række forskellige patogene varianter, men der er ikke umiddelbart nogen sikker genotype-fænotype korrelation. Således kan man se alle eller kun enkelte sygdomsmanifestationer hos forskellige familiemedlemmer med samme patogene variant. Man antager at der kan påvises en patogen variant hos ca. 80-90% af patienter med BHD.

## 1.3 SYMPTOMER OG UNDERSØGELSER

### 1.3.1. Klinisk genetisk udredning

Patienter mistænkt for BHD henvises til udredning og rådgivning på en klinisk genetisk afdeling, som også varetager yderligere familieudredning. I de tilfælde hvor der kan påvises en patogen variant i *FLCN*, kan voksne (over 18 år) familiemedlemmer tilbydes prædiktiv gentest, og i sjældne tilfælde kan børn tilbydes genetisk undersøgelse, hvis de har symptomer. I familier, hvor der påvises en patogen variant, er der mulighed for prænatal diagnostik, herunder PGT-M

(ægsortering).

## Klinisk diagnose

Hos en mindre del af patienter, der er mistænkt for BHD, vil den genetiske undersøgelse være negativ. Diagnosen kan da stilles ud fra kliniske kriterier, hvoraf patienten skal opfylde 1 major-kriterium eller 2 minor-kriterier:

Major:

- $\geq 5$  fibrofolliculomer/trichodiscomer, hvoraf minimum 1 skal være histologisk verificeret

Minor:

- Multiple bilaterale basalt lokaliserede lungecyster uden anden oplagt årsag med eller uden spontan primær pneumothorax
- Tidligt debuterende nyrecancer ( $< 50$  år), eller multifokal / bilateral nyrecancer, eller nyrecancer med blandet kromofob og onkocytisk histologi
- 1. gradsslægtning med BHD

I disse familier tilbydes klinisk kontrol med screening af nyrene til 1. gradsslægtninge til de afficerede.

Om dermatologisk vurdering og/eller (HR-)CT af lungerne er indiceret i forbindelse med den enkelte patients udredning beror på et klinisk skøn. Hvis der anamnestic og objektivt ikke er mistanke om yderligere BHD-manifestationer og der foreligger negativ familiehistorik, vil der som udgangspunkt ikke være grund til yderligere undersøgelser.

### Genetiske differentialdiagnoser

Der findes en række genetiske differentialdiagnoser, som kan overvejes afhængig af patientens symptomer og familiehistorie. Disse omfatter f.eks. Cowden syndrom, von Hippel-Lindau, tuberøs sklerose, Marfan syndrom, vaskulær Ehlers Danlos og alfa-1-antitrypsin mangel. Hvis den initiale præsentation er tidlig nyrecancer, bør der udføres relevant genetisk undersøgelse med gener relateret til dette f.eks. *FH*, *SDHx* mv.

### 1.3.2. Lungesygdom

Patienter med BHD har oftest ingen respiratoriske symptomer, når de ikke har pneumothorax. Lungecysterne kan ikke erkendes ved røntgen af thorax, men kræver (HR)-CT-scanning. Typisk ses 5-10 ovale-cirkulære tyndvæggede

cyster med overvejende basal lokalisation. Differentialdiagnostisk bør man bl.a. overveje lymphangioliomyomatose (LAM), pulmonal Langerhans celle histiocytose og Mb. Sjögren. Antal, størrelse og perifer lokalisation af cysterne er relateret til øget risiko for pneumothorax.

Pneumothorax optræder typisk i 30-års alderen. Symptomerne på pneumothorax ved BHD adskiller sig ikke fra symptomer på pneumothorax af anden årsag.

Risikoen for pneumothorax er øget x 50 sammenlignet med baggrundsbefolkningen. 24-38% af alle BHD patienter får en pneumothorax, og er der familieanamnese med pneumothorax er risikoen øget. Ca. 75% af patienter med én pneumothorax får pneumothorax igen.

### 1.3.3. Nyresygdom

Patienter med BHD kan udvikle nyrecyster og nyretumorer.

