# 6. Birt-Hogg-Dubé Sendromu

**Prof. Dr. Ercan KURTİPEK**

SBÜ, Konya Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya

***ÖZET***

*Birt-Hogg-Dubé sendromu (BHD) günümüzde; FLCN (folikülin) genindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu ve deri fibrofolikülomları, çok sayıda akciğer kisti, spontan pnömotoraks ve böbrek kanseri ile karakterize, otozomal dominant bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Sendrom ilk kez 1977 yılında Birt, Hogg ve Dubé tarafından, çeşitli aile bireylerinde "trikodiskomalar ve akrokordonlarla birlikte görülen fibrofolikülomlar"dan oluşan deri lezyonlarının bulunduğu olguların tanımlanmasıyla literatüre kazandırılmıştır. Yaklaşık yirmi beş yıl sonra yapılan moleküler genetik çalışmalar sonucunda hastalığın temel genetik nedeninin kromozom 17p11.2 üzerinde bulunan FLCN genindeki patojenik varyantlar olduğu gösterilmiş ve böylece sendromun moleküler temeli aydınlatılmaya çalışılmıştır. BHD sendromu belirgin fenotipik değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Aynı aile içerisindeki bireylerde dahi klinik bulguların tipi, başlangıç yaşı ve şiddeti farklılık gösterebilir. Bazı hastalarda ilk bulgu yüz bölgesindeki fibrofolikülomlar olurken, bazı olgularda hastalık yalnızca spontan pnömotoraks veya böbrek tümörü ile ortaya çıkabilir. Ayrıca patojenik FLCN varyantı taşıyan bazı bireylerde klasik deri lezyonları hiç gelişmeyebilir. Bu klinik heterojenlik nedeniyle hastalık sıklıkla geç tanınmakta veya farklı hastalıklarla karıştırılabilmektedir. Günümüzde BHD sendromunun en önemli klinik sonucu, yaşam boyu artmış böbrek tümörü gelişme riskidir. Bunun yanında pulmoner kistler ve bunlara bağlı gelişen tekrarlayan spontan pnömotoraks atakları önemli morbidite nedenleri arasında yer alırken, deri lezyonları çoğunlukla benign karakterde olup kozmetik ve psikososyal sorunlara yol açabilmektedir. Erken tanı konulması, düzenli böbrek görüntüleme programlarının uygulanması ve risk altındaki aile bireylerinin genetik olarak değerlendirilmesi, hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında temel yaklaşımlardır. Son yıllarda FLCN proteininin hücresel enerji metabolizması, AMPK-mTOR sinyal yolakları ve tümör baskılayıcı mekanizmalardaki rolüne ilişkin önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler BHD sendromunun tanı, takip ve yönetimine ilişkin yaklaşımı önemli ölçüde değiştirmiştir.*

*Sonuç olarak, BHD için tam olarak tedavi edici veya hastalığa özgü bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Bu yüzden klinik takibinde; erken teşhis, pnömotoraks riskini azaltmaya yönelik koruyucu öneriler ve böbrek maligniteleri açısından düzenli izlem önerilmektedir. Ayrıca hastalığın, birçok sistemi etkilemesinden dolayı, ömür boyu düzenli takip ve bireyselleştirilmiş bir bakım modeli büyük önem taşır.*

## 1. GENETİK VE MOLEKÜLER PATOGENEZ

Birt-Hogg-Dubé sendromu, FLCN genindeki germ hattı patojenik varyantlarından kaynaklanan, otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir herediter tümör predispozisyon sendromudur. Hastalığın moleküler temeli 2002 yılında FLCN geninin tanımlanmasıyla aydınlatılmış ve bunu izleyen çalışmalar folikülin proteininin hücresel enerji metabolizması, hücre büyümesi ve tümör gelişiminin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Bununla birlikte, folikülinin kesin biyolojik fonksiyonları ve hastalık gelişimindeki tüm moleküler mekanizmalar

henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (5,6). FLCN geni, kromozom 17'nin kısa kolunda (17p11.2) yer almakta olup yaklaşık 24 kb uzunluğundadır ve 14 ekzondan oluşmaktadır. Gen tarafından kodlanan ürün, 579 amino asitten oluşan folikülin proteinidir. FLCN, insan başta olmak üzere birçok memeli türünde yüksek derecede korunmuş olup, bu durum proteinin temel hücresel fonksiyonlar açısından önemli olduğunu düşündürmektedir (7).

FLCN geninin keşfi, herediter böbrek tümörleri ve spontan pnömotoraks görülen ailelerde gerçekleştirilen bağlantı analizleri sonucunda mümkün olmuş ve hastalığın moleküler tanısında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bugüne kadar 200'ün üzerinde patojenik FLCN varyantı tanımlanmıştır (8). Mutasyonlar gen boyunca dağılmış olmakla birlikte, 11. ekzonda bulunan poli-sitozin dizisi (c.1285delC ve c.1285dupC) mutasyon açısından "hotspot" bölge olarak kabul edilmektedir ve bildirilen ailelerin önemli bir kısmında bu varyantlar saptanmaktadır (9).

BHD sendromu otozomal dominant kalıtılır. Hastalıktan etkilenen bireyin çocuklarında patojenik varyantın aktarılma olasılığı her gebelik için yaklaşık %50'dir. Olguların büyük bölümü ailevi geçiş gösterirken, daha önce aile öyküsü olmayan bireylerde de novo mutasyonlar da tanımlanmıştır. Hastalık yüksek penetransa sahip olmakla birlikte klinik ekspresyon oldukça değişkendir; aynı aile içerisindeki bireylerde dahi deri, akciğer ve böbrek tutulumunun tipi ve şiddeti önemli farklılıklar gösterebilir (10).

Normal fizyolojik koşullarda folikülin, hücrenin enerji durumu ile büyüme sinyalleri arasında denge kurulmasına katkıda bulunur. Böylece hücre proliferasyonu, protein sentezi ve metabolik yanıtlar çevresel koşullara uygun şekilde düzenlenir. Folikülin fonksiyonunun kaybı ise bu düzenleyici mekanizmaların bozulmasına neden olarak tümör gelişimine zemin hazırlar. Mevcut deneysel ve klinik veriler FLCN geninin klasik bir tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermektedir. Böbrek tümörlerinde ikinci allelin kaybı, heterozigotluk kaybı veya somatik mutasyonların gösterilmiş olması bu görüşü desteklemektedir. Özellikle BHD ile ilişkili kromofob renal hücreli karsinom ve hibrit onkositik tümörlerde bu mekanizma ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. Buna karşın deri fibrofolikülomlarında aynı moleküler mekanizmaların her zaman gösterilememiş olması, deri lezyonlarının gelişiminde farklı biyolojik süreçlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4). Ayrıca, BHD sendromundaki tümör gelişimi büyük ölçüde Knudson'un "iki vuruş (two-hit)" hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu modele göre bireyler doğuştan germ hattında patojenik bir FLCN varyantı taşımaktadır. Ancak tümör gelişebilmesi için sağlam olan ikinci allelin de yaşamın ilerleyen dönemlerinde somatik mutasyon veya heterozigotluk kaybı sonucu inaktive olması gerekmektedir. İkinci "vuruş" sonrasında folikülin fonksiyonu tamamen ortadan kalkmakta ve tümör baskılayıcı mekanizmalar bozulmaktadır (11). Bu mekanizma özellikle böbrek tümörlerinin gelişimini başarılı şekilde açıklarken, pulmoner kistler ve fibrofolikülomların oluşumunda ek moleküler mekanizmaların da katkısı olduğu düşünülmektedir (10).

### Hücresel Sinyal Yolları

**FNIP1 ve FNIP2:** Folikülin, hücre içerisinde başlıca Folliculin-interacting protein 1 (FNIP1) ve Folliculin-interacting protein 2 (FNIP2) ile kompleks oluşturarak işlev görmektedir. Son yıllarda FNIP proteinlerinin de böbrek tümör gelişiminin baskılanmasında bağımsız roller üstlenebileceği gösterilmiştir (11,12).

