

SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBE: UMA ANÁLISE EM TORNO DOS SINTOMAS E DA EXPRESSÃO GÊNICA

Data de aceite: 01/11/2023

Vingrid Caroline Vargas Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Felype Tonini Vial

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lívia Valle dos Santos Silveira

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Sua expressão clínica tipicamente inclui múltiplos cistos pulmonares, fibrofoliculomas cutâneos e tumores renais de vários tipos histológicos. **RELATO DE CASO:** Esta pesquisa apresenta como base um relato de caso de um homem de 28 anos identificado com mutação no gene *FLCN* e histórico familiar de tumor renal e fibrofoliculomas.

RESULTADOS: O paciente possui um risco mínimo de 0,04% de ter um câncer ainda não diagnosticado. **DISCUSSÃO:**

São apresentadas as condutas médicas adequadas ao caso, que envolvem teste genético, aconselhamento genético dos familiares nessa herança autossômica dominante e retirada cirúrgica de tumores renais se necessário. **CONCLUSÃO:** A conduta médica protocolada consiste em realizar o teste genético e aconselhamento dos familiares. Evidencia-se a importância da investigação familiar, do diagnóstico correto, eficiente e precoce, a fim de garantir tratamento adequado.

PALAVRAS-CHAVE: Birt-Hogg-Dubé 1. Fibrofoliculoma 2. *FLCN* 3. Tumores renais 4.

RESUMO: INTRODUÇÃO: A síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene supressor de tumor *FLCN*, que codifica a proteína foliculina.

BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME: AN ANALYSIS OF SYMPTOMS AND GENE EXPRESSION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD) is an autosomal dominant inherited disorder caused by mutations in the *FLCN* tumor suppressor gene, which encodes the protein folliculin. Its clinical expression typically includes multiple pulmonary cysts, cutaneous fibrofolliculomas, and renal tumors of various histological types. **CASE REPORT:** This research presents a case report of a 28-year-old man identified with a mutation in the *FLCN* gene and a family history of renal tumor and fibrofolliculomas. **RESULTS:** The patient has a minimum risk of 0.04% of having an undiagnosed cancer. **DISCUSSION:** The medical procedures appropriate to the case are presented, which involve genetic testing, genetic counseling of family members in this autosomal dominant inheritance and surgical removal of kidney tumors if necessary. **CONCLUSION:** The protocolized medical conduct consists of carrying out the genetic test and counseling family members. The importance of family investigation, correct, efficient and early diagnosis is highlighted in order to guarantee adequate treatment.

KEYWORDS: Birt-Hogg-Dubé 1. Fibrofolliculomas 2. *FLCN* 3. Renal tumours 4.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS) é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene supressor de tumor *FLCN*, relacionado à codificação da proteína foliculina. A doença é caracterizada por uma ampla heterogeneidade fenotípica.¹ As características clínicas da síndrome de Birt-Hogg-Dubé tipicamente incluem manifestações cutâneas (fibrofolliculomas cutâneos), cistos pulmonares, história de pneumotórax e vários tipos de tumores renais.²

Até o presente, o *FLCN* é o único gene conhecido envolvido nesta síndrome.¹ Mais de 200 variantes patogênicas foram identificadas em numerosas famílias afetadas.¹ A maioria das mutações *FLCN* são proteínas truncadas, que supostamente levam a uma perda de função da foliculina.¹ Baseado nas três principais manifestações clínicas, a penetrância da BHDS é considerada muito alta, visto que aproximadamente 90%-95% dos indivíduos com uma variante patogênica *FLCN* de linhagem germinativa heterozigótica desenvolvem pelo menos uma característica de BHDS.² Mais de 80% dos pacientes com BHD apresentam múltiplos cistos pulmonares bilaterais.¹ Tais cistos, por serem mais propensos à ruptura, predispõem o indivíduo acometido ao pneumotórax espontâneo com alta taxa de recorrência.¹

