



Bengü Nisa Akay,  
Nehir Parlak\*,  
Aynur Akyol,  
Aylin Okçu Heper\*\*

## Birt Hogg Dubé Sendromlu Bir Olgu

### A Case with Birt Hogg Dubé Syndrome

#### Özet

Birt-Hogg-Dubé sendromu kıl folikülünün benign tümörleri (fibrofoliküloma, trikodiskoma), akciğerde çok sayıda kistler ve böbrek tümörleri ile ilişkili otozomal dominant kalıtılan bir genodermatozudur. Bu hastalarda kıl folikülünün benign tümörleri genellikle 20 yaşından sonra, akciğer kistleri 20-30 yaşlarında, böbrek tümörleri ise 40-70 yaşlarında görülmektedir. Akciğer fonksiyonları genellikle normaldir ve kistler tekrarlayan pnömotorakslara neden olurlar. Burada dermatoloji polikliniğine başvuran Birt-Hogg-Dubé sendromlu bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Birt-Hogg-Dubé sendromu, akciğer kisti, fibrofoliküloma

#### Abstract

Birt-Hogg-Dubé syndrome associated with benign tumors of the hair follicle (fibrofolliculoma, trichodiscoma), a large number of lung cysts and renal tumor is an autosomal dominant genodermatosis. In these patients, benign tumors of the hair follicle is often seen after the age of 20, lung cysts in 20-30 years, renal tumors in 40-70 years. Lung function is usually normal and cysts can cause recurrent pneumothoraces. Herein patient with Birt-Hogg-Dubé syndrome referred to outpatient clinic of dermatology, is presented.

**Key words:** Birt-Hogg-Dubé syndrome, cystic lung, fibrofolliculoma

Ankara Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Deri ve Zührevi  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

\*Prof. Dr. Celal Ertuğ  
Etmesgut Devlet Hastanesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıklar  
Kliniği, Ankara, Türkiye

\*\*Ankara Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Patoloji Anabilim  
Dalı, Ankara, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Nehir Parlak

Prof. Dr. Celal Ertuğ Etmesgut  
Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi  
Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta:

nehirkucukuslu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Submitted: 25.11.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 18.06.2013

*Bu olgu; 09-13 Ekim 2012 tarihleri  
arasında XXIV. Ulusal Dermatoloji  
Kongresinde (Gaziantep Şehit  
Kamil Kongre Merkezi / Gaziantep)  
poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji  
Derneği Makale metnine www.  
turkdermatolojidergisi.com web  
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society  
of Dermatology - Available on-line  
at www.turkdermatolojidergisi.com

#### Giriş

Birt-Hogg-Dubé sendromu ilk olarak Birt ve ark. tarafından 1977 yılında tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtılan bu genodermatoza 17. kromozomun p11.2 bölgesinin 14. ekzonunda yer alan follikülini kodlayan follikülin (FLCN) geninde çok sayıda germline mutasyonun neden olduğu saptanmıştır (1,2).

Sendrom deride fibrofolikülomalar, akciğerde çok sayıda kistler, spontan pnömotoraks ve böbrek tümörleri ile karakterizedir (3). Kıl folikülünün benign tümörleri genellikle 20 yaşından sonra görülürken, akciğer kistleri 20-30 yaşlarında, böbrek tümörleri ise 40-70 yaşlarında görülmeye başlar (4). Akciğer fonksiyonları genellikle normaldir ve kistler tekrarlayan pnömotorakslara neden olurlar.

Burada 59 yaşında deride fibrofolikülomalar ve akciğerde çok sayıda kistlerin görüldüğü Birt-Hogg-Dubé sendromlu bir olgu bildirilmiş ve Birt-Hogg-Dubé sendromunun özellikleri tartışılmıştır.

#### Olgu Sunumu

Elli dokuz yaşında erkek hasta dermatoloji polikliniğine güneş gören bölgelerinde kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Dermatolojik muayenesinde gövde ön, arka yüzde, boyunda ve kollarda çok sayıda, yaygın beyazımsı, kubbe şeklinde birkaç milimetre çaplarında papüller, aksiller bölgelerde yumuşak fibromlar saptandı (Resim 1, 2, 3).

Kan biyokimyası, tam kan tetkiki ve tam idrar tetkikinde patolojik bulgu saptanmadı. Deri lezyonlarından alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde



**Resim 1. Sırtta beyazımsı fibrofoliküloma ile uyumlu milimetrik papüller**



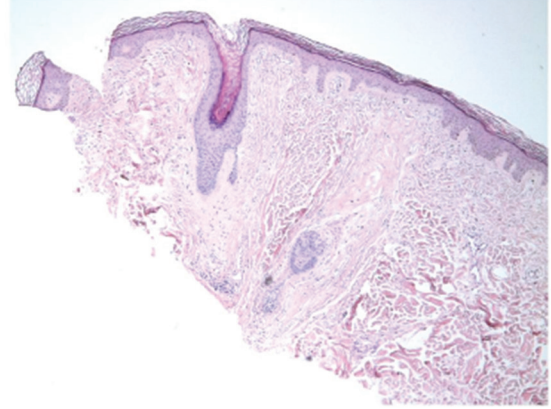
**Resim 2. Aksiller bölgede yumuşak fibromlar**



