



## Case report. Birt-Hogg-Dubé – wat moet de uroloog ermee?

Rianne J. A. Helgers · Ghislaine C. Waltman · Danny Goudkade · Encarna B. Gómez García · Michiel de Vries · Rens A. L. Jacobs · Filip J. M. Delaere

Geaccepteerd op: 25 februari 2024

© The Author(s) 2024

**Samenvatting** Het Birt-Hogg-Dubé-syndroom is een zeldzame autosomaal dominante erfelijke aandoening, die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *folliculine* (*FLCN*)-gen, gekenmerkt door fibrofolliculomen, en een verhoogde kans op niertumoren, longcysten en een spontane pneumothorax. Genetische counseling voor een mutatie op het *FLCN*-gen is aangewezen indien er aan bepaalde criteria wordt voldaan. Familieleden komen vanaf 20-jarige leeftijd in aanmerking voor genetisch onderzoek. Bij deze patiënten staat preventie van een pneumothorax centraal door niet te gaan diepzeeduiken en roken. Beeldvorming van de nieren is aangewezen vanwege de verhoogde kans op een niercelcarcinoom. Bij de eerste presentatie dient een MRI-scan gemaakt te worden. Nadien is jaarlijkse opvolging met echografie voldoende. Mocht een niertumor moeten worden geopereerd, dan gebeurt dit bij voorkeur niersparend vanwege de verhoogde kans op een (contralateraal) recidief.

**Trefwoorden** Birt-Hogg-Dubé-syndroom · niercelcarcinoom · klinische genetica · fibrofolliculomen · longcysten

**Case report. Birt-Hogg-Dubé syndrome – what should be the urologist's approach?**

**Abstract** Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominant hereditary disorder caused by a genetic mutation in the *folliculin* (*FLCN*) gene, characterized by benign fibrofolliculomas, increased risk of kidney tumors, lung cysts, and spontaneous pneumothorax. Genetic counseling for a mutation in the *FLCN* gene is recommended if specific criteria are met. Family members are eligible for genetic testing starting at age 20. For these patients, prevention of pneumothorax is crucial by avoiding deep-sea diving and smoking. Imaging of the kidneys is recommended due to the increased risk of renal cell carcinoma. An MRI scan should be performed at initial presentation, followed by annual monitoring through ultrasound. If kidney surgery is recommended, kidney-sparing surgery is preferred over radical nephrectomy due to the high risk of (contralateral) recurrence.

**Keywords** Birt-Hogg-Dubé syndrome · Renal cell carcinoma · Clinical genetics · Fibrofolliculoma · Lung cysts

### Introductie

Het Birt-Hogg-Dubé (BHD)-syndroom is een zeldzame autosomaal dominant erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van goedaardige fibrofolliculomen, niercelcarcinoom (NCC), oncocyctomen en longcysten die tot een pneumothorax kunnen leiden. Het syndroom wordt gekenmerkt door een afwijking op het *folliculine* (*FLCN*)-gen op

R. J. A. Helgers (✉) · G. C. Waltman · R. A. L. Jacobs · F. J. M. Delaere

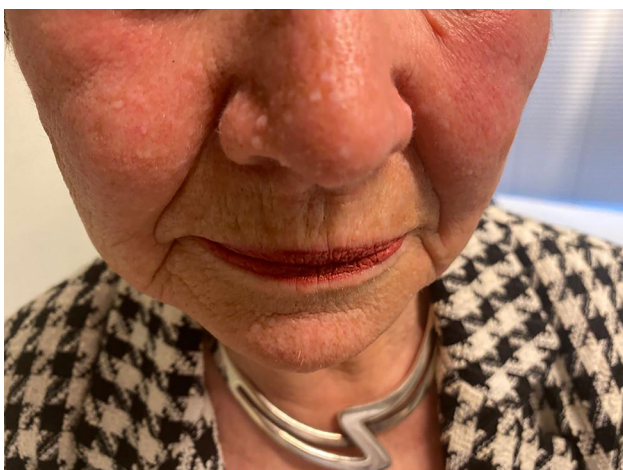
Afdeling urologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen, Nederland  
riannahelgers@gmail.com

D. Goudkade  
Afdeling pathologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen, Nederland

Dr. E. B. Gómez García  
Afdeling klinische genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, Nederland

M. de Vries  
Afdeling longgeneeskunde, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen, Nederland





**Figuur 1** Patiënte A, bij wie enkele fibrofolliculomen zichtbaar zijn op de neus

chromosoom 17p11.2. Folliculine is aanwezig in de huid, nieren en longen. De NCC's bij het BHD-syndroom zijn vaak chromofoob of bevatten een gemengde histologie (oncocytroom-chromofoob). In dit artikel bespreken we twee casus.