**AMPK:** AMP-aktive protein kinaz (AMPK) hücrenin temel enerji sensörüdür. Folikülin-FNIP kompleksi, AMPK ile doğrudan etkileşerek hücresel enerji dengesinin korunmasına katkıda bulunur. FLCN fonksiyonunun kaybı bu düzenleyici mekanizmanın bozulmasına neden olur (13).

**mTOR:** Mammalian target of rapamycin (mTOR) hücre büyümesi, protein sentezi, hücre döngüsü ve proliferasyonunu düzenleyen temel sinyal yolaklarından biridir. Folikülin, mTOR komplekslerinin aktivitesini dolaylı olarak düzenleyerek hücre büyümesini çevresel besin ve enerji durumuna göre kontrol eder (13).

Günümüzde kabul edilen modele göre folikülin; AMPK, mTOR, FNIP1/FNIP2 ve lizozomal sinyalizasyon ağları arasında köprü görevi görerek hücresel enerji metabolizmasını düzenlemektedir. FLCN fonksiyonunun kaybı sonucunda enerji algılama mekanizmaları bozulmakta, hücresel proliferasyon kontrolsüz hale gelmekte ve tümör gelişimine uygun bir mikroskobik çevre oluşmaktadır (4,13).

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

Birt-Hogg-Dubé sendromu nadir görülen bir herediter tümör predispozisyon sendromudur. Hastalığın klinik görünümünün oldukça değişken olması, birçok bireyde deri bulgularının bulunmaması veya hafif seyretmesi ve spontan pnömotoraks ya da böbrek tümörü gibi bulguların sıklıkla sporadik olgular olarak değerlendirilmesi nedeniyle gerçek prevalansının

mevcut tahminlerden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda genetik testlerin yaygınlaşması ve toraks bilgisayarlı tomografinin daha sık kullanılması ile birlikte tanı alan olgu sayısı artmış olmakla birlikte, BHD'nin hâlen önemli ölçüde yetersiz tanı alan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (4).

BHD sendromunun kesin görülme sıklığı bilinmemektedir. Hastalığın nadir olması ve fenotipik değişkenlik nedeniyle birçok olgunun tanı alamadığı düşünülmektedir. Literatürde dünya genelinde bildirilen aile sayısı yıllar içerisinde giderek artmış olup, erken derlemelerde yaklaşık 200 aile tanımlanmışken, güncel serilerde 500'den fazla ailenin bildirildiği belirtilmektedir. Bununla birlikte bu sayıların gerçek hasta sayısını yansıtmadığı, tanı almamış bireylerin varlığı nedeniyle hastalığın toplumdaki sıklığının daha yüksek olabileceği kabul edilmektedir (14). BHD sendromu tüm etnik gruplarda görülebilmektedir ve belirgin bir coğrafi veya etnik yatkınlık gösterilmemiştir. Kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmekle birlikte, böbrek tümörlerinin erkeklerde bir miktar daha sık bildirildiği bazı seriler bulunmaktadır (4).

BHD sendromunda tanı gecikmesi önemli bir klinik sorundur. Bunun temel nedenleri hastalığın nadir görülmesi, klinik bulguların yaşa bağlı olarak ortaya çıkması ve fenotipik heterojenliktir. Birçok hastada ilk bulgu yüz bölgesindeki fibrofolikülomlar olmakla birlikte, bu lezyonlar kozmetik nedenlerle değerlendirilmekte ve altta yatan genetik sendrom sıklıkla gözden kaçmaktadır. Benzer şekilde spontan pnömotoraks gelişen bireylerin önemli bir kısmı primer spontan pnömotoraks olarak değerlendirilmekte, bilateral bazal akciğer kistleri tanısal ipucu oluşturmasına rağmen BHD olasılığı düşünülmeyebilmektedir (4,10).

Bazı olgularda tanı ancak herediter böbrek tümörü araştırması sırasında veya aile taraması kapsamında yapılan moleküler genetik incelemeler sonucunda konulmaktadır. Günümüzde yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografi (YRBT)'nin yaygın kullanımı ve FLCN gen analizlerinin erişilebilirliğinin artması sayesinde tanı oranlarında belirgin artış sağlanmış olsa da BHD sendromunun hâlen eksik tanı alan hastalıklar arasında yer aldığı kabul edilmektedir (4).

Hastalık bulguları çoğunlukla üçüncü ve dördüncü dekatta belirginleşmekte, bu nedenle genç yaşlarda patojenik FLCN varyantı taşıyan bireyler tamamen asemptomatik olabilmektedir (4,14). Pulmoner kistler erişkin taşıyıcıların %80'inden fazlasında saptanırken, spontan pnömotoraks yaşam boyu yaklaşık %25-40 oranında gelişmektedir. Deri fibrofolikülomları özellikle 40 yaş üzerindeki bireylerde %80'in üzerinde görülürken, böbrek tümörü gelişme riski yaşam boyu yaklaşık %15-35 arasında bildirilmektedir. Bu nedenle aynı aile içerisinde yalnızca pulmoner tutulum, yalnızca böbrek tümörü veya klasik deri bulgularının baskın olduğu farklı klinik tablolar görülebilmektedir (4,10).

### 2.1. Genotip-Fenotip İlişkisi

BHD sendromunda bugüne kadar belirli FLCN mutasyonları ile klinik fenotip arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Hastaların büyük bölümünde aynı mutasyon farklı ailelerde hatta aynı aile bireylerinde bile oldukça farklı klinik görünümlerle ilişkili olabilmektedir. Bu durum, hastalık fenotipinin yalnızca FLCN mutasyonundan değil, çevresel faktörler, epigenetik mekanizmalar ve henüz tam olarak tanımlanmamış genetik değiştiricilerden de etkilendiğini düşündürmektedir (15).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda belirli mutasyonların pulmoner fenotiple ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle 9. ekzon varyantlarının daha fazla sayıda pulmoner kist ile 9. ve 12. ekzon mutasyonlarının ise spontan pnömotoraks riskinde artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, c.250-2A>G ve c.1300G>C varyantlarını taşıyan bireylerde pnömotoraks riskinin, sık görülen c.1285dupC mutasyonuna göre daha yüksek olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu bulgular farklı kohortlarda tutarlı olarak doğrulanamamış ve günümüzde klinik uygulamayı değiştirecek düzeyde kabul görmemiştir. Bu nedenle mevcut uluslararası öneriler, mutasyon tipinden bağımsız olarak tüm patojenik FLCN varyantı taşıyıcılarının benzer renal ve pulmoner izlem programlarına alınmasını önermektedir (4,16).

## 3. KLİNİK BULGULAR

### 3.1. Deri Bulguları

Deri lezyonları, BHD sendromunun klasik klinik triadının önemli bileşenlerinden birini oluşturur ve birçok hastada ilk dikkat çeken klinik bulgu olabilir. BHD sendromundaki deri lezyonları benign karakterde olup malign transformasyon potansiyeli göstermez. Bununla birlikte deri bulgularının penetransı yaşa bağımlıdır ve aynı aile içerisinde bile belirgin fenotipik farklılık gösterebilir. Bazı bireylerde çok sayıda karakteristik deri lezyonu bulunurken, bazı patojenik FLCN varyantı taşıyıcılarında yaşam boyu hiçbir dermatolojik bulgu gelişmeyebilir. Bu nedenle deri bulgularının yokluğu BHD tanısını dışlamaz (4,8,15).

**Fibrofolikülom:** Fibrofolikülomlar, BHD sendromunun en karakteristik deri lezyonlarıdır. Histopatolojik olarak kıl folikülünden köken alan benign hamartomatöz proliferasyonlar olup, klinik olarak 2-4 mm çapında, deri renginde veya beyazımsı, düzgün yüzeyli, kubbe şeklinde papüller olarak izlenir (Resim 1). En sık burun, nazolabial oluklar, yanaklar ve alın bölgesinde görülmekle birlikte kulaklar, boyun ve üst gövdede de yerleşebilir. Lezyonlar genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta ortaya çıkar ve yaş ilerledikçe hem sayıları hem de boyutları artma eğilimindedir. Kırk yaş üzerindeki hastaların büyük çoğunluğunda fibrofolikülom saptanmasına karşın, daha genç yaşlarda bu lezyonlar belirgin olmayabilir veya hiç bulunmayabilir (3,4,10,17).