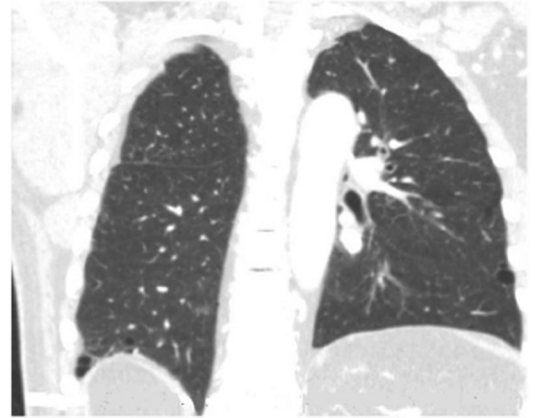
**Resim 3. Omuz ön yüzde deri renginde fibrofoliküloma ile uyumlu milimetrik papüller**

fibrofoliküloma tanısı konulan olguda ön planda Birt-Hogg-Dubé sendromu düşünüldü (Resim 4).

Eşlik edebilecek sistemik tutulum açısından yapılan tetkiklerde, torako-abdomino- pelvik tomografide her iki akciğer parankim alanlarında alt loblarda belirginleşen parankimal-subpleval



**Resim 4. Dermiste perifoliküler fibröz bağ doku tabakasında, fibroblastik proliferasyon ile karakterli genişleme. Kıl folikül epiteli kökenli epitelyal kordonlar, fibröz bağ doku içine doğru uzanmakta (H-Ex40)**



**Resim 5. Koronal reformat görüntüde subpleval yerleşimli kistler**

çok sayıda kistler, her iki böbrekte büyüğü 1 cm ölçülen çok sayıda kist ile uyumlu olabilecek hipodens lezyonlar, inen kolon, transvers kolon, çıkan kolon ve sigmoid kolonda milimetrik divertiküller saptandı (Resim 5).

Akciğerde hava kistleri, böbreklerde çok sayıda kistler ve deride fibrofoliküloma saptanan hastaya Birt-Hogg-Dubé sendromu tanısı konuldu.

### **Tartışma**

Birt-Hogg-Dubé sendromunda sık görülen deri bulguları trikodiskoma, perifoliküler fibrom ve akrokordondur. Daha az sıklıkla mukozal, oral fibrom, kollajenoma, fibröz papül, anjiyofibrom, perivasküler fibrom, fokal kutanöz müsinöz, lipom, anjiolipom ve epidermal kist de bildirilmiştir (5).

Sık görülen sistemik bulgular ise renal hücreli karsinom (papiller, miks, kromofob, onkositik) ve spontan pnömotoraks ile ilişkili akciğer kistleridir. Daha az sıklıkla intestinal polipler, tiroid nodülü, tiroid kistleri, parotid onkositom, paratiroid adenom, koroidal melanom, koryoretinopati görülür (5).

Çok sayıda bildirilen deri ve sistemik bulgular nedeniyle, Avrupa Birt-Hogg-Dubé Konsorsiyumu (European Birt-

**Tablo 1. Birt - Hogg - Dubé sendromu tanısı için Avrupa Birt-Hogg-Dubé Konsorsiyumu'nun önerdiği kriterler**

Majör kriterler	Minör kriterler
Yetişkinlikte oluşan en az bir tanesi histopatolojik tanı almış $\geq 5$ fibrofoliküloma veya trikodiskoma	Çok sayıda akciğer kistleri (bilateral ve bazal yerleşimli $\pm$ spontan pnömotoraks)
FLCN geninde mutasyon	Böbrek kanseri (50 yaş öncesi veya multifokal, bilateral veya miks kromofob, onkositik histopatoloji)
	Birinci derece akrabalarda Birt-Hogg-Dubé sendromu
Birt-Hogg-Dubé sendromu tanısı konulabilmesi için hastaların 1 majör veya 2 minör kriteri karşılaması gerekir.	

Hogg-Dube Consortium) tarafından Tablo 1'de gösterilmiş olan Birt-Hogg-Dubé tanı kriterleri bildirilmiştir (6,7). Yetişkinlikte oluşan en az bir tanesi histopatolojik tanı almış, en az 5 adet fibrofoliküloma, sistemik hiçbir bulgu eşlik etmeksizin Birt-Hogg-Dubé sendromu tanısı koydurmaktadır. Tanı kriterleri değerlendirildiğinde bu durum dikkat çekmektedir.

