

**Σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé: η συμβολή της δερματολογικής εξέτασης στην
έγκαιρη διάγνωση και την αναγνώριση οικογενούς νόσου**

Ζαφειριάδου Βαλέρια¹ · Θεοδοσίου Γρηγόριος² · Βακιρλής Ευστράτιος³

*¹ Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Κέντρο Υγείας Θεσσαλονίκης, Τοπικό Ιατρείο Ακροπόλεως,
Θεσσαλονίκη*

*² Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείου Μάλμε,
Σουηδία*

*³ Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων
Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης*

**Birt-Hogg-Dubé syndrome: the role of dermatological examination in early
diagnosis and identification of familial disease**

Valeria Zafeiriadou¹ · Grigorios Theodosiou² · Efstratios Vakirlis³

*¹ Dermatologist-Venereologist, Thessaloniki Health Center, Akropoleos Local Medical Office,
Thessaloniki, Greece*

*² Dermatologist-Venereologist, Department of Dermatology, Skåne University Hospital, Malmö,
Sweden*

*³ Dermatologist-Venereologist, First University Department of Dermatology and
Venereology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Hospital of Venereal and
Skin Diseases of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé (BHD) αποτελεί σπάνιο, αυτοσωμικό επικρατές, κληρονομικό σύνδρομο που οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου FLCN, το οποίο κωδικοποιεί τη φολικουλίνη. Χαρακτηρίζεται από δερματικές, πνευμονικές και νεφρικές εκδηλώσεις, με χαρακτηριστικότερα δερματολογικά ευρήματα τα ινοθηλακώματα και τα τριχοδισκώματα. Η αναγνώριση των δερματικών βλαβών μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση και να επιτρέψει έγκαιρη συστηματική και οικογενειακή διερεύνηση και κατ' επέκταση προληπτικό έλεγχο/έγκαιρη διάγνωση πιθανής κακοήθειας. Παρουσιάζουμε γυναίκα 47 ετών με πολλαπλές μικρές, σκληρές, λευκωπές βλατίδες στο πρόσωπο, με διάρκεια περίπου 20 ετών και σταδιακή αύξηση του αριθμού τους. Η ιστολογική εξέταση αντιπροσωπευτικής βλατίδας ήταν συμβατή με ινοθηλάκωμα και ο γενετικός έλεγχος ανέδειξε μετάλλαξη στο FLCN, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση. Ο έλεγχος συγγενών πρώτου βαθμού επιβεβαίωσε τη διάγνωση στην αδελφή και την κόρη της ασθενούς. Το περιστατικό αναδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο του δερματολόγου στην αναγνώριση του BHD και στην έγκαιρη παραπομπή για γενετική και συστηματική διερεύνηση.

Λέξεις-κλειδιά: Σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé, FLCN, ινοθηλάκωμα, νεφρικός όγκος, πνευμονικές κύστεις, γενετικός έλεγχος

ABSTRACT

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS) is a rare autosomal dominant inherited disorder caused by pathogenic variants in the FLCN gene, which encodes folliculin. It is characterized by cutaneous, pulmonary and renal manifestations, with fibrofolliculomas and trichodiscomas representing the most characteristic dermatological findings. Recognition of the cutaneous phenotype may lead to diagnosis and allow timely systemic and familial evaluation. We report a 47-year-old woman with multiple small, firm, whitish facial papules that had been present for approximately 20 years and had gradually increased in number. Histopathological examination of a representative papule was compatible with fibrofolliculoma, and genetic testing revealed an FLCN mutation, confirming the diagnosis. Screening of first-degree relatives subsequently confirmed the diagnosis in the patient's sister and daughter. This case highlights the key role of the dermatologist in recognizing Birt-Hogg-Dubé syndrome and initiating appropriate genetic and systemic evaluation.

Keywords: Birt-Hogg-Dubé syndrome, FLCN, fibrofolliculoma, renal tumor, pulmonary cysts, genetic testing

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé (BHD), γνωστό και ως σύνδρομο Hornstein-Knickenberg, αποτελεί σπάνια κληρονομική διαταραχή με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα.

