

Birt-Hogg-Dubés syndrom er en sjælden, men vigtig årsag til pneumothorax

Laurits Frøssing¹, Lars Pedersen¹ & Saher Shaker²

KASUISTIK

1) Lungemedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V07170558

Birt-Hogg-Dubés syndrom (BHD) er en autosomal dominant genodermatose, som manifesterer sig i form af multiorgansygdom, oftest i 20-40-årsalderen. Tilstanden er i litteraturen anført som værende sjælden, og på verdensplan er der blot dokumenteret 430 familier med BHD [1].

BHD er et tumorsuppressorsyndrom, som er udløst af mutationer i genet, der koder for proteinet follikululin, og diagnosen stilles på baggrund af påvisning af mutationer [2]. Follikululin er højt udtrykt i stromale celler og type 1-pneumocytter, som findes i lungerne, i nyrene og på huden.

Det hyppigste symptom er fibrofollikulomer, mens lungecyster er til stede hos 77-89% af patienterne. Hos flertallet af patienterne med lungecyster ses der samtidig fibrofollikulomer i ansigtet [2, 3]. Affektion af nyrene varierer fra benigne cyster til maligne tumorer. Prævalensen af nyretumorer er 23-34% [2], og ydermere findes tumorerne i mere end halvdelen af tilfældene bilateralt eller multifokalt, og malignitetsrisikoen er øget syvfold i forhold til personer uden follikululinmutation [2].

Den hyppigste præsentationsform af lungeinvolvering er spontan pneumothorax (SP). SP estimeres at indtræde hos 24-38% af patienterne med BHD, hvorfor de har en 50-fold øget risiko [2-4], mens 42-75% ople-

ver gentagne pneumothoraces [1, 4]. På baggrund af to prospektive og et retrospektivt studie med hhv. 101, 69 og 40 patienter er det estimeret, at op mod 5-10% patienterne med primær SP har underliggende BHD [5].

Billeddiagnostisk er en fordeling med overvejende lungecyster i de basale lungeafsnit og i øvrigt normalt lungevæv i de øvrige lungeafsnit karakteristisk [1, 3, 4].

SYGEHISTORIE

En 26-årig kaukasid kvinde fik akut primær SP, som blev behandlet med et pleuradræn. En grundig familiær anamnese afslørede, at hendes bror, mor og fætter alle havde oplevet gentagne pneumothoraces.

En højresolutions (HR)-CT af lungerne viste bilaterale cyster i underlapperne, og patienten blev herefter henvist til mekanisk pleurodese og videoassisteret torakoskopisk bullektomi hos thoraxkirurgerne. Ved den patologiske undersøgelse af det fjernede væv fandtes subpleuralt emfysem, bullae og sequelae efter bullaerupturer.

De følgende fire år blev patienten indlagt yderligere fire gange med SP, og der blev uden effekt forsøgt foretaget kemisk pleurodese med talkum.

I forløbet blev der påvist normal lungefunktion ved dynamisk spirometri og mild anstrengelsesudløst laryngeal obstruktion ved laryngoskopi. En lavdosis-CT af lungerne to år efter den initiale HRCT viste cyster i alle områder af lungerne (Figur 1).

På mistanke om BHD blev patienten henvist til en klinisk genetisk afdeling mhp. gentest, og diagnosen BHD blev stillet på baggrund af en *in-frame*-deletion i follikulingenet foruden en *missense*-mutation af ukendt betydning. Der blev ikke påvist nogen nyre- eller hudinvolvering.

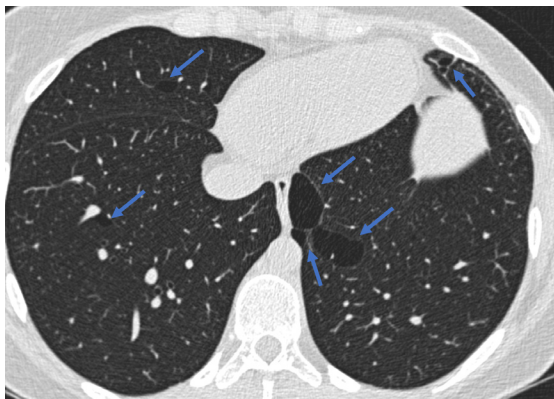
Patienten blev herefter fulgt rutinemæssigt i hhv. urologisk og lungemedicinsk ambulatorium med ultralyd af nyrene hvert andet år og dynamisk spirometri hvert år. Hendes familiemedlemmer kom under udredning for mutationer i *FLCN*.

DISKUSSION

En grundig familiær anamnese hos patienter med SP er vigtig. Diagnosen BHD risikerer at blive overset, og det

 FIGUR 1

Bilaterale cyster (pile) på en lavdosis-CT.



er vigtigt, at særligt radiologer og lungemedicinere er opmærksomme på den.

BHD er sjælden, men måske også betydeligt underdiagnosticeret [2, 5]. Vigtigheden af at stille diagnosen er åbenlys, da det ikke blot for den afficerede patient, men også for familiemedlemmer vil betyde muligheden for at screene for, og derved tidligere diagnosticere, potentielt maligne forandringer i nyrene.

Derfor mener vi, at patienter med SP og en familiær historik med pneumothoraces skal undersøges med HRCT af hele thorax, og ikke blot de apikale lungeafsnit som anført i Dansk Lungemedicinsk Selskabs retningslinjer. Hvis der påvises multiple cyster, bør man tillige henvise til genetisk testning for BHD.

Sluttelig bør urologer være opmærksomme på muligheden for BHD hos patienter med tidlig, bilateral eller multifokal nyrekræft [2].

SUMMARY

Laurits Frøssing, Lars Pedersen & Saher Shaker:

Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare but important cause of pneumothorax

Ugeskr Læger 2018;180:Vo7170558

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is an autosomal-dominant genodermatosis manifesting as a multisystemic disorder. The most common presentation of pulmonary involvement is spontaneous pneumothorax, and it has recently been estimated, that up to 5-10% of patients with primary spontaneous pneumothorax have underlying BHD. The purpose of this case report is to stress the paramount importance of a thorough family history in patients with spontaneous pneumothorax and to recommend, that patients with a spontaneous pneumothorax and a personal or family history of pneumothorax should be screened for BHD.

KORRESPONDANCE: Laurits Frøssing, E-mail: froessing@dadlnet.dk

ANTAGET: 27. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Skolnik K, Tsai WH, Dornan K et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a large single family cohort. *Respir Res* 2016;17:22.
2. Dal Sasso AA, Belém LC, Zanetti G et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Respir Med* 2015;109:289-96.
3. Francisco FAF, Souza AS, Zanetti G et al. Multiple cystic lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:552-64.
4. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Chest Med* 2016;37:475-86.
5. Johannesma PC, Reinhard R, Kon Y et al. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome in patients with apparently primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2014;45:1191-4.