Birt-Hogg-Dubé sendromunda karakteristik deri lezyonları sıklıkla burun, alın, yanaklarda, boyunda daha az oranda gövdede çok sayıda 2-4 mm, beyaz veya deri renginde yumuşak kubbe şekilli fibrofoliküloma veya daha az sıklıkla trikodiskomadır. Göz kapakları, aksilla ve deri kıvrımlarında yumuşak fibromlar da görülür. Bizim olgumuzda da çok sayıda (5'den fazla) fibrofoliküloma saptandı ve tanı histopatolojik olarak doğrulandı. Fakat olgumuzda fibrofolikülomalar sık görüldüğü bölge olan yüzde değil de daha az oranda görüldüğü gövdede yerleşmekteydi. Olgumuzda ayrıca aksiller bölgelerde yumuşak fibromlar da mevcuttu.

Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastaların yaklaşık %90'ında bilgisayarlı tomografide değişen derecelerde akciğer kistleri saptanır (8,9). Akciğer kistleri genellikle akciğer bazallerinde ve subplevral yerleşimlidir, yıllarca asemptomatik kalabilir (10). Bizim olgumuzda da her iki akciğer parankim alanlarında alt loblarda belirginleşen parankimal, subplevral çok sayıda kistler saptandı. Olgumuzdaki subplevral kistler asemptomatik olup pnömotoraks öyküsü yoktu.

Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastalar normal popülasyondan 50 kat daha fazla pnömotoraks riskine sahiptir (11). Bu hastalar pnömotoraks riskini arttıran basınç değişikliğine neden olan durumlara karşı bilgilendirilmeli, bu hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir. Bilgisayarlı tomografi tanıda yararlı olmasına rağmen takipte önerilmemektedir.

Birt-Hogg-Dubé sendromlu olgular yaşamları boyunca %20-30 oranında bir veya daha fazla böbrek tümörü gelişme riski taşırlar (12). Bizim olgumuzda böbrek tümörü saptanmamasına rağmen her iki böbrekte büyüğü 1 cm ölçülen çok sayıda kist ile uyumlu olabilecek hipodens lezyonlar saptandı. Olgumuza benzer şekilde Birt-Hogg-Dubé sendromunda 40 yaş sonrası çok sayıda böbrek kistlerinin saptandığı olgular bildirilmiştir (13-15). Özellikle FLCN gen mutasyonunun saptanamadığı Birt-Hogg-Dubé sendromlu ailelerde, çok sayıda böbrek kistlerinin Birt-Hogg-Dubé sendromunun bir göstergesi olabileceği hipotezi bulunmaktadır.

Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastalar böbrek kanseri gelişimi açısından yüksek riske sahip olduklarından bu açıdan takip

edilmelidir. Belirlenmiş kesin takip şemaları olmamasına rağmen, bazı yazarlar böbrek kanseri tanısı için ve sonrasında 3-5 yılda bir takip için böbrek USG ve/veya bilgisayarlı tomografi önermektedirler (13).

## Sonuç

Deride çok sayıda fibrofoliküloma saptanan olgularda ayırıcı tanıda Birt-Hogg-Dubé sendromu akılda tutulmalı ve bu sendroma eşlik edebilecek diğer sistem rahatsızlıkları araştırılmalıdır. Bu hastalar yaşam boyu böbrek kanseri ve spontan pnömotoraks gelişimi açısından takip edilmeli, bilgilendirilmeli ve eğitilmelidirler.

## Kaynaklar

1. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol 1977;113:1674-7.
2. 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.
3. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol 2009;10:1199-206.
4. Furuya M, Tanaka R, Koga S, et al. Pulmonary cysts of Birt-Hogg-Dube syndrome: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 families. Am J Surg Pathol 2012;36:589-600.
5. Shvartsbeyn M, Mason AR, Bosenberg MW, et al. Perifollicular fibroma in Birt-Hogg-Dube syndrome: an association revisited. J Cutan Pathol 2012;39:675-9.
6. Lopez V, Jorda E, Monteagudo C. Birt-Hogg-Dube Syndrome: An up date. Actas Dermosifiliogr 2012;103:198-206.
7. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol 2009;10:1199-206.
8. Gunji Y, Akiyoshi T, Sato T, et al. Mutations of the Birt Hogg Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. J Med Genet 2007;44:588-93.
9. Özer E, Pampal HK, Dakak M. Multiple lung cysts and Birt-Hogg-Dube syndrome management of anaesthesia and surgery. Gülhane Tıp Derg 2012;54:302-5.
10. 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.
11. Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dube syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. J Med Genet 2010;47:281-7.
12. Pavlovich CP, Walther MM, Eyer RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. Am J Surg Pathol 2002;26:1542-52.
13. Lindor NM, Hand J, Burch PA, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: an autosomal dominant disorder with predisposition to cancers of the kidney, fibrofolliculomas, and focal cutaneous mucinosis. Int J Dermatol 2001;40:653-6.
14. Kluijft I, de Jong D, Teertstra HJ, et al. Early onset of renal cancer in a family with Birt-Hogg-Dube syndrome. Clin Genet 2009;75:537-43.
15. Welsch MJ, Krunic A, Medenica MM. Birt-Hogg-Dube Syndrome. Int J Dermatol 2005;44:668-73.