

Research on Birt-Hogg-Dubé (BHD) Syndrome

Jinrui Miao¹ Jiyuan Chen² Dejun Sun^{3,4,5*}

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2.Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510120, China

3.Key Laboratory of COPD Diagnosis and Treatment of the National Health Commission, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

4.Key Laboratory of Respiratory Diseases in Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

5.People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD syndrome) is an autosomal dominant disorder characterized by lung cysts, spontaneous pneumothorax, bilateral multifocal renal tumors and cutaneous follicular fibroids. BHD syndrome is caused by germline mutations in the FLCN gene, which is involved in AMPK and mTOR signaling. In Asians, spontaneous pneumothorax is the earliest and most common symptom of BHD syndrome. The most reliable method for clinical diagnosis of BHD syndrome is genetic testing of the FLCN gene. This paper reviews the clinical manifestations, genetic mechanisms and advances in treatment of BHD syndrome, and provides references for subsequent basic and clinical research.

Keywords

BHD syndrome; FLCN; spontaneous pneumothorax

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 综合征研究

苗瑾瑞¹ 陈纪元² 孙德俊^{3,4,5*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 广州医科大学, 中国·广东 广州 510120

3. 国家卫健委慢阻肺诊治重点实验室, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

4. 内蒙古自治区呼吸疾病重点实验室, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

5. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD综合征)是一种以肺囊肿、自发性气胸、双侧多灶性肾肿瘤和皮肤毛囊纤维瘤为特征的常染色体显性遗传疾病。BHD综合征是由FLCN基因的种系突变引起的,参与AMPK和mTOR的信号转导。在亚洲人群中,自发性气胸是BHD综合征最早、最常出现的症状。临床诊断BHD综合征最可靠的方法是FLCN基因的遗传检测。论文对BHD综合征的临床表现、遗传机制和治疗的进展进行综述,为后续基础和临床研究提供参考。

关键词

BHD综合征; FLCN; 自发性气胸

1 引言

Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD综合征)是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,以肺囊肿、自发性气胸、双侧多灶性肾肿瘤和皮肤毛囊纤维瘤为特征。1977年首次报道两个兄弟姐妹中有一种特有的皮肤纤维瘤,临床表现为面部、颈部、躯干部出现许多毛囊纤维瘤及多发性纤维瘤^[1]。1997年,

Birt等描述了遗传性多发性纤维性皮肤肿瘤的病例^[2]。后来被命名为Birt-Hogg-Dubé综合征。2002年,Nickerson等人发现FLCN(folliculin)基因是BHD综合征的致病基因,且定位于17号染色体短臂1区1带第2亚带(17p11.2)。之后,BHD综合征相关的肾脏和肺部等表现也相继报道。近年来关于BHD综合征的病例研究、遗传学和诊治研究取得了一定进展,论文就相关内容作此综述。

【作者简介】苗瑾瑞(1992-),女,中国内蒙古呼和浩特人,硕士,从事呼吸疾病基础研究。

【通讯作者】孙德俊(1962-),男,中国内蒙古呼和浩特人,博士,从事呼吸系统疾病的诊治研究。

2 BHD的遗传机制

BHD综合征是一种常染色体显性遗传病,2002年首次

证实 BHD 综合征的发病主要是由于 FLCN 基因的种系突变（种系突变即发生在种系细胞的突变）。到目前为止，已经发现 FLCN 有 200 多种突变，其中大部分是移码突变、无义突变、错义突变或者剪接位点突变^[1]。据报道，FLCN 第 9 和 12 号外显子的突变与气胸发生有较高的相关性，FLCN 第 11 号外显子无义突变可能导致孤立性家族性自发性气胸，FLCN 第 11 号外显子中胞嘧啶缺失的患者肾肿瘤发生率明显低于该外显子中胞嘧啶插入的患者。有结果表明，中国人群在整个 FLCN 基因上的突变谱分布甚至比白种人更广泛。