### Casus 1

Een 73-jarige patiënte (A) met in de voorgeschiedenis een pneumothorax op 51-jarige leeftijd, voorwandplastiek, COVID-19 en een depressie is via haar huisarts verwezen naar de urologie in verband met gewichtsverlies en afwijkingen in beide nieren op echo-

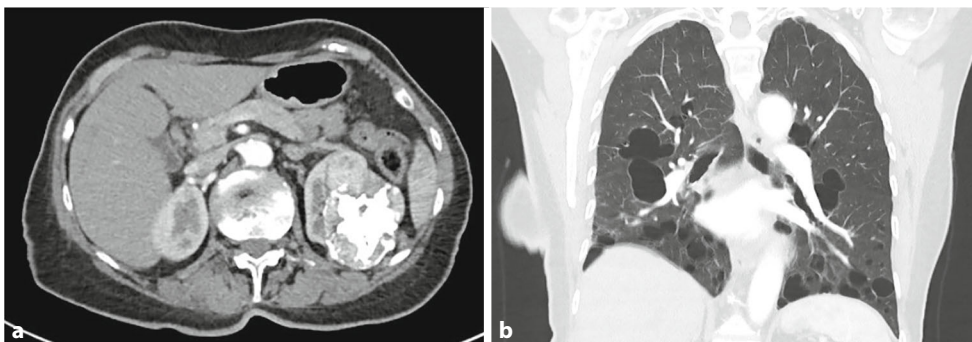
grafische beeldvorming. De patiënte had verder geen klachten en rookte niet. Bij de neus zagen we enkele huidkleurige papels (fig. 1). Aanvullende beeldvorming met CT-thorax-abdomen toonde beiderzijds multipale hypervasculaire solide laesies, zonder aanwijzingen voor metastasen (fig. 2a). Daarnaast waren er multipale longcysten zichtbaar (fig. 2b).

De patiënte werd naar de klinisch geneticus gestuurd vanwege verdenking op het BHD-syndroom, die dit ook bevestigde. Mevrouw bleek heterozygoot voor de pathogene variant c.1285dupC, p.(His429Profs\*27) in het *FLCN*-gen. Er werd een nefrectomie links uitgevoerd, waarbij vier ten dele calcificeerde oncocytomen aan het licht kwamen. De laesies in haar rechternier worden verder opgevolgd.

Ook bij de dochter van de patiënte werd vastgesteld dat ze drager is van de familiale mutatie in het *FLCN*-gen. Zij heeft ook enkele fibrofolliculomen bij de neus en in de hals. Behalve een cyste in beide nieren zijn er op de MRI geen afwijkingen te zien. Op X-thorax zijn er geen cystische longafwijkingen zichtbaar. Ook zij wordt jaarlijks opgevolgd met echografie van de nieren.

### Casus 2

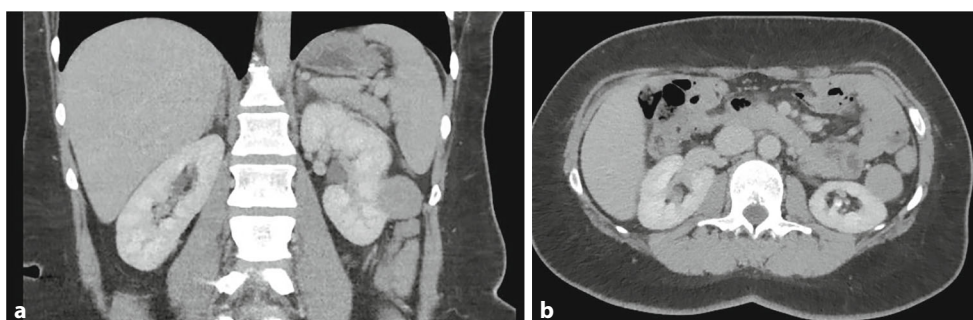
Een 39-jarige patiënte (B) met in de voorgeschiedenis een Roux-en-Y gastric bypass en hypothyreoïdie werd door haar huisarts verwezen naar de uroloog in verband met een afwijking in de linkernier op echografische beeldvorming. Deze werd jaarlijks uitgevoerd in verband met een familiale belasting met het BHD-