Περιγράφηκε αρχικά το 1977 από τους Arthur Birt, Georgina Hogg και William Dubé σε οικογένεια με πολλαπλά ινοθηλακώματα, τριχοδισκώματα και ακροχορδώνες. (1)

Ο πραγματικός επιπολασμός του συνδρόμου παραμένει ασαφής και πιθανότατα υποεκτιμάται.

Στην αρχική βιβλιογραφία και σε βάσεις σπανίων νοσημάτων έχουν αναφερθεί εκτιμήσεις περίπου 1 περίπτωση ανά 200.000 άτομα, ενώ νεότερες γενετικές και πληθυσμιακές προσεγγίσεις υποδηλώνουν ότι η συχνότητα μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερη, ακόμη και της τάξης του 1 περίπτωση ανά 5.000 άτομα. (2,3) Το ευρύ και συχνά μη ειδικό κλινικό φάσμα μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη λανθάνουσα περίοδο μεταξύ των πρώτων εκδηλώσεων και της οριστικής διάγνωσης, με αποτέλεσμα ορισμένοι ασθενείς να παραμένουν χωρίς την απαιτούμενη ογκολογική παρακολούθηση. (4,5)

Το σύνδρομο οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου FLCN, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17p11.2 και κωδικοποιεί τη φολικουλίνη, πρωτεΐνη με ογκοκατασταλτική λειτουργία. Η φολικουλίνη συμμετέχει σε πολλαπλές κυτταρικές σηματοδοτικές οδούς, μεταξύ των οποίων οι AMPK και mTOR, με ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό, την ανάπτυξη, την παραγωγή ενέργειας και την αυτοφαγία. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 150 διαφορετικές παθογόνες ή πιθανώς παθογόνες παραλλαγές του FLCN. Μεταξύ των συχνότερα αναφερόμενων παθογόνων παραλλαγών περιλαμβάνονται παραλλαγές μετατόπισης του πλαισίου ανάγνωσης (frameshift variants), οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης και απώλεια λειτουργικής φολικουλίνης. (5,6)

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν το δέρμα, τους πνεύμονες και τους νεφρούς και μπορεί να εμφανίζονται ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό. Τα ινοθηλακώματα αποτελούν το

χαρακτηριστικότερο δερματολογικό εύρημα και συνήθως εμφανίζονται μεταξύ της τρίτης και τέταρτης δεκαετίας της ζωής ως μικρές, λευκωπές ή στο χρώμα του δέρματος βλατίδες, με προτίμηση στο πρόσωπο, τις οπισθοωτιαίες περιοχές, τον αυχένα και τον άνω κορμό, ενώ ο αριθμός τους τείνει να αυξάνεται με την ηλικία. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν τριχοδισκώματα και ακροχορδώνες. Ιστοπαθολογικά, τα ινοθηλακώματα χαρακτηρίζονται από καλά οριοθετημένους ενδοδερμικούς σχηματισμούς, με λεπτές επιθηλιακές δεσμίδες που εκφύονται από το θυλακικό επιθήλιο και προβάλλουν σε ινώδες ή ινοβλεννώδες στρώμα. Αντίθετα, το τριχοδίσκωμα χαρακτηρίζεται ιστοπαθολογικά κυρίως από καλά περιγεγραμμένη μεσεγχυματική βλάβη με ινώδες στρώμα και αυξημένο αριθμό αγγείων, ενώ η θυλακική επιθηλιακή συνιστώσα είναι λιγότερο εμφανής. Ωστόσο, τα ινοθηλακώματα και τα τριχοδισκώματα παρουσιάζουν σημαντική ιστολογική επικάλυψη και έχουν θεωρηθεί μορφολογικές παραλλαγές του ίδιου φάσματος βλαβών. (4,7)