Tumores renais associados à BHDS tendem a ser bilaterais e multifocais, mas tumores isolados também são comuns, sendo que o tumor renal mais típico na BHDS é um híbrido de oncocitoma e tipos histológicos de células cromóforas, o chamado tumor híbrido oncocítico.² Havendo suspeita de BHDS, é recomendado que seja realizada uma pesquisa cuidadosa a respeito de história pessoal e familiar de lesões de pele, pneumotórax, cistos pulmonares e tumores renais, pois representam pistas diagnósticas proeminentes da

doença.¹ Havendo suspeita de BHDS, é recomendado realizar uma pesquisa cuidadosa a respeito de história pessoal e familiar de lesões de pele, pneumotórax, cistos pulmonares e tumores renais, pois representam pistas diagnósticas proeminentes da doença.¹ Estando presentes, outras investigações se fazem necessárias, incluindo exame da pele com biópsia por punção de lesões cutâneas sugestivas, exames de imagem para triagem de tumores renais, verificação de distribuição e morfologia dos cistos e testes de função pulmonar.¹

Por fim, é necessário que haja uma avaliação genética e aconselhamento para testes genéticos devem ser propostos para confirmar o diagnóstico.¹ Portanto, a confirmação do diagnóstico de BHD depende de uma combinação de características clínicas e/ou identificação de uma mutação germinativa *FLCN*.¹ No que concerne ao acometimento renal, a identificação de câncer renal multifocal ou bilateral é muito sugestiva de BHD, e o diagnóstico histológico de tumor misto cromóforo e oncocítico é quase patognomônico da síndrome.¹

RELATO DE CASO

C.R., homem, 28 anos, branco, medindo 1,78 metros e pesando 76 kg. Relata ter consultado com dermatologista há 2 meses, devido à presença de fibrofoliculomas no nariz, testa e tórax. Relata que sua mãe, falecida aos 42 anos, foi diagnosticada com tumor renal. Tio materno, 50 anos, diagnosticado com oncocitoma aos 44 anos. Realizou teste genético, identificando uma mutação no gene *FLCN*. Tia materna, faleceu aos 45 anos devido a pneumotórax. Irmão, 30 anos, também apresenta fibrofoliculomas no tórax.

RESULTADOS

Para a análise do caso foram utilizadas ferramentas e *softwares* para calcular o risco de desenvolvimento de cânceres e investigação familiar, tendo como base informações da história clínica. É importante ressaltar que os resultados obtidos por essas ferramentas podem não ser muito precisos, uma vez que tais não levam em consideração todos os aspectos familiares e demais informações relevantes sobre o paciente, havendo limitações nas ferramentas de análise que podem acabar interferindo na sensibilidade dos testes, como é o caso da ferramenta QCancer que não leva em consideração a mutação no gene *FLCN* do paciente, nem os fibrofoliculomas que ele apresenta.⁴

Abaixo, heredograma ilustrando a história familiar do paciente (Figura 01):

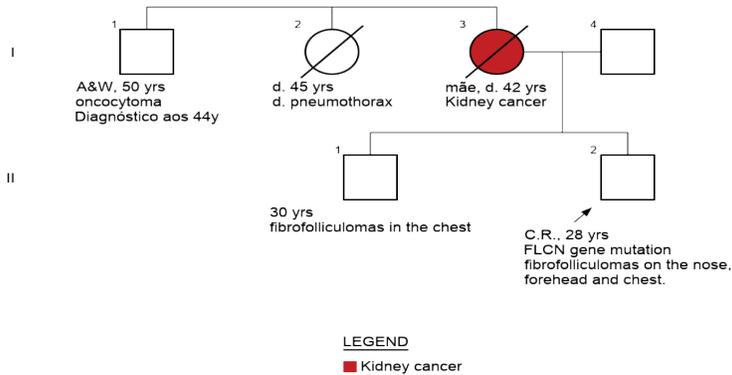


Figura 1. Heredograma do paciente C.R., evidenciando rico histórico familiar das manifestações clínicas relacionadas à síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Fonte: Invitae³

QCancer:

O QCancer é uma ferramenta que faz o cálculo do risco de se ter um câncer não diagnosticado com base em sintomas, histórico familiar e características pessoais. Assim, utilizando a ferramenta QCancer no caso apresentado anteriormente, o risco do paciente ter um dos seguintes tipos de câncer, ainda não diagnosticado (Figura 2), é:⁴

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.96%
Any cancer		0.04%
	testicular	0.02%
	blood	0.01%
	other	0.01%
	colorectal	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%
	renal tract	0%

Figura 2. Risco do paciente ter um câncer ainda não diagnosticado. Risco de não ter câncer: 99,96%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 0,04%; Risco de ter Câncer Testicular: 0,02%.

