

Birt Hogg Dube Sendromu Olgu Sunumu

Case Report of Birt Hogg Dube Syndrome

^{1b} Sadrettin AKSOY^a, ^{1b} Şule GÖKŞİN^a, ^{1b} Neşe DEMİRKAN^b

^aPamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Denizli, TÜRKİYE

^bPamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Denizli, TÜRKİYE

Bu çalışma, 14. Ege Dermatoloji Günleri (1-5 Mayıs 2019, Muğla)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Birt-Hogg-Dube Sendromu (BHDS), nadir görülen, deride fibrofollikülomalar, renal tümörler ve akciğer kistleri ve spontan pnömotoraklarla ile karakterize Birt ve ark. tarafından 1977 yılında tanımlanan otozomal dominant bir hastalıktır. Fibrofolliküloma dışında sık görülen deri bulguları; trikodiskoma, perifolliküler fibrom ve akrokordondur. Deri lezyonları sıklıkla burun, alın, yanaklarda, boyunda ve daha az oranda gövdede yerleşim gösterir. Bu hastalar, yaşam boyu renal tümör ve pnömotoraks gelişimi açısından risk altındadırlar ve bu açıdan takip edilmelidir. Tanı; klinik bulgular, histopatolojik bulgular ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konur. Deri lezyonlarının tedavisinde ablatif lazer (erbium-YAG veya karbondioksit), elektrokoterizasyon ve/veya ekzizyon önerilmektedir. Burada kliniğimize başvuran BHDS'li bir olgu sunuyoruz.

ABSTRACT Birt-Hogg-Dube Syndrome (BHDS) is a rare autosomal dominant disorder characterized by fibrofolliculomas, renal tumors, pulmonary cysts and spontaneous pneumothoraces. BHDS is described by Birt et al. in 1977. The other common skin findings are trichodiscoma, perifollicular fibroma and acrochordon. Skin lesions are often located on the nose, forehead, cheek, neck and to a lesser extent on the trunk. The risk of developing renal tumors and pneumothorax increases for patients with BHDS during their lifetime and should be followed in this respect. The diagnosis is made by evaluating clinical findings, histopathological findings, and imaging methods. Ablative laser (erbium-YAG or carbon dioxide), electrocauterization and/or excision is recommended for the treatment of skin lesions. We present a case of BHDS.

Anahtar Kelimeler: Birt-Hogg-Dube Sendromu; pnömotoraks; fibrofolliküloma; akciğer kisti

Keywords: Birt-Hogg-Dube Syndrome; pneumothorax; fibrofolliculoma; lung cyst

Birt-Hogg-Dube Sendromu (BHDS), nadir görülen otozomal dominant bir genodermatozdu. İlk defa Birt ve ark. tarafından 1977 senesinde tanımlanmıştır. On yedinci kromozomun p11.2 bölgesinde yerleşimli follikülün geninde mutasyon gelişmesi sonucu oluşmaktadır.^{1,2}

Hastalık, folliküler hamartomlar (fibrofolliküloma, trikodiskoma, akrokordon), renal tümör, akciğer kistleri ve spontan pnömotoraksla ile karakterizedir.³

OLGU SUNUMU

58 yaşında erkek hasta, dermatoloji polikliniğine 6 yıl önce uyku apnesi tedavisi için başlanan sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi nedeniyle maske kullanımı sonrası başlayan burun ve etrafında lezyonlar ile başvurdu. Fizik muayenesinde, burun ve etrafında çok sayıda deri renginde, deriden kabarık, birkaç mm çaplarında papüller; boyun ve aksiller bölgelerde yumuşak akrokordonlar görüldü (Resim 1-3). Hastanın

Correspondence: Sadrettin AKSOY
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Denizli, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: sadrettin-aksoy@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 20 Jan 2020

