

SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ SPORADIQUE

G. VANDENBOSSCHE (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), P. QUATRESOOZ (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est une rare génodermatose sporadique ou héréditaire à transmission autosomique dominante. Divers organes, en particulier la peau, peuvent être atteints. Dans le cas ici rapporté, la peau était couverte de centaines de petites papules molluscoïdes correspondant à des trichodiscomes, des fibro-folliculomes et des acrochordons.

MOTS-CLÉS : *Trichodiscome - Génodermatose - Syndrome de Birt-Hogg - Dubé*

SPORADIC BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME

SUMMARY : Birt-Hogg-Dube is a rare syndrome which is sporadic or hereditary with a dominant autosomal transmission. Various organs, in particular the skin, can be affected. In the presently reported case, skin was covered by hundreds of small molluscoid papules corresponding to trichodiscomas, fibrofolliculomas and skin tags.

KEYWORDS : *Trichodiscoma - Genodermatosis - Birt-Hogg-Dube syndrome*

CAS CLINIQUE

Une femme de 35 ans, sans antécédents médicaux particuliers, s'est présentée à la consultation de dermatologie pour des lésions cutanées multiples gênantes sur le plan esthétique. Ces lésions étaient apparues au niveau des jambes vers l'âge de 6 ans et ont continué à s'étendre au cours des années. A l'examen clinique, plusieurs centaines de papules parfois molluscoïdes asymptomatiques de couleur chair, de 3 à 4 mm de diamètre étaient principalement situées sur la face antérieure du tronc jusqu'au cou et sur les membres (Fig. 1 a,b). Les paumes des mains et les soles plantaires étaient également atteintes (Fig. 1c). Le visage était épargné.

Il y a une dizaine d'années, la patiente a bénéficié d'une mise à plat chirurgicale de lésions sous anesthésie générale. Un traitement par laser CO₂ a également été pratiqué. Enfin, des essais de destruction par cryothérapie à l'azote liquide se sont avérés infructueux.

Plusieurs biopsies cutanées avaient été réalisées amenant différents diagnostics (acrochordon, acanthome, fibrokératome). Nous avons réalisé un nouveau prélèvement au niveau d'une lésion abdominale. L'examen histologique a révélé la présence d'un hamartome conjonctif adventitial (Fig. 2a). L'immunohistochimie a démontré un marquage positif pour le CD34, ce qui a conduit au diagnostic de trichodiscome (Fig. 2b).

Vu la présence de centaines de lésions, un diagnostic de syndrome de Birt-Hogg-Dubé a été suspecté. L'arbre généalogique de la patiente a été retracé sans cependant retrouver de cas similaire. La patiente a deux filles jumelles de 6 ans

qui n'ont aucune manifestation de la maladie. Par ailleurs, la patiente n'a jamais présenté de troubles respiratoires, rénaux ou intestinaux. Il pourrait donc s'agir d'une forme sporadique du syndrome. La patiente a décliné une exploration génétique.

SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (McK135150) encore appelé syndrome de Hornstein-Knickenberg, est une génodermatose rare qui est sporadique ou héréditaire à transmission autosomique dominante (1). L'anomalie chromosomique se situe en position 17p 11.2 et elle correspond à des mutations d'un gène suppresseur de tumeur (FLCN) donnant une protéine folliculine tronquée (2-4). Des mutations ont été identifiées sur les exons 5 et 9, ainsi que sur l'intron 9 (5). Les signes cliniques de la maladie apparaissent souvent à l'adolescence ou chez le jeune adulte. Les hommes et les femmes sont atteints en proportions égales et il n'y a pas de prédominance ethnique.

Ce syndrome peut toucher différents organes. Au niveau cutané, on observe fréquemment des tumeurs molluscoïdes dérivées des annexes pilaires (trichodiscomes et fibrofolliculomes) (3-10). Ces lésions de couleur chair ont un diamètre de 2 à 4 mm. Le cuir chevelu, la face, le cou et le haut du tronc sont souvent atteints. Des angiofibromes faciaux sont parfois rapportés (11). L'association avec des acrochordons est fréquente (3-7, 11). Des kystes pulmonaires sont souvent observés (3, 4, 11, 12). Près de 90% des personnes atteintes d'un syndrome de Birt-Hogg-Dubé sont porteuses de bulles pulmonaires et 50% des patients présentent un pneumothorax spontané (3, 9, 13).