Histopatolojik incelemede santral bir kıl folikülünden çevreye doğru uzanan ince anastomoz yapan epitel kordları ile bunları çevreleyen fibröz stromal proliferasyon tipik görünümü oluşturur. Klinik görünüm bazı olgularda oldukça silik olabileceğinden, tanı şüphesi bulunan hastalarda biyopsi ile histopatolojik doğrulama önerilmektedir (3,10).

**Trikodiskoma:** Trikodiskomalar başlangıçta fibrofolikülomlardan farklı bir lezyon olarak tanımlanmış olsa da günümüzde her iki oluşumun aynı hamartomatöz sürecin farklı histolojik kesitleri veya farklı gelişim evreleri olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak fibrofolikülomlardan ayırt edilmeleri çoğu zaman mümkün değildir. Histolojik değerlendirmede fibröz stromanın daha baskın olduğu lezyonlar trikodiskoma olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle güncel literatürde fibrofolikülom ve trikodiskoma sıklıkla aynı hastalık spektrumunun parçaları olarak değerlendirilmektedir (3,18).

**Akrokordon:** Akrokordonlar, BHD sendromunun ilk tanımlandığı olgularda klasik triadın bir parçası olarak bildirilmiştir. Ancak günümüzde akrokordonların genel popülasyonda da oldukça sık görülmesi nedeniyle BHD açısından özgül bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte bazı akrokordon benzeri lezyonların histopatolojik olarak fibrofolikülom özellikleri taşıdığı gösterilmiş olup, bunların fibrofolikülom spektrumunun bir varyantını temsil edebileceği düşünülmektedir. Lezyonlar en sık boyun, aksilla ve diğer deri kıvrımlarında yerleşir (19).

**Resim 1. BHD tanılı bir hastada fibrofolikülom görüntüsü.**



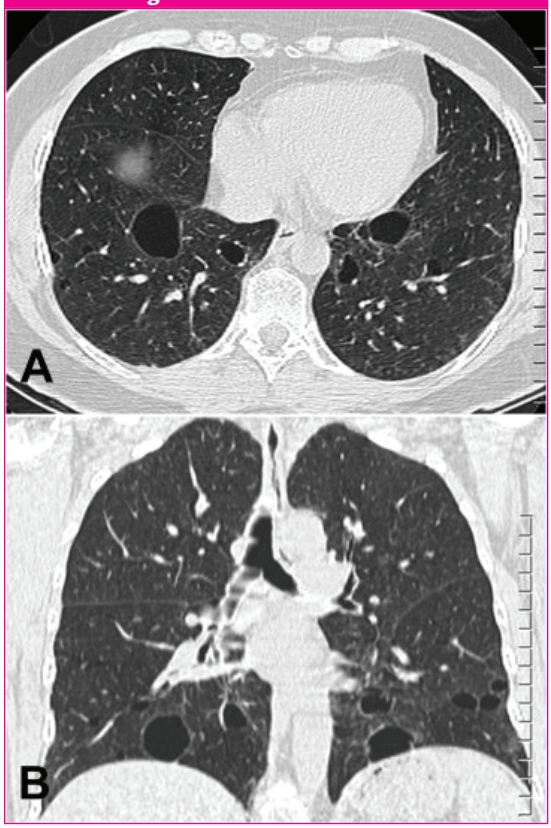
Oral papüller: BHD sendromunda, deri dışındaki mukozal bulgular daha nadir görülmekle birlikte, bazı hastalarda dudaklar, bukkal mukoza, gingiva ve dil üzerinde çok sayıda küçük papüller gelişebilir. Bu lezyonlar genellikle asemptomatik olup rutin ağız muayenesi sırasında fark edilir. Histolojik olarak fibröz bağ dokusundan oluşan benign lezyonlardır ve tanısal özgüllükleri düşük olmakla birlikte, karakteristik deri veya pulmoner bulgularla birlikte değerlendirildiğinde BHD tanısını destekleyebilir (20).

### 3.2. Pulmoner Bulgular

Pulmoner tutulum, BHD sendromunun en sık görülen klinik özelliklerinden biridir ve erişkin FLCN mutasyonu taşıyıcılarının büyük çoğunluğunda bilateral pulmoner kistler saptanmaktadır. Buna karşın hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olup, tanı spontan pnömotoraks gelişmesi veya başka nedenlerle yapılan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de rastlantısal olarak saptanan kistler sayesinde konulmaktadır. Pulmoner tutulum, BHD sendromunda morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olmakla birlikte, diğer yaygın kistik akciğer hastalıklarından farklı olarak ilerleyici solunum yetmezliğine veya belirgin akciğer fonksiyon kaybına yol açması beklenmez (3,4,10).

**Akciğer kistleri:** Pulmoner kistler, erişkin BHD hastalarının %80-90'ından fazlasında görülmektedir. Kistler çoğunlukla ince duvarlı, hava ile dolu, çok sayıda ve bilateral yerleşimlidir. BHD'de kistler, akciğer apekslerinden ziyade alt loblarda ve bazal bölgelerde yoğunlaşma eğilimindedir (Resim 2). Ayrıca, subplevral ve paramediastinal yerleşim oldukça karakteristiktir. Kistler sayı, büyüklük ve şekil bakımından oldukça heterojen olabilir. Aynı hastada birkaç milimetrelik küçük kistlerden birkaç santimetreye ulaşan geniş kistik lezyonlara kadar farklı morfolojiler birlikte görülebilir. Yuvarlak veya oval kistlerin yanı sıra lentiform düzensiz konturlu ve çok bölmeli kistler de tanımlanmıştır. Buna rağmen toplam kistik hacim çoğu hastada akciğer hacminin küçük bir bölümünü oluşturur ve yaygın parankimal destrüksiyon izlenmez (21-23).

**Resim 2. BHD tanılı bir hastanın, aksiyel ve koronal kesit BT görüntüleri.**




**Kistlerin patogenezi:** Pulmoner kist gelişiminin moleküler mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Güncel çalışmalar, FLCN fonksiyon kaybının alveoler epitel hücreleri arasındaki adezyonu bozarak alveoler duvarların mekanik dayanıklılığını azalttığını düşündürmektedir. Bunun sonucunda özellikle solunum sırasında tekrarlayan mekanik stresin etkisiyle, alveoler septalarda progresif genişleme meydana gelmekte ve zaman içerisinde ince duvarlı kistler oluşmaktadır. Bunun yanı sıra AMPK-mTOR sinyalizasyonundaki düzensizlikler, ekstrasellüler matriks organizasyonundaki değişiklikler ve hücresel enerji metabolizmasının bozulması da kist gelişimine katkıda bulunabilecek mekanizmalar arasında gösterilmektedir. Ancak mevcut veriler bu süreçlerin hiçbirinin tek başına hastalığı açıklayamadığını göstermektedir ve pulmoner kist oluşumu günümüzde BHD araştırmalarının en aktif çalışma alanlarından biri olmaya devam etmektedir (4).

**Bilgisayarlı tomografi bulguları:** YRBT, BHD sendromunda pulmoner tutulumun değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemidir. Karakteristik olarak çok sayıda ince duvarlı kist izlenir ve normal akciğer parankimi büyük ölçüde korunmuştur. Bu özellik, lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM) ve pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLCH) gibi diğer yaygın kistik akciğer hastalıklarından ayırıcı tanıda önem taşır (24).

BHD'de kistler;

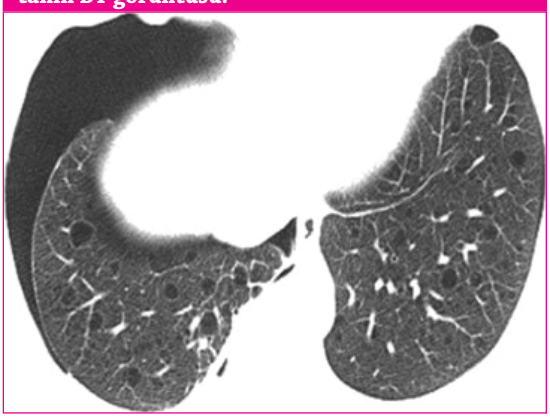
- Bilateral yerleşimlidir,
- Alt loblarda daha yoğundur,
- Subplevral ve paramediastinal bölgelerde kümelenme eğilimindedir,
- İnce duvarlıdır,
- Yuvarlak, oval, lentiform veya düzensiz şekilli olabilir,
- Çevresindeki akciğer parankimi çoğunlukla normal görünümünü korur.