Οι πνευμονικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πολλαπλές υπεζωκοτικές και υποϋπεζωκοτικές κύστες, οι οποίες έχουν περιγραφεί σε μεγάλο ποσοστό ενηλίκων με BHD, καθώς και αυξημένο κίνδυνο αυτόματου και υποτροπιάζοντος πνευμοθώρακα. Οι πνευμονικές κύστες στο BHD εμφανίζουν χαρακτηριστική κατανομή, με προτίμηση στις κατώτερες και έσω περιοχές των πνευμόνων και συχνή υποϋπεζωκοτική εντόπιση, καθώς και εντόπιση παρακείμενα στο μεσοθωράκιο. Η κατανομή αυτή μπορεί να συμβάλει στη διαφοροποίηση του BHD από άλλες διάχυτες κυστικές πνευμονοπάθειες. Σε ορισμένες σειρές, πνευμονικές κύστες έχουν αναφερθεί σε περίπου 80% των ενηλίκων και πνευμοθώρακας σε περίπου 35% των ασθενών. Το BHD αναγνωρίζεται ως σημαντική μονογονιδιακή αιτία οικογενούς ή υποτροπιάζοντος πνευμοθώρακα. (3,5)

Η νεφρική συμμετοχή έχει ιδιαίτερη προγνωστική σημασία. Ο διά βίου κίνδυνος νεφρικού κυτταρικού καρκινώματος έχει εκτιμηθεί περίπου στο 15-30%, με τους όγκους να είναι συχνά

αμφοτερόπλευροι και πολυεστιακοί. Ιστολογικά, συχνότερα απαντώνται το χρωμόφοβο νεφρικό κυτταρικό καρκίνωμα και οι υβριδικοί ογκοκυτταρικοί-χρωμόφοβοι όγκοι. (5,8) Η αναγνώριση επομένως των χαρακτηριστικών δερματικών εκδηλώσεων μπορεί να αποτελέσει το πρώτο βήμα για τη διάγνωση ενός πολυσυστηματικού συνδρόμου και για την έγκαιρη συστηματική και οικογενειακή διερεύνηση.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 47 ετών προσήλθε στο ιατρείο λόγω πολλαπλών μικρών, σκληρών, λευκωπών βλατίδων στο πρόσωπο, με κύρια εντόπιση στο μέτωπο, τις παρειές και τη μύτη. Οι βλάβες είχαν εμφανιστεί περίπου 20 έτη πριν και παρουσίαζαν σταδιακή αύξηση του αριθμού τους.



Εικόνα 1. Πολλαπλές μικρές, λευκωπές, επηρμένες βλατίδες στο πρόσωπο, με κύρια εντόπιση στην περιοχή των παρειών και της μύτης, κλινικά συμβατές με ινοθηλακώματα.

Figure 1. Multiple small, whitish, elevated facial papules, predominantly involving the cheeks and nose, clinically compatible with fibrofolliculomas.

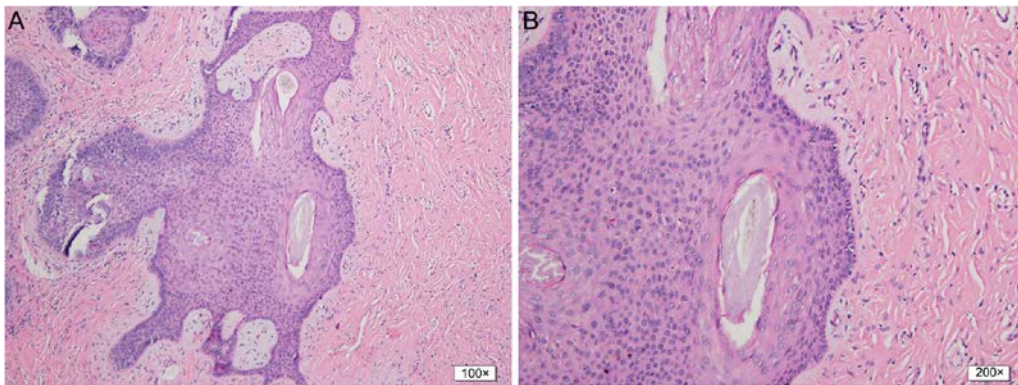
Από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν καλοήγηος όγκος του επινεφριδίου από πενταετίας.

