

Neumotórax espontáneo de repetición como presentación del síndrome de Birt-Hogg-Dubé



Recurrent Spontaneous Pneumothorax as a Manifestation of Birt-Hogg-Dube Syndrome

Estimado Director:

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD) es una rara entidad clínico-patológica designada con el nombre de los 3 médicos canadienses que la describieron en 1977¹. Su prevalencia se estima en 1/200.000 nacimientos. La causa subyacente es una mutación en el gen FCLN —que codifica la foliculina— localizado en el cromosoma 17p11.2². Clínicamente está caracterizado por la presencia de lesiones cutáneas, quistes pulmonares que pueden asociarse a neumotórax de repetición y tumores renales³. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de este síndrome tras presentar múltiples neumotórax de repetición.

Varón de 35 años, no fumador y con antecedentes patológicos de hipertensión arterial y asma bronquial que ingresa en urgencias por dolor escapular derecho de una semana de evolución. La radiografía de tórax revela un neumotórax derecho completo sin otras alteraciones pulmonares, por lo que se coloca un drenaje torácico y evoluciona favorablemente. A los 30 días presenta un nuevo episodio de neumotórax derecho completo por lo que se indica una videotoracoscopia derecha en la que se observa la presencia de pequeñas bullas apicales que se resecan, más abrasión mecánica pleural del tercio superior del hemitórax. El paciente evoluciona favorablemente y es dado de alta hospitalaria a los 3 días postintervención. El resultado del estudio histológico es compatible con presencia de bullas enfisematosas. Cuatro años más tarde ingresa nuevamente en urgencias por un cuadro de dolor pleurítico izquierdo diagnosticándose de un neumotórax izquierdo completo. Se lleva a cabo una TAC torácica que informa del neumotórax más la presencia de múltiples cavidades quísticas bilaterales de tamaño significativo y predominio basal (fig. 1). Dado el antecedente de un neumotórax contralateral intervenido se realiza una videotoracoscopia izquierda, reseándose la porción apical del ápex

más abrasión mecánica pleural del tercio superior del hemitórax. El estudio histológico del ápex pulmonar resecado es compatible con la presencia de bullas enfisematosas, sin otras alteraciones. El paciente evoluciona favorablemente siendo dado de alta a los 3 días. Dos años más tarde reingresa por cuadro de recidiva completa de su neumotórax derecho, por lo que se practica una nueva videotoracoscopia derecha, realizándose una pleurodesis química con 8 g de talco. Ante el carácter recidivante y bilateral de los episodios de neumotórax con la presencia en la TAC de quistes bilaterales se realiza un estudio clínico completo, en el que llamaron la atención unas discretas lesiones cutáneas papulosas de aspecto microquístico en la región frontal del paciente las cuales se biopsian con resultado histológico de fibrofolliculomas. La presencia de neumotórax bilaterales de repetición, cavidades quísticas pulmonares bilaterales y fibrofolliculomas cutáneos hace sospechar la posibilidad de un SBHD, por lo que se llevó a cabo estudio en sangre periférica del gen FCLN, cuyas mutaciones se asocian con la aparición de este síndrome, se detectó un cambio en el exón 11 del gen FCLN en la posición 1285 consistente en la delección de una citosina. Este cambio supone la introducción de un codón de parada prematuro y el consiguiente truncamiento de la proteína. Dada la asociación del síndrome con tumores renales se realiza una TAC abdominal que es normal. El paciente no ha presentado recidiva de sus neumotórax hasta el momento. Se solicitó un análisis histológico más exhaustivo de las muestras de tejido pulmonar obtenido en las 2 primeras intervenciones quirúrgicas. El nuevo informe confirma que las bullas pulmonares tanto del ápex derecho como del izquierdo están rodeadas por paredes alveolares normales y que protruyen en los septos interlobulillares, estas características histológicas se han descrito (junto a la presencia de septos intraquísticos y a la profusión de vénulas en el espacio quístico) como características del SBHD⁴.

