

Nadir Bir Kistik Akciğer Hastalığı: Birt-Hogg Dubé Sendromu

A Rare Cystic Lung Disease: Birt-Hogg-Dubé Syndrome

^{ID} Dilara ÖMER^a, ^{ID} Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI^a, ^{ID} Emel BÜLBÜL BAŞKAN^b, ^{ID} Şehime Gülsüm TEMEL^c,
^{ID} Esra UZASLAN^a, ^{ID} Şebnem ÖZEMRİ SAĞ^c

^aBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Bursa, TÜRKİYE

^bBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Bursa, TÜRKİYE

^cBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Bursa, TÜRKİYE

Bu olgu, "Birt-Hogg Dubé syndrome: diagnostic journey of three cases from skin to gene. 1st Bursa International Genetic Days: Dermatogenetic Symposium 2020, p26" başlıklı olgu serisinde genetik tanı özellikleri bakımından yer almış, başka bir olgu serisinde genetik teşhis süreci tartışılmış olup, 1. Bursa Uluslararası Katılımlı Genetik Günleri: Dermatogenetik Sempozyumu'nda (9-11 Ocak 2020, Bursa) poster sunumu olarak sunulmuştur.

ÖZET Birt-Hogg Dubé Sendromu (BHDS) nadir görülen otozomal dominant genetik geçişli bir hastalık olup, pulmoner kistler bunlara bağlı spontan pnömotoraks, benign cilt tümörleri (fibrofolliküloma, trikodiskoma), ve renal tümörlerle karakterizedir. Renal tümör birlikteliği sıklıkla görülür ancak nadir de olsa benign ve malign tümörlerin olabileceği bildirilmiştir. Bu sendroma follikülün (FLCN) genindeki mutasyonlar neden olur. Kistik akciğer hastalıklı olgularda eşlik eden semptomlar da değerlendirilerek, BHDS ayırıcı tanılarda düşünülmelidir. Tanı konan hastalarda, renal veya daha nadir görülen malignensi gelişme riski yüksek olduğundan yakın takiple, belli aralıklarda taramaları yapılmalıdır. Burada BHDS tanısı alan bir olgu tanımlanacaktır.

ABSTRACT Birt-Hogg Dubé Syndrome (BHDS) is a rare genetically inherited autosomal dominant disorder, characterized by pulmonary cysts, spontaneous pneumothorax due to pulmonary cysts, benign skin tumors (fibrofolliculoma, trichodiscoma) and renal tumors. Association of renal tumors is frequently observed, although rarely, benign and malignant tumors that may be associated have been reported. It is caused by mutations in the folliculin coding gene (FLCN). In differential diagnosis of cases with cystic lung diseases BHDS should be considered by evaluating accompanying symptoms. Since the risk of developing renal or rare malignancy is high in diagnosed patients, they should be screened at regular intervals with close follow-up. Herein a patient with BHDS syndrome referred to outpatient clinic of pulmonology is presented.

Anahtar Kelimeler: Kistik akciğer hastalıkları;
Birt-Hogg-Dubé Sendromu; FLCN;
kistik akciğer hastalığı

Keywords: Cystic lung diseases;
Birt-Hogg-Dubé Syndrome;
FLCN; cystic disease of lung

Birt-Hogg Dubé Sendromu (BHDS), ilk defa 1977 yılında Birt-Hogg ve Dubé tarafınca tanımlanan daha çok baş ve boyun bölgesinde bulunan benign deri lezyonları (fibrofolliküloma, trikodiskoma), pulmoner kistler, kistlere bağlı pnömotoraks ve artmış renal kanserle ilişkili otozomal dominant bir sendromdur.¹

Bir tümör süpresor gen olduğu düşünülen *follikülün* (FLCN) proteinin, kromozom 17p I 1.2'ye ait FLCN geninde bulunan mutasyona bağlı

oluştugu 2002 yılında Nickerson ve ark. tarafından bildirilmiştir.²⁻⁴ Dermatolojik, pulmoner ve renal triadı olan sendromun klinik açıdan farklı branşlarca değerlendiriliyor oluşu insidansı hakkında belirsizliğe neden olmaktadır. FLCN mutasyonu saptanan ailelerin sayısı fazla olsa da klinik açıdan bulgular aile içinde dahi değişiklik göstermektedir. Literatürde dünya genelinde bu sendrom ile izlenen sınırlı sayıda aile bildiriminin bulunduğu izlenmektedir.³

