

undladt at deltage i undersøgelsen, idet disse studerende jf. »main effect«- og »stress buffer«-hypoteserne vil være mere følsomme over for stress-elementer som f.eks. et spørgeskema. Hvis dette er tilfældet, er de fundne kønsforskelle sandsynligvis underestimerede, idet særligt mændene har undladt at svare på spørgeskemaet. Det er dog også tænkeligt, at personer med mange sociale relationer ikke har haft tid til at deltage i undersøgelsen, og i dette tilfælde vil de fundne kønsforskelle være overestimerede.

FREM TIDIGE FOKUSOMRÅDER

Undersøgelsens resultater tyder på, at kønsforskelle primært ses i social støtte og copingstrategier, hvorfor fremtidige, kvalitative undersøgelser bør undersøge dette nærmere. Det er ligeledes relevant at undersøge kønsstereotyper i forskellige studiemiljøer ud fra hypotesen om, at medicinstudiet i særlig grad understøtter en kønsstereotyp socialisering.

Videre undersøgelser af sociale relationer og studieaktivitet bør desuden skelne mellem sociale relationer i og uden for studiet, da studiekammerater formentlig spiller en stor rolle for studiefrafald [18].

KORRESPONDANCE: Nanna Hasle Bak, Center for Sundhed og Samfund, Københavns Universitet, 1014 København K. E-mail: n.bak@pubhealth.ku.dk

ANTAGET: 22. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 3. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Moffat KJ, McConnachie A, Ross S et al. First year medical student stress and coping in a problem-based learning medical curriculum. *Med Educ* 2004;38:482-91.
2. Jönsson M, Öjehagen A. Läkärstudenter upplever mer stress än andra studenter. *Läkartidningen* 2006;103:840-3.
3. Radcliffe C, Lester H. Perceived stress during undergraduate medical training. *Med Educ* 2003;37:32-8.
4. Petersson BH, Agergaard M, Risør T. Den nyuddannede læge. *Ugeskr Læger* 2006;168:1756-9.
5. Agerbo E, Gunnel D, Bonde JP et al. Suicide and occupation: the impact of socio-economic, demographic and psychiatric differences. *Psychol Med* 2007;37:1131-40.
6. Kessing LV. Fornemmelse for affektiv lidelse. *Ugeskr Læger* 2009;171:526-7.
7. Bal S, Crombez G, Van Oost P et al. The role of social support in well-being and coping with self-reported stressful events in adolescents. *Child Abuse Negl* 2003;27:1377-95.
8. Wirtz PH, von Känel R, Mohiyeddini C et al. Low social support and poor emotional regulation are associated with increased stress hormone reactivity to mental stress in systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3857-65.
9. Cohen S, Wills TA. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull* 1985;98:310-57.
10. Due P, Holstein B, Lund R et al. Social relations: network, support and relational strain. *Soc Sci Med* 1999;48:661-73.
11. Bang H, Petersson BH, Agergaard M et al. Tid for revurdering af adgangskravene til lægestudiet? *Ugeskr Læger* 2006;168:1753.
12. Risberg G, Johansson EE, Westman G et al. Attitudes toward and experiences of gender issues among physician teachers: a survey study conducted at a university teaching hospital in Sweden. *BMC Med Educ* 2008;26:10.
13. Nielsen HB, Rudberg M. Historien om piger og drenge. København: Gyldendal, 1991.
14. Frank E, Elon L, Naimi T et al. Alcohol consumption and alcohol counselling behaviour among US medical students: cohort study. *BMJ* 2008;337:a2155.
15. Capraro RK. Why college men drink: Alcohol, adventure, and the paradox of masculinity. *J Am Coll Health* 2000;48:307-15.
16. Mølggaard PK, Lange J, Lefmann M et al. Ophørsundersøgelse årgang 2000. København: Studieadministrationen, Københavns Universitet, 2003.
17. Nielsen T. Frafaldsundersøgelse – CBS, optagsårgange 2000-2004 1. trin: Risiko for frafald. København: CBS Learning Lab, 2008.
18. Kiessling C, Schubert B, Scheffner D et al. First year medical students' perceptions of stress and support: a comparison between reformed and traditional track curricula. *Med Educ* 2004;38:504-9.

