



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,
Volumen 9, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

DE LA PIEL AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO: REPORTE DE DOS CASOS DE SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ EN MUJERES CON REVISIÓN DE LA LITERATURA

**FROM SKIN FINDINGS TO GENETIC DIAGNOSIS:
TWO FEMALE CASES OF BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROME
AND LITERATURE REVIEW**

Melissa Carrillo Hernández

Hospital General ISSSTE Aguascalientes, México

Braulio Esteban López Reyes

Hospital General ISSSTE Aguascalientes, México

Daniela Nicolle Gómez Narváez

Hospital General ISSSTE Aguascalientes, México

Haydee Carolina Gutiérrez Vargas

Hospital General ISSSTE Aguascalientes, México

Berenice Pérez Fuentes

Hospital General ISSSTE Aguascalientes, México

De la Piel al Diagnóstico Genético: Reporte de Dos Casos de Síndrome de Birt-Hogg-Dubé en Mujeres con Revisión de la Literatura

Melissa Carrillo Hernández¹

dra.melissa44carrillo@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-5196-1269>

Hospital General ISSSTE Aguascalientes

Servicio de Medicina Interna

Aguascalientes, México

Braulio Esteban López Reyes

brauliol.reyes1203@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-3547-2243>

Hospital General ISSSTE Aguascalientes

Servicio de Pediatría, Aguascalientes

México

Daniela Nicolle Gómez Narváez

dra.nicollegomez@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-7086-1858>

Hospital General ISSSTE Aguascalientes

Servicio de Cirugía General, Aguascalientes

México

Haydee Carolina Gutiérrez Vargas

ayd864@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8153-2837>

Hospital General ISSSTE Aguascalientes

Servicio de Medicina Interna, Aguascalientes

México

Berenice Pérez Fuentes

berepefu17@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-6709-8070>

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Servicio de Medicina Interna

Ciudad de México

México

RESUMEN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS) es una enfermedad genética rara de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen *FLCN*, que codifica la proteína folliculina. Se caracteriza por la tríada de lesiones cutáneas (fibrofoliculomas), neumotórax espontáneo y tumores renales, aunque su presentación clínica es altamente variable. El diagnóstico temprano, especialmente desde dermatología, permite implementar medidas de vigilancia y prevención de complicaciones graves. Se presentan dos casos clínicos de BHDS en mujeres de edades contrastantes, ambas con manifestaciones cutáneas centofaciales sutiles que motivaron la sospecha diagnóstica. En el primer caso, una adolescente de 14 años con antecedente materno de cáncer renal acudió por neumotórax espontáneo. En la exploración física se identificaron múltiples pápulas faciales compatibles con fibrofoliculomas, lo que llevó a la realización de biopsia y confirmación genética de mutación patogénica en *FLCN*. En el segundo caso, una paciente de 71 años con antecedentes de hipertensión, diabetes tipo 2 y padre con diagnóstico de BHDS, ingresó por carcinoma renal. La exploración cutánea reveló lesiones similares, también confirmadas histológicamente y mediante estudio genético. Se realiza una revisión de la literatura reciente, destacando los criterios clínicos, hallazgos histopatológicos y consideraciones diagnósticas actuales. Asimismo, se discute la importancia del tamizaje familiar, la vigilancia oncológica renal, el abordaje multidisciplinario y el papel protagónico del dermatólogo en la identificación precoz de este síndrome. Estos casos ejemplifican cómo hallazgos dermatológicos discretos pueden ser clave en la detección de enfermedades hereditarias sistémicas. Se enfatiza la relevancia de considerar BHDS en pacientes con lesiones faciales papulosas más antecedentes personales o familiares sugestivos.