Correspondence: Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Bursa, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: asligorekd@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 03 Nov 2020

Received in revised form: 16 Feb 2021

Accepted: 17 Feb 2021

Available online: 02 Mar 2021

2619-9459 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

OLGU SUNUMU

Yetmiş yedi yaşında kadın hasta, 2 yıldır devam eden eforla nefes darlığı şikâyeti ile başvurdu. On yıl önce kolorektal adenokanser nedeniyle opere olan hasta kemoterapi ve radyoterapi almış ve kür kabul edilmiştir. Başka ek hastalığı bulunmamaktadır. Solunum sistemi muayenesinde bilateral solunum sesleri azalmış, cilt muayenesinde yüz, burun, malar bölge ve sırtta multipl papüler lezyonlar ve hemanjiyomlar izlendi (**Resim 1**). Posteroanterior akciğer grafide, bilateral hiperinflasyon bulguları, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) her iki hemitoraksta buzlu cam dansitesinde odaklar, bronkovasküler demette belirginleşme ve özellikle alt loblarda daha belirgin en büyüğünün boyutu 14 mm olan bilateral hava kistleri izlendi (**Resim 2**, **Resim 3**). Laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda; serum üre ve kreatinin değerlerinin yüksek olduğu saptandı. Serum ANA, c-ANCA, p-ANCA değerlerinin normal referans aralıkta olduğu saptandı (**Tablo 1**).

Solunum fonksiyon testlerinde spirometri, akciğer hacimleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin normal sınırlarda olduğu izlendi (**Tablo 2**). 6 dakika yürüme testinde, 6-dakika yürüme mesafesi 351 m olup, test sırasında hipoksemi izlenmedi. Ayırıcı tanıya yönelik olarak yapılan bronkoskopik muayenede, mukoza doğal görünümde ve tüm bronş, lob ve segment ağızları açık izlendi. Bronş lavajı ve bronkoalveoler lavaj kültürlerinde patojen üreme saptanmadı. Bronkoalveolar lavaj incelemesinde, örneğinin immünolojik laboratuvarındaki monoklonal antikor incelemesinde CD 4/8: 0,6 CD1-a'da zayıf pozitiflik, s100 pozitifliği izlenmiştir.

Yüzde bulunan cilt lezyonlarından alınan punch biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde trikodiskoma ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Eşlik edebilecek sistemik tutulum açısından yapılan tetkiklerde, abdominopelvik BT'de karaciğerde 5. segment seviyesinde 7 mm çaplı şüpheli hipodens alan izlendi.



RESİM 1: Cilt muayenesi: Multipl papüler lezyon.



RESİM 2: Posteroanterior akciğer grafisi, bilateral hiperinflasyon bulguları.



RESİM 3: Bilgisayarlı toraks tomografisi bulguları her 2 akciğerinde buzlu cam dansitesinde odaklar, bronkovasküler demette belirginleşme ve özellikle alt loblarda daha belirgin en büyüğünün boyutu 14 mm olan bilateral hava kistleri.

TABLO 1: Laboratuvar incelemesi.

	Referans Değer	Ölçülen Değer	Beklenenin Yüzdesi
WBC	4,5-11	6,83	K/ μ L
Hb	11,5-15	15,0	g/dL
Plt	145-400	251,9	K/ μ L
Üre	20,9-43	54,8	mg/dL
Kr	0,56-0,85	1,51	mg/dL
Ast	11-25	15	U/L
Alt	7-28	15	U/L
ANA		Negatif	
ANA profil		Negatif	
ANCA profil		Negatif	
dsDNA		Negatif	

TABLO 2: Solunum fonksiyon testleri.