Birt-Hogg-Dubés syndrom

Stud.med Anders Rehfeld, professor Maurice A.M. van Steensel & afdelingslæge Lennart Friis-Hansen

RESUME

Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD) er en sjælden genodermatose, som nedarves autosomt dominant og er karakteriseret ved kutane hamartomer, lungecyster, der kan føre til spontan pneumothorax, og nyretumorer, som øger risikoen for at udvikle nyrecancer. BHD-syndromet skyldes mutationer i genet for folliculin (FLCN), som sammen med andre proteiner udgør en del af mammalian target of rapamycin (mTOR) og 5'AMP-aktiveret proteinkinase (AMPK)-signalvejen. For at kunne tilbyde præsymptomatisk screening, klinisk overvågning og på længere sigt profylaktisk behandling er det vigtigt, at patienterne diagnosticeres.

Birt-Hogg-Dubé (BHD) er en genodermatose, som blev beskrevet i 1977 af lægerne *Birt, Hogg & Dubé*, som således lagde navn til syndromet [1]. De beskrev hårfollikel-hudtumorer, de såkaldte fibrofollikulomer (**Figur 1**), hos 15 individer af en familie på 70. Efterfølgende viste det sig, at hudtumorerne allerede var beskrevet i 1975 af lægerne *Hornstein & Knickenberg* [2], men da var BHD-syndromet allerede navngivet. Det har siden vist sig, at BHD-patienter også udvikler lungecyster, spontan pneumothorax og nyretumorer [3]. Selv om BHD er en sjælden sygdom, er viden om syndromet vigtig for at disse patienter genkendes og tilbydes deltagelse i et klinisk screeningsprogram.

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet,
Klinisk Biokemisk
Afdeling KB 3011, og
University Medical Centre
Maastricht, Department
of Dermatology, Holland

MATERIALE OG METODER

Der er søgt i Pubmed med nøgleordene: »Birt Hogg Dubé« og »Folliculin«, hvilket gav 311 artikler og 28 review-artikler. Ud fra disse er relevante artikler udvalgt. Desuden er information hentet fra Birt-Hogg-Dubé family alliance [4], European BHD Consortium og ved personlig kommunikation med Marston Linehan, National Cancer Institute (NCI), Bethesda, MD, USA.

FOREKOMST

BHD er en autosomal dominant sygdom med variabel ekspression både mellem og inden for familierne. Dog synes risikoen for et givet symptom hos et familiemedlem større, hvis andre i familien har symptomet [3]. Incidensen skønnes at være 1-5 pr. million, men syndromet er formentlig underdiagnosticeret som følge af de indtil for nylig begrænsede muligheder for gendiagnostik og et begrænset kendskab til sygdommen.

MOLEKYLÆRGENETISK ÆTIOLOGI

Genetik

BHD blev i 2001 associeret til kromosom 17p11.2 [5, 6]. Året efter lykkedes det at klonе genet, som dækker 700 kb og består af 14 exoner. Messengerribonucleinsyren (mRNAet) er 3.717 nukleotider langt og koder for det 579 aminosyrer store protein folliculin (FLCN). FLCN er højt konserveret mellem arter, men har ingen homologier med andre kendte proteiner og indeholder ingen domæner med kendte funktioner [7].