Bu morfolojik özellikler deneyimli radyologlar için BHD lehine güçlü ipuçları sağlamaktadır (25).

**Solunum fonksiyonları:** Çok sayıda pulmoner kist bulunmasına rağmen solunum fonksiyon testleri çoğu hastada normaldir. $FEV_1$, FVC ve $FEV_1$/FVC oranı genellikle korunmuştur. Bazı çalışmalarda karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'da hafif azalma bildirilmiş olmakla birlikte bunun klinik önemi sınırlıdır. BHD, LAM veya PLCH'den farklı olarak ilerleyici obstrüktif ventilasyon bozukluğu veya kronik solunum yetmezliği ile karakterize değildir (26).

**Spontan pnömotoraks:** Pulmoner kistlerin en önemli klinik sonucu spontan pnömotorakstır (Resim 3). BHD sendromlu bireylerde spontan pnömotoraks gelişme riski genel popülasyona göre yaklaşık 50 kat artmıştır. Yaşam boyu pnömotoraks görülme sıklığı farklı serilerde %24-41 arasında bildirilmektedir. İlk atak çoğunlukla üçüncü ile altıncı dekat arasında

**Resim 3. BHD tanılı, pnömotoraks olmuş bir hastanın BT görüntüsü.**



görülmekte olup, medyan başlangıç yaşı yaklaşık 38 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte çocukluk ve adölesan döneminde de olgular tanımlanmıştır. Klinik bulgular primer spontan pnömotoraks ile benzerdir ve ani başlayan göğüs ağrısı ile nefes darlığı en sık başvuru nedenleridir. Birçok hastada pnömotoraks, BHD sendromunun tanı almasına yol açan ilk klinik olaydır (4,23,27).

**Rekürrens:** BHD sendromunda pnömotoraks rekürrensi oldukça yüksektir. İlk pnömotoraks sonrasında rekürrens oranı %70-75'e ulaşabilmekte, bazı hastalarda yaşam boyunca birden fazla atak gelişebilmektedir. Ortalama yaşam boyu pnömotoraks sayısının yaklaşık 3-4 olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle ilk pnömotoraks sonrasında plöredez gibi nüksü azaltıcı girişimlerin düşünülmesi önerilmektedir (4,28).

### 3.3. Renal Bulgular

Renal tutulum, BHD sendromunun klinik açıdan en önemli bileşenidir ve hastalığa bağlı mortalite ile en yakından ilişkili organ tutulumunu oluşturur. Pulmoner ve dermatolojik bulgular çoğunlukla morbiditeye neden olurken, böbrek tümörleri erken tanınmadığı ve uygun şekilde izlenmediği takdirde yaşamı tehdit edebilen komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle BHD sendromunda düzenli renal görüntüleme ve erken cerrahi yaklaşım hastalık yönetiminin temelini oluşturur (3,4).

**Böbrek tümörleri:** BHD sendromunda böbrek tümörü gelişme riski genel popülasyona göre belirgin olarak artmıştır. Güncel çalışmalarda yaşam boyu renal tümör gelişme riski yaklaşık %15-35 arasında bildirilmektedir. Tümörler çoğunlukla 40-50 yaşları arasında tanı almakla birlikte, daha genç yaşlarda görülen olgular da bildirilmiştir. Hastalar çoğu zaman asemptomatiktir ve lezyonlar rutin tarama amacıyla yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT sırasında tesadüfen saptanır. BHD ile ilişkili böbrek tümörlerinin büyük bölümü yavaş büyüme eğilimindedir. Daha büyük tümörlerde hematüri, yan ağrısı veya palpabl kitle gibi klasik renal hücreli karsinom bulguları ortaya çıkabilse de bu durum günümüzde düzenli görüntüleme programları sayesinde giderek daha seyrek görülmektedir (3,4).

**Histolojik tipler:** BHD sendromunda gelişen böbrek tümörleri sporadik renal hücreli karsinomlardan histopatolojik açıdan farklılık göstermektedir. En karakteristik tümör tipi hibrit onkositik/kromofob tümör (hybrid oncocytic/chromophobe tumor, HOCT) olup, olguların önemli bir bölümünü oluşturur. Bunun dışında kromofob renal hücreli karsinom, renal onkositom, berrak hücreli renal hücreli karsinom ve papiller renal hücreli karsinom da görülebilir. Aynı hastada farklı histolojik alt tiplerin birlikte bulunabilmesi BHD sendromunun ayırt edici özelliklerinden biridir. Hibrit onkositik/kromofob tümörler düşük dereceli malign potansiyele sahip olmakla birlikte, histolojik olarak benign kabul edilmez. Bu nedenle tüm renal lezyonlar büyüklükleri ve büyüme hızları açısından dikkatle izlenmelidir. BHD sendromunda böbrek tümörlerinin en önemli özelliklerinden biri multifokal ve bilateral gelişme eğilimidir. Hastaların yarısından fazlasında her iki böbrekte birden fazla tümör odağı bulunabilmektedir. Aynı böbrekte farklı histolojik özellikler taşıyan birden fazla lezyonun birlikte bulunması da sık karşılaşılan bir durumdur. Bu özellikler nedeniyle BHD sendromunda cerrahi planlama sporadik böbrek tümörlerinden farklılık göstermektedir. Amaç yalnızca mevcut tümörün çıkarılması değil, aynı zamanda gelecekte gelişebilecek yeni lezyonlar için mümkün olduğunca renal parankimin korunmasıdır. Bu nedenle nefron koruyucu cerrahi (parsiyel nefrektomi) standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir (3,4,19,29).

BHD sendromunda görülen böbrek tümörlerinin çoğu düşük dereceli biyolojik davranış göstermesine rağmen metastaz gelişme riski tamamen ortadan kalkmış değildir. Özellikle büyük çaplı, berrak hücreli histoloji gösteren veya yüksek dereceli malign özellikler taşıyan tümörlerde metastatik hastalık gelişebilmektedir. Bununla birlikte düzenli görüntüleme programlarının uygulanması ve tümörlerin küçük boyutlarda cerrahi olarak çıkarılması sayesinde günümüzde metastatik hastalık oldukça seyrek görülmektedir (3,4).

## 4. TANI

BHD sendromunda erken tanı, özellikle böbrek tümörlerinin zamanında saptanması ve aile bireylerinin taranabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte hastalığın fenotipik değişkenliği, yaşa bağlı penetransı ve birçok olguda klasik klinik triadın tam olarak bulunmaması nedeniyle tanı gecikebilmektedir. Günümüzde BHD sendromunun tanısı; klinik bulguların değerlendirilmesi, moleküler genetik analizler ve organ tutulumunu gösteren görüntüleme yöntemlerinin birlikte yorumlanmasına dayanır. 2024 ERN GENTURIS Klinik Uygulama Kılavuzu, tanı sürecinde moleküler doğrulamayı temel yaklaşım olarak önermekte, klinik kriterleri ise özellikle genetik testin negatif olduğu, ancak klinik şüphenin devam ettiği olgularda destekleyici olarak değerlendirmektedir (Tablo 1) (31).