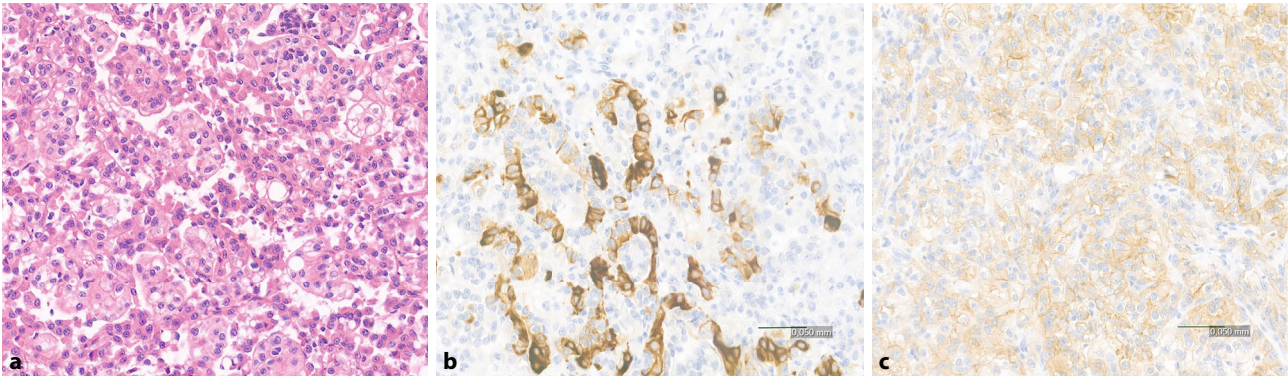


**Figuur 2** Computertomografie van patiënte A. **a** Transversale coupes van het abdomen, die een 7 cm grote hypervasculaire laesie in de linkernier laat zien. **b** Coronale coupe van de

thorax, waarop multipale dunwandige, ellipsvormige en luchtgevulde cystes te zien zijn, met name in de basale longvelden, zonder aanwijzingen voor een interstitiële longziekte

**Figuur 3** Computertomografie van het abdomen van patiënte B. Coronale (**a**) en transversale (**b**) coupes laten in de onderpool van de linkernier een solide afwijking van 3,3 cm zien





**Figuur 4** Histologische kleuringen op de tumor van patiënte B. **a** H&E-kleuring (20×). De tumor heeft voornamelijk morfologische kenmerken passend bij een chromofoob NCC, met een gemengde populatie van eosinofiele en bleke cellen met vergrote en irregulaire nuclei, die prominente nucleoli be-

vatten. Er zijn ook enkele cellen met twee nuclei aanwezig. **b** Cytokeratine 7-kleuring (20×) laat in slechts een klein deel van de tumorcellen positiviteit zien. **c** CD117-kleuring (20×) laat eveneens een heterogene aankleuring van de tumorcellen zien

syndroom. Zowel vader als broer is eerder behandeld voor nierkanker. De patiënte had geen pulmonale klachten en rookte niet. Bij lichamelijk onderzoek zagen we rechts op haar neus een fibrofolliculoom. Aanvullende beeldvorming van de nieren met een CT-scan liet in de onderpool van de linkernier een voor maligniteit verdachte afwijking zien van 3,3 cm (fig. 3). Er werd een partiële nefrectomie uitgevoerd.

Bij histologisch onderzoek zagen we een nierceltumor met overwegend kenmerken van een chromofoob NCC. Gezien de heterogene aankleuring voor CK7 en CD117, voldeed de tumor niet geheel aan de criteria van een chromofoob NCC. In de histologische differentiële diagnose wordt daarom een hybride oncocytroom/chromofoob NCC overwogen (fig. 4). De patiënte werd verwezen naar de klinisch geneticus, waar de familiale mutatie c.1285dupC, (p.His429Profs\*27) in het *FLCN*-gen werd aangetoond.

De patiënte wordt jaarlijks opgevolgd conform de oncologische richtlijn. Wanneer de oncologische opvolging stopt, zullen de nieren jaarlijks via echografie worden opgevolgd. Pulmonale beeldvorming wordt niet standaard verricht.