Ekspression

Der er fundet ekspression af FLCN-mRNA i huden, nyrerne, lungerne, pankreas, glandula parotis, mammae, prostata, lymfoïdt væv og i hjernen [8]. Deri-

mod synes FLCN bl.a. ikke udtrykt i hjertet, mukøse kirtler, muskelvæv og lever. **Tabel 1** viser FLCN-ekspressionen i de væv, hvor de symptomatiske forandringer sker. Det interessante er, at udviklingen af nyretumorer er forbundet med tab af FLCN-ekspression, mens der stadig findes FLCN-ekspression i de kutane hamartomer og i lungecysterne. Dermed synes haploinsufficiens alene at kunne disponere til forandringer i hud og lunger [8]. Det bør dog verificeres i andre studier, før en endelig konklusion kan drages.

Funktion

FLCN udgør en del af mammalian target of rapamycin (mTOR) og 5'AMP-aktiveret proteinkinase (AMPK)-signalvejen (**Figur 2**). AMPK fungerer som en vigtig energisensor i cellen, og mTOR-signalvejen fungerer som en af de vigtigste regulatorer for cellens vækst, proliferation og proteinsyntese, ligesom den påvirker cytoskelettet. Den C-terminale del af FLCN binder de follikulinteragerende proteiner (FNIP)-1 og -2, hvorefter komplekset interagerer med AMPK og hæmmer mTOR [9, 10]. mTOR og AMPK virker tilbage på ekspressionen af FLCN og FNIP1 [7, 9]. AMPK kan fosforylere FNIP1, hvorved ekspressionen af FNIP1 hæmmes. Når mTOR blokeres med rapamycin eller påvirkes af lavt aminosyreniveau, ses et kraftigt fald i FLCN-fosforylering. Det samme ses ved hæmning af AMPK. En nedsat mængde fosforyleret FLCN medfører reduceret FLCN-ekspression [9].

Mutationer

I det seneste kohortestudie havde 51 ud af 58 BHD-familier (88%) en mutation i den kodende del af BHD-genet [3]. De omfattede insertioner, deletioner, *nonsense*-, *missense*- og *splice site*-mutationer, og førte oftest til et trunkeket FLCN med tabt evne til at binde

FIGUR 1

Hudmanifestationer hos to Birt-Hogg-Dubés syndrom-patienter. Der ses multiple små papuler, som klinisk er forenelige med fibrofollikulomer eller trichodiscomer i ansigtet (A og B). C viser det karakteristiske histologiske billede af et fibrofollikulom. Hårfolliklen er dilateret, og de basale lag danner fine anastomoserende bånd af basaloide celler.





FORKORTELSER

AMPK = 5'AMP-aktiveret proteinkinase
 ATP = adenosintrifosfat
 BHD = Birt-Hogg-Dubés syndrom
 CT = computertomografi
 FLCN = folliculin
 FNIP = folliculininteragerende proteiner
 LOH = *loss of heterozygosity*
 mTOR = *mammalian target of rapamycin*
 MR = magnetisk resonans
 NCI = National Cancer Institute
 UL = ultralyd
 YAG = yttriumaluminiumgranat

FNIP1 og -2. De hyppigste mutationer er insertion/deletion af C i en poly(C)₈ region i exon 11. Disse mutationer er fundet hos 53% af BHD-familierne [11]. Der findes familier med BHD-fænotype, hvor der ikke er fundet mutationer i den kodende del af genet [3, 11]. Disse kan dog have mutationer i de ikke undersøgte områder af genet, i dele af genomet, som påvirker ekspressionen af FLCN, eller i generne for de FLCN-interagerende proteiner, FNIP1 og FNIP2. Der synes ikke at være nogen geno-fænotype-sammenhænge i BHD-syndromet [3].

Ydermere er der i BHD-genet i nyretumorer fra BHD-patienter fundet somatiske forandringer i form af *loss of heterozygosity* (LOH) (17%) og somatiske mutationer (53%) [12], hvorved ekspressionen af FLCN stoppes [8]. Homozygote mus, hvor BHD-genet kun er inaktiveret i nyrene, udvikler nyretumorer efter tre ugers levetid, hvorimod heterozygote mus er raske i samme periode [14]. Disse forhold støtter FLCN's rolle som en tumorsuppressor og er i overensstemmelse med Knudsons *two-hit*-model for tumorsuppressorer [13], hvor tab eller inaktivering af begge BHD-genets alleler er nødvendigt for dannelsen af nyretumorer hos BHD-patienter.