El SBHD es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada esencialmente por la presencia de fibrofolliculomas y/o tricodiscomas cutáneos, quistes pulmonares, neumotórax espontáneos y tumores renales. El gen implicado en este síndrome —FCLN—, codifica la foliculina, que se expresa preferentemente a nivel cutáneo, renal y pulmonar⁵. Los criterios mayores para el diagnóstico del SBHD son las mutaciones del gen FCLN en el estudio genético más la presencia de las lesiones cutáneas (fibrofolliculomas o tricodiscomas)⁶. Dentro de las manifestaciones extracutáneas las más frecuentes son las neumológicas: hasta un 80% de los pacientes con SBHD presentan quistes pulmonares, que pueden ser asintomáticos durante años⁷. El número y tamaño de las lesiones varía de un paciente a otro, oscilando desde quistes de pequeño tamaño a bullas de varios centímetros, localizadas sobre todo en las bases pulmonares y a nivel subpleural. Se ha visto una relación entre el mayor tamaño y volumen de los quistes y el mayor riesgo de desarrollar neumotórax. Entre los pacientes que presentan quistes pulmonares, aproximadamente un 20-30% presentan historia de neumotórax, siendo el número medio de 2 episodios. Además, cuando se estudian los pacientes con historia de neumotórax la gran mayoría presentan quistes pulmonares múltiples. El pulmón más afectado suele ser el derecho, aunque pueden afectarse ambos hasta en un 23% de los casos⁸. Un reciente estudio ha hallado que el 5-10% de los neumotórax espontáneos primarios estarían relacionados con un SBHD⁹. La fisiopatología de los quistes pulmonares es desconocida, la teoría más actual es la «stretch hypothesis»¹⁰ que sugiere que el origen de los quistes podría estar en los defectos de adhesión celular generados por la mutación. Con el tiempo la expansión pulmonar repetida «sobre-expande» el espacio alveolar especialmente en las regiones pulmonares con mayores cambios en el volumen alveolar. La TAC torácica es la exploración óptima para el diagnóstico de la afectación pulmonar^{11,12}.

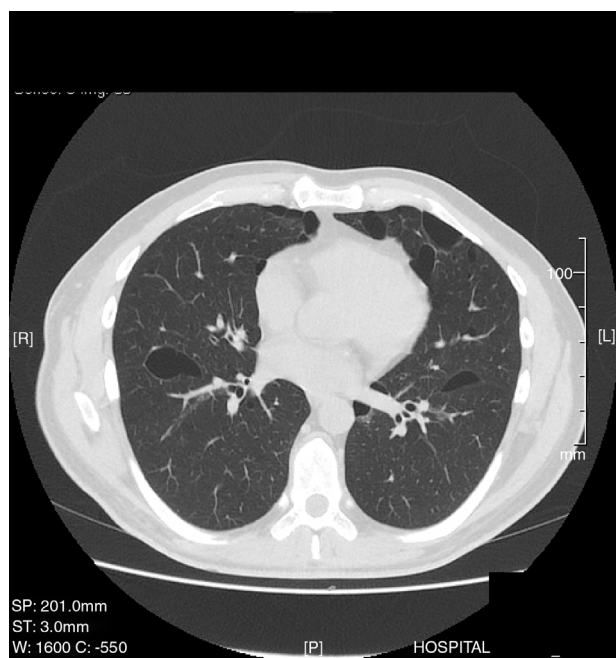


Figura 1. Quistes pulmonares bilaterales.

La prevalencia de tumores renales en estos pacientes varía según los estudios de un 6,5 a un 34%⁷, con una predilección por el sexo masculino y una edad de presentación comprendida entre los 20-55 años¹³. Las lesiones renales suelen ser bilaterales y multifocales, con unos determinados tipos histológicos entre los que se incluirían 5: formas híbridas de oncocitoma y carcinoma cromóforo (50%) o formas puras de carcinoma cromóforo (34%), oncocítico (5%), de células claras (3%) o papilar (2%)^{7,14}.

Referente a la asociación, por parte de algunos autores, del SBHD y el cáncer de colon, no se ha descrito una indicación específica de colonoscopia en estos pacientes, siendo la recomendación la misma que para la población general¹⁵.

En conclusión, ante la presencia de un paciente con múltiples neumotórax de repetición con una TAC que revela quistes pulmonares bilaterales, cabe plantear una exploración dermatológica en busca de lesiones cutáneas accesibles a biopsia y un estudio genético. Este diagnóstico justifica el estudio abdominal y el seguimiento de estos pacientes para detectar y tratar precozmente posibles tumores renales.