**Tablo 1. Birt-Hogg-Dubé (BHD) sendromu için önerilen 3 tanı kriteri.**

| Tanı Kriteri/Özellik | Menko et al., 2009 | Gupta et al., 2013 | ERN GENTURIS, 2024 |
|---|---|---|---|
| Temel tanısal yaklaşım | Tanı için 1 majör veya 2 minör kriter | Pulmoner BHD; kesin/olası kategoriler üzerinden değerlendirme | Klinik bulgularla BHD'den şüphelenme ve FLCN varyantı ile kesinleştirme |
| Pulmoner bulgular | Minör: Başka bir neden olmaksızın, spontan pnömotoraks olsun veya olmasın, çoklu bilateral bazal yerleşimli akciğer kistleri | Karakteristik veya uyumlu HRCT akciğer bulguları temel alınır. TSC ve LAM'ın dışlanması, pnömotoraks/aile öyküsü gibi ek özellikler olası BHD değerlendirmesinde kullanılır. | Spontan pnömotoraks; özellikle alt loblarda, bilinen başka bir neden olmaksızın çoklu bilateral pulmoner kistler |
| Kutanöz bulgular | Majör: ≥ 5 fibrofolikülom veya trikodiskom; histolojik olarak doğrulanmış ve erişkin dönemde başlamış | Fibrofolikülom/trikodiskom için cilt biyopsisi veya doku doğrulaması tanısal değerlendirmede kullanılır | Fibrofolikülom/trikodiskom ile histolojik olarak uyumlu çoklu kutanöz papüller |
| Renal bulgular | Minör: <50 yaşta renal kanser veya multifokal/bilateral renal kanser ya da miks/kromofob renal ve onkositik tümörler | Onkositoma için doku doğrulaması; olası pulmoner BHD kapsamında renal anjiyomiyolipom | Bilateral veya multifokal renal neoplazi; renal hücreli karsinomun 50 yaşından önce tanısı veya aile öyküsü |
| Aile öyküsü | Minör: BHD tanısı olan birinci derece akraba | Birinci veya ikinci derece akrabada aile öyküsü tanısal değerlendirmede yer alır. | Aynı bireyde veya ailesinde kutanöz, pulmoner veya renal bulguların herhangi bir kombinasyonu |
| Genetik bulgular | Majör: Patojenik FLCN germline mutasyonu | BHD için genetik test tanısal değerlendirmede yer alır. | Konstitüsyonel patojenik FLCN varyantının genetik test ile gösterilmesi |
| Kesin tanı | 1 majör veya 2 minör kriter | Karakteristik/uyumlu HRCT bulguları ile birlikte belirtilen ek doğrulayıcı bulgulardan en az biri | Konstitüsyonel patojenik FLCN varyantının gösterilmesi durumunda BHD tanısı kesinleştirilmelidir. |

### 4.1. BHD Sendromundan Ne Zaman Şüphelenilmelidir?

Tanı sürecinin ilk basamağı, hastalığın klinik olarak akla getirilmesidir. ERN GENTURIS kılavuzuna göre aşağıdaki klinik durumların herhangi birinin varlığında BHD sendromu olasılığı değerlendirilmelidir:

- Primer spontan pnömotoraks,
- Bilinen başka bir neden olmaksızın saptanan çok sayıda bilateral pulmoner kist, özellikle alt lob ve bazal yerleşimli Kistler,
- Bilateral veya multifokal renal neoplaziler,
- 50 yaşından önce gelişen veya ailevi özellik gösteren renal hücreli karsinom,
- Klinik olarak fibrofolikülom veya trikodiskoma ile uyumlu çok sayıda deri papülü,
- Aynı bireyde veya aile bireylerinde deri, akciğer ve böbrek bulgularından herhangi ikisinin birlikte bulunması.

Kılavuz ayrıca BHD sendromunun yalnızca genç erişkinlerde görülen bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Hastalık ileri yaşlarda da ilk kez tanı alabileceğinden, ileri yaş tek başına tanıyı dışlamaz. BHD düşünüldüğünde ayrıntılı aile öyküsü alınmalı, sistematik dermatolojik muayene yapılmalı ve gerekli durumlarda toraks BT ile moleküler genetik inceleme planlanmalıdır (31).

### 4.2. Klinik Tanı Kriterleri

Her ne kadar günümüzde kesin tanı çoğunlukla moleküler genetik analiz ile konulsa da, klasik klinik tanı kriterleri halen önemini korumaktadır. Özellikle genetik analizde patojenik FLCN varyantı saptanamayan, ancak klinik olarak güçlü şüphe bulunan olgularda bu kriterlerden yararlanılmaktadır. ERN GENTURIS kılavuzu, Avrupa BHD Konsorsiyumu ta-

rafından tanımlanan kriterlerin kullanılmasını önermektedir.

Majör kriter:

- Erişkin yaşta ortaya çıkan, beş veya daha fazla fibrofolikülom ya da trikodiskoma bulunması ve bunlardan en az birinin histopatolojik olarak doğrulanmış olması.

Minör kriterler:

- Bilinen başka bir nedene bağlanamayan bilateral bazal yerleşimli pulmoner kistler
- 50 yaşından önce gelişen renal hücreli karsinom
- Multifokal veya bilateral böbrek tümörü
- Hibrit onkositik/kromofob histoloji gösteren renal tümör
- Birinci derece akrabada doğrulanmış BHD sendromu öyküsü.

Klinik tanı, bir major kriterin veya iki minor kriterin varlığında konulabilir (Tablo 2). Bununla birlikte günümüzde moleküler doğrulama mümkün olduğunda genetik tanı tercih edilmektedir. Ayrıca, klinik olarak BHD düşündüren bazı hastalarda FLCN mutasyonu saptanamayabileceği de akılda tutulmalıdır.

## 4.3. Genetik Tanı

**FLCN gen analizi:** BHD sendromunun kesin tanısı, germ hattında FLCN geninde patojenik veya muhtemel patojenik bir varyantın gösterilmesi ile konulur. Günümüzde genetik analiz, klinik şüphenin bulunduğu hastalarda tanısal yaklaşımın temelini oluşturmaktadır.

Kılavuza göre aşağıdaki durumlarda FLCN analizi önerilmektedir:

- Tekrarlayan veya ailevi primer spontan pnömotoraks,
- Nedeni açıklanamayan bilateral bazal pulmoner kistler,
- Bilateral veya multifokal böbrek tümörleri,
- Kırkbeş yaş ve altında gelişen ya da ailevi özellik gösteren renal hücreli karsinom,
- Histopatolojik olarak doğrulanmış fibrofolikülom ile birlikte çok sayıda deri papülü,
- Aynı bireyde veya aile içinde deri, akciğer ve böbrek bulgularının birlikte bulunması.

**Yeni nesil dizileme:** Günümüzde birçok merkezde FLCN analizi, herediter böbrek kanseri veya ailesel pnömotoraks gen panelleri içerisinde Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Klinik önemi belirsiz varyantlar tek başına tanı koydurucu kabul edilmez; klinik bulgular, aile segregasyon analizi ve gerektiğinde ek görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

## 4.4. Görüntüleme

**Yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarli tomografisi:** YRBT, pulmoner kistlerin gösterilmesinde altın standart görüntüleme yöntemidir. BHD tanısından şüphelenilen veya moleküler tanısı doğrulanmış bireylerde başlangıç değerlendirmesinde düşük doz YRBT önerilebilir. Tekrar görüntüleme yalnızca klinik gereklilik halinde yapılmalıdır (20).

**Abdominal manyetik rezonans görüntüleme:** Abdominal MRG, BHD sendromunda böbrek tümörlerinin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG, küçük renal kitlelerin saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip olup iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle uzun dönem izlemde avantaj sağlar. Kılavuz, renal taramada kontrastlı MRG'nin mümkün olduğunda ilk seçenek olarak kullanılmasını önermektedir (4,28). BT, MRG'nin kontrendike olduğu veya ulaşılamadığı durumlarda kullanılabilecek alternatif bir yöntemdir. Ancak tekrarlayan incelemelerde radyasyon maruziyeti nedeniyle MRG tercih edilmektedir. Ultrasonografisi ise küçük renal lezyonları saptamadaki sınırlı duyarlılığı nedeniyle tek başına ideal tarama yöntemi olarak kabul edilmemektedir (4).