KLINISKE FUND

Kutane hamartomer

De kutane hamartomer ses hos BHD-patienter efter 20-30-års alderen og er af flere typer: Fibrofollikulomer (Figur 1) er det hyppigste fund og ses som små, 2-4 mm, hvidlige eller hudfarvede ovale tumorer af hudens hårfollikler, som kan forveksles med acne vulgaris. Modsat disse forsvinder fibrofollikulomerne dog ikke med tiden og er ikke pushholdige. Der kan forekomme alt fra nogle få til flere hundrede, og de findes oftest i ansigtet, på skalpen, i nakken samt øverst på overkroppen. De bliver ikke maligne, men fjernes alligevel ofte af kosmetiske årsager, da patienterne ofte føler dem meget stigmatiserende. I et ko-

hortestudie havde 147 ud af 175 (84%) BHD-patienter hamartomer af typen fibrofollikulomer [11]. Andre typer er angiofibromer, trikodiskomer og perifollikulære fibromer, som ses alene, sammen med fibrofollikulomer eller i andre kombinationer [3]. De kutane hamartomer er ofte det første symptom på BHD, men ikke alle med BHD udvikler disse, hvilket kan besværliggøre diagnosen. I en af de seneste opgørelser over BHD-patienter var der i fem familier ud af 51 (10%) individer uden fibrofollikulomer, men i kun en af disse familier (2%) forekom der slet ikke kutane hamartomer, men denne familie havde dog andre af syndromets symptomer [3].

Lungecyster og spontan pneumothorax

Lungecysterne opstår som små udposninger af det alveolære rum. De er beklædt med kubisk epitel og



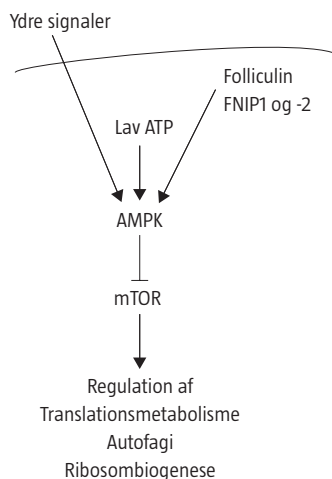
TABEL 1

Tabellen viser den arbitrære ekspression af folliculin i normal hud, nyre og lungevæv samt i nyrecancer, fibrofollikulomer og lungecyster.
 – = ingen,
 ± = marginal,
 + = lidt,
 ++ = middel,
 +++ = stærk.
 Kilde: [8].

Væv	Ekspression
<i>Normalt hudvæv</i>	
Hårfolliklens indre rodskede	+++
Hårfolliklens ydre rodskede	+++
Hårfolliklens dermale papil	–
Hårfolliklens fibrøse rodskede	–
Hårfolliklens matriksceller	–
Keratinocytter ved svedkirtler	+++
Svedkirtler	+++
Epidermis, keratinocytter, spindelcellelag	+++
Epidermis, basalcellelag	±
Kollagenfibriller i dermis	–
<i>Abnormt/neoplastisk hudvæv</i>	
Fibrofollikulomer	+++
Eoiteliale strøg i fibrofollikulomer	
Mucinrigt stroma	–
Bindevævsstrøg	–
<i>Normalt nyrevæv</i>	
Distale tubuli og samlerør	+++
Proximale tubuli	±
Glomeruli	–
<i>Nyrecancer</i>	
Renalt onkocytom	±
Clear-celle-nyrecancer	±
Kromofob nyrecancer	±
Hybrid onkocytisk	±
Papillær nyrecancer	±
<i>Normalt lungevæv</i>	
Type 1-pneumocytter	++
<i>Lungecyster</i>	
Type 1-pneumocytter	++