Le risque de cancers cutanés est augmenté chez ces patients (3, 4). Il s'agit le plus souvent de tumeurs bilatérales ou multifocales. Les

(1) Assistant clinique, (2) Chef de Service, Service de Dermatologie, CHR Hutois.

(3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.



Figure 1. Semis de papules molluscoïdes. A) abdomen; B) dos du pied; C) sole plantaire.

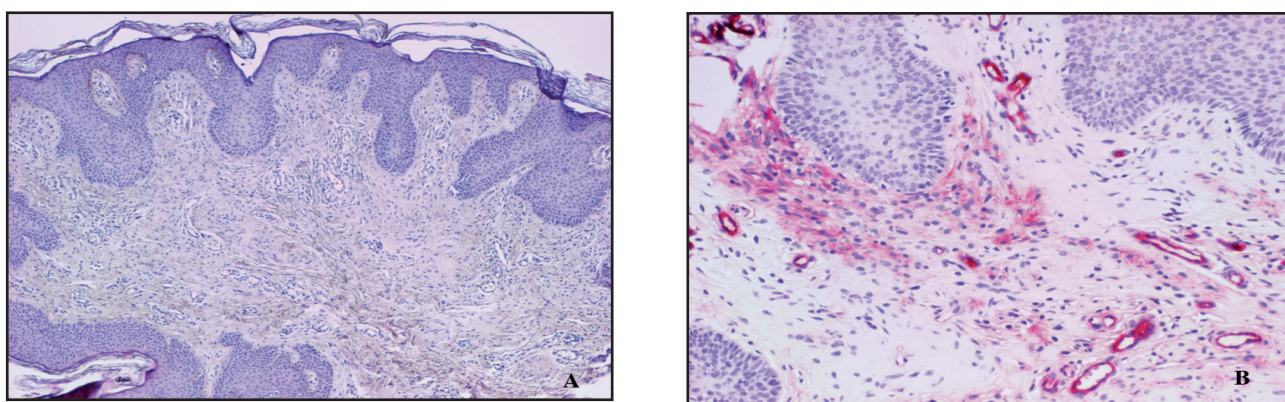


Figure 2. Trichodyscome. A) Tumeur dermique exophytique correspondant à un hamartome adventiciel; B) Immunomarquage positif pour le CD34.

autres néoplasies occasionnellement retrouvées sont des oncocytomes, des carcinomes rénaux à cellules chromophobes, des carcinomes thyroïdiens ou des néoplasies gastro-intestinales (14, 15). Le risque de polypose intestinale est également augmenté (11).

Ces atteintes ne sont pas toujours présentes et on peut d'ailleurs observer des tableaux cliniques très différents au sein d'une même famille. Le diagnostic est le plus souvent posé suite à la survenue d'un cancer rénal. Les signes apparaissent généralement entre 30 et 40 ans (3, 11), mais les lésions cutanées ainsi que les kystes pulmonaires sont souvent présents plus précocement (11).

L'exploration implique plusieurs examens complémentaires. Un arbre généalogique doit rechercher les différentes atteintes familiales. S'il y a présence de lésions cutanées, une biopsie avec examen immunohistochimique permet l'identification des tumeurs. Un scanner thoracique met en évidence les éventuels kystes ou bulles pulmonaires. Une échographie ou un scanner abdominal sont à réaliser en cas de suspicion de cancer rénal. Enfin, l'analyse génétique est pos-

sible sur un prélèvement sanguin ou sur un écouvillon de la muqueuse jugale.

