

Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD-Syndrom) ist eine **seltene autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung**, die durch eine **Trias aus benignen Haut-hamartomen, pulmonalen Zysten mit Auftreten von Spontanpneumothoraces** und einem **erhöhten Risiko für Nierentumoren** gekennzeichnet ist.

Epidemiologie

Die geschätzte Prävalenz des BHD-Syndroms beläuft sich auf etwa 1:200.000. Weltweit wird bislang von 500 betroffenen Familien berichtet, wobei die Erkrankung vermutlich **unterdiagnostiziert** ist.

Pathophysiologie

Das BHD-Syndrom wird durch **pathogene Keimbahnvarianten im FLCN-Gen** auf Chromosom 17p11.2 verursacht und **autosomal-dominant** vererbt. Zumeist kommt es zu einem **Funktionsverlust** des vermeintlichen **Tumorsuppressors** Folliculin. Die genaue Funktion des Folliculin-Proteins ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Klinische Manifestation

Das BHD-Syndrom weist – auch bei identischer *FLCN*-Mutation – ein **stark variables klinisches Erscheinungsbild** auf. Eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte bislang nicht identifiziert werden. So kann sich die Erkrankung beispielsweise ausschließlich mit Hautveränderungen zeigen oder zusätzlich mit pulmonalen und/oder renalen Veränderungen einhergehen. In seltenen Fällen manifestiert sich die Erkrankung ausschließlich pulmonal und/oder renal.

Dermale Läsionen: Die charakteristischen Hautveränderungen des BHD-Syndroms sind **Fibrofollikulome**, bei denen es sich um gutartige Hamartome des Haarfollikels handelt. Sie treten in 90 % der betroffenen Patient*innen erstmals zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr als multiple, weißliche und bis zu 5 mm große Papeln **im Kopf-/Hals-Bereich** auf. Für gewöhnlich nehmen sie im Laufe des Lebens an Zahl und Größe zu. Zudem können sich begleitend auch **Trichodiskome** – klinisch nicht von Fibrofollikulomen zu unterscheiden und womöglich eine histologische Variante desselben Tumortyps darstellend – und **Akrochordone** (Stielwarzen) zeigen.

Pulmonale Manifestationen: Die hochauflösende Computertomographie des Thorax (HRCT) ist die bevorzugte Bildgebungsmethode zur Beurteilung zystischer Lungenerkrankungen und somit auch zur Evaluierung des möglichen Vorliegens eines BHD-Syndroms. Bei etwa 80 % der Patient*innen zeigen sich **zahlreiche bilaterale und unregelmäßig geformte, dünnwandige Zysten** (meist **kleiner als 1 cm**), die **überwiegend in den basalen und medialen Lungenregionen** liegen. Rund 30 % der Betroffenen erleiden – zumeist vor dem 40. Lebensjahr – mindestens einmal im Verlauf ihres Lebens einen **spontanen Pneumothorax**.

Nierentumore: Maligne Nierentumore treten in bis zu einem Drittel der Betroffenen **meist um das 50. Lebensjahr** auf. Während die meisten anderen erblichen Nierenkrebs-Syndrome nur einen einzigen histologischen Tumortyp aufweisen, ist das BHD-Syndrom durch eine Vielfalt an Tumorformen gekennzeichnet. Am häufigsten treten **chromophobe Tumore** sowie **Mischformen aus chromophoben und onkozytären Tumoren** auf.

Diagnose

Die **Diagnose** des BHD-Syndroms kann **bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien** gestellt werden:

- ≥ 2 Hautläsionen, die klinisch als Fibrofollikulom und/oder Trichodiskom imponieren, und ≥ 1 histologisch bestätigtes Fibrofollikulom
- Multiple, meist basal lokalisierte bilaterale Lungenzysten, mit oder ohne vorausgegangenem Spontanpneumothorax vor dem 40. Lebensjahr (*insbesondere bei positiver Familienanamnese*)
- Bilaterale, multifokale chromophobe Nierenkarzinome oder hybride onkozytäre Tumore (*insbesondere bei positiver Familienanamnese von Nierentumoren vor dem 50. Lebensjahr*)
- Kombination aus kutanen, pulmonalen und/oder renalen Manifestationen (*entweder beim/ bei der Betroffenen oder bei Familienangehörigen*)
- Nachweis einer pathogenen Keimbahnvariante im FLCN-Gen (*diese bestätigt die Diagnose in der Mehrzahl der Verdachtsfälle; bei einem Teil der Patient*innen beruht die Diagnosesicherung jedoch primär auf den klinischen und pathologischen Befunden*)

Nach Identifikation einer pathogenen FLCN-Genvariante in einem Indexfall sollte bei potenziell betroffenen Angehörigen, insbesondere bei Verwandten ersten Grades, eine **genetische Beratung und Testung** erfolgen.

Therapie

Derzeit existiert **keine kausale Therapie für das BHD-Syndrom**, sodass die Behandlung **symptom- und organspezifisch** erfolgt.

Kutane Läsionen sind benignen und **meist nicht behandlungsbedürftig**, können jedoch bei kosmetischer Beeinträchtigung häufig mittels ablativer Verfahren therapiert werden.

Die **Therapie des Pneumothorax** erfolgt **gemäß den Empfehlungen der Behandlung des sekundären Spontanpneumothorax**. Bei chirurgischen Eingriffen sollte außerdem präoperativ eine pulmonale Evaluierung erfolgen und intraoperativ auf hohe Beatmungsdrücke verzichtet werden.

Bei Patient*innen mit BHD-Syndrom ist eine **lebenslange renale Surveillance** erforderlich. BHD-assoziierte Nierentumore werden – so denn notwendig – **operativ** behandelt, wobei dem Erhalt der Nierenfunktion angesichts des möglichen Auftretens multipler Tumore besondere Bedeutung zukommt.



ÖGP

Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie

Prognose

Die Prognose des BHD-Syndroms wird **in erster Linie von der renalen Tumormanifestation** bestimmt. In der Regel führt die **zystische Lungenerkrankung nicht zu einer relevanten Einschränkung** der respiratorischen Funktion.