FIGUR 2

Mammalian target of rapamycin (mTOR) og 5'AMP-aktiveret protein-kinase (AMPK)-signalvejen. AMPK er en metabolisk *master switch*, der regulerer flere intracellulære systemer f.eks. cellulært optag af glukose og β -oxidation af fedtsyrer. AMPK aktiveres af ydre signaler (f.eks. vækstfaktorer og insulin), lav intracellulær adenosintrifosfat (ATP)-koncentration og binding til folliculininteragerende proteiner (FNIP1) og -2-proteinkomplekser. AMPK er en hæmmer af mTOR, der integrerer signaler fra opstrøms signalveje og regulerer cellens vækst, proliferation og proteinsyntese, ligesom den påvirker cytoskeletale omlejringer. Dette sker via påvirkning af translationen, metabolismen og autofagien i cellen. Dysregulation af mTOR-signalvejen er medvirkende ved flere sygdomsprocesser og især cancer. Rapamycin, everolimus og temsirolimus er hæmmere af mTOR-signalering og kan måske bruges profylaktisk for at hæmme sygdomsudviklingen hos patienter med Birt-Hogg-Dubés syndrom.



blev fundet hos 75 ud af 89 BHD-patienter (84%) [3]. Hvis en cyste rumperer, kan der opstå en spontan pneumothorax, hvilket lidt under halvdelen (38%) af BHD-patienterne oplever [3]. Derfor bør BHD-patienter, der ønsker at være erhvervspiloter eller -dykkere, modtage særlig rådgivning.

Cyster i andre organer

Ved kontrol computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning af abdomen findes der ofte cyster i leveren, og hos nogle patienter findes også cyster i pankreas. Cysterne synes dog ikke at være forbundet med malign sygdom i lever eller pankreas.

Nyretumorer

Nyretumorer hos BHD-patienter ses allerede fra starten af 20'erne [3], og mellem en sjettedel og en tredjedel af BHD-patienterne vil udvikle disse [3, 15]. BHD-associerede nyretumorer debuterer generelt tidligere end sporadiske nyretumorer, ligesom de ofte findes bilateralt med multiple tumorer i den enkelte

nyre. Som noget unikt udvikler BHD-patienter ikke kun en, men flere typer af nyretumorer: *clear-cell*, kromofobe, onkocytome og hybrid onkocytiske. Sidstnævnte, som er en blanding af onkocytome og kromofobe celler [16], er ikke før beskrevet sammen med andre syndromer [11]. I en undersøgelse af 130 tumorer fra 30 BHD-patienter var 67% hybrid onkocytiske, 23% kromofobe, 7% *clear-cell* og 3% onkocytome [17]. Nyretumorer hos BHD-patienter synes at være mindre maligne og metastaserer i ringere grad end spontant opståede nyretumorer [16]. *Clear-cell*-nyretumorer er den mest maligne type hos BHD-patienter, og denne er fundet hos de få BHD-patienter, som er døde af metastaserne fra deres nyrecancer [3, 16]. Alle tumorer kan dog være skadelige for nyrens funktion, hvis essentielle kar eller tubuli obstrueres af tumorens vækst.

Mikrosatellit-instabile tumorer

Mikrosatellit-instabile (MSI)-tumorer har defekter i deres DNA-*mismatch repair system*, hvilket øger mutationsraten. I MSI-tumorer fra endometriet, ventriklen og kolon er der fundet mutationer i poly(C)₈-regionen i exon 11, men ikke i andre dele af BHD-genet [18]. Der er dog forskel på, hvor ofte mutationen i BHD-genet ses i de forskellige typer af tumorer, og det er endnu ikke klart, i hvilket omfang mutationer i BHD-genet er involveret i eller en følge af tumorigenese.