3 BHD 的临床表现

3.1 肺部病变

在亚洲人群中，肺囊肿和 / 或反复自发性气胸是 BHD 综合征最早、最常出现的症状。BHD 肺囊肿主要分布于两肺基底部分，多见于肺的下内侧和胸膜下区域，通常呈离散分布，呈圆形或椭圆形，边界清楚、壁薄，中间有正常的肺实质，通常直径 < 1cm，与原发性自发性气胸中典型的肺气肿和肺大疱位置不同。BHD 患者尽管存在多个囊肿，但是肺实质基本正常，肺功能一般保持不变，囊肿的大小或程度也与肺功能无关^[4]。BHD 综合征的特征是在没有明显潜在肺部疾病的情况下自发发生气胸，通常不会发展为慢性呼吸衰竭。相比之下，白人 BHD 患者肺部患病率较低。

流行病学调查研究者发现，患者首次出现气胸的年龄在 15~69 岁之间，气胸发病的中位年龄为 42.5 岁，大多数病人在 45 岁以下首次出现气胸。男性和女性数量相当，吸烟并不是导致该病的危险因素。与普通人群相比，BHD 患者发生气胸的风险可能增加 50 倍，首次气胸后复发率高达 75%。与其他类型的气胸相比，BHD 中年龄与气胸风险呈负相关。

虽然近些年对于 FLCN 在 BHD 自发性气胸方面的研究有很大的进展，但是缺少针对 BHD 所致的肺部疾病的模型，严重限制了我们后续的研究，仍然有很多悬而未决的问题。而参与 BHD 疾病形成的通路能否用于预防和治疗自发性气胸的形成也是我们想要了解的。

3.2 皮肤病变

BHD 患者会有皮肤病变，表现为面部、颈部和躯干部小的、圆顶状的白色丘疹。通常好发于 30~40 岁，纤维滤泡瘤、毛状肉瘤和顶索都是 BHD 的皮肤征象。纤维毛囊瘤的典型特征为组织学上囊状扩张的毛囊中有角化的碎屑。其他报道中关于 BHD 患者的皮肤病变包括面部血管纤维瘤、脂肪瘤、血管脂肪瘤和口腔粘膜纤维瘤。有研究表明，BHD 综合征是人纤维母细胞瘤 (fibroblastoma, FSP) 最常见的病因之一。因此，建议 FSP 患者进行 FLCN 基因筛选，及时进行早期诊断与干预。

3.3 肾脏病变

肾脏肿瘤通常为多灶性或双侧性，平均年龄在 20~55 岁，男性多见，BHD 患者发生肾脏肿瘤的风险增加 7 倍。有研究

表明，最常见的为混合性嫌色细胞癌 - 嗜酸性细胞瘤，其次是嫌色细胞肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、嗜酸细胞瘤、乳头状肾细胞癌。大多数 BHD 综合征相关的肾细胞癌 (BHD-RCC) 的侵袭性低于散在的透明细胞肾细胞癌和多灶性肾细胞癌^[5]。与白种人不同，亚洲人群中 FLCN 突变者中很少检测到恶性肾肿瘤。肾肿瘤诊断的年龄差异很大，这表明从青年到老年都需要定期监测。

3.4 其他

BHD 综合征患者除了气胸、肾脏和皮肤的表现，还有病例报道关于颅内血管病变、脑静脉窦血栓、结直肠息肉和结直肠癌、甲状旁腺嗜酸细胞瘤、血管脂肪瘤、脉络膜视网膜病、鳞状细胞癌、斑点状绒毛膜病等病变^[6]。但这些疾病与 BHD 之间是否存在具体联系仍不清楚。

4 诊断

尽管尚未确定 BHD 综合征的国际诊断标准，但大约 90% 的病例可通过基因测序鉴定出 FLCN 种系突变，因此 FLCN 基因的遗传检测是临床诊断 BHD 综合征最可靠的方法。