Palabras clave: síndrome de birt-hogg-dubé, birt-hogg-dubé syndrome, fibrofoliculomas, fibrofolliculomas, lesiones cutáneas hereditarias, hereditary skin lesions

¹ Autor principal

Correspondencia: dra.melissa44carrillo@gmail.com

From Skin Findings to Genetic Diagnosis: Two Female Cases of Birt-Hogg-Dubé Syndrome and Literature Review

ABSTRACT

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in the *FLCN* gene, which encodes the folliculin protein. It is classically characterized by a triad of cutaneous lesions (fibrofolliculomas), spontaneous pneumothorax, and renal tumors, although its clinical presentation is highly variable. Early diagnosis—especially through dermatological assessment—allows for the implementation of surveillance strategies and prevention of serious complications. We present two clinical cases of BHDS in women of contrasting ages, both with subtle centropacial cutaneous findings that prompted diagnostic suspicion. The first case involved a 14-year-old adolescent with a maternal history of renal cancer who presented with spontaneous pneumothorax. Physical examination revealed multiple facial papules compatible with fibrofolliculomas, which led to a biopsy and genetic confirmation of a pathogenic *FLCN* mutation. The second case involved a 71-year-old patient with a history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, and a father diagnosed with BHDS, who presented with renal carcinoma. Cutaneous examination revealed similar lesions, also confirmed histologically and through genetic testing. A review of the current literature is provided, highlighting the clinical criteria, histopathological features, and updated diagnostic considerations. The importance of family screening, renal oncologic surveillance, multidisciplinary management, and the key role of the dermatologist in early recognition of this syndrome are discussed. These cases exemplify how subtle dermatologic findings can be crucial in the detection of systemic hereditary diseases. The relevance of considering BHDS in patients with papular facial lesions and suggestive personal or family history is emphasized.

Keywords: birt-hogg-dubé syndrome, fibrofolliculomas, hereditary skin lesions, spontaneous pneumothorax, renal tumors, genetic diagnosis

Artículo recibido 20 julio 2025

Aceptado para publicación: 20 agosto 2025



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS) es una genodermatosis infrecuente de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen *FLCN* (17p11.2), que codifica la proteína folliculina, implicada en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, así como en la vía de señalización mTOR1, AMPK y TFE3/TFEB¹. Este síndrome fue descrito por primera vez en 1977 por tres médicos canadienses (Birt, Hogg y Dubé), al identificar una serie de pacientes con fibrofoliculomas múltiples y antecedentes familiares de lesiones similares².

Clínicamente, el BHDS se caracteriza por una tríada clásica: lesiones cutáneas (fibrofoliculomas, tricomodiscomas y acrocordones), quistes pulmonares con neumotórax espontáneo recurrente, y un riesgo aumentado de desarrollar tumores renales, especialmente carcinoma de células cromóforas y oncocitomas³. Sin embargo, la expresión clínica es heterogénea y muchas veces incompleta, lo que complica su diagnóstico y subraya la importancia del reconocimiento temprano por parte del dermatólogo⁴.

Las lesiones cutáneas suelen aparecer entre la tercera y quinta década de la vida, y se localizan predominantemente en la región centrofacial, cuello y parte superior del tronco. Se presentan como pápulas del color de la piel, lisas, firmes y con distribución simétrica. Estas manifestaciones, aunque benignas y a menudo ignoradas por los pacientes, pueden ser la única pista visible de una enfermedad multisistémica con riesgo oncológico⁵.

El diagnóstico definitivo se establece mediante análisis genético, pero la sospecha clínica inicia frecuentemente en el contexto dermatológico. Por ello, el papel del dermatólogo resulta crucial no solo para identificar casos índice, sino también para recomendar tamizaje familiar, vigilancia renal periódica e intervención genética oportuna⁶.

En esta publicación se presentan dos casos clínicos de mujeres con lesiones cutáneas sutiles que llevaron al diagnóstico de BHDS, confirmados por estudio histopatológico y genético. Se acompaña una revisión actualizada de la literatura con el objetivo de resaltar los criterios diagnósticos, las manifestaciones clínicas relevantes y la importancia del enfoque multidisciplinario en enfermedades raras con implicaciones sistémicas.