DIAGNOSTIK

Det europæiske BHD-konsortiums forslag til diagnostiske kriterier for BHD-patienter er anført i **Tabel 2**. Disse danner grundlag for en efterfølgende genetisk rådgivning og gentest, der kan kortlægge eventuelle mutationer i BHD-genet. I Danmark udføres denne gentest på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet. Generelt tilrådes gentest først, når personen er myndig – med mindre særlige forhold taler for det modsatte. Hvis der kommer en profylaktisk medikamentel behandling, vil dette dog ændres, da behandlingen formentlig skal påbegyndes i barnealderen.

SCREENINGSPROGRAM OG BEHANDLING

Der findes endnu ikke en kur for BHD, hvorfor disse patienter skal følges i et screenings- og interventionsprogram svarende til det, der kendes fra andre arvelige cancersyndromer. Da BHD-genet kun har været kendt siden 2002, er forløbet for mutationsbærere stadig dårligt belyst, og der er derfor usikkerhed om sygdommens penetrans. Det vides dog, at der er variabel ekspresion både mellem og inden for familierne. Aktuelt findes der ingen internationale retningslinjer for kontrol og behandling af BHD-patienter, hvorfor forslaget til screeningsprogram byg-

ger på erfaringerne fra NCI og det europæiske BHD-konsortium. Det foreslås, at BHD-patienter fra de er 20 år årligt skannes for nyretumorer. CT blev i 2003 vurderet som bedst egnet til at overvåge udvikling af cancer i hereditær nyrecancersyndromer med MR-skanning som alternativ, da tilgængelighed og omkostninger på det tidspunkt var begrænsende for brugen af MR [19]. Da BHD-patienter skal screenes hele livet, vil CT alene resultere i en uacceptabel høj kumuleret strålingsdosis [20, 21]. Derfor bør der enten bruges MR alene eller i kombination med CT. Detektionsraterne for fund af nyretumorer med CT og ultralyd (UL) blev sammenlignet ved stigende tumorstørrelse, og de var hhv. 100% og 58% for 15-20 mm-tumorer, hhv. 100% og 79% for 20-25 mm-tumorer, og hhv. 100% og 100% for 25-30 mm-tumorer [22]. BHD-patienter indgik dog ikke i studiet, og det vides derfor ikke, om lignende forhold også gælder for disse. Da MR-skannings-kapaciteten ikke altid tillader dette, kan der også bruges UL-skanning, og i disse tilfælde er det vigtigt, at der kvalitetssikres, så der opnås tilstrækkelig høje detektionsrater. Såfremt der findes tumorer, øges skanningshyppigheden, men tumorerne ekstiperes først ved delvis nefrektomi, når diameteren er over 3 cm. På dette tidspunkt kan det være nødvendigt at fjerne 5-20 tumorer fra hver nyre. På NCI er der ikke hidtil set metastasering af tumorer med en diameter under tre cm. Med den delvise nefrektomi undgås det, at patienterne skal i dialyse. Hvis radiofrekvensablation er tilgængelig, tilrådes det at udføre det, når tumorerne er ca. 2 cm i diameter.

De kutane hamartomer bliver ikke maligne, men kan af kosmetiske hensyn fjernes med f.eks. yttrium-aluminiumgranat (YAG)-laser, da patienterne ofte oplever de kutane manifestationer som den mest stigmatiserende del af BHD-syndromet.

Lungecysterne kan ikke fjernes, og spontan pneumothorax må derfor behandles, når den opstår. Disse cyster bliver ikke maligne, men kan begrænse valget af erhverv og fritidsinteresser, da det ikke er hensigtsmæssigt at BHD-patienter f.eks. dykker, flyver, eller udfører andre aktiviteter, hvor lungerne udsættes for store trykforskelle, da risikoen for ruptur herved øges.