	Referans Değer	Ölçülen Değer	Beklenenin Yüzdesi
FVC, L	1,87	2,38	127
FEV1, L	1,50	1,89	126
%FEV1/FVC, %	75	80	
% FEF25-75, L/sn	2,24	1,98	89
PEF, L/dk	4,97	3,80	95
TLC, L	4,24	4,34	102
RV, L	1,97	1,96	99
RV/TLC, %	%45	%45	
DLCO, mL/mmHg/min	17,8	15	84
DLCO düzeltilmiş, mL/mmHg/min	17,8	14,5	81
DLCO/VA, mL/mmHg/min/L	4,21	4,36	104
DLCO/VA adj, mL/mmHg/min/L	4,21	4,22	100
VA, L	4,24	3,44	81

FVC: Zorlu vital kapasite; FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi; FEF25-75: Vital kapasitenin %25-75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım; PEF: Zirve ekspiratuar akım hızı; TLC: Total akciğer kapasitesi; RV: Rezidüel hacim; DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü; VA: Alveolar volüm; DLCO adj: Hemogloblin düzeyine göre düzeltilmiş DLCO; DLCO/VA: Alveoler volümün her ünitesi için difüzyon kapasitesi.

Tanıya yönelik olarak yapılan genetik incelemede *FLCN* geninde (c.1285dupC) varyasyonunu heterozigot taşıdığı saptanmıştır. Akciğerde hava kistleri, deride trikodiskoma ve genetik analizinde *FLCN* mutasyonu saptanan hastaya BHDS tanısı konuldu.

Tanı ve tetkike yönelik hastaya yapılan metinde belirtilen tüm işlemlerin yayınlanmasında hastanın onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

BHDS özellikle yüz ve boyunda lokalize benign cilt lezyonları, pulmoner kist ve spontan pnömotoraks ile artmış renal kanser riski ile seyreden ilk olarak 1977 yılında tanımlanmış otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Bir tümör süpresor gen olabileceği düşünülen ancak fonksiyonu hâlen tam bilinmeyen *FLCN* proteinini kodlayan kromozom 17p11.2'de lokalize *FLCN* genindeki mutasyon neticesinde oluşur.⁴

BHDS dermatolojik, pulmoner ve renal hastalık komponentlerini kapsayan bir triad olup, en sık ve genellikle en erken görülen deri bulguları fibrofollikulomalardır. Hastaların %90'ında yaşamın ilk 3 dekadında ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar, genellikle yüzün orta bölümünde daha sık yerleşme eğilimindedir. 1-4 mm boyutlarında beyaz-gri renkli papüllerden oluşmaktadır. Lezyonların boyutları 8 mm'ye kadar çıkabilir, kistik ve komedonal görünüm alabilir. Tanımlanan diğer lezyonlar bizim hastamızda da görüldüğü gibi trikodiskomalar, anjiyofibromlar ve akrokordonlardır. BHDS'de görülen cilt lezyonları genellikle benign karakterde olup, genellikle tedavi gerektirmemektedir.

Akciğer tutulumu oldukça sık olup, multipl, bilateral akciğer kistleri hastaların %70-80'inde gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda pulmoner kistlere ikincil spontan pnömotoraks gelişebilmektedir. BHDS'li hastalar normal popülasyondan 50 kat daha fazla pnömotoraks riskine sahiptir.⁵ Pulmoner kistler radyolojik olarak genellikle 1 cm'den daha küçük olup, ince duvarlı, irrögüler yapıda ve yerleşimleri alt lob predominansı göstermektedir.⁶ Ayırıcı tanıda lenfanjiomyomatosis, Langerhans hücreli histiyositoz gibi diğer difüz kistik akciğer hastalıkları da ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.⁷ Olgumuzda spontan pnömotoraks öyküsü bulunmayıp pulmoner kistlerin özellikle alt loblarda yerleştiği ve en büyüğünün boyutunun 14 mm'ye ulaştığı izlendi.

Renal kanser, BHDS'nin en önemli manifestasyonudur. Ortalama 50 yaş (30-70 yaş) civarında hastaların %12-34'ünde gelişmektedir.⁸ Renal kanser