Simple nyrecyster, der også ses hyppigt ved ældre, påvirker ikke nyrefunktionen og giver oftest ingen symptomer. Sjældent kan en simpel nyrecyste blive så stor, at patienten får smerter pga. tryksymptomer, og sjældent kan der tilståede infektion i cysten, hvilket kræver behandling. Komplekse nyrecyster har malignt potentiale og skal derfor kontrolleres.

20-30% af patienter med BHD udvikler nyretumorer. Risikoen for at udvikle nyrecancer er øget x 7 sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Medianalderen er 50 år, men nyrecancer er også sjældent beskrevet allerede fra 14-års alderen. Mere end halvdelen af de BHD-patienter, der udvikler nyretumorer får bilaterale tumorer og/eller flere tumorer i samme nyre. BHD nyretumorer vokser oftest langsomt (<3 mm årligt) og metastaserer sjældent. Næsten 90% af BHD nyretumorer udgøres af godartede onkocytomer, lavmaligne kromofobe renalcellekarcinomer eller en blandingstumor af de 2. De resterende 10% udgøres af de mere aggressive clearcelle renalcellekarcinomer og papillære renalcellekarcinomer.

Nyrecancer giver oftest først symptomer, når tumorerne er meget store (>4 cm). Symptomerne kan være hæmaturi, smerter eller en abdominal udfyldning. Ved dissemineret nyrecancer kan der også ses vægttab, appetitløshed, hypertension, nattesved, træthed og anæmi.

### 1.3.4. Hudsygdom

90% af patienter med BHD udvikler små lyse hudtumorer i ansigtet, bag ører, hals og samt på truncus, som kan være kosmetisk generende. Patienterne henvises ofte til hudlæge mhp. behandling, ofte med diagnosen "talgknopper, milier eller behandlingsrefraktær akne". En hudbiopsi viser en benign tumor af typen fibrofolliculoma eller trichodiscoma. Der ses også hyppigere acrochordoner (skin tags), men disse optræder også hyppigt hos mange ældre personer. Angiofibromer forekommer også hyppigere, men ses også hos patienter med tuberøs sklerose og Multipel Endokrin Neoplasi Type 1 (MEN-1).

Hos patienter uden kendt BHD er det derfor relevant at tage biopsi fra en hudtumor og spørge om patienten eller slægtninge har haft pneu-

mothorax eller nyrecancer. Ved positiv histologi bør patienten udredes i samarbejde med Klinisk Genetisk, Urinvejskirurgisk og Lungemedicinsk afdeling.

## Risiko for andre tumorer

Det er omdiskuteret om BHD øger risikoen for andre former for cancer herunder colorektal cancer (CRC) og thyroideacancer. Mht. CRC er resultaterne modstridige (Sattler et al 2021, Van de Beek et al 2020), men der er på nuværende tidspunkt ikke belæg for at tilbyde koloskopikontrol til BHD-patienter. Patienterne bør dog opfordres til at deltage i det nationale screeningsprogram for CRC. Thyroideacancer er beskrevet hos personer med BHD, både i større opgørelser og kasuistisk. Der er imidlertid ikke holdpunkter for en væsentlig øget risiko for thyroideacancer blandt patienter med BHD, og surveillance anbefales således ikke [3-5].

## 1.4 BEHANDLING

### 1.4.1. Lungecyster og pneumothorax

Der er ingen specifik behandling af lungecyster. Pneumothorax behandles på vanlig vis. Pga. af den høje risiko for gentagne pneumothorax bør pleurodese overvejes allerede ved første tilfælde af pneumothorax.

### 1.4.2. Nyrecancer

Da BHD-patienter har stor risiko for at udvikle flere nyretumorer, anbefales det at følge patienterne med nyretumorer i active surveillance, indtil tumoren måler 3 cm. Forud for eventuel behandling foretages der altid biopsi af nyretumoren, og såfremt der påvises nyrecancer, stiles der mod nyrefunktionsbevarende ablation/kirurgi. Ved store tumorer eller flere tumorer i samme nyre kan det dog blive nødvendigt at foretage en nefrektomi.

Ved dissemineret nyrecancer henvises der til onkologisk behandling (biologisk behandling eller immunterapi).