DISKUSSION

BHD er et cancersyndrom med forstyrrelser i AMPK- og mTOR-signalvejene. På nogle områder ligner det et klassisk cancersyndrom, mens det på andre adskiller sig ved en række særlige karakteristika. I nyrene synes FLCN at fungere som en tumorsuppressor, hvor nyretumorer opstår efter tab eller inaktivering af begge alleler [8]. Det er særegent for BHD-patienter, at de udvikler flere forskellige typer af nyretumorer

selv inden for samme nyre. Dette er i kontrast til mange andre arvelige cancersyndromer, hvor en given genetisk defekt er forbundet med en specifik tumortype i et givent organ f.eks. colonadenomer ved hereditær polypose. Derimod repræsenterer de forskellige typer nyretumorer ved BHD (hybrid-onkocytiske, kromofobe, *clear-cell* og onkocytome) formentlig et spektrum af følgerne af den samme forstyrrelse i mTOR-AMPK-signalvejen [16]. Det kan dog være, at de forskellige tumorer stammer fra forskellige dele af nyren. *Clear-cell*-tumorer menes at stamme fra de proksimale tubuli [7], mens onkocytiske og kromofobe tumorer menes at stamme fra enten indskudscellerne i samlerørene [23] eller fra de distale tubuli [7]. Dette tyder på, at mutationen i BHD-genet rammer en fælles stamcelle for alle disse typer af celler [7]. Det støttes også af, at der er fundet renal onkocytose – dvs. små klumper af onkocytome celler – spredt igennem hele nyreparenkymet i nyrer fra BHD-patienter [16], hvilket tyder på, at hele nyreparenkymet har en forøget risiko for at udvikle sig neoplastisk. Samlet peger det i retning af, at tab af FLCN-funktion primært fører til tab af kontrollen med væksten frem for tab af kontrollen med differentieringen.

I huden og lungerne synes andre forhold at gøre sig gældende, da der er fundet samme kraftige FLCN-mRNA-ekspression i fibrofollikulomer, som i epitelet i normale hårfollikler, samt en uændret ekspression i type 1-pneumocytter mellem raskt lungævæv og lungecyster [8]. I fibrofollikulomerne og lungecysterne kunne det derfor tænkes, at haploinsufficiens er årsag til de symptomatiske forandringer i vævet. Da mTOR-signalvejen påvirker de cytoskeletale omlejringer, kunne man formode, at selv små ændringer i FLCN-niveauet vil kunne påvirke denne signalvej og derved cellens struktur og interaktioner i vævet. Dette kunne



TABEL 2

Det europæiske Birt-Hogg-Dubés syndrom-konsortiums forslag til diagnostiske kriterier for Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD).

En patient har BHD, når:

1. Patienten er bærer af en sygdomsfremkaldende mutation i BHD-genet eller
2. Når to af følgende tre fund er til stede:
 - a. Multiple fibrofollikulomer
 - b. Bilaterale ikkeapikale lungecyster med eller uden tidligere spontan pneumothorax
 - c. Tidlig debut (< 50 år) af nyretumorer og/eller multifokale nyretumorer og/eller nyretumorer med kromofob/onkocytisk morfologi

En patient kan mistænkes for at have BHD, når denne har:

1. Multiple fibrofollikulomer
2. Nyretumorer før 50-års-alderen, især hvis disse er multifokale og/eller bilaterale og/eller har kromofob eller onkocytisk morfologi
3. Flere spontane pneumothorax og/eller ikkeapikale lungecyster bilateralt



FAKTABOKS

Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD) er en sjælden genodermatose, der skyldes mutationer i BHD-genet.

Klinisk er BHD karakteriseret ved:

- Kutane hamartomer.
- Lungecyster → spontan pneumothorax.
- Nyretumorer.

Debutalderen for både kutane hamartomer og nyretumorerne er som regel efter 20-års-alderen.

Fænotypen kan variere både inden for samme familie og mellem familierne.