Σύμφωνα με την αξονική τομογραφία, επρόκειτο για αδένωμα διαμέτρου 1,4 cm, με ήπια υπερπλασία του αριστερού επινεφριδίου. Παράλληλα, είχε διαπιστωθεί αγγειομυολίπωμα στον

δεξιό νεφρικό φλοιό. Από το λοιπό ατομικό αναμνηστικό αναφέρονταν θρομβοφιλία, με δύο επεισόδια επιπολής θρομβοφλεβίτιδας, καθώς και αρτηριακή υπέρταση.

Η παρουσία πολλαπλών χαρακτηριστικών λευκωπών βλατίδων του προσώπου, με μακρά διάρκεια και σταδιακή αύξηση του αριθμού τους, οδήγησε στην υποψία συνδρόμου Birt-Hogg-Dubé. Τα λοιπά ευρήματα του ατομικού αναμνηστικού καταγράφηκαν ως συνυπάρχοντα, χωρίς να θεωρηθούν ειδικά διαγνωστικά στοιχεία του συνδρόμου.

Πραγματοποιήθηκε βιοψία αντιπροσωπευτικής δερματικής βλατίδας. Η ιστοπαθολογική εξέταση ήταν συμβατή με ινοθηλάκωμα (fibrofolliculoma). Με βάση την κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα πραγματοποιήθηκε γενετικός έλεγχος του γονιδίου FLCN, στον οποίο ανιχνεύτηκε σε ετεροζυγωτία νουκλεοτιδικός διπλασιασμός c.1285dup στο γονίδιο FLCN (NM_144997.7) στο χρωμόσωμα 17. Το εύρημα αυτό ταξινομείται ως παθογόνο κλασης 5 βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρικής Γενετικής (ACMG) επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση του συνδρόμου Birt-Hogg-Dubé.



Εικόνα 2. Ιστολογική εικόνα ινοθηλακώματος (H&E): πολλαπλές λεπτές δεσμίδες βασαιοειδών κυττάρων εκτείνονται από το κεντρικό τριχοθυλάκιο προς το περιβάλλον ινώδες στρώμα.

Figure 2. Histopathological image of fibrofolliculoma (H&E): multiple thin strands of basaloid cells extend from the central follicle into the surrounding fibrous stroma.

Λόγω του αυτοσωμικού επικρατούντος χαρακτήρα του συνδρόμου, προτάθηκε γενετικός έλεγχος σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Η αδελφή της ασθενούς παρουσίαζε μόρφωμα επινεφριδίου και ινοθηλακώματα προσώπου από πολλά έτη, ενώ η κόρη της παρουσίαζε μικρό αριθμό ινοθηλακωμάτων προσώπου. Ο γενετικός έλεγχος επιβεβαίωσε τη διάγνωση και στις δύο. Η μητέρα της ασθενούς παρουσίαζε οζίδια στους πνεύμονες και ινοθηλακώματα, χωρίς ωστόσο να επιθυμεί περαιτέρω διερεύνηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé αποτελεί πολυσυστηματικό κληρονομικό σύνδρομο, στο οποίο ο δερματολόγος μπορεί να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην αρχική αναγνώριση της νόσου. Η παρουσία πολλαπλών ινοθηλακωμάτων ή τριχοδισκωμάτων σε ενήλικο ασθενή, ιδιαίτερα όταν οι βλάβες είναι πολυάριθμες και αυξάνονται σταδιακά, θα πρέπει να εγείρει την υποψία του συνδρόμου. (4,5)