Received in revised form: 07 Aug 2020

Accepted: 10 Aug 2020

Available online: 25 Jan 2021

2146-9016 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

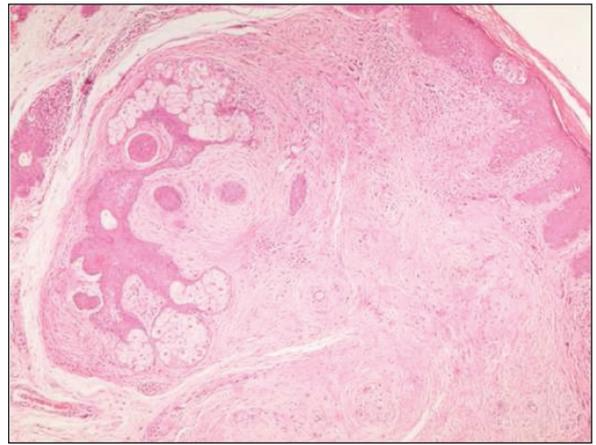


RESİM 1-3: Burun ve etrafında çok sayıda deri renginde, deriden kabarık, birkaç mm çaplarında papüller; boyun ve aksiller bölgelerde yumuşak akrokordonlar.

öyküsünde 20 yıl önce tekrarlayan spontan pnömotoraks, 15 yıl önce başlayan uyku apnesi, 6 yıl önce geçirilmiş kalın bağırsak polip eksizyonu mevcuttu. İki kuzeninde de tekrarlayan spontan pnömotoraks ve geçirilmiş kalın bağırsak polip eksizyonu öyküsü mevcuttu. Yüzde yerleşimli lezyonun histopatolojik inceleme sonucu, perifoliküler fibroma (fibrofolliküloz) ile uyumlu olarak saptandı ve hasta BHDS yönünde değerlendirilerek ileri tetkikleri yapıldı. (Resim 4).

Toraks, abdomen, pelvis tomografileri çekilen hastada; akciğer parankiminde bilateral bazal ve parakardiyak alanda dağınık gösteren hava kistleri saptandı (Resim 5). Böbrek tümörüne ve intestinal patolojilere rastlanmadı.

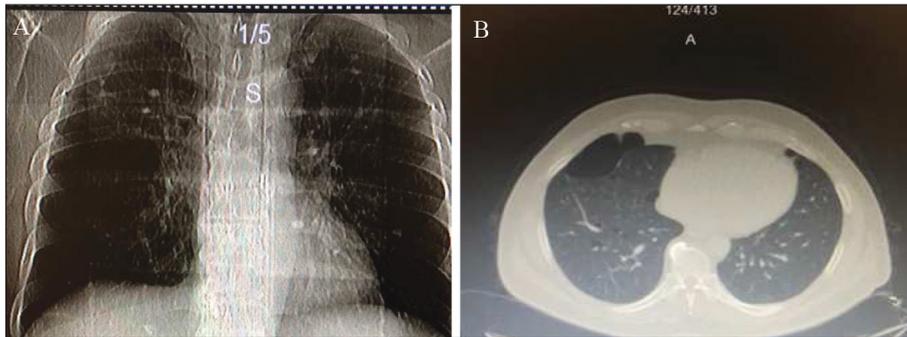
Yapılan hemogram ve biyokimya kan tetkiklerinde, kolesterol değeri yüksekliği (223 mg/dL) dışındaki sonuçları normal değer aralığında saptandı. Aeroallerjen deri prick testinde *Acarus siroya* karşı +1 ve hamam böceğine karşı +3 reaksiyon saptandı.



RESİM 4: Bazı damarların etrafında konsantrik lameller fibroplazi ve fibrozis içerisinde hapsolmuş sebasöz üniteler (HE, x4).

Hastanın lezyonlarından çapça daha büyük olanlara, 2 hafta arayla 3 seans elektrokoterizasyon tedavisi uygulandı ve deri bulguları olan yüz ve aksiler bölgede görünümünde belirgin iyileşme sağlandı (Resim 6).

Hastadan bilgilendirilmiş olur alınmıştır.



RESİM 5: A: Direkt grafide ve B: toraks bilgisayarlı tomografide akciğer parankiminde hava kistleri.



RESİM 6: A:Tedavi öncesi ve B: sonrası hastanın fotoğrafları.