BHD-patienter kan udredes med gentest, og bærere kan tilbydes screening fra 20-års-alderen.

Folliculin indgår sammen med folliculininteragerende proteiner (FNIP)-1 og -2 i *mammalian target of rapamycin* (mTOR) og 5'AMP-aktiveret proteinkinase (AMPK) -signalvejen.

mTOR-hæmmere (f.eks. rapamycin) er i dyreforsøg vist at forsinke udviklingen af BHD, hvilket åbner op for en fremtidig profylaktisk behandling af patienterne.

føre til dannelsen af de kutane hamartomer og lungecyster.

I Danmark kendes der foreløbigt seks BHD-familier og to typer mutationer i BHD-genet. Desværre formodes det, at en del personer går rundt med sygdommen uden at vide det. Hvis ikke sundhedspersonalet kender til sygdommen, vil disse patienter ikke blive diagnosticeret og får dermed ikke tilbudt relevant screening og behandling. Derfor er det vigtigt, at viden om dette sjældne syndrom øges. Hidtil har der ikke været velfungerende alternativer til den operative behandling af nyretumorer. I BHD-knockout-musmodeller er det dog vist, at hæmning af mTOR-signalvejen med rapamycin forlænger levetiden betydeligt [14]. Det er derfor muligt, at rapamycin eller andre inhibitorer af mTOR i fremtiden kan bruges terapeutisk. De gode udsigter til udvikling af en profylaktisk præsymptomatisk behandling til personer med BHD øger også vigtigheden af, at disse individer og deres familier findes, således at de kan følges med screeninger og få tilbudt relevant forebyggende behandling, så snart en sådan findes [24].

KORRESPONDANCE: Lennart Friis-Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling KB 3011, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: lfh@rh.dk

ANTAGET: 28. marts 2009

FØRST PÅ NETTET: 22. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Vi takker Cathy Sherman fra the Birt-Hogg-Dubé family alliance www.bhdsyndrome.org og Finn Cilius Nielsen for information og frugtbare diskussioner.

LITTERATUR

1. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113:1674-7.

2. Hornstein OP, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon – a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. *Arch Dermatol Res* 1975; 253:161-75.
3. Toro JR, Wei MH, Glenn GM 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;45:321-31.
4. Alliance BHDF. Birt Hogg Dube Family Alliance Homepage. www.bhdsyndrome.org (1. februar 2009).
5. Khoo SK, Bradley M, Wong FK et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001;20:5239-42.
6. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML et al. Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876-82.
7. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR 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;2:157-64.
8. Warren MB, Torres-Cabala CA, Turner ML et al. Expression of Birt-Hogg-Dube gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. *Mod Pathol* 2004;17: 998-1011.
9. Baba M, Hong SB, Sharma N et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:15552-7.
10. Hasumi H, Baba M, Hong SB et al. Identification and characterization of a novel folliculin-interacting protein FNIP2. *Gene* 2008;415:60-7.
11. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:1023-33.
12. Vocke CD, Yang Y, Pavlovich CP et al. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dube-associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:931-5.
13. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820-3.
14. Baba M, Furihata M, Hong SB et al. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dube 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.
15. Zbar B, Alvord WC, Glenn G et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:393-400.
16. Pavlovich CP, Grubb RL, 3rd, Hurlley K et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Urol* 2005;173:1482-6.
17. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1542-52.
18. Jiang W, Fujii H, Matsumoto T et al. Birt-Hogg-Dube (BHD) gene mutations in human gastric cancer with high frequency microsatellite instability. *Cancer Lett* 2007;248:103-11.
19. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM et al. Hereditary renal cancers. *Radiology* 2003;226:33-46.
20. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008;81: 326-78.
21. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009;251:175-84.
22. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB et al. Small (< or = 3 cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996;198: 785-8.
23. Adley BP, Smith ND, Nayar R et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathologic findings and genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1865-70.
24. Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:779-90.