Η διάγνωση του BHD βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών, ιστοπαθολογικών και γενετικών ευρημάτων. Σύμφωνα με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια, η διάγνωση μπορεί να τεθεί όταν πληρούνται ένα μείζον ή δύο ελάσσονα κριτήρια. Μείζονα κριτήρια αποτελούν η παρουσία τουλάχιστον πέντε ινοθηλακωμάτων ή τριχοδισκωμάτων, με τουλάχιστον μία ιστολογικά επιβεβαιωμένη βλάβη και έναρξη στην ενήλικη ζωή, ή η ανίχνευση παθογόνου παραλλαγής του FLCN. Ελάσσονα κριτήρια αποτελούν οι πολλαπλές πνευμονικές κύστεις, ο πολυεστιακός ή αμφοτερόπλευρος νεφρικός καρκίνος και η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με BHD. Ένας αρνητικός γενετικός έλεγχος δεν αποκλείει απόλυτα τη διάγνωση όταν η κλινική εικόνα και τα υπόλοιπα κριτήρια είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. (5,10,11)

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου Birt-Hogg-Dubé

Μείζονα κριτήρια	1	Τουλάχιστον πέντε ινοθυλακώματα ή τριχοδισκώματα και τουλάχιστον ένα από αυτά ιστολογικά επιβεβαιωμένο
	2	Γενετική επιβεβαίωση παθογόνου germline μετάλλαξης
Ελάσσονα κριτήρια	1	Πολλαπλές πνευμονικές κύστεις στις βάσεις των πνευμόνων με ή χωρίς ιστορικό αυτόματου πνευμοθώρακα
	2	Καρκίνος του νεφρού: διάγνωση πριν την ηλικία των 50 ετών ή πολυεστιακός ή αμφοτερόπλευρος καρκίνος του νεφρού με μικτή χρωμόφοβη και ογκοκυτική ιστολογική εικόνα
	3	Πρώτου βαθμού συγγενής με επιβεβαιωμένο σύνδρομο BHD

1 μείζον κριτήριο ή 2 ελάσσονα είναι απαραίτητα για τη διάγνωση του συνδρόμου

Ο γενετικός έλεγχος του FLCN θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή οικογενή αυτόματο πνευμοθώρακα, πολλαπλές αμφοτερόπλευρες πνευμονικές κύστεις, ιδίως με βασική ή κατώτερη κατανομή, αμφοτερόπλευρη ή πολυεστιακή νεφρική νεοπλασία, οικογενή ή πρώιμης έναρξης νεφρικό κυτταρικό καρκίνωμα, καθώς και σε άτομα με πολλαπλές βλατίδες κλινικά συμβατές με ινοθηλακώματα/τριχοδισκώματα ή με συνδυασμό δερματικών, πνευμονικών και νεφρικών εκδηλώσεων στο ίδιο άτομο ή στην οικογένεια.

(5,10,11)

Η διαφορική διάγνωση εξαρτάται από την επικρατούσα κλινική εκδήλωση. Στις πνευμονικές κύστεις περιλαμβάνονται το εμφύσημα των καπνιστών και η σποραδική πνευμονική λεμφαγγειολειομυομάτωση, ενώ οι πολλαπλές βλατίδες του προσώπου μπορεί να απαιτήσουν διάκριση από το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο Brooke-Spiegler, την οζώδη σκλήρυνση, τις πολλαπλές ινώδεις βλατίδες του προσώπου και το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1. (4,11)

Στο παρόν περιστατικό, η ασθενής προσήλθε αρχικά για ένα φαινομενικά αμιγώς δερματολογικό πρόβλημα. Η μακρά διάρκεια και η σταδιακή αύξηση του αριθμού των βλαβών αποτέλεσαν σημαντικά στοιχεία για την κλινική υποψία. Η ιστολογική επιβεβαίωση ινοθηλακώματος

