

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: a propósito de dos casos con confirmación genética

Birt-Hogg-Dubé syndrome: report of two genetically confirmed cases

Laura Maté-Miguel^{1*}, Pablo Pazos-Lama², Cristina Cavestany-García-Matres¹, Ramón Vicente-Verdú¹, Baltasar Liebert-Álvarez¹ y Sandra L. Pardo-Prieto¹

¹Servicio de Cirugía Torácica; ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Resumen

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente causada por mutaciones germinales en el gen FLCN, implicado en la vía mTOR. Se caracteriza por la tríada de manifestaciones cutáneas, pulmonares y renales, con riesgo aumentado de neumotórax espontáneo y neoplasia renal. Presentamos dos casos con confirmación genética del síndrome: una mujer de 75 años con fibrofolliculomas, quistes pulmonares bilaterales y lesiones quísticas renales, y un varón de 32 años con antecedentes familiares, lesiones cutáneas faciales y múltiples quistes pulmonares. En ambos se identificaron variantes patogénicas en FLCN, confirmando el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Este síndrome debe sospecharse ante la asociación de lesiones cutáneas características y hallazgos quísticos pulmonares, siendo esencial el estudio genético para su confirmación y el seguimiento multidisciplinario dirigido a la prevención de complicaciones renales y respiratorias.

Palabras clave: Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Folliculina. Quistes pulmonares. Neumotórax recurrente. Tomografía computarizada. Genética.

Abstract

Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominant genodermatosis caused by germline mutations in the FLCN gene, which is involved in the mTOR pathway. It is characterized by a triad of cutaneous, pulmonary, and renal manifestations, with an increased risk of spontaneous pneumothorax and renal neoplasia. We report two genetically confirmed cases of the syndrome: a 75-year-old woman with fibrofolliculomas, bilateral pulmonary cysts, and renal cystic lesions, and a 32-year-old man with a positive family history, facial skin lesions, and multiple pulmonary cysts. In both cases, pathogenic variants in FLCN were identified, confirming the diagnosis of Birt-Hogg-Dubé syndrome. This syndrome should be suspected in patients presenting with characteristic cutaneous lesions and pulmonary cystic findings. Genetic testing is essential for confirmation, and multidisciplinary follow-up is required to prevent renal and respiratory complications.

Keywords: Birt-Hogg-Dubé syndrome. Folliculin. Pulmonary cysts. Recurrent pneumothorax. Computed tomography. Genetics.

*Correspondencia:

Laura Maté-Miguel

E-mail: Laura_mate96@hotmail.com

1576-9895 / © 2026 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recepción: 04-11-2025

Aceptación: 26-01-2026

DOI: 10.24875/RPR.25000054

Disponible en internet: 30-04-2026

Rev Pat Resp. 2026;29(3):86-89

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

Introducción

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé, también denominado síndrome asociado al gen de la foliculina o de Hornstein Knickenburg, es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *FLCN* localizado en el cromosoma 17p11.2. Este gen codifica la foliculina, una proteína implicada en la vía mTOR, relacionada con la proliferación celular, la homeostasis epitelial y la tumorigénesis renal¹⁻³.

La enfermedad presenta una penetrancia elevada (97%) y expresividad variable, incluso dentro de una misma familia. Aunque su incidencia real es desconocida, se considera que está infradiagnosticada y a menudo se reconoce de forma tardía por su heterogeneidad clínica^{2,4}. El fenotipo clásico se caracteriza por la tríada de manifestaciones cutáneas, pulmonares y renales, atribuida a la expresión del gen *FLCN* en estos tejidos. Destacan los fibrofolliculomas cutáneos, los quistes pulmonares con riesgo de neumotórax espontáneo y la predisposición a tumores renales^{2,5}.

Presentamos dos casos con este síndrome, describiendo sus hallazgos clínicos, genéticos y radiológicos, así como su manejo.

Caso clínico 1

Mujer de 75 años con antecedente de melanoma corioideo y bocio multinodular intervenidos. En una tomografía computarizada (TC) de control se observaron quistes y bullas basales bilaterales asociados a neumotórax parcial derecho y lesiones quísticas renales (Fig. 1).

La exploración física reveló fibrofolliculomas nasales y axilares, y acrocordones en ambas axilas. Ante estos hallazgos se solicitó un estudio genético del gen *FLCN* y se identificó una variante patogénica c.1300+1G>C en heterocigosis, confirmando el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Dado el carácter parcial y asintomático del neumotórax, se optó por manejo conservador y seguimiento clínico-radiológico. La paciente permanece asintomática, con controles con TC toracoabdominal seriados por medicina interna.