Fonte: Qcancer⁴.

Portanto, pelo cálculo feito pelo QCancer (Figura 3), há um risco de 0,04% de ter um câncer ainda não diagnosticado e, correspondentemente, uma chance de 99,96% de estar curado para o caso descrito. Em outras palavras, em uma multidão de 100 pessoas com os mesmos fatores de risco que o paciente do caso, zero provavelmente terão um câncer ainda não diagnosticado e 100 não terão. A pontuação foi calculada usando dados estimados. Uma pessoa típica, sem quaisquer sintomas, doenças anteriores ou histórico familiar, tem um risco de 0,04% de ter um câncer ainda não diagnosticado. Abaixo podemos ver a pontuação comparada com uma pessoa típica e uma pessoa com as características do caso apresentado.⁴

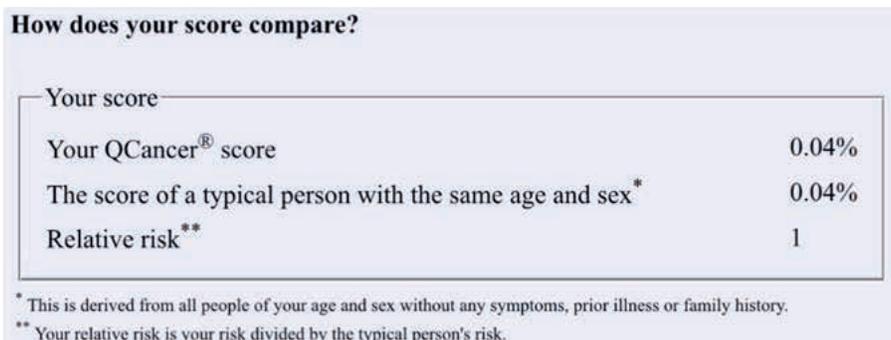


Figura 3. Risco do paciente ter um câncer ainda não diagnosticado. Na imagem, nota-se que tal risco corresponde a 0,04%.

Fonte: Qcancer⁴

Abaixo, seguem os valores preditivos positivos (VPPs) para câncer renal para características individuais, combinadas e repetidas, para pacientes com idade ≥ 60 anos (Figura 4).⁵