TARTIŞMA

BHDS bir genodermatozudur. Olgumuzda; hastanın 2 kuzeninde bu sendroma uyan öykü mevcuttu. Bu durum, genetik öyküyü desteklemektedir. BHDS’de çoğunlukla saptanan deri bulguları perifoliküler fibrom, trikodiskoma ve akrokordondur. Daha az oranda mukozal fibrom, oral fibrom, kollajenoma, fibröz papül, anjiyofibrom, perivasküler fibrom, fokal kutanöz müsinöz, lipom, anjiyolipom ve epidermal kist de görülebilmektedir. Sıklıkla saptanan sistemik tutulum renal hücreli karsinom ve spontan pnömotoraksa sebep olabilen akciğer kistleridir. Daha az oranda intestinal polipler, tiroid kistleri, tiroid nodülü, parotis bezi yerleşimli paratiroid adenom, onkositom, koroidal melanom, koryoretinopati görülür.⁴

Avrupa Birt Hogg Dube Konsorsiyumu tarafından kararlaştırılan tanı kriterleri, **Tablo 1**’de özetlenmiştir.⁵

BHDS’de çoğunlukla bulunan deri lezyonları; alın, burun, yanaklarda, boyunda ve daha az sıklıkta gövdede çok sayıda 2-4 mm, deri renginde veya beyaz yumuşak kubbe şekilli fibrofolliküloma veya daha az oranda trikodiskomadır. Genelde 20 yaşından sonra görülür. Fibrofolliküloma, benign kıl follikülü tümörüdür. Yağ bezlerinden zengin burun ve burun etrafı deride sık görülmesinden dolayı yağ bezlerinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir.² Göz kapağı, koltuk altı ve deri kıvrımlarında yumuşak fibromlar eşlik edebilir. Sunduğumuz bu olguda, burun ve etrafında birçok deri renginde, kubbe şeklinde, birkaç mm çaplarında papüller; boyun ve koltuk altında fibromlar görüldü.

BHDS’de olguların %90’nına yakın oranda akciğer kistleri saptanmaktadır.⁶ Akciğer kistleri, sigara içenlerde daha sık görülmektedir.⁷ Genelde 20-30 yaşlarında görülmeye başlar. Tanı, bilgisayarlı tomografi (BT) ile konabilir. Akciğer kistleri sıklıkla akciğer bazal kısımlarda ve plevra altında yerleşimlidir, uzun süre semptom oluşturmayabilirler.⁸ Olgumuzda, akciğer parankiminde bilateral bazal ve parakardiyak alanda dağılım gösteren akciğer kistleri saptandı. BHDS’li bireyler, sağlıklı bireylere nazaran 50 kat daha fazla pnömotoraks riskiyle karşı karşıyadır.⁹ Olgumuzda, 20 yıl önce tekrarlayan spontan pnömotoraks öyküsü vardı. Basınç değişikliği yaratan su altı dalış ve uçakla yolculuk gibi durumlar, pnömotoraks riskini artırabileceği için hastalara bu yönde bilgi verilmeli ve eğer alt solunum yolu hastalığı semptomları varsa bu aktiviteler ertelenmelidir. Sigara içenlerde, pnömotoraks riski daha fazla olduğu için bu hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir.

BHDS’li kişilerde, böbrek tümörü gelişme riski %27-34 arasında değişmektedir.¹ Böbrek tümörleri genellikle 40 yaşından sonra görülür. Böbrek tutulumu sıklıkla bilateral olup, en sık kromofob renal hücreli karsinom şeklindedir.¹⁰

BHDS’li bireyler, renal tümör gelişimi açısından yüksek risk taşıdıklarından bu konuda bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir. Hastaların takibi bazı otörlerce renal tümör tanısı için ve takibinde 3-5 yılda bir uygulanan renal ultrasonografi ve/veya BT şeklinde

TABLO 1: BHDS tanı kriterleri: BHDS tanısı konulabilmesi için hastaların bir majör veya 2 minör kriteri karşılaması gerekir. Olgumuzda da majör kriterlerden deri bulgusu olan fibrofolliküloma ve minör kriterlerden akciğer kistleri mevcuttu.

Majör kriterler	Erişkin çağda oluşan en az 1 tanesi histopatolojik tanı almış 5 veya daha fazla fibrofolliküloma veya trikodiskoma Patojenik follikülün gen mutasyonu
Minör kriterler	Akciğer kistleri (çok sayıda, bilateral ve bazal yerleşimli±spontan pnömotoraks) Böbrek kanseri; erken başlangıçlı (50 yaş öncesi) veya multifokal veya bilateral veya miks kromofob ve onkositik histopatoloji) Birinci derece akrabalarda BHDS varlığı

BHDS: Birt-Hogg-Dube Sendromu.

