

25. Birt-Hogg-Dubé Syndroom (BHD)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Volgens internationale criteria kan de diagnose gesteld worden bij patiënten die voldoen aan één major of twee minor criteria:

Major criteria

1. Mutatie in *FLCN*-gen
2. >5 fibrofolliculomen, waarvan ≥ 1 histologisch bevestigd

Minor criteria

1. Bilateraal basaal gelegen longcysten zonder bekende oorzaak met of zonder spontane pneumothorax
2. Niercelcarcinoom op jonge leeftijd (<50 jaar) en/of multifocaal/ bilateraal niercelcarcinoom en/of niercelcarcinoom met een gemengd chromofoob-oncocytair histologisch beeld
3. Een eerstegraads familielid met BHD

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant met hoge penetrantie

Prevalentie:

- In Nederland zijn ongeveer 150 families bekend

Kliniek:

- Algemeen
 - Sterk variabele expressie
- Huid
 - Multipele fibrofolliculomen ontstaan meestal tussen 20- en 30-jarige leeftijd en zijn pathognomonisch voor BHD
- Longen
 - Patiënten met een spontane pneumothorax hebben een kans van 5-10% op BHD. Een spontane pneumothorax alléén, is geen indicatie voor DNA-diagnostiek *FLCN*
 - De kans op spontane pneumothorax bij BHD is circa 30% (10-50%)

- De aandoening treedt meestal pas op volwassen leeftijd op
- De meeste volwassen BHD patiënten hebben multipele basaal gelegen longcysten (alleen zichtbaar op een CT thorax)
- Nieren
 - De kans op niercelcarcinoom bij BHD bedraagt circa 15% (5-25%)
 - De meeste niercelcarcinomen ontstaan tussen 35 en 55 jaar

Genetische basis:

- Mutaties in het *FLCN* (folliculine)-gen

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Multipele fibrofolliculomen
- Niercelcarcinoom met een of meer van de volgende kenmerken: leeftijd van diagnose <50 jaar, multifocaal of bilateraal carcinoom, gemengd chromofoob/ oncocytaire histologisch beeld; een positieve familie-anamnese voor kenmerken van BHD
- Spontane pneumothorax indien in combinatie met fibrofolliculomen of basaal gelegen longcysten op CT thorax, of in combinatie met niercelcarcinoom of met een positieve familie-anamnese voor kenmerken van BHD

DNA-diagnostiek:

- Een *FLCN*-mutatie wordt gevonden bij ongeveer 90% van de patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor BHD
- Mutatie detectie bij patiënten met kenmerken van erfelijke niercelcarcinoom: 4%
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek en behandeling:

- Huid: eventueel behandeling fibrofolliculomen om cosmetische redenen
- Longen: controles op longafwijkingen alleen in studieverband. De behandeling van een pneumothorax veroorzaakt door BHD kan hetzelfde zijn als voor niet-erfelijke pneumothorax. Er kan echter ook een operatieve behandeling worden overwogen, waarmee het risico op een recidief kleiner wordt
- Nieren:
 - Jaarlijks beeldvormend onderzoek van de nieren met afwisselend MRI en echografie vanaf de leeftijd van 20 jaar
 - Indien een niercelcarcinoom wordt gevonden, geldt de “3 cm regel” waarbij partiële nefrectomie in aanmerking komt als de tumor een grootte van 3 cm heeft bereikt
 - Voor iedere patiënt met een niertumor dient de groei te worden gemonitord bij voorkeur d.m.v. MRI
- Colon:
 - Mogelijk associatie BHD en colorectaal carcinoom
 - Overweeg coloscopie 1x per 5 jaar vanaf 45 jaar bij *FLCN*-mutatiedragers uit families, waarin colorectaal carcinoom bij een BHD patiënt is voorgekomen
- Leefregels:
 - Niet roken wegens de long- en nierpathologie
 - Bij frequent vliegen en/of duiken consult longarts

Website

- www.bhdsyndrome.org

Literatuur

1. Benusiglio PR, Giraud S, Deveaux S et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 163
2. Houweling AC, Gijzen LM, Jonker MA et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 *FLCN* mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer* 2011; 105: 1912-1919
3. Johannesma PC, Reinhard R, Kon Y et al. The prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome among patients with apparently primary spontaneous pneumothorax. *Eur J Respiriol* 2015; 45: 1191-4
4. Leter EM, Koopmans AK, Gille JJP et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 45-49
5. Maffé A, Toschi B, Circo G et al. Constitutional *FLCN* mutations in patients with suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome ascertained for non-cutaneous manifestations. *Clin Genet* 2011; 79: 345-354
6. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1199-1206
7. Metwalli AR, Linehan WM. Nephron-sparing surgery for multifocal and hereditary tumors. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 466-473
8. Stamatakis L, Metwalli AR, Middleton LA et al. Diagnosis and management of BHD-associated kidney cancer. *Fam Cancer* 2013; 12: 397-402