**Tablo 2. BHD tanı kriterleri.**

| | |
|---|---|
| Majör kriter | • Erişkin yaşta ortaya çıkan beş veya daha fazla fibrofolikülom ya da trikodiskom bulunması ve bunlardan en az birinin histopatolojik olarak doğrulanmış olması. |
| Minör kriterler | • Bilinen başka bir nedene bağlanamayan bilateral bazal yerleşimli pulmoner kistler.<br>• Elli yaşından önce gelişen renal hücreli karsinom.<br>• Multifokal veya bilateral böbrek tümörü.<br>• Hibrit onkositik/kromofob histoloji gösteren renal tümör.<br>• Birinci derece akrabada doğrulanmış BHD sendromu öyküsü. |

### 4.5. Histopatolojik Tanı

**Deri biyopsisi:** Fibrofolikülomların histopatolojik doğrulanması, özellikle genetik incelemenin henüz yapılmadığı veya klinik bulguların belirsiz olduğu hastalarda tanıya önemli katkı sağlar. Histolojik olarak santral bir kıl folikülünden çevreye doğru uzanan ince epitel kordları ve bunları çevreleyen fibröz stroma karakteristik görünümü oluşturur. Günümüzde moleküler tanının yaygınlaşması nedeniyle deri biyopsisi her olguda zorunlu değildir; ancak klasik deri lezyonlarının doğrulanması amacıyla değerini korumaktadır.

**Böbrek tümörlerinin histopatolojisi:** BHD sendromunda en karakteristik histolojik tümör tipi hibrit onkositik/kromofob tümördür. Bunun yanında kromofob renal hücreli karsinom, renal onkositom, papiller renal hücreli karsinom ve berrak hücreli renal hücreli karsinom da görülebilir. Özellikle hibrit onkositik/kromofob histolojinin saptanması, multifokalite veya bilateralite ile birlikte değerlendirildiğinde BHD açısından güçlü bir tanısal ipucu oluşturur ve hastanın ayrıntılı genetik değerlendirmeye yönlendirilmesini gerektirir.

## 5. AYIRICI TANI

BHD sendromu, deri, akciğer ve böbreği birlikte tutabilen multisistemik bir hastalık olması nedeniyle birçok kalıtsal sendrom ve kistik akciğer hastalığı ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda en önemli nokta; pulmoner kistlerin dağılımı, deri lezyonlarının morfolojisi, böbrek tümörlerinin histolojik özellikleri, eşlik eden sistemik bulgular ve aile öyküsünün birlikte değerlendirilmesidir. Günümüzde özellikle bilateral pulmoner kistleri veya tekrarlayan spontan pnömotoraksı bulunan hastalarda BHD'nin diğer diffüz kistik akciğer hastalıklarından ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır. Benzer şekilde herediter renal tümör sendromlarının ayırıcı tanısı, uygun genetik danışmanlık ve uzun dönem izlem açısından kritik öneme sahiptir (4,30,31).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar;

- Tüberoz Skleroz Kompleksi (TSC),
- Lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM),
- Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozu (PLCH),
- Marfan Sendromu,
- Ehlers-Danlos Sendromu,
- Von Hippel-Lindau (VHL) Sendromu,
- Herediter Papiller Renal Hücreli Karsinom (HPRC),
- Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Kanser (HLRCC),
- Cowden Sendromu.

## 6. TEDAVİ VE İZLEM

BHD sendromunda günümüzde hastalığın temel moleküler mekanizmasını hedefleyen onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle pulmoner komplikasyonların önlenmesi önemlidir. Ayrıca, böbrek tümörlerinin erken tanısı ile zamanında cerrahi tedavisi ve dermatolojik lezyonların semptomatik veya kozmetik tedavisi önerilir. Tanı doğrulandıktan sonra hastaların dermatoloji, göğüs hastalıkları, üroloji, radyoloji, klinik genetik ve gerektiğinde onkoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, hastalığın, birçok sistemi etkilemesinden dolayı, ömür boyu takip ve bireyselleştirilmiş bir bakım modeli büyük önem taşır (31,32).

### 6.1. Pulmoner Yaklaşım

**Pnömotoraks tedavisi:** BHD sendromunda pulmoner kistlerin kendisini küçültmeye veya ortadan kaldırmaya yönelik etkin bir medikal tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle pulmoner yaklaşımın temel amacı spontan pnömotoraksın önlenmesi, erken tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesidir. Tanı konulduğunda tüm hastalarda başlangıç değerlendirmesi amacıyla YRBT önerilir. Bununla birlikte asemptomatik bireylerde rutin aralıklarla toraks BT tekrarının yararını gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Solunum fonksiyon testleri de semptomu olmayan hastalarda rutin izlem amacıyla önerilmez; yalnızca solunum yakınması veya solunum fonksiyon bozukluğu olan bireylerde uygulanmalıdır (31).

Spontan pnömotoraks geliştiğinde tedavi yaklaşımı genel toraks cerrahisi ilkeleri ile benzerdir ve pnömotoraksın büyüklüğü, hastanın klinik durumu ve semptomları göz önünde bulundurularak konservatif izlem, iğne aspirasyonu, tüp torakostomi veya cerrahi girişim planlanır. Ancak BHD hastalarında yüksek nüks riski nedeniyle uzun dönem yaklaşım sporadik primer pnömotorakstan farklılık göstermektedir (4).

**İlk pnömotoraksta plöredez:** Geçmişte birçok merkez ilk pnömotoraks sonrasında erken plöredez önermekteydi. Güncel ERN GENTURIS kılavuzu ise plöredezin ilk pnömotoraksta rutin olarak uygulanmasını zorunlu bir öneri olarak sunmamaktadır.

Cerrahi yaklaşım, pnömotoraksın büyüklüğü, hava kaçağının devam etmesi, mesleki özellikler (pilotluk, profesyonel dalgıçlık vb.) ve hastanın bireysel risk profili dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir (31).

**Rekürrens yönetimi:** BHD sendromunda spontan pnömotoraksın nüks oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle tekrarlayan pnömotoraks gelişen hastalarda cerrahi tedavi; video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), plöredez ve gerektiğinde bül rezeksiyonu düşünülmelidir. Güncel uluslararası konsensus önerileri, rekürren pnömotoraks varlığında cerrahi girişimi güçlü şekilde desteklemektedir (31). Hastalara sigara kullanmamaları önerilmeli, açıklanamayan göğüs ağrısı veya ani nefes darlığı geliştiğinde acil sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır (4,29).

### 6.2. Renal Tedavi

Erken tanı sayesinde böbrek tümörleri küçük boyutlarda saptanabilir ve nefron koruyucu cerrahi ile hem onkolojik kontrol sağlanabilir hem de böbrek fonksiyonları korunabilir. Bu nedenle moleküler veya klinik olarak BHD tanısı doğrulanmış tüm erişkin bireylerde yaşam boyu renal görüntüleme önerilmektedir (31). Renal görüntülemeye erişkin dönemde başlanmalı ve yaşam boyu sürdürülmelidir. Güncel kılavuz, görüntülemenin en az 36 ayda bir yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte, saptanan lezyonun boyutu, büyüme hızı ve önceki görüntüleme bulgularına göre izlem aralıkları bireyselleştirilebilir (31). Kontrastlı abdominal MRG, renal sürveyansta tercih edilen yöntemdir. MRG'nin temel avantajı, küçük renal kitlelerin saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip olması ve tekrarlayan incelemelerde iyonizan radyasyon maruziyetine neden olmamasıdır. BT, MRG'nin kontrendike olduğu veya uygulanamadığı durumlarda alternatif olarak kullanılabilir. Renal ultrasonografisi ise küçük lezyonları saptamadaki duyarlılığının düşük olması nedeniyle tek başına sürveyans yöntemi olarak önerilmemektedir. BHD ile ilişkili böbrek tümörlerinin çoğu yavaş büyüme eğilimindedir. Bu nedenle uluslararası konsensus tarafından kabul edilen "3 cm kuralı", hastalık yönetiminin temel prensibini oluşturur. En büyük tümör çapı 3 cm'ye ulaşıncaya kadar aktif görüntüleme ile izlem önerilir; bu sınır aşıldığında ise cerrahi tedavi planlanmalıdır. Bu yaklaşım gereksiz cerrahileri azaltırken metastatik hastalık gelişme riskini de düşük düzeyde tutmaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi gerektiğinde temel amaç mümkün olduğunca fazla fonksiyonel böbrek parankimini korumaktır. Bu nedenle parsiyel nefrektomi (nefron koruyucu cerrahi) standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Multifokal ve bilateral tümör gelişme eğilimi nedeniyle radikal nefrektomiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Cerrahiye uygun olmayan seçilmiş hastalarda perkütan termal ablasyon (radyofrekans ablasyon veya kriyoablasyon) alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (31,33,34).