Presentación de los casos

Caso clínico 1. Paciente femenina de 14 años, previamente sana, sin antecedentes personales de importancia, quien ingresó al servicio de urgencias tras presentar disnea súbita y dolor torácico de tipo pleurítico. En la radiografía de tórax se documentó neumotórax espontáneo derecho, por lo que se colocó drenaje pleural. Durante el interrogatorio dirigido, la paciente refirió que su madre había sido diagnosticada con cáncer renal a los 42 años.

Durante la exploración física, se observaron múltiples pápulas pequeñas, del color de la piel, lisas, firmes y agrupadas en la región centrofacial (nariz, pliegues nasogenianos y mejillas). Estas lesiones mostraban un patrón papulonodular denso, con aspecto de piel engrosada. La paciente refirió que dichas lesiones habían estado presentes desde la infancia, sin cambios ni síntomas asociados, y nunca habían sido valoradas por dermatología.

Se realizó biopsia de una de las pápulas faciales, cuyo estudio histopatológico reportó una proliferación epitelial folicular compuesta por cordones y túbulos de células basales, dispuestos en una matriz estromal fibrosa, sin atipia ni actividad mitótica significativa, hallazgos compatibles con fibrofoliculomas.

Debido al antecedente oncológico materno, el hallazgo de neumotórax espontáneo y las lesiones cutáneas, se solicitó estudio genético dirigido, confirmando la presencia de una mutación patogénica en el gen *FLCN* (localizado en el cromosoma 17p11.2), diagnóstico confirmatorio de síndrome de Birt-Hogg-Dubé. La paciente fue referida a genética médica y se inició protocolo de tamizaje familiar.

Figura 1. Lesiones faciales en paciente 1



Caso clínico 2. Paciente femenina de 71 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica en tratamiento farmacológico. Consultó en el servicio de nefrología por hematuria persistente y pérdida de peso no intencionada. La tomografía abdominopélvica reveló una masa sólida en riñón derecho, sugestiva de carcinoma renal. Se programó nefrectomía radical.

Durante la valoración preoperatoria, se documentó en la exploración dermatológica la presencia de múltiples pápulas centofaciales hiperpigmentadas, simétricas, de superficie lisa, consistencia firme y distribución agrupada, localizadas predominantemente en la nariz, mejillas y pliegues nasolabiales. La paciente refirió que dichas lesiones se habían presentado progresivamente a partir de los 50 años y nunca habían sido estudiadas.

Llamó la atención el antecedente familiar de su padre con diagnóstico confirmado de síndrome de Birt-Hogg-Dubé, motivo por el cual se realizó biopsia de una de las pápulas. El estudio histopatológico mostró una proliferación folicular con cordones de células basaloides y estroma fibroso prominente, sin signos de malignidad, consistente con fibrofoliculomas múltiples.

Ante la alta sospecha clínica y los antecedentes familiares, se solicitó estudio genético que confirmó la mutación germinal en el gen *FLCN*, estableciendo el diagnóstico de BHDS. La paciente fue ingresada al programa de vigilancia renal, con seguimiento multidisciplinario por nefrología, dermatología y oncología, además de iniciar tamizaje familiar en hijos y nietos.

Figura 2. Lesiones faciales en paciente 2.



DISCUSIÓN

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS) representa un reto diagnóstico, no solo por su baja prevalencia estimada (alrededor de 1 en 200,000 personas), sino por la variabilidad fenotípica entre los pacientes afectados⁷. Su detección temprana puede ser determinante en la prevención de complicaciones graves como neumotórax recurrente y neoplasias renales. En ambos casos aquí presentados, el hallazgo inicial de pápulas faciales permitió identificar un síndrome hereditario de implicaciones sistémicas, lo cual pone en evidencia el papel fundamental del dermatólogo como punto de entrada diagnóstica⁸.