Caso clínico 2

Varón de 32 años con antecedente de hipotiroidismo y dos episodios de neumotórax izquierdo tratados con drenaje torácico sin intervención quirúrgica en otro centro. La TC de tórax mostró múltiples quistes basales

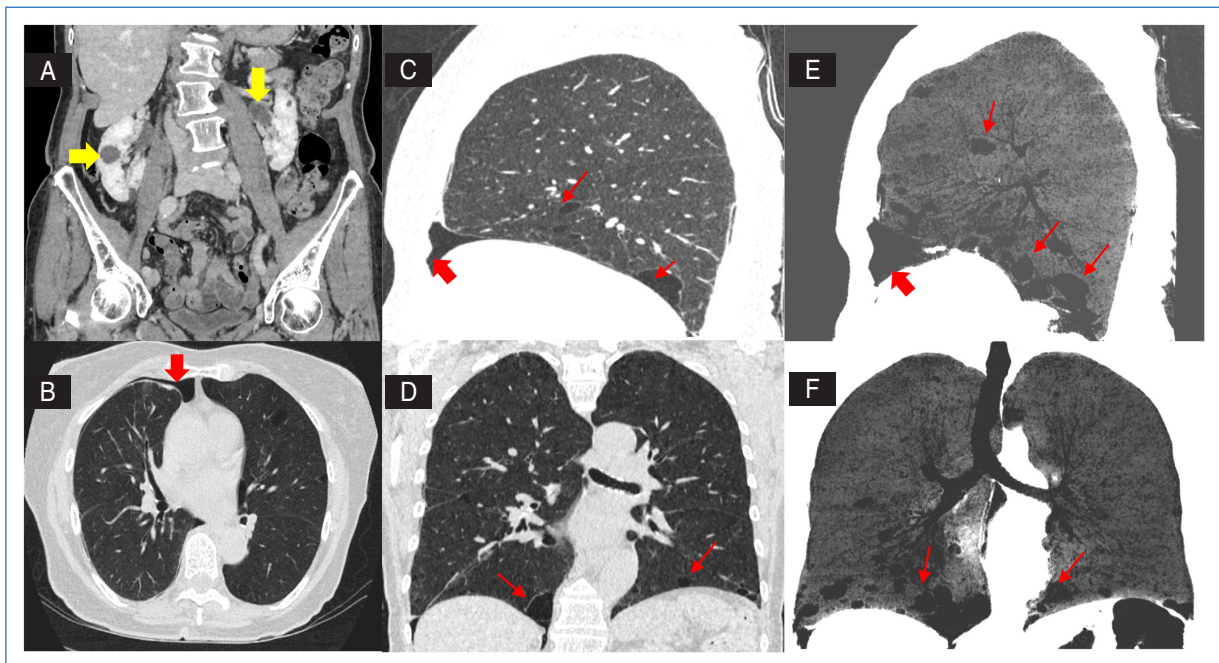


Figura 1. Imágenes clínicas. **A:** lesiones nodulares focales de aspecto quístico en ambos riñones, sin evidencia de masas sólidas (flecha amarilla). **B, C y D:** se aprecia un neumotórax parcial con leve engrosamiento pleural asociado (flecha roja grande). Se observan múltiples lesiones nodulares aéreas de paredes finas, distribuidas en la región subpleural bibasal y pericardial, más llamativas en el pulmón derecho, en relación con quistes. Llama la atención la morfología ovalada de los quistes. **E y F:** reconstrucciones con proyección de mínima intensidad (minIP). Se aprecia con mayor detalle la distribución de los quistes pulmonares (flecha roja fina).