2009 年欧洲 Menko 提出 BHD 的诊断标准，应至少符合一个主要标准或两个次要标准。主要标准包括：至少 5 例成年发病的纤维毛囊瘤或毛盘瘤，且其中至少 1 个经过组织学证实。FLCN 基因先天突变。次要标准包括：

①多发性肺大疱：位于基底部分、排除其他明显原因，伴或不伴有自发性气胸。

②肾癌：早发 (< 50 岁)，多灶性或双侧肾癌或具有特征性组织学类型 (混合性嫌色细胞癌 - 嗜酸性细胞瘤)。

一级亲属患 BHD 综合征^[7]。该诊断标准涵盖了白种人家系的特征性表现，即皮肤特征比肺部表现更重要。但是亚洲人群与欧洲人群各项表现型皆有不同，此诊断标准可供参考。

对于筛查自发性气胸的 BHD 患者，高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 是一种经济有效的方法^[8]。

5 治疗

对于自发性气胸的患者，保守治疗后复发率为 53.1%，手术治疗后为 9.1%。由于自发性气胸的复发性较高，目前认为对于此类病人应更积极地处理气胸。对于首次出现气胸的 BHD 患者一般采用胸腔减压术保守治疗，但对于顽固性气胸，则需要手术治疗。有报告说，生物可吸收性胸膜覆盖物可以成功地保护病人免于顽固性气胸。如果病人出现其他肺部疾病，病人可以接受胸腔镜手术 (VATS) 进一步治疗。

对于 BHD 综合征肾细胞癌的患者，有研究证实，经皮热消融对其具有良好的局部控制性与安全。由于经皮热消融治疗 BHD 相关的肾细胞癌的具体报道与病例较少，对于是否采用存在争议，因此有必要进一步积累经验。

在一项双盲试验中表明，在患者外用雷帕霉素治疗 6 个月期间，皮肤会有灼烧感、红斑、干燥和瘙痒等副作用。目前，

对于 mTOR 抑制剂雷帕霉素的研究并未得到很好的证实^[9] 对于 mTOR 抑制剂的靶向治疗还有待进一步的研究。

6 结语

近年来,对于 BHD 的病例与研究也越来越多。亚洲人群中,自发性气胸为最常见最早出现的症状,而皮肤病变和肾脏肿瘤无明显表现,白种人恰好相反。这可能与基因突变位点的不同有关,仍需要进一步研究。对于 BHD 综合征早期监测与识别的方式仍需进一步研究,对于 BHD 综合征患者治疗方案的优化也有必要进一步积累经验。

参考文献

- [1] Hornstein O P, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon—a cutaneo-intestinal syndrome sui generis[J]. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 1975,253(2):161-175.
- [2] Birt A R, Hogg G R, W James Dubé. Hereditary Multiple Fibrofolliculomas With Trichodiscomas and Acrochordons[J]. *Archives of Dermatology*, 1977,113(12):1674-1677.
- [3] Nickerson M L, Warren M B, Toro J R, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. *Cancer Cell*, 2002,2(2):157-164.
- [4] Han J, Hao J, Liu R, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome caused by a mutation of FLCN gene in a CVST patient: a case report[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2019,130(12):1-7.
- [5] Xing H, Liu Y, Jiang G, et al. Clinical and genetic study of a large Chinese family presented with familial spontaneous pneumothorax[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017,9(7):1967.
- [6] Liu K, Xu W, Tian X, et al. Genotypic characteristics of Chinese patients with BHD syndrome and functional analysis of FLCN variants[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2019,14(1):223.
- [7] Min H, Ma D, Zou W, et al. FLCN-regulated miRNAs suppressed reparative response in cells and pulmonary lesions of Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. *Thorax*, 2020,75(6):476-485.
- [8] Furuya M, Hasumi H, Yao M, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum[J]. *Cancer Sci*, 2020,111(1):15-22.
- [9] Matsui Y, Hiraki T, Gobara H, et al. Percutaneous thermal ablation for renal cell carcinoma in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2019,100(11):671-677.