Au plan dermatologique, les traitements proposés sont uniquement à visée esthétique. Il n'existe pas de traitement curatif et la destruction de lésions n'empêche pas la survenue de nouvelles tumeurs ou même la récurrence des lésions traitées. Les possibilités offertes incluent la mise à plat ou l'excision chirurgicale, l'électrodessiccation, la dermabrasion ainsi que le «resurfacing» au laser CO₂ ou Er Yag.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Certaines pathologies familiales sont à considérer. Les trichodyscomes familiaux multiples (McK190340) (16-18) et les fibrofolliculomes multiples (19) doivent être évoqués.

Le diagnostic différentiel doit être établi avec le syndrome de Cowden qui est une maladie autosomique dominante à expression variable provoquant une atteinte cutanée dans 90 à 100% des cas. Des hamartomes multiples (tricholemmomes) peuvent être observés sur la peau. Il s'agit de petites tumeurs de 2 à 4 mm papuleuses, papillomateuses ou verruqueuses. D'autres

hamartomes peuvent également toucher divers organes comme la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Le risque de survenue de néoplasies malignes est augmenté, particulièrement au niveau du sein et de la thyroïde (6, 20, 21).

BIBLIOGRAPHIE

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ.— Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*, 1977, **113**, 1674-1677.
2. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, et al.— Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Med Genet*, 2002, **39**, 906-912.
3. Billet A, Ghabi G, Clais B, et al.— Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé : une génodermatose d'expression cutanée. *Ann Dermatol Venereol*, 2007, **134**, 103-104.
4. Gunji Y, Akiyoshi T, Sato T, et al.— Mutations of the Birt Hogg Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J Med Genet*, 2007, **44**, 588-595.
5. Palmirotta R, Donati P, Savonarola A, et al.— Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome : report of two novel germline mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 382-386.
6. Fujita WH, Barr RJ, Headley JL.— Multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*, 1981, **117**, 32-35.
7. Rongioletti F, Hazini R, Gianotti G, Rebora A.— Fibrofolliculomas, trichodiscomas and acrochordons (Birt-Hogg-Dubé) associated with intestinal polyposis. *Clin Exp Dermatol*, 1989, **14**, 72-74.
8. Ubogy-Rainey Z, James WD, Lupton GP, et al.— Fibrofolliculomas, trichodiscomas, and acrochordons : the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1987, **16**, 452-457.
9. Collins GL, Somach S, Morgan MB.— Histomorphologic and immunophenotypic analysis of fibrofolliculomas and trichodiscomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome and sporadic disease. *J Cutan Pathol*, 2002, **29**, 529-33.
10. Scalvenzi M, Argenziano G, Sammarco E, Delfino M.— Hereditary multiple fibrofolliculomas, trichodiscomas and acrochordons : syndrome of Birt-Hogg-Dubé. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998, **11**, 45-47.
11. Schaffer JV, Gohara MA, McNiff JM, et al.— Multiple facial angiofibromas : a cutaneous manifestation of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **53**, S108-S111.
12. Ayo DS, Aughenbaugh GL, Yi ES, et al.— Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest*, 2007, **132**, 679-684.
13. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, et al.— Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **175**, 1044-1053.
14. Fahmy W, Safwat AS, Bissada NK, et al.— Multiple/bilateral renal tumors in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Int Urol Nephrol*, 2007, **39**, 995-999.
15. Adley BP, Smith ND, Nayar R, Yang XJ.— Birt-Hogg-Dubé syndrome : clinicopathologic findings and genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, **130**, 1865-1870.
16. Starink TM, Kisch LS, Meijer CJ.— Familial multiple trichodiscomas : a clinicopathologic study. *Arch Dermatol*, 1985, **121**, 888-891.
17. Balus L, Crovato F, Breathnach AS.— Familial multiple trichodiscomas. *J Am Acad Dermatol*, 1986, **15**, 603-607.
18. Camarasa JG, Calderon P, Moreno A.— Familial multiple trichodiscomas. *Acta Derm Venereol*, 1988, **68**, 163-165.
19. Starink TM, Brownstein MH.— Fibrofolliculomas : solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol*, 1987, **17**, 493-496.
20. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C.— Cowden syndrome. *Semin Oncol*, 2007, **34**, 428-434.
21. Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP.— Cowden disease : a review. *Int J Clin Pract*, 2007, **61**, 645-652.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be .