önerilmektedirler.¹¹ Olgumuzda, BT sonucunda böbrekte tümör saptanmadı.

İntestinal polipler normal popülasyona oranla daha sık görülür. Daha önce bildirilen bir olguda, multiple intestinal polipleri olan bir olguda daha sonra kolon kanseri gelişmiştir. Bu olgu, perifoliküler fibromlar ile intestinal polipler arasındaki araştırmaları teşvik etmiştir.¹² Daha sonra yapılan çalışmalarda, kolon kanseri insidansı normal popülasyonla benzer bulunmuştur.¹³ Olgumuzda, BT sonucunda intestinal patoloji saptanmadı.

Deri lezyonlarının tedavisinde ablatif lazer (fraksiyonel veya karbondioksit), elektrokoterizasyon ve/veya eksizyon önerilmektedir.¹⁴ Hastamıza 3 seans elektrokoterizasyon uyguladık ve deri bulguları olan yüz ve aksiler bölgede görünümünde belirgin iyileşme sağladık.

Dermatolojik klinik muayenede, fibrofollikü-loma görülen hastalar; akciğer kistleri, pnömotoraks ve böbrek tümörleri açısından sorgulanmalı ve gerekli konsültasyonlar yapılmalıdır. BHDS'li hastalar, hayat boyu renal tümör ve spontan pnömotoraks ihtimali nedeniyle takip edilmeli ve olası pnömotoraks riskine karşı bilgilendirilmelidir. Fibrofolliküloma yapısı gereği benign olmasına rağmen sıklıkla görülen

alanları tuttuğu için hastaları psikolojik açıdan oldukça etkileyebilir.¹⁵ Bu nedenle deri lezyonlarının tedavi edilmesi önerilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sadrettin Aksoy, Şule Gökşin; **Tasarım:** Sadrettin Aksoy; **Denetleme/Danışmanlık:** Sadrettin Aksoy, Şule Gökşin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sadrettin Aksoy, Şule Gökşin, Neşe Demirkan; **Analiz ve/veya Yorum:** Sadrettin Aksoy, Şule Gökşin, Neşe Demirkan; **Kaynak Taraması:** Sadrettin Aksoy; **Makalenin Yazımı:** Sadrettin Aksoy; **Eleştirel İnceleme:** Sadrettin Aksoy, Şule Gökşin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sadrettin Aksoy; **Malzemeler:** Sadrettin Aksoy.

KAYNAKLAR

- Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol. 1977;113(12):1674-7. [Crossref] [PubMed]
- Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, 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-Dubé syndrome. Cancer Cell. 2002;2(2):157-64. [Crossref] [PubMed]
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al; European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol. 2009;10(12):1199-206. [Crossref] [PubMed]
- Shvartsbeyn M, Mason AR, Bosenberg MW, Ko CJ. Perifollicular fibroma in Birt-Hogg-Dubé syndrome: an association revisited. J Cutan Pathol. 2012;39(7):675-9. [Crossref] [PubMed]
- López V, Jordá E, Monteagudo C. [Birt-Hogg-Dubé syndrome: an update]. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(3):198-206. [Crossref] [PubMed]
- Gunji Y, Akiyoshi T, Sato T, Kurihara M, Tominaga S, Takahashi K, et al. Mutations of the Birt Hogg Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. J Med Genet. 2007;44(9):588-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. J Med Genet. 2008;45(6):321-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, Kobayashi T, Shindo N, Kumasaka T, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. J Med Genet. 2010;47(4):281-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjöld M, Teh BT. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. Oncogene. 2001;20(37):5239-42. [Crossref] [PubMed]

11. Lindor NM, Hand J, Burch PA, Gibson LE. 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(10):653-6 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Gupta N, Seyama K, McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Fam Cancer.* 2013;12(3):387-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):876-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, Glenn GM, Toro JR, Merino MJ, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;76(6):1023-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Akay BN, Parlak N, Akyol A, Okçu Heper A. [a case with Birt Hogg Dubé Syndrome]. *Turk J Dermatol.* 2013;7:245-7. [[Crossref](#)]