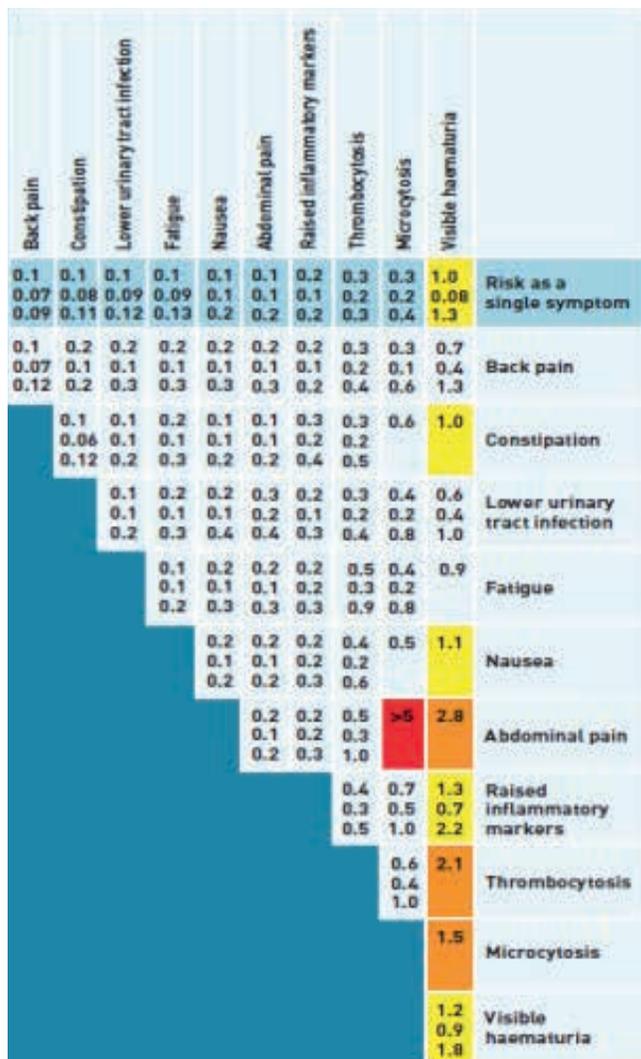


Figura 4. Valores preditivos positivos (VPPs) para câncer renal para características individuais, combinadas e repetidas, para pacientes com idade ≥ 60 anos. A linha superior representa o risco de cada recurso individual; abaixo está o risco de recursos combinados e repetidos. Quanto maior o número e a escuridão do sombreado mostrado, maior o risco associado.

Fonte: Cancerresearchuk⁵

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da Síndrome de Birt-Hogg-Dubé cursam com comprometimento renal, cistos pulmonares, pneumotórax e o surgimento de alterações cutâneas, mas também é preciso salientar que a doença é caracterizada por uma ampla heterogeneidade fenotípica, e os portadores de mutações no gene *FLCN* podem ser assintomáticos ou exibir vários graus de características cutâneas, pulmonares ou renais.¹

No entanto, no que se refere a aspectos patológicos, a patogênese da Síndrome de Birt-Hogg-Dubé permanece mal definida. Nesse sentido, várias mutações diferentes do gene *FLCN* foram relatadas, com implicações relativamente desconhecidas na alteração do fenótipo. A foliculina é expressa na maioria dos tecidos adultos, incluindo pele, pulmão e rim. Alterações na atividade dessa proteína, presumivelmente com atividade supressora tumoral ainda não confirmada (via sinalização mTOR), podem favorecer o aparecimento de várias dessas malformações cutâneas, cistos pulmonares e câncer renal, denotando a maior gravidade do prognóstico desta síndrome.¹

O *FLCN*, é caracterizado como um gene supressor de tumor, compreende 14 éxons localizados no cromossomo 17p11.2. e variantes intrônicas patogênicas. *FLCN* codifica a foliculina (proteína *FLCN*, 64 kDa), que é altamente conservada entre as espécies. Assim, a proteína foliculina, em complexo com outras proteínas inibe a proteína quinase ativada por 5'AMP (AMPK), um sensor de energia na célula. Dessa forma, os erros patogênicos em *FLCN* acarretam perda de foliculina e, conseqüentemente, ativação constitucional de AMPK, com regulação positiva de vias de sinalização nas células que também estão frequentemente envolvidas no câncer.⁶

Aproximadamente 90%-95% dos indivíduos com uma variante patogênica *FLCN* de linhagem germinativa heterozigótica desenvolvem pelo menos uma característica de BHDS (fibrofoliomas cutâneos, cistos pulmonares/história de pneumotórax e vários tipos de tumores renais).²

As manifestações cutâneas são muito comuns na BHDS, sobretudo nos caucasianos, em que o envolvimento da pele é encontrado em cerca de 80% e pode ser o sinal de apresentação clínica, sendo que as lesões mais características são os fibrofoliomas.¹ Devido essa apresentação ser um sinal comum na doença, a identificação de fibrofoliomas no exame de pele deve levantar a suspeita de BHD, e dessa forma levar a hipótese da doença e incitar a solicitação de investigações para confirmar o diagnóstico e rastrear tumores renais e cistos pulmonares.¹ É importante destacar ainda que as lesões de pele geralmente se apresentam durante a terceira a quarta década em BHDS, e excepcionalmente aparecem antes dos 25 anos.¹

No que tange às manifestações pulmonares, mais de 4/5 dos pacientes com BHD apresentam múltiplos cistos pulmonares bilaterais.¹ Ademais, a presença (número, tamanho e volume) de cistos pulmonares e histórico familiar de pneumotórax, foram identificados como fatores de risco para a ocorrência de pneumotórax na BHDS.¹