ενίσχυσε την υποψία και οδήγησε στον γενετικό έλεγχο, ο οποίος επιβεβαίωσε τη διάγνωση. Το επινεφριδιακό αδένωμα και το νεφρικό αγγειομυολίπωμα του νεφρού καταγράφηκαν ως συνυπάρχοντα ευρήματα, χωρίς τεκμηριωμένη ειδική συσχέτιση με το σύνδρομο BHD.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η διερεύνηση του οικογενειακού ιστορικού και η γενετική συμβουλευτική. Επειδή το σύνδρομο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο, κάθε παιδί φορέα παθογόνου παραλλαγής έχει πιθανότητα 50% να κληρονομήσει τη διαταραχή. Όταν η υπεύθυνη οικογενής παραλλαγή έχει ταυτοποιηθεί, είναι τεχνικά εφικτή και η προγεννητική διάγνωση, εφόσον αυτή ζητηθεί στο πλαίσιο κατάλληλης γενετικής συμβουλευτικής. (5) Στην παρούσα περίπτωση, ο έλεγχος συγγενών πρώτου βαθμού οδήγησε στην αναγνώριση δύο επιπλέον προσβεβλημένων μελών της οικογένειας, της αδελφής και της κόρης της ασθενούς.

Η σημασία της διάγνωσης δεν περιορίζεται στο αισθητικό πρόβλημα που προκαλούν τα ινοθηλακώματα. Η κλινική διαχείριση απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση, με ιδιαίτερη έμφαση στη νεφρική επιτήρηση και στην εκτίμηση του πνευμονικού κινδύνου. Στην αρχική αξιολόγηση συνιστάται απεικόνιση των νεφρών, κατά προτίμηση με μαγνητική τομογραφία κοιλίας/πυέλου, και στη συνέχεια επανάληψη σε τακτά διαστήματα, συχνά ανά 1-2 έτη, ανάλογα με τα ευρήματα και το εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο. Η HRCT θώρακος είναι χρήσιμη κατά τη διάγνωση για την εκτίμηση της έκτασης των πνευμονικών κύστεων, ενώ η συστηματική επανάληψη αξονικών τομογραφιών θώρακος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν θεωρείται απαραίτητη σε όλα τα πρωτόκολλα. (5,10,11)

Στη βιβλιογραφία έχουν επίσης αναφερθεί ως προαιρετικές πρακτικές η κολονοσκόπηση από την ηλικία των 40 ετών και ο υπερηχογραφικός έλεγχος θυρεοειδούς και παρωτίδων. Οι έλεγχοι αυτοί δεν αποτελούν ενιαία, καθολικά αποδεκτή ειδική σύσταση για όλους τους ασθενείς με BHD και θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το οικογενειακό ιστορικό, τα συνοδά ευρήματα και τις ισχύουσες τοπικές οδηγίες. (11)

Για τις δερματικές βλάβες, η θεραπεία είναι κυρίως αισθητική. Τα ινοθηλακώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργικές ή καταστροφικές μεθόδους, όπως η θεραπεία με laser και η διαθερμία, ωστόσο μπορεί να εμφανιστούν υποτροπές ή ουλοποίηση. Έχουν περιγραφεί συνδυαστικές τεχνικές με laser για τη βελτίωση του αισθητικού αποτελέσματος. Η εμπλοκή της φολικουλίνης στην οδό mTOR έχει δημιουργήσει θεωρητικό ενδιαφέρον για αναστολείς mTOR, όπως η ραπαμυκίνη(σιρόλιμους), χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί σταθερή κλινική αποτελεσματικότητα για τα ινοθηλακώματα. (4,11)

Πέρα από τους νεφρικούς όγκους, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανές συσχετίσεις του BHD με νεοπλάσματα των παρωτίδων, του παχέος εντέρου, του θυρεοειδούς, του ήπατος και με μελάνωμα, καθώς και μεμονωμένες αναφορές παραθυρεοειδικού καρκινώματος. Οι συσχετίσεις αυτές δεν έχουν όλες την ίδια ισχύ τεκμηρίωσης και δεν θα πρέπει να θεωρούνται καθιερωμένες εκδηλώσεις του συνδρόμου. (6,11)

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από την έγκαιρη αναγνώριση και παρακολούθηση της νεφρικής νόσου. Οι υποτροπιάζοντες πνευμοθώρακες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής, ενώ τα πολλαπλά ινοθηλακώματα, αν και καλοήγη, συχνά αποτελούν πρώιμη και ορατή εκδήλωση. Για τον λόγο αυτό, η δερματολογική εξέταση έχει ιδιαίτερη αξία ως αφετηρία για τη διάγνωση, τη συστηματική διερεύνηση και τον έλεγχο της οικογένειας.