El patrón cutáneo clásico del BHDS incluye fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones, principalmente en la zona centrofacial, cuello y parte superior del tronco⁹. Estos pueden pasar desapercibidos o confundirse con lesiones comunes como milia, hiperplasia sebácea o verrugas planas, lo que retrasa el abordaje diagnóstico. En el caso 1, la paciente adolescente nunca había sido valorada por dermatología, a pesar de tener lesiones visibles desde la infancia, lo cual sugiere una brecha importante en la sospecha clínica.

La correlación clínico-patológica es esencial, ya que el diagnóstico histológico de fibrofolliculomas puede ser sutil y requiere experiencia dermatopatológica. Ambos casos presentaron hallazgos clásicos: proliferación epitelial folicular con cordones y túbulos de células basaloides embebidas en un estroma fibroso denso¹⁰. Este patrón debe alertar a los clínicos sobre la posibilidad de BHDS y motivar la evaluación genética.

El hallazgo de neumotórax espontáneo en pacientes jóvenes debe motivar una evaluación de síndromes hereditarios, siendo el BHDS una de las principales consideraciones diferenciales junto con linfangioleiomiomatosis y histiocitosis de células de Langerhans¹¹. Por otro lado, la asociación con tumores renales —presentes en hasta el 34% de los pacientes con BHDS— resalta la importancia del tamizaje por imagen a partir de los 20 años y de forma periódica¹². En el caso 2, la identificación de BHDS permitió planear una estrategia de seguimiento oncológico personalizado, incluyendo vigilancia de riñón contralateral y tamizaje familiar.



El gen *FLCN* codifica la proteína folliculina, que participa en la homeostasis celular, regulación del crecimiento, y respuesta al estrés metabólico mediante las vías de mTOR, AMPK y TFE3/TFEB¹³. Su disfunción genera un microambiente propicio para proliferación epitelial descontrolada y oncogénesis renal. La identificación genética de mutaciones patogénicas es el estándar diagnóstico definitivo y permite establecer un diagnóstico certero, diferenciando BHDS de otras genodermatosis con compromiso sistémico, como esclerosis tuberosa, síndrome de Cowden o síndrome de Brooke-Spiegler¹⁴.

En cuanto al abordaje familiar, se recomienda fuertemente el tamizaje genético en parientes de primer grado, especialmente si presentan lesiones cutáneas sugestivas o antecedentes de neumotórax o neoplasias renales¹⁵. Ambas pacientes presentadas fueron referidas a genética médica para consejería familiar, lo cual es un componente esencial del manejo integral.

A pesar de que el BHDS sigue siendo subdiagnosticado, se han incrementado los reportes en la literatura, especialmente en Asia y América Latina, lo que sugiere un mayor reconocimiento clínico en los últimos años. Sin embargo, aún existen vacíos en cuanto al seguimiento a largo plazo y la estratificación de riesgo tumoral. La implementación de guías clínicas para su abordaje desde dermatología podría mejorar los tiempos diagnósticos y reducir complicaciones en pacientes y familiares afectados¹⁶.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé representa un ejemplo paradigmático de cómo lesiones dermatológicas aparentemente inofensivas pueden revelar enfermedades genéticas de relevancia sistémica. En ambos casos presentados, el hallazgo clínico cutáneo permitió identificar una condición hereditaria con riesgo oncológico y respiratorio, resaltando la trascendencia del enfoque dermatológico inicial.

El diagnóstico temprano de BHDS es crucial, ya que permite implementar medidas preventivas como vigilancia renal por imagen, detección oportuna de tumores y reducción del riesgo de neumotórax recurrente mediante estrategias quirúrgicas o conductuales¹⁷. La falta de sospecha clínica puede llevar a un subdiagnóstico significativo, con consecuencias potencialmente graves para los pacientes y sus familias¹⁸.