### 6.3. Dermatolojik Tedavi

BHD sendromundaki fibrofolikülomlar benign karakterlidir ve malign dönüşüm göstermez. Bu nedenle tedavi endikasyonu çoğunlukla kozmetik kaygılar veya hastanın yaşam kalitesini etkileyen lezyonların varlığıdır. Günümüzde fibrofolikülomların oluşumunu önleyen veya mevcut lezyonları kalıcı olarak ortadan kaldıran sistemik bir tedavi bulunmamaktadır (31).

## 7. GENETİK DANIŞMANLIK

BHD sendromu, FLCN genindeki patojenik germ hattı varyantlarından kaynaklanan otozomal dominant kalıtımlı bir herediter tümör predispozisyon sendromudur. Bu nedenle tanı alan her birey yalnızca kendi hastalığı açısından değil, aynı zamanda ailesindeki diğer risk altındaki bireylerin belirlenmesi açısından da değerlendirilmelidir. Genetik danışmanlık; hastalığın kalıtım şeklinin açıklanmasını, bireysel ve ailesel kanser riskinin değerlendirilmesini, uygun genetik test stratejisinin belirlenmesini ve uzun dönem izlem planının oluşturulmasını kapsayan multidisipliner bir süreçtir. Güncel uluslararası kılavuzlar, moleküler olarak doğrulanmış veya klinik olarak güçlü BHD şüphesi bulunan tüm bireylerin klinik genetik uzmanı tarafından değerlendirilmesini önermektedir (31).

### 7.1. Aile Taraması

BHD sendromu tanısı doğrulanan her hastada ayrıntılı en az üç kuşağı kapsayan aile öyküsü alınmalıdır. Bununla birlikte aile öyküsünün negatif olması BHD tanısını dışlamaz; çünkü fenotipik ekspresyon değişken olabilir ve bazı bireylerde klinik bulgular hiç gelişmeyebilir (4,31). Moleküler olarak doğrulanmış bir FLCN patojenik varyantı saptandığında, birinci derece akrabalara öngörücü genetik test önerilmelidir. Ailede patojenik varyantın belirlenmiş olması durumunda yalnızca bu varyanta yönelik hedefe yönelik analiz yapılması yeterlidir. Patojenik varyant taşımadığı gösterilen bireylerde BHD'ye özgü yaşam boyu renal sürveyans veya ek görüntüleme programları gerekli değildir. Buna karşılık varyant taşıyan bireyler düzenli renal görüntüleme ve klinik izlem programına alınmalıdır. Aile taraması yalnızca yeni olguların belirlenmesini sağlamakla kalmaz; aynı zamanda

henüz asemptomatik dönemde bulunan taşıyıcılarda böbrek tümörlerinin erken tanınmasına olanak sağlayarak prognozu belirgin şekilde iyileştirebilir. Bu nedenle aile taraması, BHD yönetiminin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (31).

### 7.2. Prenatal Tanı

BHD sendromu otozomal dominant kalıtıldığı için patojenik FLCN varyantı taşıyan bireylerin her gebelikte mutasyonu çocuklarına aktarma olasılığı yaklaşık %50'dir. Bu nedenle üreme çağındaki hastalara genetik danışmanlık sırasında kalıtım riski ayrıntılı olarak açıklanmalıdır (31).

### 7.3. Otozomal Dominant Kalıtım

BHD sendromu otozomal dominant kalıtım gösterir. Aynı aile içerisinde klinik bulguların tipi ve şiddeti belirgin farklılık gösterebilir. Bazı taşıyıcılarda yalnızca pulmoner kistler bulunurken, diğer bireylerde böbrek tümörü veya çok sayıda fibrofolikülom gelişebilir. Bu değişken ekspresyon nedeniyle aile öyküsünün hafif olması veya belirgin deri bulgularının bulunmaması hastalığın dışlanması için yeterli değildir. Genetik danışmanlık sırasında hastalara bu değişken klinik seyir ayrıntılı olarak açıklanmalı, tanı alan bireylerin çocukları ve birinci derece akrabalarının genetik değerlendirmeye yönlendirilmesi önerilmelidir (4).

## 8. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

BHD sendromunda mevcut klinik yaklaşım, hastalığın moleküler nedenini ortadan kaldırmaktan çok pulmoner komplikasyonların yönetilmesine, böbrek tümörlerinin erken tanınmasına ve dermatolojik lezyonların semptomatik tedavisine dayanmaktadır. Günümüzde BHD sendromuna özgü, hastalığın doğal seyrini değiştirdiği kanıtlanmış hedefe yönelik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle gelecekteki araştırmaların temel hedefleri; FLCN kaybının hücresel sonuçlarının daha iyi anlaşılması, renal tümör gelişimini önleyebilecek moleküler hedeflerin belirlenmesi, pulmoner kist oluşumunun engellenmesi ve genetik bozukluğun düzeltilmesine yönelik yaklaşımların geliştirilmesidir. ERN GENTURIS kılavuzu da mevcut kanıtların esas olarak tanı, sürveyans ve organ bazlı yönetime dayandığını; hastalığa özgü tedaviler konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç bulunduğunu vurgulamaktadır.

### 8.1. mTOR Hedefli Tedaviler

Folikülinin hücresel enerji ve besin algılanmasında görev yapan AMPK-mTOR ağıyla ilişkili olması, mTOR sinyal yolunu BHD için olası bir tedavi hedefi haline getirmiştir. mTOR inhibitörlerinden rapamisin ve türevleri, deneysel hayvan modellerinde renal kistik değişiklikleri ve hücresel proliferasyonu azaltabilmiştir. Bununla birlikte insanlarda BHD'ye bağlı fibrofolikülomlar için değerlendirilen topikal rapamisinin yerleşmiş deri lezyonlarında anlamlı bir klinik yarar göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca, BHD ile ilişkili böbrek tümörlerinde everolimus gibi mTOR inhibitörlerini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte, günümüzde bu ilaçların asemptomatik taşıyıcılarda tümör gelişimini önlemek veya standart renal sürveyansın yerine geçmek amacıyla kullanılmasını destekleyen yeterli klinik kanıt yoktur.

Bu nedenle gelecekte mTOR hedefli tedavilerin başarısı, yalnızca tüm mTOR yolunun baskılanmasından çok, FLCN kaybına özgü ve substrat seçici sinyal değişikliklerinin belirlenmesine bağlı olabilir. Tedavinin tümör histolojisine, moleküler profile ve hastalığın evresine göre kişiselleştirilmesi muhtemelen daha gerçekçi bir yaklaşım olacaktır.

### 8.2. Yeni Moleküler Hedefler

Son yıllardaki çalışmalar, folikülinin etkilerinin AMPK ve mTOR ile sınırlı olmadığını göstermiştir. FLCN-FNIP kompleksi; lizozomal aminoasit algılanması, Rag GTPazları, otofaji, mitokondriyal metabolizma, redoks dengesi ve hücresel stres yanıtı gibi çok sayıda süreçle ilişkilidir. Bu mekanizmaların aydınlatılması, BHD'de yeni tedavi hedeflerinin ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Özellikle TFEB ve TFE3 transkripsiyon faktörleri, BHD ile ilişkili renal tümör gelişiminde öne çıkan moleküler hedeflerdir. FLCN kaybı, TFEB/TFE3'ün sürekli nükleer aktivasyonuna ve lizozomal biyogenez, otofaji ve hücresel metabolizmayla ilişkili genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olabilmektedir. Böbrek hücrelerinde FLCN inaktivasyonuna bağlı tümör gelişiminde TFEB-mTORC1 ekseninin merkezi rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle TFEB/TFE3 aktivitesinin veya bunların aşağı akım hedeflerinin seçici biçimde düzenlenmesi gelecekte BHD ile ilişkili renal tümörlerin önlenmesi ya da tedavisi için araştırılabilecek yaklaşımlardandır. 2025 yılında yayımlanan transkriptomik ve proteomik araştırmalar, uzun süreli FLCN kaybının renal hücrelerde tümör oluşturucu kapasiteyi artırdığını ve klasik mTOR sinyalizasyonunun ötesinde geniş bir moleküler yeniden programlanmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, BHD tümörlerinin tek bir sinyal yolunun ürünü olmadığını; hücresel metabolizma, proliferasyon, hücre adezyonu ve stres yanı-

tını içeren çok katmanlı bir biyolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