### 1.4.3. Hudforandringer

Hudtumorer i kosmetiske områder kan behandles med CO2 laser eller Erbium YAG laser. Behandlingen efterlader sår, som heler i løbet af 1-2 uger. Behandlingen forebygger ikke dannelsen af nye hudtumorer og gentagne behandlinger med varierende intervaller kan være nødvendigt. Laserbehandling foretages på hudafdelinger eller hos praktiserende hudlæger med laserekspertise. Der er ikke evidens for topikal rapamycin behandling.

## 1.5 KONTROL OG OPFØLGNING

Man må i hvert enkelt center afklare, hvem der har det overordnede ansvar for tilrettelæggelse og opfølgning af patientens kontrolforløb.

Cystesygdomme i lungerne, herunder Birt-Hogg-Dubé, er af Sundhedsstyrelsen defineret som en højt specialiseret funktion, der varetages af universitetshospitalerne i København og Aarhus, samt iht. samarbejdsaftale på Odense universitetshospital.

### 1.5.1. Lungesygdom

Der ses sjældent nedsat lungefunktion eller lungesympotomer udover symptomer relateret til pneumothorax. Der er derfor ikke behov for billediagnostisk opfølgning mhp. udvikling af cyster. Der foreligger ingen evidens for kontrol af lungefunktionen, men spirometrikontrol kan overvejes, f.eks. hvert 2 år.

### 1.5.2 Nyrecancer:

Nyretumorer ses typisk først efter 20-25-års alderen. Der foreligger ingen evidens for intervallet mellem screening af nyrerne, men da det er langsomt voksende tumorer anses årlig scanning for unødvendig.

I Danmark anbefales screening af nyrerne første gang ved 20-års alderen og anden gang ved 25-års alderen. Herefter anbefales screening af nyrerne hvert andet år. MR-skanning af nyrerne foretrækkes for at reducere mængden af røntgenstråling til patienten. MR-skanning kan erstattes af ultralydskanning af nyrerne, såfremt den foretages af en erfaren urolog.

### 1.5.3. Hudforandringer

Der er ikke øget risiko for hudcancer ved BHD. En del patienter diagnosticeres på hudafdeling og har efterfølgende behandlingsforløb med CO<sub>2</sub>-laser afhængig af behandlingsbehov. Øvrige samarbejdspartnere kan henvise til laserbehandling.

## 1.6. PROGNOSE

Prognosen er generelt god og afhænger af nyreinvolvering og især af, om nyretumorer opdages og behandles før spredning.

### 1.6.1. Flyvning og dykning

Risikoen for pneumothorax under og umiddelbart efter flyvning er beskedent (0-0,63% per flyvning), så flyvning frarådes ikke. Flaskedykning frarådes.

## 1.7. REFERENCER

1. Jensen DK, Villumsen A, Skytte AB, Madsen MG, Sommerlund M, Bendstrup E. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case report and a review of the literature. *Eur Clin Respir J*. 2017 Feb; 20;4(1):1292378.

2. Gupta S, Kang HC, Ganeshan D, Morani A, Gautam R, Choyke PL, Kundra V. The ABCs of BHD: An In-Depth Review of Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Dec; 209(6):1291-1296.

3. Tong Y, Schneider JA, Coda AB, Hata TR, Cohen PR. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: A Review of Dermatological Manifestations and Other Symptoms. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Jul 10.

4. Menko, F.H., et al., Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*, 2009. 10(12): 1199-206.

5. Schneider, M., et al., Early onset renal cell carcinoma in an adolescent girl with germline FLCN exon 5 deletion. (1573-7292 (Electronic)).

6. Toro, J.R., et al., BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*, 2008. 45(6): 321-31.

7. Kunogi, M., et al., 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(4): 281-7.

8. Panagiotidis, E., N. Seshadri, and S. Vinjamuri, Renal Manifestation of Birt-Hogg-Dubé Syndrome Depicted by 18F-fludeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in a Patient with Hurtle Cell Thyroid Malignancy. (1450-1147 (Print)).

9. van de Beek I, Glykofridis IE, Wolthuis RMF, Gille HJJ, Johannesma PC, Meijers-Heijboer HEJ, Moorselaar RJAV, Houweling AC. No evidence for increased prevalence of colorectal carcinoma in 399 Dutch patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Br J Cancer*. 2020 Feb; 122(4): 590-594.