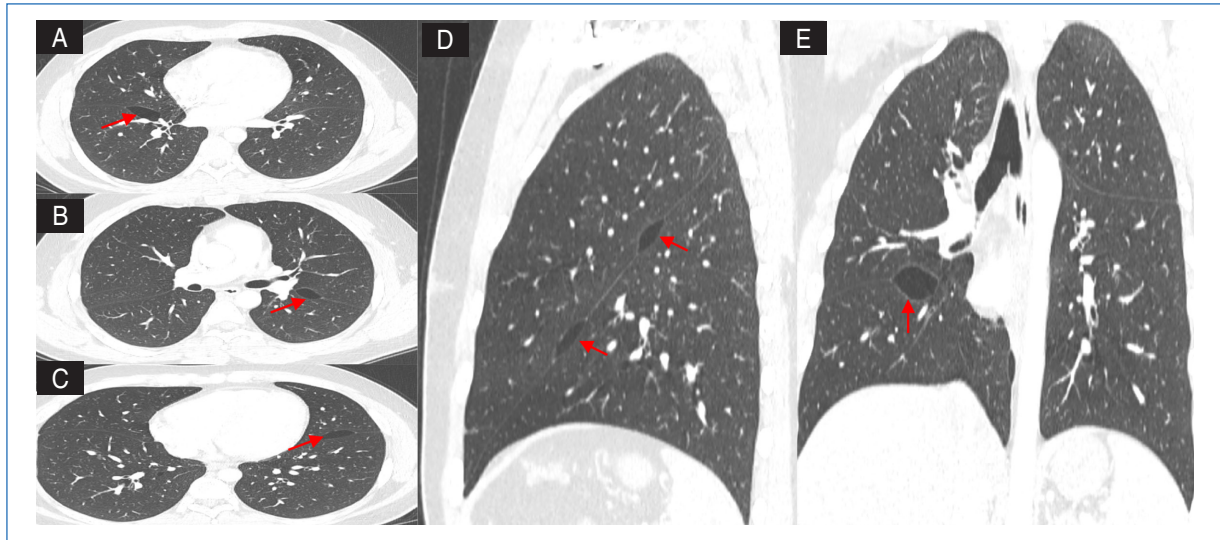


Figura 2. Imágenes clínicas. **A, B y C:** TC en plano axial. **D:** TC en plano sagital. **E:** TC en plano coronal. En todos los planos se visualizan lesiones nodulares aéreas de paredes finas, distribuidas en la región subpleural y pericisural de forma bilateral (flecha roja fina).

bilaterales (Fig. 2). En la exploración física destacan múltiples lesiones dérmicas faciales, cuyo estudio histológico confirmó fibrofolliculomas. En cuanto a sus antecedentes familiares, tanto el padre como la abuela paterna presentaban síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Con todo ello, se solicitó análisis genético que evidenció una variante patogénica del gen *FLCN* (c.1433-1G>T) en heterocigosis, confirmando el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé. El paciente continúa en seguimiento con pruebas de imagen por el servicio de medicina interna.

Discusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé, descrito en 1977, es una genodermatosis autosómica dominante infrecuente caracterizada por la tríada de manifestaciones cutáneas, pulmonares y renales, secundarias a mutaciones germinales en el gen *FLCN*^{1,3,4}.

Aunque su prevalencia estimada es de 1 por cada 200.000 nacimientos, se considera que está infradiagnosticado debido a su expresividad clínica variable y a que las lesiones pulmonares suelen detectarse de forma incidental².

Las lesiones cutáneas suelen ser las primeras en aparecer, entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, en forma de pápulas blanquecinas o de color piel, de superficie lisa o cupuliforme, localizadas en la cara, el cuello, el tronco superior o las axilas. Histológicamente corresponden a fibrofolliculomas, tricodiscomas o acrocordones. Su identificación, especialmente cuando se asocia a historia familiar o lesiones pulmonares, puede orientar el diagnóstico precoz^{2,3}.

Las manifestaciones renales constituyen la principal causa de morbimortalidad. El riesgo de neoplasia renal es siete veces superior al de la población general, con una prevalencia estimada del 6-34%. Las lesiones suelen ser bilaterales y multifocales, predominando el subtipo histológico híbrido oncocítico-cromóforo (50%) y el carcinoma cromóforo puro. Son menos frecuentes los tumores oncocíticos (5%), de células claras (3%) y papilares (2%). El cribado periódico mediante TC o resonancia magnética (RM) abdominal permite la detección precoz de estas neoplasias, siendo preferible la RM para minimizar la exposición acumulada a radiación^{2,3,6,7}.

Hasta un 80% de los pacientes presentan múltiples quistes pulmonares, de predominio basal, subpleural e pericisural. El riesgo de neumotórax espontáneo es hasta 50 veces mayor que en la población general, en especial cuando existen quistes grandes o numerosos. La fisiopatología propuesta implica una alteración en la adhesión celular que favorece la expansión alveolar progresiva y la formación de bullas^{2,3,6,8-10}. La función pulmonar suele mantenerse conservada, aunque puede observarse un discreto descenso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en estudios funcionales¹¹.

Las mutaciones en los exones 9 y 12 del gen *FLCN* se han relacionado con mayor número y mayor tamaño de los quistes pulmonares, y con más predisposición a neumotórax recurrente¹². Durante el embarazo también se ha descrito un riesgo incrementado en las mujeres portadoras¹⁰.

El diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé se establece a partir de la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, histológicos y genéticos. Los criterios diagnósticos incluyen al menos un criterio mayor (cinco o más lesiones cutáneas típicas o mutación patogénica en *FLCN*) o dos criterios menores (quistes pulmonares bilaterales, carcinoma renal característico o familiar de primer grado afectado)^{3,6,13}. El diagnóstico diferencial incluye otras afecciones quísticas pulmonares, como la linfangioleiomiomatosis y el déficit de α 1-antitripsina, entre otras^{6,9,14}.

El tratamiento es sintomático y conservador. Las lesiones cutáneas pueden tratarse con láser de CO₂ o Er:YAG, o con isotretinoína oral, pero las recurrencias son frecuentes. Los tumores renales se abordan mediante cirugía conservadora (nefrectomía parcial o tumorectomía), y los neumotórax se tratan según su extensión con drenaje torácico, reservando la cirugía para episodios recurrentes o bilaterales⁶.

El seguimiento multidisciplinario debe incluir RM o ecografía renal cada 3-5 años, con vigilancia pulmonar periódica y asesoramiento genético familiar, para reducir la morbilidad asociada^{1,6}.

En nuestros casos, la asociación de manifestaciones cutáneas y quísticas pulmonares permitió orientar el diagnóstico, que fue confirmado por estudio genético del gen *FLCN*. Estos hallazgos subrayan la relevancia del radiólogo y del dermatólogo en la detección precoz de este síndrome.

Conclusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé debe sospecharse ante la asociación de quistes pulmonares basales múltiples, neumotórax recurrente o lesiones cutáneas típicas. El diagnóstico precoz y el seguimiento coordinado entre dermatología, neumología, cirugía torácica, urología, radiología y genética son esenciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Calvente N, Barragán P. Enfermedades minoritarias: síndrome de Birt-Hogg-Dubé. *Rev Esp Patol Torac*. 2023;35:155-7.
- Rivera AL, Caicedo CA, Duarte MA, Chaparro M, Sánchez MA, Daza JA. Serie de casos de manifestaciones por imagen e impacto del síndrome de Birt-Hogg-Dubé en un grupo familiar de Bogotá, Colombia. *Rev Med Sanitas*. 2022;25:1-8.
- Monges JE, González F, Sánchez JA, Meza R, Carrera A, González J. Birt-Hogg-Dubé: cáncer hereditario renal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Gac Mex Oncol*. 2013;12:124-7.
- Fuertes I, Mascaró-Galy JM, Ferrando J. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé en un paciente con clínica cutánea y mutación en el exón 12 del gen BHD: c.1429C>T; p.R477X. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:227-30.
- Fibla JJ, Molins L, Hernández J, Guirao A. Neumotórax espontáneos de repetición como presentación del síndrome de Birt-Hogg-Dubé. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:396-7.
- López V, Jordá E, Monteagudo C. Actualización en el síndrome Birt-Hogg-Dubé. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:198-206.
- Gupta S, Kang HC, Ganeshan D, Morani A, Gautam R, Choyke PL, et al. The ABCs of BHD: an in-depth review of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Roentgenol*. 2017;209:1291-6.
- Cho SM, Chae EJ, Choe J, Lee SM, Song JW, Do KH. Progression of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: longitudinal thoracic computed tomography study with quantitative assessment. *BMC Pulm Med*. 2023;23:181.
- Shakur A, Stewart G, Sadler T, Babar J, Warren A, Scullion S, et al. Pulmonary cysts as a diagnostic indicator of Birt-Hogg-Dubé syndrome in patients with renal neoplasm. *Insights Imaging*. 2025;16:169.
- Steinlein OK, Reithmair M, Syunyaeva Z, Sttler EC. Risk of pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome during pregnancy and birth. *Front Med*. 2023;10:1289948.
- Daccord C, Cottin V, Prévot G, Uzunhan Y, Mornex JF, Bonniaud P, et al. Lung function in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a retrospective analysis of 96 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:120.
- Matsumoto K, Lim D, Pharoah PD, Maher ER, Marciniak SJ. A systematic review assessing the existence of pneumothorax-only variants of FLCN. Implications of lifelong surveillance of renal tumors. *Eur J Hum Genet*. 2021;29:1595-600.
- Geilswijk M, Genuardi M, Woodward E, Nightingale K, Huber J, Madsen MG, et al. ERN GENTURIS Clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2024;32:1542-50.
- Miao J, Gao Q, Wang Z, Hou G. Familial pulmonary cysts: a clue to diagnose Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Respirol Case Rep*. 2024;12:e01319.