

Emne: Birt Hogg Dube's syndrom	Dato: 11.12.2017	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Elisabeth Bændstrup (Dansk Lungemedicinsk Selskab), Anne-Bine Skytte (Dansk Selskab for Medicinsk Genetik), Mia Gebauer Madsen (Dansk Urologisk Selskab), Mette Sommerlund (Dansk Dermatologisk Selskab)	Revision: 11.12.2019	Sider: 2

ske symptomer når de ikke har pneumothorax.

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Birt-Hogg-Dube's syndrom (BHD) er en autosomal dominant arvelig sygdom med 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 ca. 600 familier, men tilstanden er formentlig underrapporteret.

Det kliniske billede ved BHD kan være:

- Fibrofollikulomer i huden
- Lungecyster
- Pneumothorax
- Renalcellecancer

Patienterne kan præsentere sig med et eller flere symptomer på sygdommen, såsom bilaterale pulmonale cyster, recidiverende pneumothorax, hudforandringer typisk i ansigtet og/eller nyrecancer.

For at undgå udvikling af metastatisk nyrekræft er det vigtigt at identificere og diagnosticere patienter med BHD tidligt, så de kan indgå i systematisk screening med MR scanning af nyrene.

1.2 ÆTIOLOGI

BHD skyldes mutationer i follikulin genen (*FLCN*), der koder for proteinet follikulin. Arvegangen er autosomal dominant.

Der er påvist en række forskellige mutationer, men der er ikke umiddelbart nogen sikker genotype-fænotype korrelation. Således kan man se alle eller kun enkelte sygdomsmanifestationer hos forskellige familiemedlemmer med samme mutation.

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. I de tilfælde hvor der kan påvises en sygdomsdisponerende mutation i *FLCN*, kan familiemedlemmer tilbydes prædiktiv gentest. I de familier, hvor der ikke påvises en sygdomsdisponerende mutation, men hvor de kliniske kriterier for BHD er opfyldt, tilbydes klinisk kontrol til 1. gradsslægtninge til de afficerede.

1.3.2. Lungesygdom

Patienter med BHD har oftest ingen respiratori-

Lungecysterne kan ikke erkendes ved røntgen af thorax, men kræver (HR)-CT scanning. Typisk ses 5-100 ovale-cirkulære tyndvæggede cyster med overvejende basal lokalisation. Antallet og størrelsen af cysterne synes relateret til øget risiko for pneumothorax.

Den mediane alder ved pneumothorax er 38 år. Symptomerne på pneumothorax ved BHD adskiller sig ikke fra symptomer på pneumothorax af anden årsag.

Risikoen for pneumothorax er øget x 50 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 ved 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.

Ca. hver 3. patient med BHD udvikler nyretumorer. Risikoen for at udvikle nyrecancer er øget x 7 sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Medianalderen er 50 år, men nyrecancer er også sjældent beskrevet allerede fra 20-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 oftest langsomt (<3 mm årligt) og metastaserer sjældent. Næsten 90% af BHD nyretumorer udgøres af godartede onkocytomer, lavmaligne kromofobe renalcellekarcinomer eller en blandingstumor af de 2. De resterende 10% udgøres af de mere aggressive clearcell renalcellekarcinomer og papillære renalcellekarcinomer.

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 også ses væggtab, appetitløshed, hypertension, nattesved, træthed og anæmi.

1.3.4. Hudsygdom

90% af patienter med BHD syndrom udvikler kosmetisk generende små lyse hudtumorer i ansigtet, bag ører, hals og nogle gange på

truncus. Patienterne henvises derfor ofte til hudlæge mhp. behandling ofte med diagnosen "talgknopper, milier eller behandlingsrefraktær akne. En hudbiopsi viser en benign tumor af typen fibrofolliculoma eller trichodiscoma. Man ser også hyppigere acrochordoner (skin tags) men disse er også almindelige hos normale ældre personer. Angiofibromer ses også hyppigere, men disse tumorer forekommer også hos andre patienter med tuberøs sklerose og Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN-1). Hos patienter uden kendt BHD, er det er derfor vigtigt at tage biopsi fra en hudtumor og spørge om patienten eller slægtninge har haft pneumothorax eller nyrecancer. Ved positiv histologi bør patienten udredes i samarbejde med Klinisk Genetisk, Urinvejskirurgisk og Lungemedicinsk afdeling.

1.4 BEHANDLING

1.4.1. Lungecyster og pneumothorax

Der er ingen specifik behandling af lungecyster. Pneumothorax behandles på vanlig vis. Pga. af den høje risiko for gentagne pneumothorax bør pleurodese overvejes allerede ved første tilfælde af pneumothorax.

1.4.2. Nyrecancer

Der foretages ultralydsvejledt biopsi af alle nyretumorer. Hvis der påvises nyrecancer, stiles der efter nyrefunktionsbevarende kirurgi/ behandling, idet BHD patienter har stor risiko for at udvikle flere nyretumorer. Ved store tumorer eller flere tumorer i samme nyre kan det dog blive nødvendigt at foretage en nefrektomi. Ved dissemineret nyrecancer henvises der til onkologisk behandling (biologisk behandling eller immunterapi).

1.4.3. Hudforandringer

Hudtumorer kan behandles med CO2 laser eller Erbium YAG laser. Behandlingen efterlader sår, som heler i løbet af 1-2 uger. Behandlingen forebygges ikke dannelsen af nye hudtumorer og gentagne behandlinger med varierende intervaller er derfor nødvendig. 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..

1.5.1. Lungesygdom

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

lungefunktionen, men spirometrikontrol kan overvejes, f.eks. hvert 2 år.

1.5.2 Nyrecancer:

Nyretumorer ses typisk først efter 20-25 års alderen. Der foreligger ingen evidens for intervallet mellem MR scanning af nyrerne, men da det er langsomt voksende tumorer anses årlig scanning for unødvendig.

I Danmark anbefales foreløbig MR scanning af nyrerne første gang ved 20 års alderen og anden gang ved 25-års alderen. Herefter anbefales kontrol MR af nyrerne hvert 2. år.

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. Såfremt patienten ikke frembyder lunge eller nyresymptomer kan hudafdelinger fungere som tovholdere.

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

Ifølge British Thoracic Society (BTS) guidelines er der ingen specifikke forholdsregler ved flyvning hvis BHDS patienten ikke har haft en pneumothorax. Et nyligt retrospektivt survey studie fandt dog at BHDS patienter havde en let øget risiko for pneumothorax ved flyvning og dykning sammenlignet med baggrundsbefolkningen.

Dykning frarådes såfremt patienten har haft pneumothorax.

1.7. 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.