oluşum riski BHDS'li hastalarda genel popülasyona kıyasla 7 kat artmaktadır.⁹ En sık berrak hücreli kanser tipinde görülmele birlikte, papiller karsinom veya mikst-tip karsinom morfolojisinde de gelişebilir. Ayrıca BHDS ile kolon polipozis ve kolorektal karsinom arasında bir bağlantı bildiren yayınlar olmakla birlikte, 33 aileden 223 BHDS tanılı hastanın izlendiği bir kohortta kolorektal polip ve kanser sıklığında artış olmadığı bildirilmiştir.¹⁰⁻¹² Yine literatürde renal kanser dışında BHDS ile ilişkili olabilecek benign ve malign karakterde tümörler bildirilmiştir. Multinodüler guatr, parotid bezi adenom ve onkositomu, nöral doku tümörleri, trikoblastoma, bağ doku nevusleri, lipom, anjioli-pomlar, fokal kütanöz musinözler ve kütanöz leiomyomlar benign tümörler olarak da meme kanseri, kolorektal kanser, bacak sarkomu, tonsiller kanser, akciğer kanseri, melanoma, bazal hücreli kanser ve skuamöz hücreli deri kanserleri gibi malign kanserlerle de ilişkili olabilmektedir.¹² Burada bildirilen olgumuzda ise 10 yıl önce geçirilmiş kolorektal adenokanser öyküsünün varlığı dikkati çekmektedir.

İngiltere'de Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün yaptığı çalışmaya göre 51 ailenin incelendiği 89 kişilik hasta popülasyonunda %90 oranında cilt lezyonlarının, %84 oranında pulmoner kistlerinde ve %38 oranında pnömotoraks öyküsünün bulunduğu bildirilmiştir. Renal tümörler toplamda 25 ailenin 30 hastasında mevcut bulunmuştur.⁸ Çok sayıda bildirilen multisistemik tutulumları nedeniyle Avrupa Birt-Hogg-Dubé Konsorsiyumu tarafından Birt-Hogg-Dubé tanı kriterleri bildirilmiştir (Tablo 3).

BHDS tanı kriterleri doğrultusunda majör kriterlerden yetişkin dönemde oluşan en az 1 tanesinden histopatolojik tanı almış ≥ 5 'ten fazla fibrofollikuloma veya trikodiskoma lezyonları veya *FLCN* gen mutasyonuna sahip olma kriterlerinden en az 1'i; minör kriterlerden radyolojisinde akciğer kist varlığı, böbrek kanseri öyküsü veya 1. derece akrabalarda BHDS tanısı olması kriterlerinden en az 2'sinin bulunması BHDS tanısını koydurmaktadır. Hastamızda mevcut diagnostik kriterlerden 5'ten fazla histopatolojik tanısı trikodiskoma olan cilt lezyonu, *FLCN* gen mutasyonunun bulunması ve çok sayıda akciğer kistlerinin varlığı ile 2 majör ve 1 minör kriteri taşımaktadır. Genetik geçişli bir sendrom olan BHDS tanısı saptanması durumunda aile bireylerine de tarama yapılması önerilmektedir.

Göğüs hastalıklarına yönelik tedavi genel popülasyonla aynı olup, pnömotoraks rekürrensini azaltmak için sigara içilmemesi, yüksek atmosferik basınca maruziyetten kaçınması önerilmektedir.¹³ Yapılan radyolojik abdomino-pelvik incelemede, renal bulguları doğal olan hastamıza malignite riski açısından uzman görüşleri doğrultusunda hastaların 36 ayda bir abdominal görüntüleme yapılması önerilmektedir. Abdominal ultrasonografinin küçük izoekoik renal kitleleri kaçırabileceğinden ötürü BT veya radyasyona maruziyeti azaltmak için manyetik rezonans görüntüleme de önerilmektedir.^{14,15}

BHDS nadir görülen otozomal dominant hastalık olup, kıl foliküllerinin benign tümörleri, multiple akciğer kistleri, spontan pnömotoraks ve renal kanserle ilişkili herediter bir hastalıktır.

TABLO 3: Avrupa Birt-Hogg-Dubé Konsorsiyumu Birt-Hogg-Dubé tanı kriterleri.

Avrupa Birt-Hogg-Dubé Konsorsiyumu Birt-Hogg-Dubé Sendromu tanı kriterleri	
Majör Kriterler	Minör Kriterler
Erişkin başlangıçlı en az 1 tanesi histopatolojik tanı almış ≥ 5 fibrofollikuloma veya trikodiskoma	Çok sayıda akciğer kistleri: başka bilinen nedeni olmayan bilateral, bazal yerleşimli±spontan pnömotoraks
Patojenik <i>FLCN</i> gen mutasyonu	Renal kanser: erken başlangıçlı (<50 yaş), multifokal veya bilateral veya mikst kromofob, onkositik histopatolojik tanılı renal kanser
	Birinci derece akrabalarda Birt-Hogg-Dubé Sendrom varlığı
Birt-Hogg-Dubé Sendrom tanısı konulabilmesi için hastaların 1 majör veya 2 minör kriteri karşılaması gerekir.	