Το περιστατικό υπογραμμίζει ότι οι πολλαπλές ινοθηλακωματοειδείς βλατίδες του προσώπου δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αποκλειστικά ως αισθητικό πρόβλημα. Η αναγνώριση του χαρακτηριστικού φαινοτύπου, η ιστολογική επιβεβαίωση και η κατάλληλη γενετική διερεύνηση μπορούν να οδηγήσουν στη διάγνωση του BHD και να επιτρέψουν την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου σε άλλα μέλη της οικογένειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην διαφορική διάγνωση ασθενών με πολλαπλά ινοθηλακώματα ή τριχοδισκώματα, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει σχετικό οικογενειακό, πνευμονικό ή νεφρικό ιστορικό. Η δερματολογική εξέταση μπορεί να αποτελέσει το πρώτο βήμα για την αναγνώριση της νόσου. Η ιστολογική επιβεβαίωση και ο γενετικός έλεγχος του FLCN συμβάλλουν στην οριστική διάγνωση, ενώ η αναγνώριση ενός περιστατικού καθιστά αναγκαία την αξιολόγηση των συγγενών πρώτου βαθμού και την οργάνωση κατάλληλης νεφρικής και πνευμονικής παρακολούθησης.

ΔΗΛΩΣΕΙΣ

Σύγκρουση συμφερόντων: Καμία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol. 1977;113(12):1674-1677.
2. Orphanet. Birt-Hogg-Dubé syndrome [Internet]. [cited 2024 Dec 13]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/122>.
3. Yngvadottir B, Richman L, Andreou A, et al. Inherited predisposition to pneumothorax: estimating the frequency of Birt-Hogg-Dubé syndrome from genomics and population cohorts. Thorax. 2025;80:553-555.
4. Tong Y, Schneider JA, Coda AB, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of dermatological manifestations and other symptoms. Am J Clin Dermatol. 2018;19(1):87-101.
5. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol. 2009;10(12):1199-1206.

6. Sermyagina IG, Mikhaylenko DS, Kuryakova NB, et al. Experience in molecular genetic diagnostics of Birt-Hogg-Dubé syndrome: characteristics of identified mutations and evolution of the methodological approach. *Int J Mol Sci.* 2026;27(11):4731.
7. Belousova IE, Shpilyuk RG, Chepushtanova KO, et al. Are multiple trichodiscomas/fibrofolliculomas the Birt-Hogg-Dubé syndrome? *Arkh Patol.* 2021;83(3):45-51.
8. Yngvadottir B, Andreou A, Bassaganyas L, et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer susceptibility genes in 1336 renal cell carcinoma cases. *Hum Mol Genet.* 2022;31(17):3001-3011.
9. Wang W, Cheng J. Solitary fibrofolliculoma of the upper eyelid in a 68-year old female: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:97. doi:10.1186/s12886-020-01366-4.
10. Namba Y, Yamashita A, Kobayashi E, et al. A collaborative study to disseminate the clinical practice of diagnosing and managing Birt-Hogg-Dubé syndrome in Japan. *Respir Investig.* 2025;63(5):877-884.
11. Ntinidi C, Tomos I, Matthaïou AM, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a mini review of the clinical manifestations, investigation, and management. *J Pers Med.* 2025;15(12):583.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

Συγγραφέας Αλληλογραφίας: Βαλέρια Ζαφειριάδου

E-mail: zafeirito@gmail.com