Outrossim, a respeito das apresentações renais, deve-se considerar que o câncer renal é a manifestação mais grave da BHDS.¹ Nessas, os tumores renais se desenvolvem em cerca de 30% dos casos, ocorrendo em uma idade média de 50 anos (em um intervalo de 31 a 74 anos), mas também foram relatados em pacientes de 20 anos.¹ O carcinoma de células renais cromóforo (chRCC) e um padrão misto de chRCC e oncocitoma, associados a um baixo potencial maligno, representando cerca de 70-80% dos tumores renais associados ao *FLCN*.¹

Os critérios diagnósticos propostos por Menko e associados em 2009 são recomendados pela Fundação BHD, que é uma organização de médicos, pesquisadores e pacientes.⁷

Assim, tendo em vista essas manifestações clínicas e a mutação no gene *FLCN*, para preencher o requisito de diagnóstico de BHDS, o paciente deve ter um critério maior ou dois critérios menores.⁶

Critérios maiores: ⁶

- Defeito genético causador de doença comprovado no gene *FLCN*
- Pelo menos 5 fibrofolículos, dos quais 1 verificado histologicamente, em adultos

Critérios menores:

- Cistos pulmonares múltiplos, basais e bilaterais sem outra causa clara, com ou sem pneumotórax primário espontâneo
- Câncer de rim: início precoce (< 50 anos) ou câncer cromóforo/oncocítico multifocal ou bilateral ou híbrido
- Parente de primeiro grau com síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Esta informação torna-se relevante no caso apresentado, na medida em que o paciente apresenta fibrofolículos no nariz, testa e tórax e identificou através de um teste genético a mutação no gene *FLCN* (Figura 1). Também se destaca na história familiar o falecimento da mãe do paciente devido à manifestação de câncer renal, falecimento da tia materna devido a pneumotórax e irmão que apresenta fibrofolículos no tórax.

Este conjunto de dados coletados sobre o paciente nos permite suspeitar que ele possa apresentar a Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Isso se deve ao fato de ele atender aos requisitos destacados pelos critérios maiores discutidos anteriormente, incluindo a presença de fibrofolículos no nariz, testa e tórax, além da identificação de uma mutação no gene *FLCN* por meio de teste genético. ⁶

Nesse sentido, o teste genético é uma das formas de se melhor determinar o gene envolvido na doença e então estabelecer o enquadramento na BHDS. Assim, no que concerne às abordagens de testes genéticos moleculares para identificação de BHDS, pode-se incluir uma combinação de testes direcionados a genes (nesse caso o teste de gene único ou um painel multigênico) e testes genômicos abrangentes (incluindo sequenciamento do exoma, matriz de exoma e sequenciamento do genoma por exemplo), a depender do fenótipo apresentado pelo paciente.² O teste direcionado ao gene depende que o clínico direcione qual ou quais genes possivelmente estão envolvidos, enquanto o teste genômico não.²

Como foi anteriormente destacado, o fenótipo da BHDS é amplo, e por conta disso é provável que os indivíduos com os achados distintos sugestivos (como os que apresentam fibrofolículos) sejam diagnosticados usando testes direcionados a genes, e nesse caso, a análise de sequência de *FLCN* é realizada primeiro para detectar pequenas deleções/

inserções intragênicas e variantes de sítios sem sentido, sem sentido e de *splicing*. Por outro lado, aqueles com um fenótipo indistinguível de muitos outros distúrbios hereditários com pápulas faciais e/ou tumores renais são indicados a serem diagnosticados usando testes que sejam mais abrangentes, nesse caso os testes genômicos.²

Havendo a confirmação de que o diagnóstico mais provável é a BHDS, é preciso salientar a importância da realização do aconselhamento genético, a fim de fornecer aos indivíduos e familiares as informações sobre a natureza, das heranças e as repercussões dos distúrbios genéticos para ajudá-los a tomar decisões a respeito da conduta a ser tomada dali em diante.² Isso porque, devido ao fato da BHDS ser uma herança autossômica dominante, conseqüentemente, pode-se concluir diretamente dessa informação que a prole de um indivíduo com BHDS tem 50% de chance de herdar a variante patogênica. Entretanto, isso também significa que parentes já apresentam ou podem apresentar manifestações de BHDS por terem herdado uma variante patogênica do gene *FLCN*.² Dessa forma, conhecendo a variante patogênica *FLCN* familiar, fazendo o uso de testes genéticos moleculares, é possível realizar uma identificação precoce de membros da família em risco e melhorar a certeza diagnóstica, reduzindo assim os custosos procedimentos de triagem em membros em risco que não herdaram a variante patogênica.²