## Discussie

Het BHD-syndroom is een zeldzame autosomaal dominante overervende erfelijke aandoening, die in 1975 door Hornstein en Knickenberg is ontdekt [1]. In 1977 heeft het syndroom haar naam gekregen toen Birt, Hogg en Dubé een omschrijving gaven van meerdere familieleden met de nu kenmerkende eigenschappen van het BHD-syndroom [2]. De prevalentie van dit syndroom is ongeveer 1 op de 200.000 in Nederland. Het syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het *FLCN*-gen. Er zijn meer dan 150 unieke mutaties door het hele *FLCN*-coderende gebied geïdentificeerd en gedocumenteerd in de *FLCN* Leiden Open Variation Database [3]. Folliculine is een tumorsuppressor-eiwit dat het een rol zou spelen in de *mammalian*

*target of rapamycin (mTOR) pathway*, die van belang is voor de angiogenese en celgroei [4]. Het folliculine-eiwit wordt teruggevonden in de huid, longen en nieren, waar ook de kenmerken van dit syndroom tot uiting komen [4].

Patiënten ontwikkelen benigne huidtumoren (fibrofolliculomen), longcysten en een spontane pneumothorax, en hebben een verhoogd risico op NCC. Bij de aanwezigheid van een major criterium of twee minor criteria spreken we van het BHD-syndroom [5, 6]. De major criteria omvatten 1) de aanwezigheid van vijf (of meer) fibrofolliculomen of trichodiscoma's op volwassen leeftijd, waarvan minimaal één histologisch bevestigd is, en 2) een vastgestelde pathogene *FLCN*-kiembaanvariant. De minor criteria zijn 1) multipele longcysten, bilaterale basale longcysten zonder andere oorzaak, met of zonder spontane primaire pneumothorax, 2) een niertumor bij een patiënt <45 jaar oud of multifocale of bilaterale tumoren, 3) een niertumor van het type gemengde histologie chromofoob en oncocytroom en 4) een eerstegraadsfamilielid met het BHD-syndroom [5, 6].

Meer dan 85% van de patiënten met het BHD-syndroom heeft fibrofolliculomen [2, 7]. Dit zijn benigne folliculaire papels, uitgaande van de haarfollikels, die vooral in het gelaat voorkomen [5]. Naast de huidafwijkingen kenmerkt het BHD-syndroom zich in meer dan 75% van de patiënten door de aanwezigheid van longcysten, met name in de basale longvelden [8, 9]. Het mechanisme achter het ontstaan van longcysten bij het syndroom is niet geheel duidelijk. Het heersende idee is dat de vorming van longcysten samenhangt met de activatie van de *mTOR* pathway, verminderde cel-tot-celadhesie en de verhoogde kwetsbaarheid van de alveolaire-septale regio's tijdens de ademhalingscyclus. Vaak hebben patiënten geen last van deze cysten, maar de kans op een pneumothorax is tot wel 50 keer verhoogd [10]. De aanwezigheid van het folliculine-eiwit in de nieren lijkt ook de hogere prevalentie van NCC te verklaren bij patiënten

met het BHD-syndroom. Een klein deel (5–9%) van deze patiënten ontwikkelt benigne tumoren, namelijk oncocytomen, en 5–25% krijgt maligne heldercellige NCC's. De NCC's bij patiënten met het BHD-syndroom verschillen histologisch van sporadisch voorkomende NCC's door het histologische chromofobe (34%) of gemengd chromofobe/oncocytome fenotype (50%) [9, 11–13].

Bij de twee patiënten uit de casus is met DNA-diagnostiek dezelfde pathogene variant c.1285dupC, p.(His429Profs\*27) in exon 11 van het *FLCN*-gen aangetoond en is de klinische diagnose bevestigd. Het *FLCN*-gen bevat een regio waarin veelvuldig mutaties plaatsvinden, een zogenaamde *hotspot-regio*. In de onderzochte populaties loopt de frequentie waarmee er in deze *hotspot-regio* mutaties plaatsvinden op tot 53%. Het gaat hier over een poly-C-regio in exon 11. Dit is een deel van acht cytosines waarbij ofwel een deletie ofwel een duplicatie van een cytosine plaatsvindt [7]. Deze mutatie is dus een recurrenente mutatie, wat kan verklaren waarom dezelfde mutatie werd aangetoond bij twee patiënten die geen bloedverwanten zijn. Het is echter niet uitgesloten dat ze een gemeenschappelijk voorouder hebben.

