

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Birt Hogg Dube's syndrom	Dato: 07-09-2024	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Elisabeth Bendstrup (Dansk Lungemedicinsk Selskab), Anne Marie Jelsig, 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: 07-09-2026	Sider: 3

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Birt-Hogg-Dube's syndrom (BHD) er en arvelig tilstand, karakteriseret ved 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 utvivlsomt underrapporteret.

Det kliniske billede ved BHD kan være:

- Fibrofollikulomer i huden
- Cyster i lungerne
- Pneumothorax
- Nyrecancer

Patienterne kan præsentere sig med et eller flere symptomer på tilstanden på de ovenfor nævnte manifestationer.

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 nyrerne.

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. 88-96% 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. Molekylærgenetisk undersøgelse bør iværksættes ved:

- Gentagen eller familiært forekommende spontan pneumothorax
- Multiple bilaterale cyster i lungerne uden kendt årsag
- Bilateral/multifokal nyrecancer

- Nyrecancer med debut <46 år eller familiær ophobning.
- Multiple hudforandringer, hvoraf mindst en er histologisk verificeret fibrofollikulom.
- Enhver kombination af ovennævnte (cyster i lungerne, hudforandringer og nyrecancer) hos samme person eller familiemedlemmer.

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 molekylærgenetiske undersøgelse være negativ. Diagnosen kan da stilles ud fra kliniske kriterier, hvoraf patienten skal opfylde 1 majorkriterium eller 2 minorkriterier:

Major:

- ≥5 fibrofolliculomer/trichodiscomer, hvoraf minimum 1 skal være histologisk verificeret

Minor:

- Multiple bilaterale basalt lokaliserede cyster i lungerne 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

Om dermatologisk vurdering og/eller (HR-)CT af lungerne er indiceret i forbindelse med den enkelte patients udredning beror på et klinisk skøn, hvor patientens egen og også familiens anamnese tages i betragtning.

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 sygdom, tuberøs sklerose, Marfan syndrom, vaskulær Ehlers Danlos og alfa-1-antitrypsin

mangel. Hvis den initiale præsentation er familiær ophobning af eller tidlig nyrecancer, bør der udføres relevant molekulærgenetisk undersøgelse med genpanel fremfor udelukkende undersøgelse af *FLCN*

1.3.2. Lungesygdom

Patienter med BHD har oftest ingen respiratoriske symptomer, når de ikke har pneumothorax.

Cyster i lungerne kan erkendes ved (HR-)CT-scanning men ses ikke ved røntgen af thorax. Typisk ses 5-100 ovale-cirkulære tyndvæggede cyster med overvejende basal lokalisation. Differentialdiagnostisk bør man bl.a. overveje lymphangioleiomyomatose (LAM), pulmonal Langerhans celle histiocytose og Mb. Sjögren. En signifikant association mellem cyster i lungerne (antal, størrelse og lokalisation) og forekomsten af pneumothorax er beskrevet.

Pneumothorax optræder typisk første gang i fjerde dekade. Symptomerne på pneumothorax ved BHD adskiller sig ikke fra symptomer på pneumothorax af anden årsag.

Risikoen for pneumothorax er øget x50 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 sporadisk hos 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.

15-30% af patienter med BHD udvikler nyrecancer og risikoen er øget x7 sammenlignet med i baggrundsbefolkningen. Medianalderen for diagnose er 46 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 ofte langsomt (<3 mm årligt). Tumorer med præg af blandet onkocytom og chromofob renalcellecarcinom opfattes som særligt karakteristiske for BHD men renalcellecarcinom af ren chromofob, clear celle eller papillær type forekommer også.

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 væggtab, 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 på truncus, som kan være kosmetisk generende. Patienterne henvises ofte til hudlæge mhp. be-

handling, ofte med diagnosen "talgknopper, milier eller behandlingsrefraktær akne". En hudbiopsi viser en benign tumor af typen fibrofolliculoma eller trichodyscoma. Der ses også hyppigt acrochordoner (skin tags), men disse optræder også sporadisk hos ældre.

Hos patienter uden kendt BHD er det derfor relevant at tage biopsi fra en hudtumor og spørge om patienten eller slægtninge har haft pneumothorax eller nyrecancer. Ved histologisk verificeret fibrofollikulom bør patienten udredes i samarbejde med Klinisk Genetisk Afdeling.

1.3.5. Risiko for andre tumorer

Det er omdiskuteret hvorvidt BHD er forbundet med øget risiko for andre cancerformer herunder colorektal cancer (CRC) og thyroideacancer. Mht. CRC er resultaterne modstridige, men der er på nuværende tidspunkt ikke belæg for at anbefale koloskopikontrol som en del af surveillanceprogrammet for BHD. Patienterne bør dog opfordres til at deltage i det nationale screeningsprogram for CRC. Ved ophobning af CRC i familien foretages risikovurdering efter vanlige retningslinier i Klinisk Genetik. Thyroideacancer er beskrevet hos personer med BHD, både i større opgørelser og kasuistisk. Der er imidlertid ikke holdepunkter for en væsentlig øget risiko for thyroideacancer blandt patienter med BHD, og surveillance anbefales således ikke [3-5].

1.4 BEHANDLING

1.4.1. Cyster i lungerne og pneumothorax

Cyster i lungerne er ikke behandlingskrævende. Pneumothorax behandles på vanlig vis.

Pga. af den høje risiko for gentagne pneumothoraces 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 minimum 15mm samt at tilbyde behandling, inden tumoren måler over 3 cm. Forud for eventuel behandling foretages der altid biopsi af nyretumoren, og påvises der nyrecancer, stiles der mod nyrefunktionsbevarende ablation/kirurgi. Ved store tumorer eller flere tumorer i samme nyre kan det dog blive nødvendigt at foretage nefrektomi.

Ved dissemineret nyrecancer henvises der til onkologisk behandling.

1.4.3. Hudforandringer

Kosmetisk generende hudtumorer 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.

Familier, der opfylder kriterierne for BHD uden genetisk variant bør også tilbydes klinisk kontrol med screening af nyrerne til afficerende og disses 1. gradsslægtninge.

1.5.1. Lungesygdom

Der ses sjældent nedsat lungefunktion eller lungesymptomer ud over symptomer relateret til pneumothorax. Der er derfor ikke behov for billeddiagnostisk opfølgning mhp. udvikling af cyster. Der foreligger ingen evidens for kontrol af lungefunktionen.

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-årsalderen og herefter hvert andet år. MR-skanning af nyrerne foretrækkes for at reducere mængden af røntgenstråling til patienten. Brug af MR-kontrast anbefales. MR-skanning kan erstattes af ultralydsskanning af nyrerne, såfremt MR-skanning ikke er tilgængeligt og ultralydsskanning 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 CO₂-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 beskeden (0-0,63% per flyvning), så flyvning frarådes ikke. Personer med BHD som overvejer et erhverv som pilot eller flaskedykning opfordres til at søge specialiseret rådgivning ved lungemediciner.

1.7. INTERNATIONAL GUIDELINE

European reference network for Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN, GENTURIS) har udviklet en europæisk guideline:

[20240731_BHD_guideline_public_v1.pdf \(genturis.eu\)](#)

1.8. 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-Dube 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-Dube 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-Dube 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 HJJP, Johannesma PC, Meijers-Heijboer HEJ, Moerselaar 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.