14 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Akciğer kistleri ve eşlik eden kutanöz cilt lezyonları birlikteliği değerlendirildiğinde kistik akciğer hastalıkları ayırıcı tanısında BHDS mutlaka düşünülmelidir. Akciğer kistleri yaygın bulunmasına rağmen spontan pnömotoraks gelişmediği sürece hastalar genellikle asemptomatiktir. BHDS tanısı konan hastalar renal ve daha nadir görülen malignensi gelişme riski yüksek olduğundan poliklinik takiplerinde yakın takip altında olmalı, belli aralıklarla taranmalıdır. BHDS tanısı konmuş hastanın aile bireyleri de genetik açıdan değerlendirilmeli, sistemik tarama yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dilara Ömer, Aslı Görek Dilektaşlı, Emel Bülbül Başkan; **Tasarım:** Dilara Ömer, Aslı Görek Dilektaşlı, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ; **Denetleme/Danışmanlık:** Aslı Görek Dilektaşlı, Emel Bülbül Başkan, Esra Uzaslan, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dilara Ömer, Aslı Görek Dilektaşlı, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ; **Analiz ve/veya Yorum:** Emel Bülbül Başkan, Aslı Görek Dilektaşlı, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ; **Kaynak Taraması:** Dilara Ömer, Aslı Görek Dilektaşlı, Esra Uzaslan, Emel Bülbül Başkan, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ; **Makalenin Yazımı:** Dilara Ömer, Aslı Görek Dilektaşlı, Esra Uzaslan; **Eleştirel İnceleme:** Aslı Görek Dilektaşlı, Emel Bülbül Başkan, Esra Uzaslan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Emel Bülbül Başkan, Esra Uzaslan, Aslı Görek Dilektaşlı, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ; **Malzemeler:** Dilara Ömer, Emel Bülbül Başkan, Şehime Gülsüm Temel, Şebnem Özemri Sağ.

KAYNAKLAR

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol. 1977;113(12): 1674-7. [Crossref] [PubMed]
2. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, 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(2): 157-64. [Crossref] [PubMed]
3. BHD Foundation. [Internet]. Copyright © 2020 The BHD Foundation. [Erişim tarihi: 03/04/2020]. Published BHD Families. Erişim linki: [Link]
4. Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. Nat Rev Urol. 2015;12(10):558-69. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, Kobayashi T, Shindo N, Kumasaka T, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dubé syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are the presenting feature. J Med Genet. 2010;47(4):281-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Gupta N, Seyama K, McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. Fam Cancer. 2013;12(3):387-96. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Xu W, Xu Z, Liu Y, Zhan Y, Sui X, Feng R, et al. Characterization of CT scans of patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome compared with those of Chinese patients with non-BHD diffuse cyst lung diseases. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):176. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, 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. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Zbar B, Alford WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, 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. [PubMed]
10. Hornstein OP, Knickenberg M. Perifollicular fibromatosis cutis with polyps of the colon--a cutaneo-intestinal syndrome sui generis. Arch Dermatol Res. 1975;253(2):161-75. [Crossref] [PubMed]
11. Nahorski MS, Lim DH, Martin L, Gille JJ, McKay K, Rehal PK, et al. Investigation of the Birt-Hogg-Dubé tumour suppressor gene (FLCN) in familial and sporadic colorectal cancer. J Med Genet. 2010;47(6):385-90. [Crossref] [PubMed]
12. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol. 2009;10(12):1199-206. [Crossref] [PubMed]

13. Akay BN, Parlak N, Akyol A, Heper AO. Birt Hogg Dubé Sendromlu bir olgu.[A Case with Birt Hogg Dubé Syndrome]. Turk J Dermatol. 2013;7:245-7. [[Crossref](#)]
14. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (<or=3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. Radiology. 1996;198(3):785-8. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
15. Benusiglio PR, Giraud S, Deveaux S, Méjean A, Correas JM, Joly D, et al; French National Cancer Institute Inherited Predisposition to Kidney Cancer Network. 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. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]