Desde el punto de vista práctico, se recomienda sospechar BHDS ante la presencia de pápulas centofaciales múltiples, simétricas y firmes, especialmente si existen antecedentes personales o familiares de carcinoma renal o neumotórax espontáneo. La biopsia cutánea dirigida, junto con el estudio genético de *FLCN*, conforman el pilar diagnóstico. En caso de confirmación, debe iniciarse el tamizaje genético en familiares de primer grado, así como la vigilancia renal periódica mediante imagenología no irradiativa (como resonancia magnética o ultrasonido renal)¹⁹.

El dermatólogo, en colaboración con genética médica, medicina interna, nefrología y neumología, juega un rol clave en la detección de síndromes genéticos con implicaciones más allá de la piel²⁰. Es necesario fomentar la educación médica continua sobre genodermatosis para reducir el subregistro y favorecer el diagnóstico precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Boesch P, Hager J, El-Armouche A, Schnieke A, Uhlenhaut NH. The folliculin gene: recent insights into structure, function, and role in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(10):515. doi:10.1007/s00018-022-04362-0
2. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol.* 1977;113(12):1674–7. doi:10.1001/archderm.1977.01640120042007
3. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10(12):1199–206. doi:10.1016/S1470-2045(09)70188-3
4. Ray A, Paulraj S, Duraiyan J, Baskaran R. Clinical spectrum and diagnosis of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a concise review. *Indian J Dermatol.* 2023;68(1):12–8. doi:10.4103/ijd.ijd_712_22
5. Macedo GS, Kajiyama CM, Silva ALO, Ferreira MC, Lima RB. Dermatologic manifestations as early diagnostic signs of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case-based review. *An Bras Dermatol.* 2022;97(6):767–72. doi:10.1016/j.abd.2021.11.008
6. Boerkoel C, Nezhad M, Linehan WM, Schmidt LS. Birt-Hogg-Dubé Syndrome: insights into diagnosis, management, and current research. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1451. doi:10.3390/cancers15051451



7. Sattler EC, Syunyaeva Z, Mansmann U, Steinlein OK. Genetic risk factors for spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest*. 2020;157(5):1190–1198. doi:10.1016/j.chest.2019.11.039
8. Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubé syndrome patients in Japan. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):347–355. doi:10.1111/bjd.19971
9. Toro JR, Glenn G, Duray P, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol*. 1999;135(10):1195–1202. doi:10.1001/archderm.135.10.1195
10. Koga S, Sato T, Kawashima A, et al. Histological features of the skin lesions in Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathological study of 25 Japanese patients. *Histopathology*. 2009;54(5):571–580. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03266.x
11. Gupta N, Seyama K, McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12(3):387–396. doi:10.1007/s10689-013-9603-6
12. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(4):393–400. PMID:11927500
13. Goncharova EA, Goncharov DA, James ML, et al. Folliculin controls lung alveolar epithelial cell survival through regulation of p53 and mTOR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(6):648–660. doi:10.1164/rccm.201402-0317OC
14. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1199–1206. doi:10.1016/S1470-2045(09)70188-3
15. Postma AV, Houweling AC. Birt-Hogg-Dubé syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Updated 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
16. Ramos-Cantú G, Alcántara-Hernández R, Pérez-Torres A, et al. Diagnóstico y vigilancia clínica del síndrome de Birt-Hogg-Dubé: experiencia en un centro de referencia en México. *Gac Med Mex*. 2022;158(5):456–462. doi:10.24875/GMM.M22000348
17. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(12):1542–1552. doi:10.1097/00000478-200212000-00002



18. Benusiglio PR, Giraud S, Deveau S, et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:163. doi:10.1186/s13023-014-0163-4
19. Johannesma PC, van de Beek I, van der Wel JW, et al. Kidney cancer screening in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a prospective cohort study. *Fam Cancer*. 2021;20(1):53–61. doi:10.1007/s10689-020-00200-7
20. Martín-Bayón A, Pérez-Sánchez N, Romero-Tabares A, et al. El papel del dermatólogo en las enfermedades genéticas con expresión cutánea: una revisión narrativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(5):T241–T249. doi:10.1016/j.ad.2022.05.018