### 8.3. Gen Tedavisi ve Gen Düzeltme Yaklaşımları

BHD sendromunun tek bir tümör baskılayıcı gendeki germ hattı fonksiyon kaybından kaynaklanması, teorik olarak gen tedavisi ve gen düzenleme yaklaşımları için uygun bir biyolojik temel oluşturmaktadır. Bununla birlikte FLCN patojenik varyantı vücudun tüm hücrelerinde bulunduğundan ve renal tümör gelişimi çoğunlukla sağlam alelin somatik kaybını gerektirdiğinden, etkili bir tedavinin hedef dokuya güvenli ve kalıcı biçimde ulaşması önemli bir güçlüktür. Daha yakın dönemli bir yaklaşım, mutasyonu doğrudan düzeltmek yerine kalan sağlam FLCN alelinin ekspresyonunu artırmak, hatalı RNA veya protein ürününü stabilize etmek ya da FLCN kaybının kritik aşağı akım sonuçlarını farmakolojik olarak baskılamak olabilir.

### 8.4. FLCN Biyolojisindeki Yeni Gelişmeler

FLCN başlangıçta işlevi bilinmeyen bir tümör baskılayıcı protein olarak tanımlanmışken, günümüzde hücresel enerji ve besin durumunu büyüme, otofaji ve metabolik adaptasyonla birleştiren merkezi bir düzenleyici olarak değerlendirilmektedir. Yeni yapısal çalışmalar, FLCN ve FNIP proteinlerinin Longin ve DENN benzeri bölgeler içeren kompleksler oluşturduğunu ve Rag GTPazları aracılığıyla lizozom yüzeyindeki sinyalizasyonu düzenlediğini ortaya koymuştur. Bu gelişmeler, FLCN'nin yalnızca pasif bir tümör baskılayıcı olmadığını, hücresel çevreyi algılayan dinamik bir metabolik düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Gelecekte hastadan türetilmiş organoidler, indüklenmiş pluripotent kök hücreler, tek hücreli RNA dizilemesi, uzamsal transkriptomik ve proteomik yöntemler kullanılarak farklı organlardaki FLCN kaybının hücre tipine özgü etkilerinin tanımlanması beklenmektedir. Bu çalışmalar, aynı germ hattı varyantını taşıyan bireylerde neden farklı deri, akciğer ve böbrek fenotiplerinin geliştiğini açıklamaya yardımcı olabilir. Ayrıca, renal tümör gelişimini önceden gösterebilecek dolaşımsal veya doku temelli biyobelirteçlerin belirlenmesi, görüntüleme temelli sürveyansın daha kişiselleştirilmiş hale gelmesini sağlayabilir.

Sonuç olarak, BHD için tam olarak tedavi edici veya hastalığa özgü bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Bu nedenle klinik takibinde; erken teşhis, pnömotoraks riskini azaltmaya yönelik koruyucu öneriler ve böbrek maligniteleri açısından düzenli izlem önerilmektedir. Ayrıca hastalığın, birçok sistemi etkilemesinden dolayı, ömür boyu takip ve bireyselleştirilmiş bir bakım modeli büyük önem taşır. Bununla birlikte, moleküler biyolojideki gelişmeler uzun vadede renal tümörleri önleyen, pulmoner kist oluşumunu azaltan ve varyanta özgü tedavilere olanak sağlayan yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.

***KAYNAKLAR***


1. *Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol 1977; 113: 1674-77.*
2. *Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. Oncogene 2001; 20: 5239-42.*
3. *Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. European BHD Consortium. Lancet Oncol 2009; 10(12): 1199-206.*
4. *Patel TM, Beal MA, Schroeder G, Shifren A. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Clin Chest Med 2025; 46(4): 619-32.*
5. *Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, 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. Cancer Cell 2002; 2: 157-64.*
6. *Erinç A, Azakli D, Kirhan G, Satici C. Birt-Hogg-Dube syndrome with novel FLCN gene mutations and different clinical presentations: Case series. Tuberk Toraks 2024; 72: 91-4.*
7. *Daccord C, Good JM, Morren MA, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome Eur Respir Rev 2020; 29(157): 200042.*
8. *Toro JR, MH, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. J Med Genet 2008; 45(6): 321-31.*
9. *Sattler EC, Syunyaeva Z, Mansmann U, Steinlein OK. Genetic risk factors for spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome. Chest 2020; 157(5): 1199-206.*
10. *Menko FH, Johannesma PC, van Moorselaar RJ, et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer; a clinical and molecular evaluation. Fam Cancer 2013; 12(3): 373-9.*
11. *Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1971; 68: 820-3.*
12. *Hasumi H, Baba M, Hasumi Y, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome. Int J Urol 2016; 23(3): 204-10.*
13. *Gonza´lez A, Hall MN, Lin SC, et al. The yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control. Cell Metab 2020; 31: 472-92.*
14. *Bruinsma FJ, Dowty JG, Win AK, et al. Update of penetrance estimates in Birt-Hogg-Dubé syndrome. J Med Genet 2023; 60(4): 317-26.*
15. *Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dube syndrome. Nat Rev Urol 2015; 12(10): 558-69.*

16. *Sattler EC, Syunyaeva Z, Mansmann U, Steinlein OK. Response. Chest 2020; 158(4): 1793-4.*
17. *Hasal E, Baskan EB, Gul S, et al. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: Diagnostic journey of three cases from skin to gene. Ann Dermatol 2022; 34(1): 66-71.*
18. *Tellechea O, Cardoso JC, Reis JP, et al. Benign follicular tumors. An Bras Dermatol 2015; 90: 780-96.*
19. *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.*
20. *Nadershahi NA, Wescott WB, Egbert B. Birt-HoggDube´ syndrome: a review and presentation of the first casewith oral lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 496-500.*
21. *Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dube´ Syndrome. Clin Chest Med 2016; 37: 475-86.*
22. *Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, et al. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dube´ syndrome. AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 349-52.*
23. *Dal Sasso AA, Bele´m LC, Zanetti G, et al. Birt-Hogg-Dube´ syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. Respir Med 2015; 109: 289-96.*
24. *Onuki T, Goto Y, Kuramochi M, et al. Radiologically indeterminate pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dube´ syndrome. Ann Thorac Surg 2014; 97: 682-5.*
25. *Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dube´ Syndrome. Clin Chest Med 2016; 37(S3): 475-86.*
26. *Daccord C, Cottin V, Prevot G, et al. Lung function in Birt-Hogg-Dube´ syndrome: a retrospective analysis of 96 patients. Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 120.*
27. *Boone PM, Scott RM, Marciniak SJ, et al. The genetics of pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1344-57.*
28. *Gupta N, Kopras EJ, Henske EP, et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt Hogg-Dube´ syndrome. Ann Am Thorac Soc 2017; 14: 706-13.*
29. *Furuya M , Hasumi H, Yao M, Nagashima Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum. Cancer Sci 2020; 111(1): 15-22.*
30. *Aksakal A, Karaca Ural Z, Jalal L, et al.The importance of multisystem evaluation in diagnosing Birt-Hogg- Dube syndrome: a case report. Eurasian J Med 2024; 56(3): 213-5.*
31. *Geilswijk M, Genuardi M, Woodward ER, et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt-Hogg-Dube´ syndrome. Eur J Hum Genet 2024; 32: 1542-50.*
32. *Terzi OE, Ozgun Niksarlioglu EY. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. In: Altinisik G, McCormack FX, editors. Adopting Orphan Diseases: Rare Interstitial Lung Diseases. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025: 75-89.*
33. *Choyke PL. Imaging of hereditary renal cancer. Radiol Clin North Am 2003; 41: 1037-51.*
34. *Ren S, Luo C, Wang Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome with rare unclassified renal cell carcinoma: A case report. Medicine (Baltimore) 2021; 100(51): e28380.*