Er is geen duidelijk verband gerapporteerd tussen het mutatietype of de locatie binnen het *FLCN*-gen en de manifestaties in de nieren. Hoewel in een onderzoek onder 50 families bij de personen met de c.1285delC- of c.1285dupC-variant een lagere frequentie van niertumoren werd geconstateerd, is een correlatie tussen het genotype en fenotype niet bevestigd [7, 14].

De benigne huidafwijkingen behoeven geen behandeling, tenzij dit om cosmetische redenen gewenst is. Preventie van een pneumothorax staat centraal bij het BHD-syndroom en bestaat uit niet roken en niet diepzeeduiken (verhoogde atmosferische druk kan een pneumothorax veroorzaken) [15]. Na een eerste pneumothorax bij het BHD-syndroom is, vanwege het hoge risico op een recidief, een pleurodese te overwegen. Het (jaarlijks) opvolgen van de longcysten met X-thorax kan, mede afhankelijk van het klachtenpatroon of bij een wens tot diepzeeduiken, overwogen worden, maar wordt niet geadviseerd in de richtlijn [7]. Regelmatige beeldvorming van de nieren is bij patiënten met het BHD-syndroom vanaf 20-jarige leeftijd aangewezen. Bij de eerste presentatie luidt het advies om een MRI van de nieren te maken [6]. Daarna volstaat jaarlijkse opvolging met echografie, eventueel via de huisarts. Indien een operatie aangewezen is, dan gebeurt dit bij voorkeur niersparend, omdat er bij het BHD-syndroom een hogere kans is op een (contralateraal) recidief. Omdat er een kans van 50% is dat de aanleg wordt geërfd, is het aan te raden om familieleden vanaf de leeftijd van 20 jaar genetisch te testen [6].

## Conclusie

Bij patiënten met een spontane pneumothorax, al dan niet in combinatie met (basaal gelegen) longcysten, niertumoren bij patiënten jonger dan 45 jaar oud en/of huidpapels (fibrofolliculomen) dient differentieel diagnostisch gedacht te worden aan het BHD-syndroom. Familieleden van patiënten met het BHD-syndroom komen in aanmerking voor voorspellend genetisch onderzoek. Draggers van de *FLCN*-mutatie komen vanwege de verhoogde kans op NCC in aanmerking voor actieve opvolging met beeldvorming van de nieren.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Literatuur

- Hornstein OP, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon—a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. *Arch Dermatol Res.* 1975;253(2):161–75.
- Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977;113(12):1674–7.
- Schmidt LS, Linehan WM. *FLCN*: the causative gene for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Gene.* 2018;640:28–42.
- Baba M, Furihata M, Hong SB, et al. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dubé, gene inactivation in a mouse model: Erk1/2 and Akt-mTOR activation, cell hyperproliferation, and polycystic kidneys. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:140–54.
- Menko FH, Van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10(12):1199–206.
- Werkgroep Klinische oncogenetica. Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. 2e druk. Leiden, Utrecht: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland; 2022.
- Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. 1993–2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Geraadpleegd op: 29 nov 2023.
- Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, et al. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:349–52.
- Zbar B, Alvord WG, Glenn G, 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.
- Kennedy JC, Khabibullin D, Henske EP. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt-Hogg-Dubé syndrome: the stretch hypothesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;52:47–52.

11. Bruinsma FJ, Dowty JG, Win AK, et al. Update of penetrance estimates in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Med Genet.* 2023;60(4):317–26.
12. Weirich G, Junker K, Salles PGO, et al. Comparative genomic hybridization analysis of renal oncocytomas, chromophobe renal cell carcinomas, and tumors with hybrid histology: hybrid oncocytic tumors. *Mod Pathol.* 2002;15:186.
13. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;6:1542–52.
14. Sattler EC, Reithmair M, Steinlein OK. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e209504.
15. Thoracic Society Fitness to Dive Group, Subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines on respiratory aspects of fitness for diving. *Thorax.* 2003;58:3–13.

**Rianne J.A. Helgers**, arts-assistent

**Ghislaine C. Waltman**, arts-assistent

**Danny Goudkade**, patholoog

**Dr. Encarna B. Gómez García**, klinisch geneticus

**Michiel de Vries**, longarts

**Rens A.L. Jacobs**, uroloog

**Filip J.M. Delaere**, uroloog