Bibliografía

- Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1977;113:1764-7.
- Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37:475-86.
- Dal Sasso AA, Belém LC, Zanetti G, Souza CA, Escuissato DL, Irion KL, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med*. 2015;109:289-96.
- Kumasak T, Hayashi T, Mitani K, Katoka H, Kikkawa M, Tobino K, et al. Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: Histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients. *Histopathology*. 2014;65:100-10.
- Burkett A, Coffey N, Tomiak E, Voduc N. Recurrent spontaneous pneumothoraces and bullous emphysema. A novel mutation causing Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2016;19:106-8.
- López V, Jordá E, Monteagudo C. Actualización en el síndrome Birt-Hogg-Dubé. *Actas Dermosifilogr*. 2012;103:198-206.
- 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;45:321-31.
- Toro JR, Pautler S, Stewart L, Glenn G, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1044-53.
- Johannesma PC, Reinhard R, Kon Y, Sriram JD, Smit HJ, van Moorselaar RJ, et al. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome in patients with apparently primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2015;45:1191-4.
- Kennedy JC, Khabibullin D, Henske EP. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt-Hogg-Dubé syndrome: The stretch hypothesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;52:47-52.
- Sasso AAD, Zanetti G, Souza CA, Escuissato DL, Irion KL, Guimarães MD, et al. High resolution computed tomography of the chest in the evaluation of patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Rev Port Pneumol*. 2017;23:162-4.
- Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Fernández-Méndez MA. Diagnóstico retrospectivo de síndrome de Birt-Hogg-Dubé en un varón de 74 años: importancia de la imagen. *Rev Clin Esp*. 2016;216:286-7.
- Zbar B, Alvord G, Glenn G, Turner M, Pavlovich C, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:393-400.
- Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotohda H, Kawakami F, Moritani S, et al. Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol*. 2014;65:93-9.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: Diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009;10:1199-206.

Juan J. Fibla Alfara^{a,*}, Laureano Molins López-Rodó^{a,b}, Jorge Hernández Ferrández^a y Angela Guirao Montes^b

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

^b Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjoalfila@gmail.com (J.J. Fibla Alfara).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.017>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Enfisema pulmonar severo en un paciente joven con una vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilo tipo proteinasa-3 (ANCA-PR3)



Severe pulmonary emphysema in a young patient with vasculitis associated with proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (PR3-ANCA)

Estimado Director:

La afectación pulmonar es frecuente en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), sin embargo, la asociación con un enfisema pulmonar es poco frecuente (13% casos)^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón de 32 años, fumador de 13 paquetes/año, sin exposición a otros tóxicos ni antecedentes familiares ni patológicos de interés, que fue diagnosticado de una vasculitis C-ANCA anti-proteinasa 3 (PR3) y un enfisema pulmonar severo. El paciente en el momento del diagnóstico presentó síntomas constitucionales, artralgias, isquemia digital en la mano y afectación renal, expresada como proteinuria no nefrótica y microhematuria con un filtrado glomerular normal. En la analítica destacó una hemoglobina de 12,2 g/dl y un aumento de la VSG y proteína C reactiva. En el estudio inmunológico los C-ANCA fueron positivos, con un título de anti-PR3 de 79 U/ml

(valor normal <2 U/ml) y anti-MPO: 0 U/ml. El resto de estudios, que incluyeron los anticuerpos anti-membrana basal glomerular, ANA, complemento, inmunoglobulinas, crioglobulinas, anticuerpos antifosfolípidos, proteinograma y serologías de hepatitis B, C, VIH fueron normales o negativos. El Mantoux y quantiferón resultaron negativos. En la biopsia renal presentó una glomerulonefritis proliferativa extracapilar con formación de semilunas en un 46% de los glomérulos y paucimune (fig. 1 A). En la TC otorrinolaringológica no se destacaron alteraciones significativas, y en la torácica 3 nódulos en el pulmón derecho inferiores a 5 mm, y un severo enfisema mixto centrilobulillar bilateral difuso con áreas de afectación paraseptal y bullas subpleurales de predominio en los lóbulos superiores (figs. 1 B-F). En el esputo no se encontraron hemosiderofagos. En las pruebas funcionales respiratorias destacaron DLCO: 68%, KCO: 66%, FEF 25-75%: 58%, FEV1: 80% y FEV1/FVC: 69%. Se trató con glucocorticoides a una dosis inicial de 1 mg/kg/día vía oral en pauta descendente y ciclofosfamida intravenosa, según la pauta CYCLOPS³. El paciente abandonó el hábito tabáquico e inició tratamiento con broncodilatadores. Se determinaron en 2 ocasiones los niveles de alfa-1-antitripsina (AAT), que resultaron normales (140 y 145 mg/dl, respectivamente) y, además, se determinaron cualitativamente mediante PCR-ARMS los alelos P1*S y P1*Z del gen de la AAT, sin detectarse ninguno en el paciente.

A los 6 meses, tras finalizar el tratamiento de inducción, el paciente estaba en remisión clínica, e inició el tratamiento con