Além disso, o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ainda estabelece recomendações de triagem específica do rim para pacientes com carcinoma de células renais hereditário confirmado que ainda não têm diagnóstico radiográfico ou patológico de carcinoma de células renais, indicando que seja realizada ressonância magnética abdominal (preferencial) ou tomografia computadorizada com e sem contraste intravenoso a cada 3 anos, começando aos 20 anos de idade.⁸

A respeito do tratamento para BHDS, o que se revela como fator de maior preocupação é o câncer renal, haja vista que, como mencionado anteriormente, indivíduos com BHDS correm o risco de desenvolver mais de um tumor renal. Para que se mantenha então a segurança desse paciente, é essencial detectar tumores renais antes que ultrapassem o diâmetro de 3 cm, isso porque, a cirurgia poupadora de néfrons é a linha prioritária de tratamento que deve ser seguida, dependendo é claro da localização e tamanho dos tumores. Essa linha é preconizada pelas diretrizes do NCCN, o qual elenca que a cirurgia poupadora de néfrons é o tratamento de escolha para tumores renais sempre que possível, considerando que um indivíduo pode ter múltiplos tumores durante sua vida, e, considerando ainda que opções de tratamento ablativo podem ser sugeridas para aqueles com risco médico ou cirúrgico significativo de serem submetidos a uma operação.⁸ Assim, os tumores renais que exibem menos de 3 cm de diâmetro podem seguir uma abordagem terapêutica baseada no monitoramento através de exames de imagem periódicos.² O tratamento do pneumotórax é o mesmo da população em geral e os cistos pulmonares geralmente não são tratados, sendo que a maioria dos indivíduos apresenta função pulmonar normal. Por fim, geralmente, os fibrofoliculomas são lesões benignas para as quais nenhum tratamento é necessário.²

CONCLUSÃO

Em vista dos dados apresentados, e das análises concluídas neste capítulo, é possível compreender que a Síndrome de Birt-Hogg-Dubé trata-se de uma alteração genética no gene *FLCN* que possui importante aspecto supressor tumoral, as manifestações clínicas apresentadas por esses pacientes inclui fibrofoliculomas, pneumotórax, alterações renais e cistos pulmonares. Tendo em vista o relato de caso, observou-se que o probando atende aos critérios de teste genético para mutações no gene *FLCN*. Se confirmada a presença de variantes patogênicas, o paciente está sob um risco de 0.04% de desenvolver câncer, no entanto, como já foi citado anteriormente, essa estimativa pode estar subestimada, uma vez que o *software* usado não leva em consideração todos os aspectos recentes do paciente. Outro ponto relevante é o fato desse risco tender a se agravar com o envelhecimento. A conduta médica protocolada para este paciente consiste em realizar o teste genético e a partir do resultado iniciar a investigação de tumores renais, que são as manifestações mais letais. Dessa forma, evidencia-se a importância da investigação familiar, do diagnóstico correto, eficiente e precoce, a fim de garantir tratamento adequado e eficaz ao paciente.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflitos de interesses na produção deste capítulo.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Daccord C, Good J-M, Morren M-A, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *European Respiratory Review* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2022 Jan 20];29(157). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/29/157/200042.long#sec-18>
2. 1. Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome [Internet]. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *PubMed*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
3. Genetic testing: Invitae DNA testing for better health [Internet]. *invitae.com*. [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://invitae.com>
4. Qcancer(male) [Internet]. *www.qcancer.org*. [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/index.php>

5. Cancer Research UK. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Research UK. CRUK; 2017. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>
6. Berger I, Berland S, Rodriguez JR, Aamodt H, Sitek JC, Jørgensen K, et al. Birt-Hogg-Dubé-syndrom. Tidsskrift for Den norske legeförening [Internet]. 2020 Apr 21; Available from: <https://tidsskriftet.no/2020/03/klinisk-oversikt/birt-hogg-dube-syndrom>
7. Menko F, Giraud S, Friis-Hansen L et al. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: diagnóstico e tratamento. Lancet Oncol 2009; 10: 1199–206.
8. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf