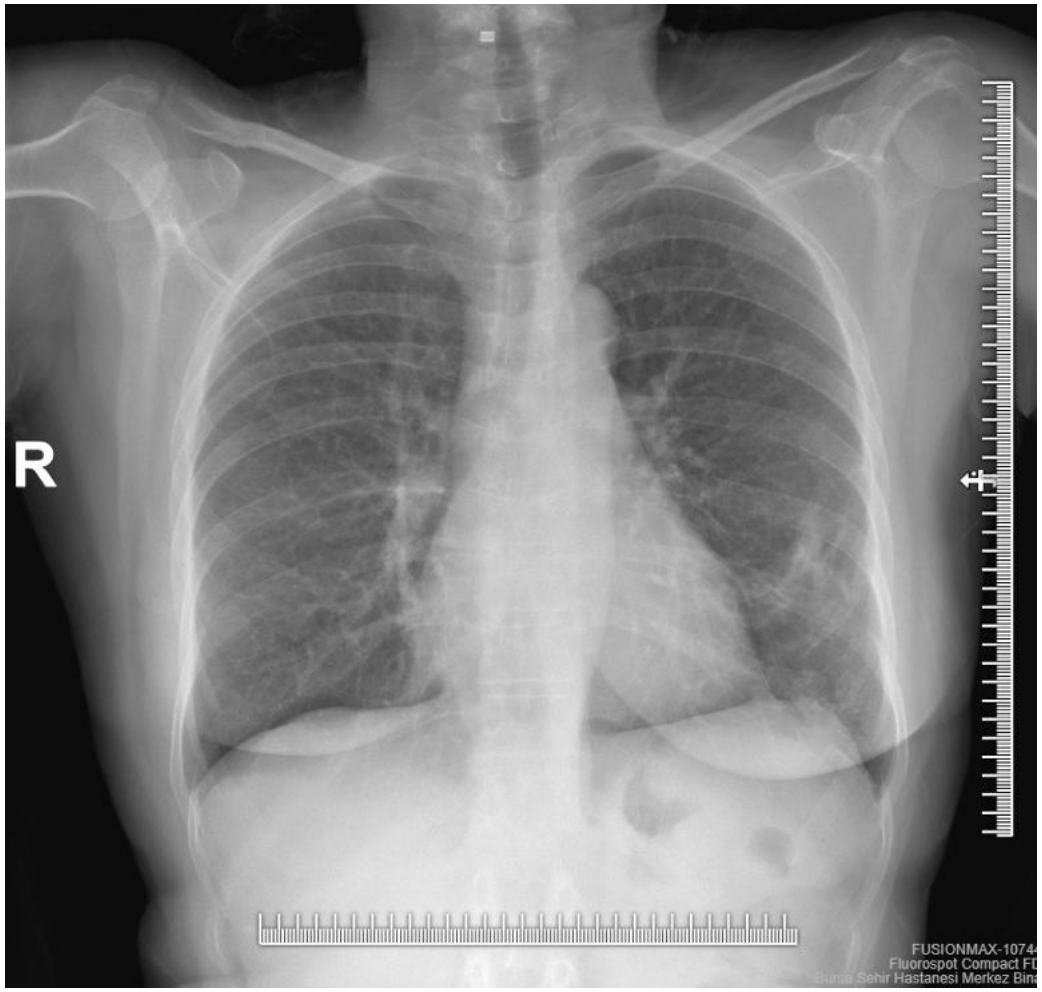
Case Report

Dr.İbrahim KOÇ
Bursa City Hospital/Bursa Medical Faculty
Pulmonary Medicine Clinic

Case Report

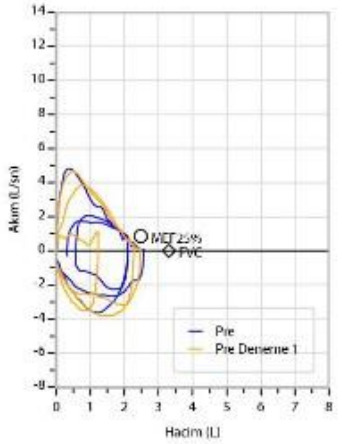
- 50-year-old female patient
- Complaints: Shortness of breath, intermittent cough (for 5 years)
- Smoking: Does not smoke
- Medical History: Has had pneumothorax twice, uses an inhaler for asthma
- Family history: Daughter and brother have a history of pneumothorax
- Physical examination: Rare rales in the left basal area on auscultation.

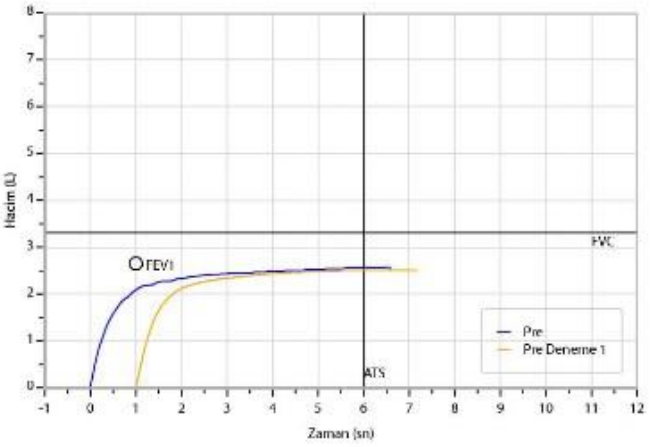
Chest X-ray



28.11.2024

FVC Pre @ 10:22





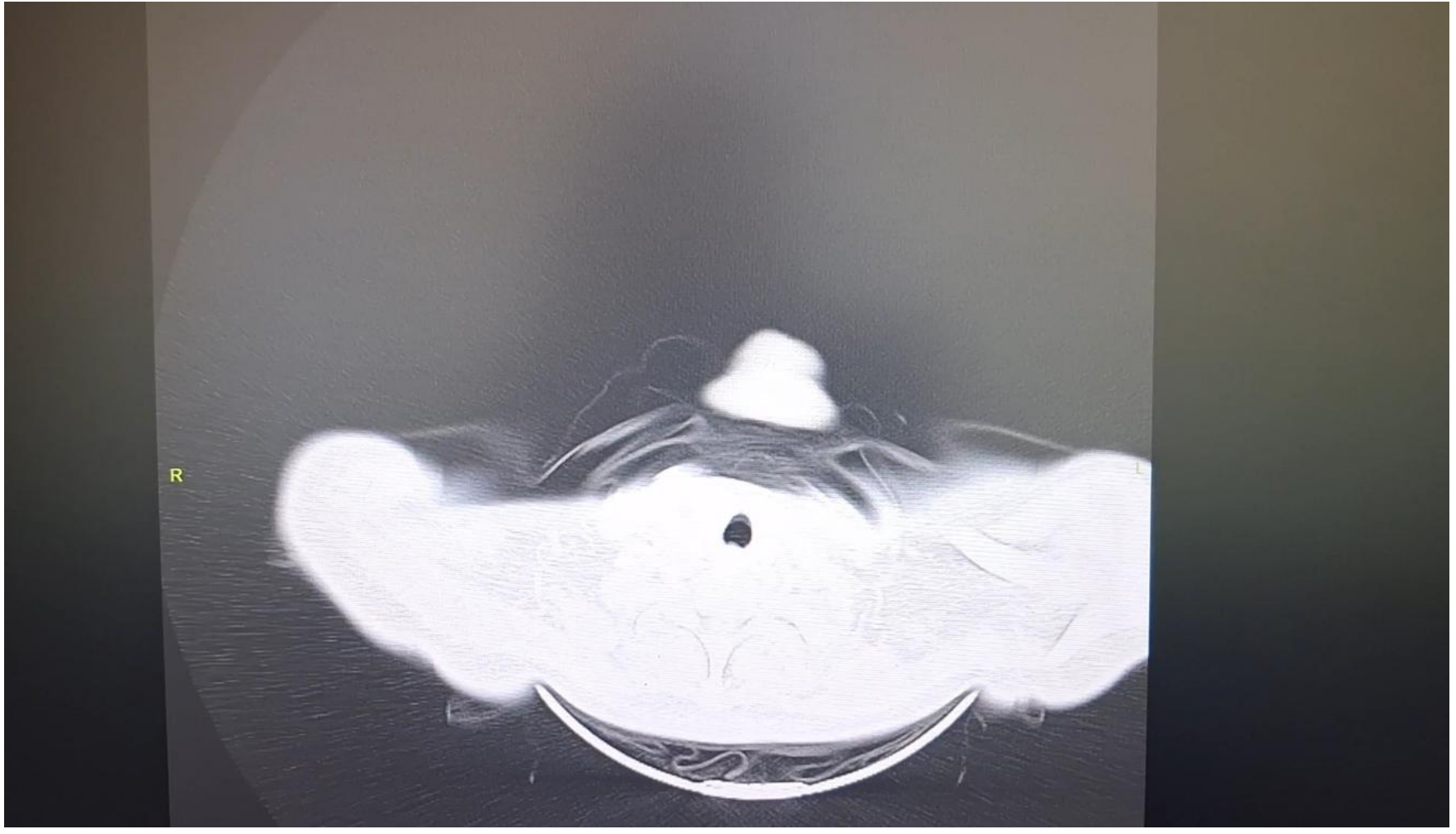
Yorum:

☐ Raporu Onayla **İmza:** _____

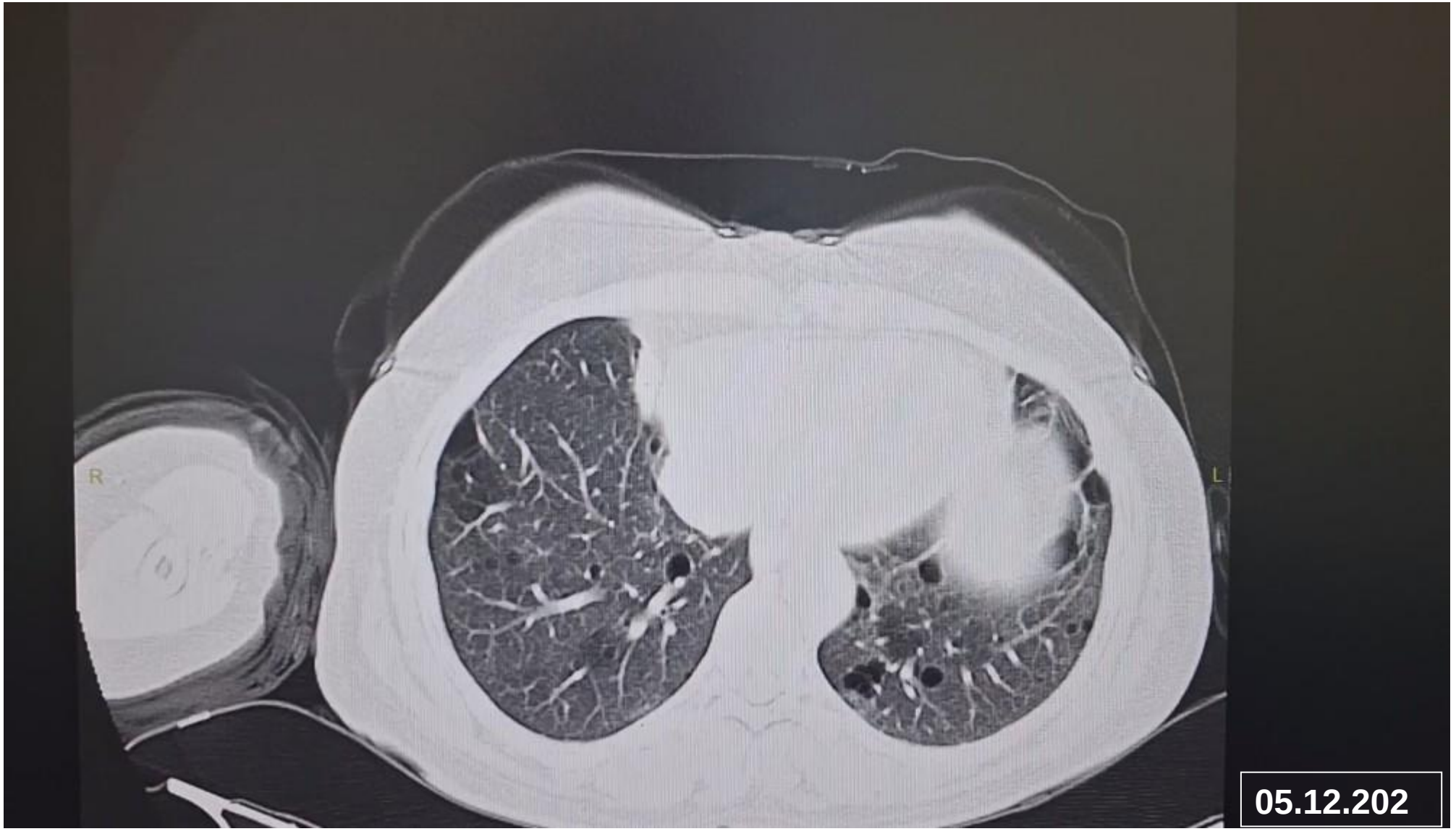
PRE

		Ölçüm	Normal Aralık	Bekl.	%Beklenen	z score
FVC	L	**2,61**	2,58 - 4,06	3,31	79	-1,59
FEV1	L	**2,14**	2,06 - 3,22	2,65	81	-1,43
FEV1/FVC%	%	**82,2**	69,4 - 90,0	80,6	102	0,27
PEF	L/s	**4,82**	---	-	-	-
FEF25-75%	L/s	**1,97**	1,47 - 4,11	2,63	75	-0,87
MEF25%	L/s	**0,66**	0,37 - 1,81	0,86	77	-0,53
MEF50%	L/s	**2,56**	---	-	-	-
MEF75%	L/s	**4,20**	---	-	-	-
FEV6	L	**2,59**	---	-	-	-
FEV1/FEV6%	%	**82,7**	---	-	-	-
FEV1/VCmax%	%	**82,2**	69,4 - 90,0	80,6	102	0,27
FET100%	s	**6,5**	---	-	-	-

Sistem QC Pre: A B **C** D E F Tatmin Edici Operatör QC Pre: A B C D E F

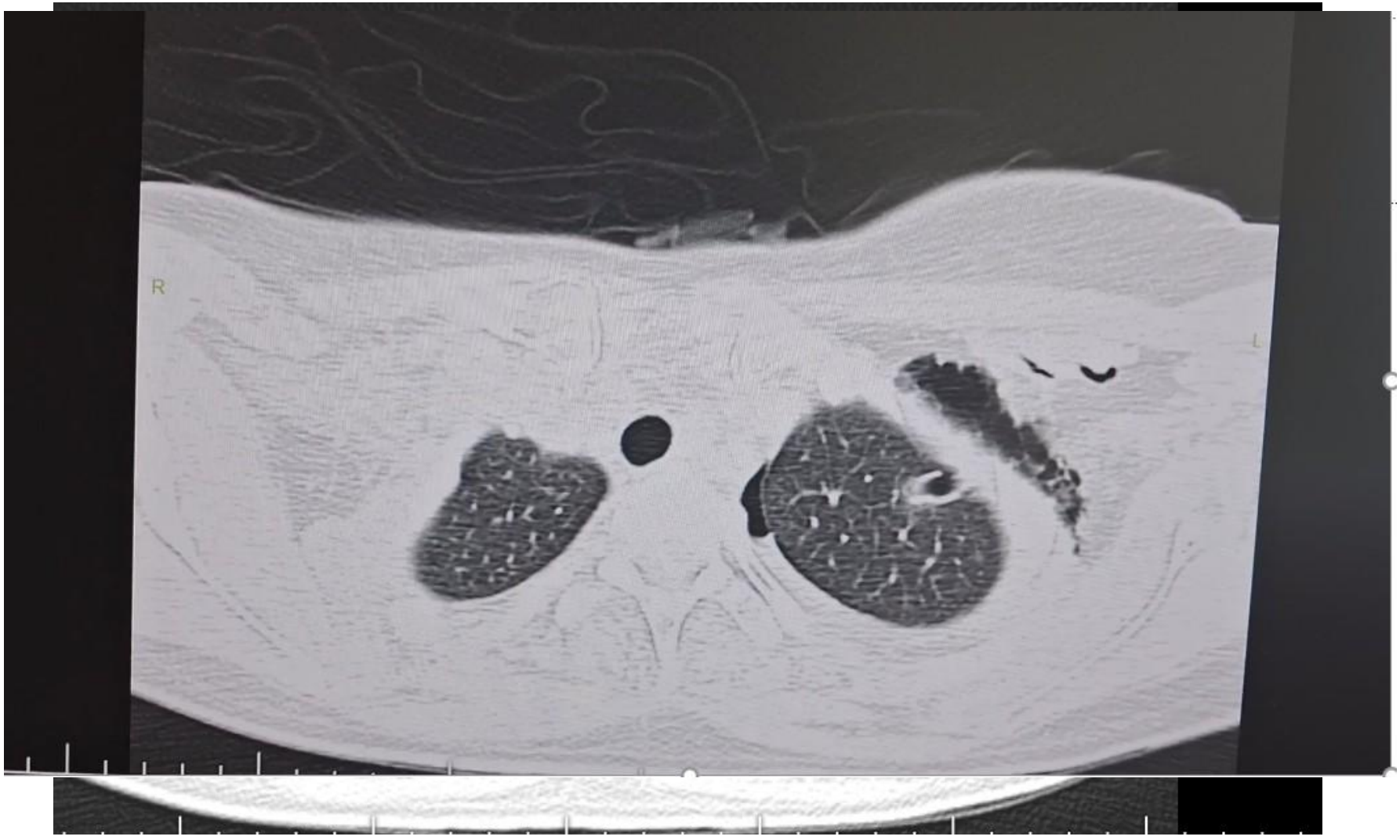


05.12.2024


R
L
05.12.202



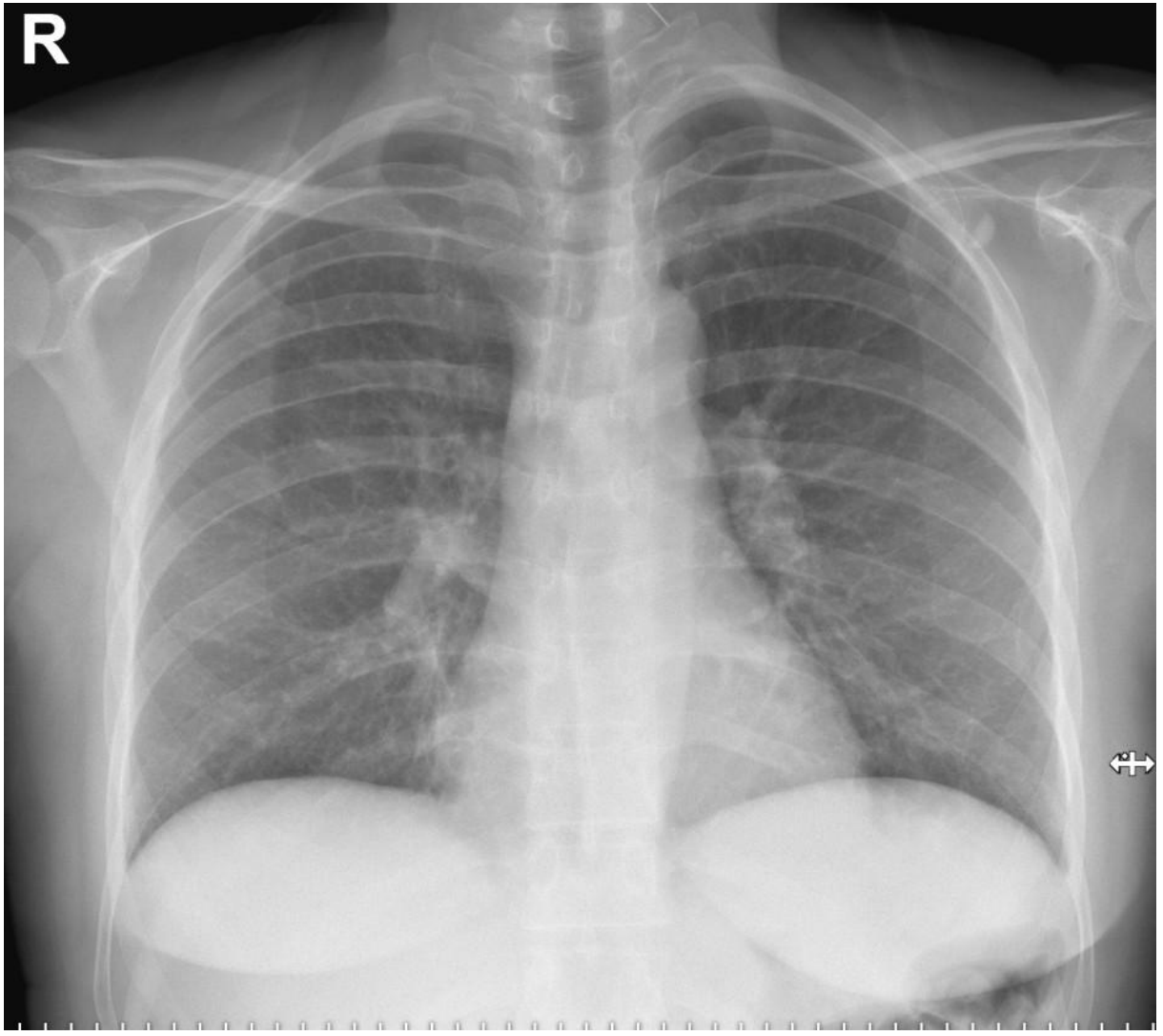
07.08.202
4



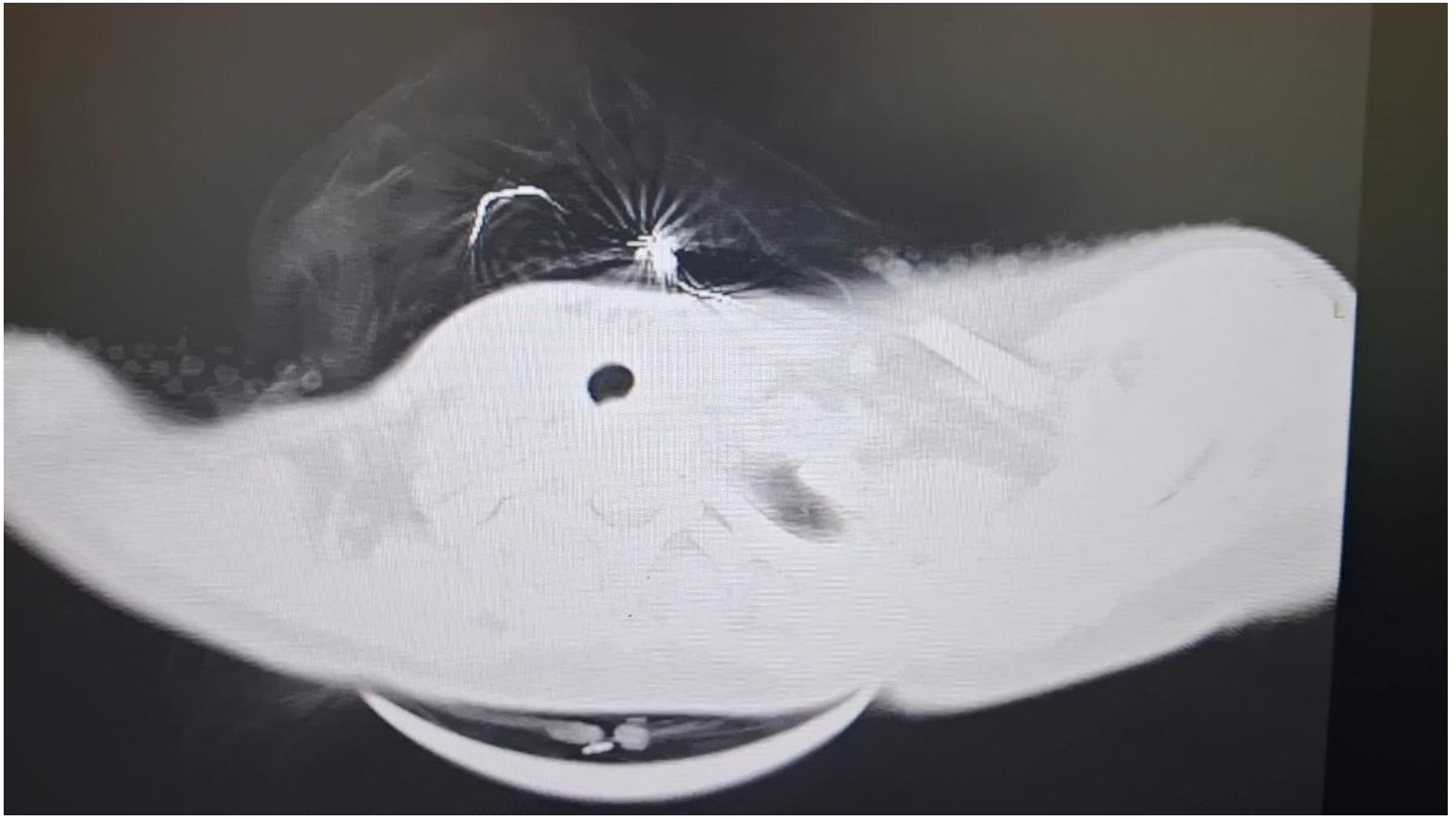
07.08.2024



06.04.2023

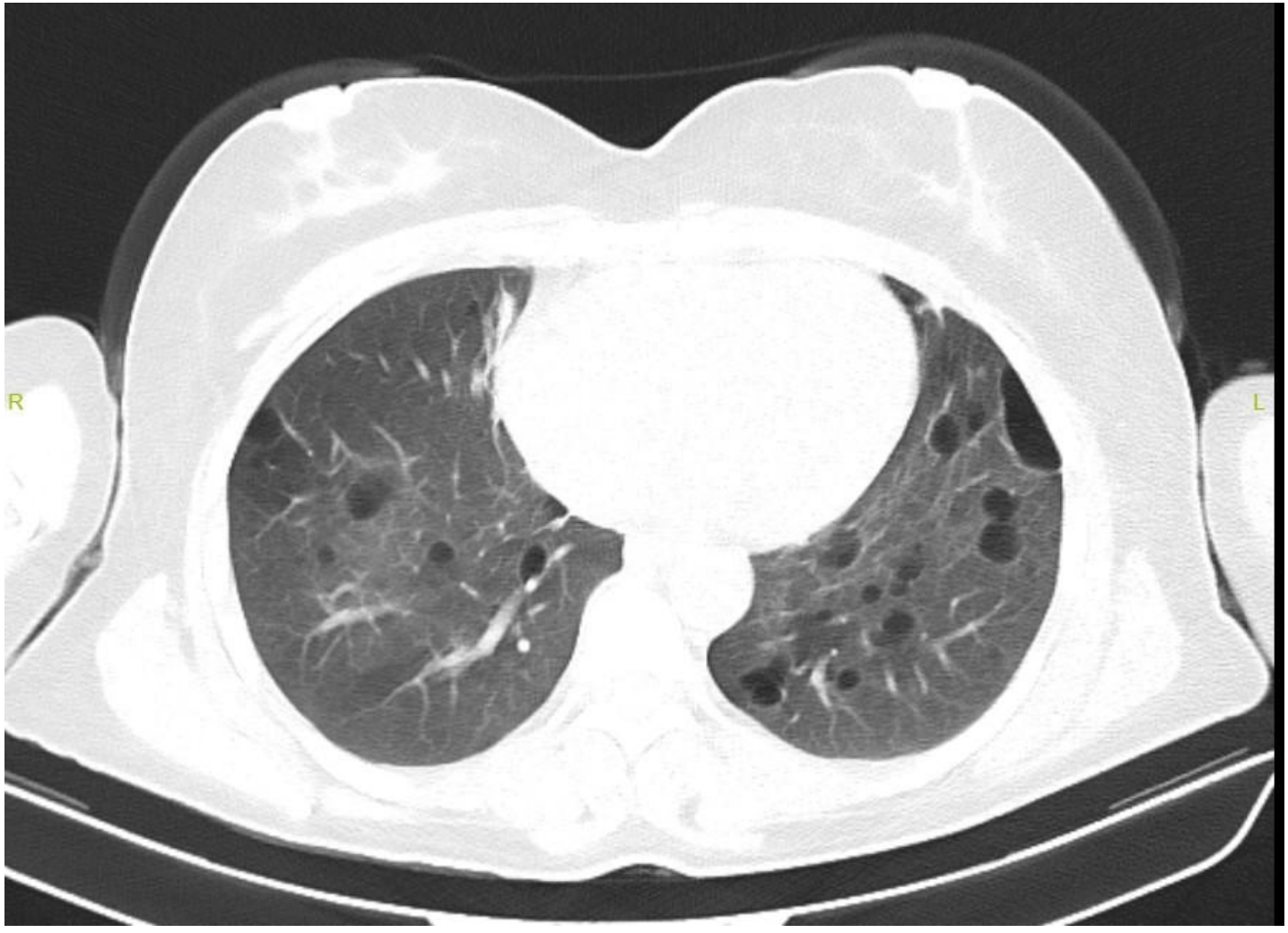


31.10.2019



19.08.2020

"There are scattered paraseptal cystic emphysematous changes/structures in the middle and lower zones of both lung parenchyma, more prominent on the left."



19.08.2020

Preliminary diagnoses

- Lymphangioleiomyomatosis
- Histiocytosis X
- Birt-Hogg-Dubé
- Lymphocytic interstitial pneumonia

Plan

- 1. Consultation with dermatology, gastroenterology, urology, and gynecology
- 2. Medical genetics consultation
- 3. VEGF-D level
- 4. FOB (Fiberoptic bronchoscopy)
- 5. Thoracic surgery opinion regarding VATS (Video-assisted thoracoscopic surgery)

FOB

VİDEO BRONKOSKOPİ RAPORU

ŞİKAYETİ :nefes darlığı,öksürük
PREMEDİKASYON :Citanest ile topikal anestezi
BULGULAR :

Vokal Kordlar :Normal
Larinx :Normal
Trakea :Normal
Ana Karena :Normal

No endobronchial abnormality was observed.

SAĞ BRONŞİAL SİSTEMİ: ÜST, ALT LOB VE ORTA LOB SEGMENT AĞIZLARI AÇIK OLARAK İZLENDİ.

SOL BRONŞİAL SİSTEMİ: TÜM LOB VE SEGMENT AĞIZLARI AÇIK OLARAK İZLENDİ.

Bronchoalveolary lavage

- CD4/CD8: 3.6
- Lenfosit :%31
- BAL ARB: Negative
- BAL PMN:%45

Patoloji

KLİNİK BİLGİ	LENFANJŞOMLEYİOMATOZİS? HİSTİYOSİTOZİS X? BURT HOGG DUBE? LENFOSİTİK İNTERTİSYEL PNÖMONİ? 1 LAVAJ 2 BİYOPSİ
MAKROSKOPİ	1-Bronş biyopsi: Milimetrik çapta kırıntı halinde 5 adet biyopsi materyalidir. Tamamı 1 kasette örnekledi. Kalan sıvıdan hücre bloğu yapıldı. 2-Lavaj: 5 cc hacminde pembe renkte kıvamlı sıvıdır. Bir kısmı santrifüj edildi. 1 adet yayma PAP ile, 1 adet yayma MGG ile boyandı. Hücre bloğu yapıldı.
UYGULANAN ÖZEL YÖNTEMLER (Özel Boyalar, IHK, moleküler yöntemler, EM) **-Özel Histokimyasal Boyalar** **-İmmünohistokimyasal İnceleme**	İMMÜNOHİSTOKİMYA: Biyopsi kesitine panCK, LCA, HMB45, SMA, S100, CD1a, ER ve MelanA uygulandı.
TANI(ICD-O kodları)	1-HAFİF DÜZEYDE KRONİK NONSPESİFİK ENFLAMASYON BULGULARI İÇEREN NONNEOPLASTİK DOKU KESİTLERİ, LÜTFEN YORUMU OKUYUNUZ; BRONŞ BİYOPSİ 2-MALİGNİTE YÖNÜNDEN NEGATİF SİTOLOJİ; LAVAJ YORUM: Mevcut örneklerde klinik ön tanılar ile uyumlu aşikar patognomonik bulgu yoktur. Olguda klinik ve radyolojik korelasyon önerilir. Klinik olarak gerekli görülürse akciğer patolojisi konusunda deneyimli bir merkezde ikinci görüşün alınması önerilir.

Teknik : KONTRASTLI ÜST BATIN BT
İnceleme I.V. kontrast madde uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular :

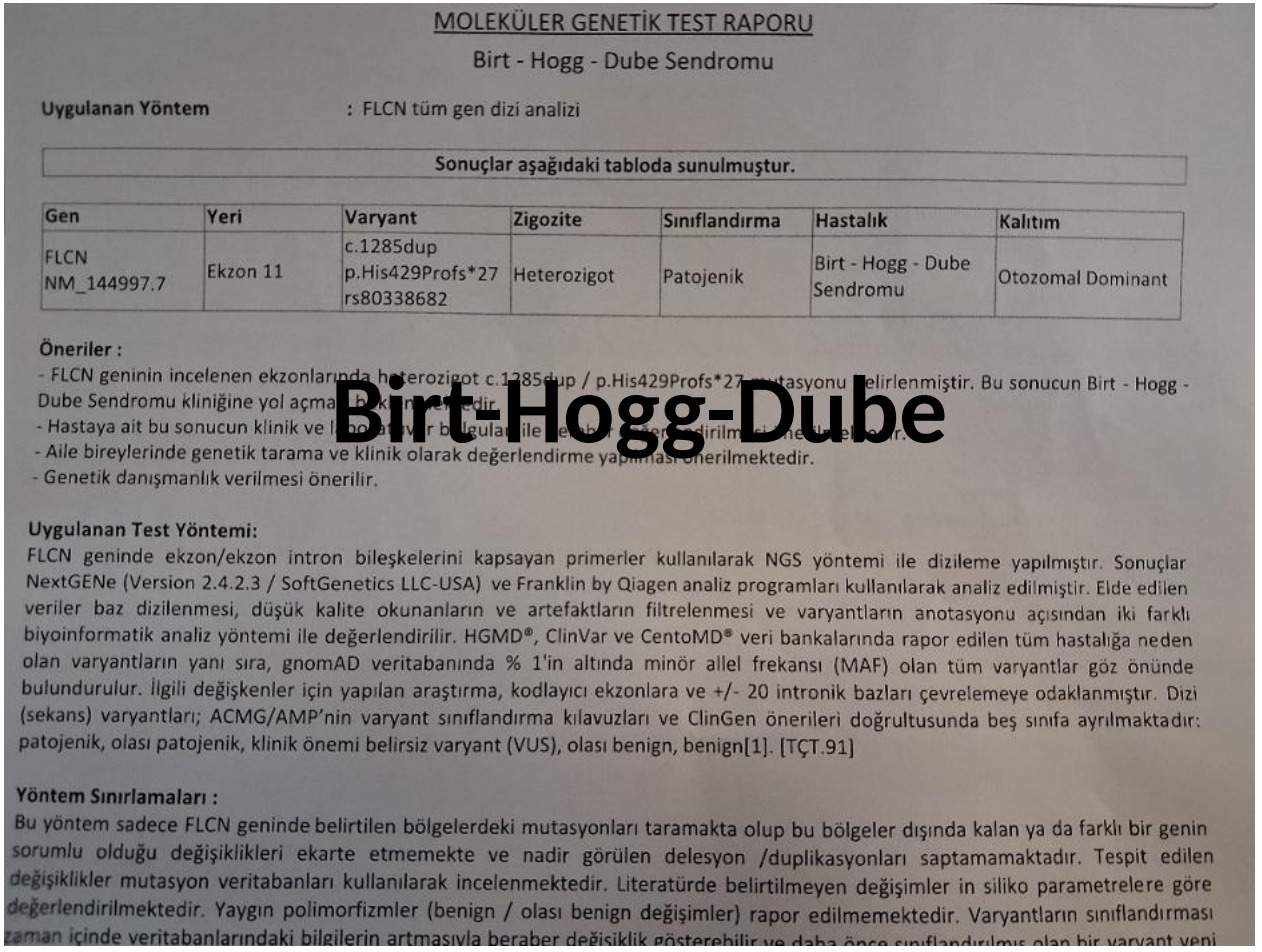
Karaciğer normal konum ve boyuttadır. Karaciğer parankim dansitesi tabiidir.
Safra kesesi normal lokalizasyonda ve büyüklükte izlenmiştir.
İntra ve ekstrahepatik safra yollarına ait belirgin bir patoloji saptanmadı.
Pankreas normal büyüklükte, dansitesi homojendir.
Dalak normal konum ve boyuttadır. Parankim dansitesi tabiidir.
Bilateral sürrenal glandlara ait belirgin bir patoloji dikkati çekmemiştir.
Her iki böbrek normal lokalizasyon ve boyuttadır. Parankim kalınlıkları tabiidir. Bilateral böbrek toplayıcı sisteminde dilatasyon yada taş saptanmadı. **Sağ böbrek orta polde yaklaşık 3,5 cm boyutta heterojen hiperdens lezyon görünümü mevcuttur(RCC?).**
İntraabdominal loküle veya serbest sıvı koleksiyonu, serbest hava saptanmadı.
İnceleme alanına giren kemik yapılarda belirgin gross patoloji saptanmadı.

SONUÇ - ÖNERİLER: Hastaya ait radyolojik bulgular raporda belirtilmiş olup, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirme önerilir.

There is a heterogeneous hyperdense lesion measuring approximately 3.5 cm in the interpole mid-pole of the right kidney (RCC?)

KLİNİK BİLGİ	sağ parsiyel nx
MAKROSKOPİ	5x4,5x3 cm ölçülerinde parsiyel nefrektomi materyalidir. Eksizyon hattı çini mürekkebi ile boyanıp yapılan kesitte en yakın olduğu boyalı kapsül cerrahi sınıra bitişik görünümde 3,2 x3,2x2,8 cm ölçülerinde ortası kanamalı görünümde tümöral lezyon izlendi. Lezyonun bir kesit yüzeyinin tamamı 2 parça 2 kasette (1-2) Lezyonun bir kesit yüzeyinin tamamı 3 parça 3 kasette (3-5) Lezyonun bir kesit yüzeyinin tamamı 2 parça 2 kasette takibe alındı. (6-7)
UYGULANAN ÖZEL YÖNTEMLER (Özel Boyalar, IHK, moleküler yöntemler, EM) **-Özel Histokimyasal Boyalar** **-İmmünohistokimyasal İnceleme**	CK7: Fokal Pozitif CD117: Soluk Fokal Pozitif AMACR: Soluk Fokal Pozitif CD10: Soluk Fokal Pozitif PAX 8 :Pozitif CK 7: Soluk Fokal Pozitif Vimentin: Negatif EMA:I Pozitif GATA 3: Soluk Fokal Pozitif
TANI(ICD-O kodları)	**Sağ, Parsiyel Nefrektomi: ONKOSİTOMA** - Tümör yerleşimi: Korteks - Tümörbüyüklüğü: Tümörün en uzun çapı 3,2 cm dir. - TÜmör fokalitesi: Ünifokal - Histolojik tip: RENAL ONKOSİTOMA - Sarkomatoid özellikler: Görülmedi - Rabdoid özellikler: Görülmedi - Tümör nekrozu: Yok - Cerrahi sınırlar: İntakt - Lenfatik invazyon: Görülmedi - Kan damarı invazyonu: Görülmedi

Medical Genetics Consultation



MOLEKÜLER GENETİK TEST RAPORU

Birt - Hogg - Dube Sendromu

Uygulanan Yöntem : FLCN tüm gen dizi analizi

Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Gen	Yeri	Varyant	Zigozite	Sınıflandırma	Hastalık	Kalıtım
FLCN NM_144997.7	Ekzon 11	c.1285dup p.His429Profs*27 rs80338682	Heterozigot	Patojenik	Birt - Hogg - Dube Sendromu	Otozomal Dominant

Öneriler :

- FLCN geninin incelenen ekzonlarında heterozigot c.1285dup / p.His429Profs*27 mutasyonu belirlenmiştir. Bu sonucun Birt - Hogg - Dube Sendromu kliniğine yol açma [illegible]dir.
- Hastaya ait bu sonucun klinik ve [illegible] bulgular[illegible] [illegible]dirilmesi önerilmektedir.
- Aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak değerlendirme yapılması önerilmektedir.
- Genetik danışmanlık verilmesi önerilir.

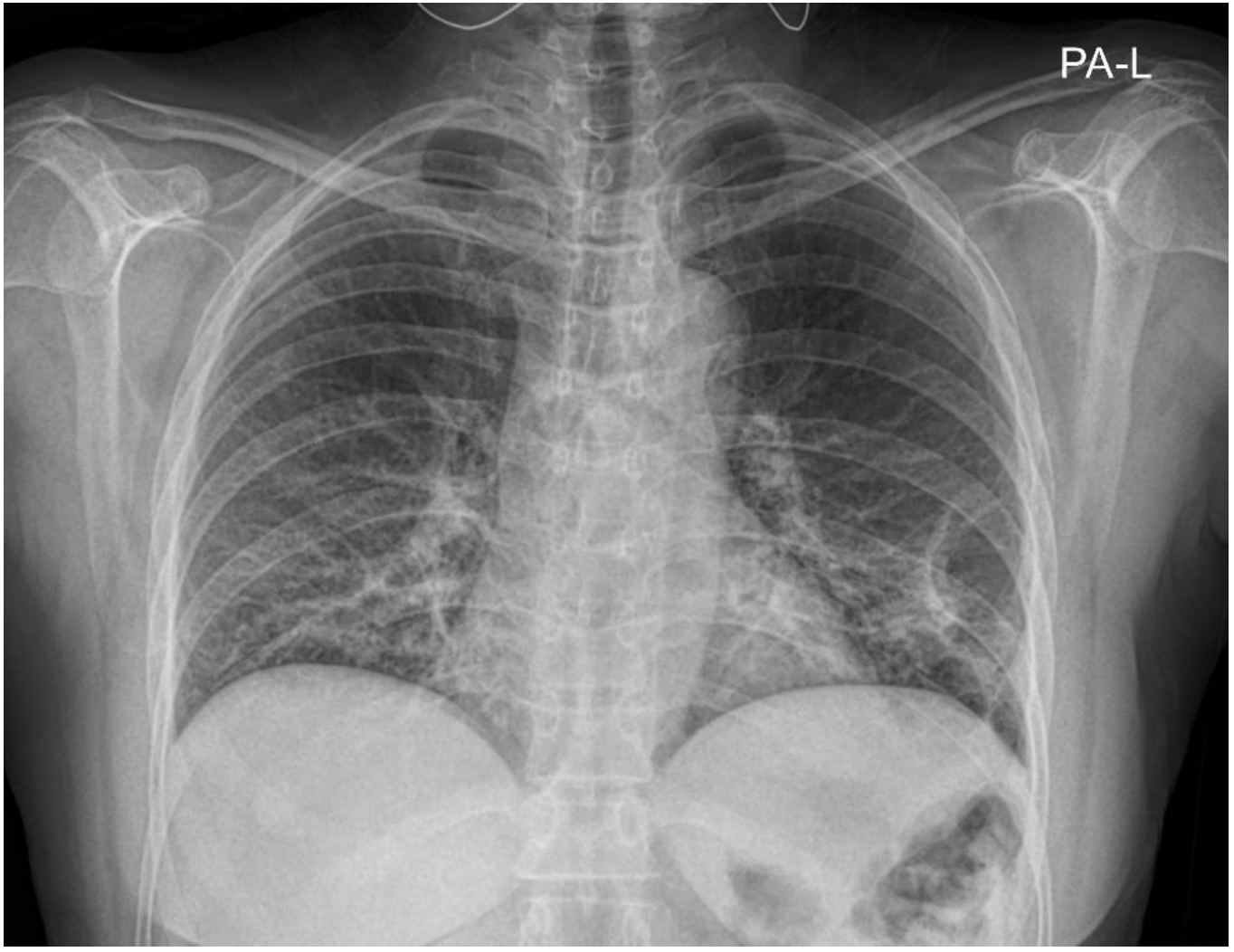
Birt-Hogg-Dube

Uygulanan Test Yöntemi:

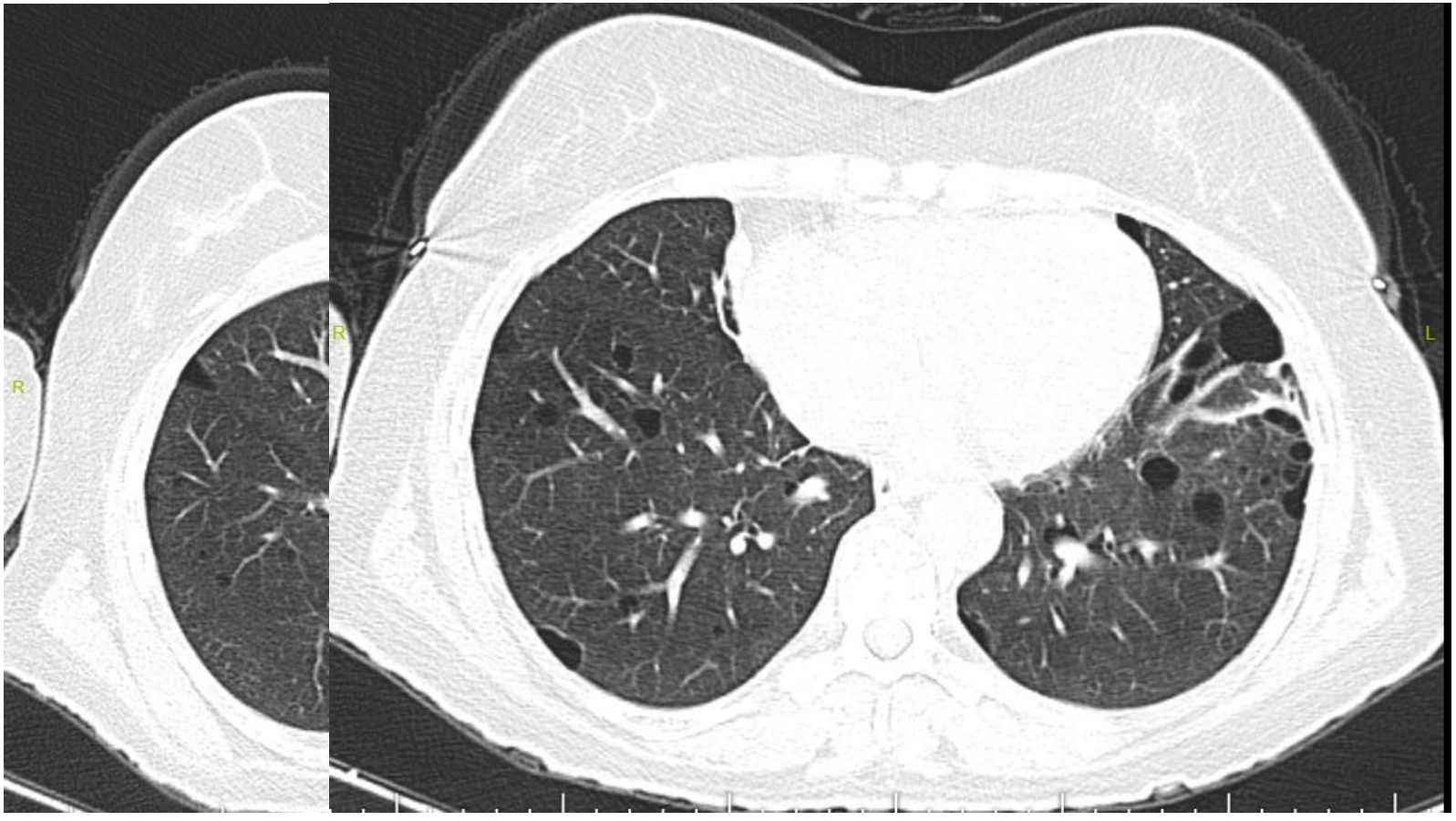
FLCN geninde ekzon/ekzon intron bileşkelerini kapsayan primerler kullanılarak NGS yöntemi ile dizileme yapılmıştır. Sonuçlar NextGENe (Version 2.4.2.3 / SoftGenetics LLC-USA) ve Franklin by Qiagen analiz programları kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen veriler baz dizilenmesi, düşük kalite okunanların ve artefaktların filtrelenmesi ve varyantların anotasyonu açısından iki farklı biyoinformatik analiz yöntemi ile değerlendirilir. HGMD®, ClinVar ve CentoMD® veri bankalarında rapor edilen tüm hastalığa neden olan varyantların yanı sıra, gnomAD veritabanında % 1'in altında minör allel frekansı (MAF) olan tüm varyantlar göz önünde bulundurulur. İlgili değişkenler için yapılan araştırma, kodlayıcı ekzonlara ve +/- 20 intronik bazları çevrelemeye odaklanmıştır. Dizi (sekans) varyantları; ACMG/AMP'nin varyant sınıflandırma kılavuzları ve ClinGen önerileri doğrultusunda beş sınıfa ayrılmaktadır: patojenik, olası patojenik, klinik önemi belirsiz varyant (VUS), olası benign, benign[1]. [TÇT.91]

Yöntem Sınırlamaları :

Bu yöntem sadece FLCN geninde belirtilen bölgelerdeki mutasyonları taramakta olup bu bölgeler dışında kalan ya da farklı bir genin sorumlu olduğu değişiklikleri ekarte etmemekte ve nadir görülen delesyon /duplikasyonları saptamamaktadır. Tespit edilen değişiklikler mutasyon veritabanları kullanılarak incelenmektedir. Literatürde belirtilmeyen değişimler in siliko parametrelere göre değerlendirilmektedir. Yaygın polimorfizmler (benign / olası benign değişimler) rapor edilmemektedir. Varyantların sınıflandırması zaman içinde veritabanlarındaki bilgilerin artmasıyla beraber değişiklik gösterebilir ve daha önce sınıflandırılmış olan bir varyant yeni



08.04.2026

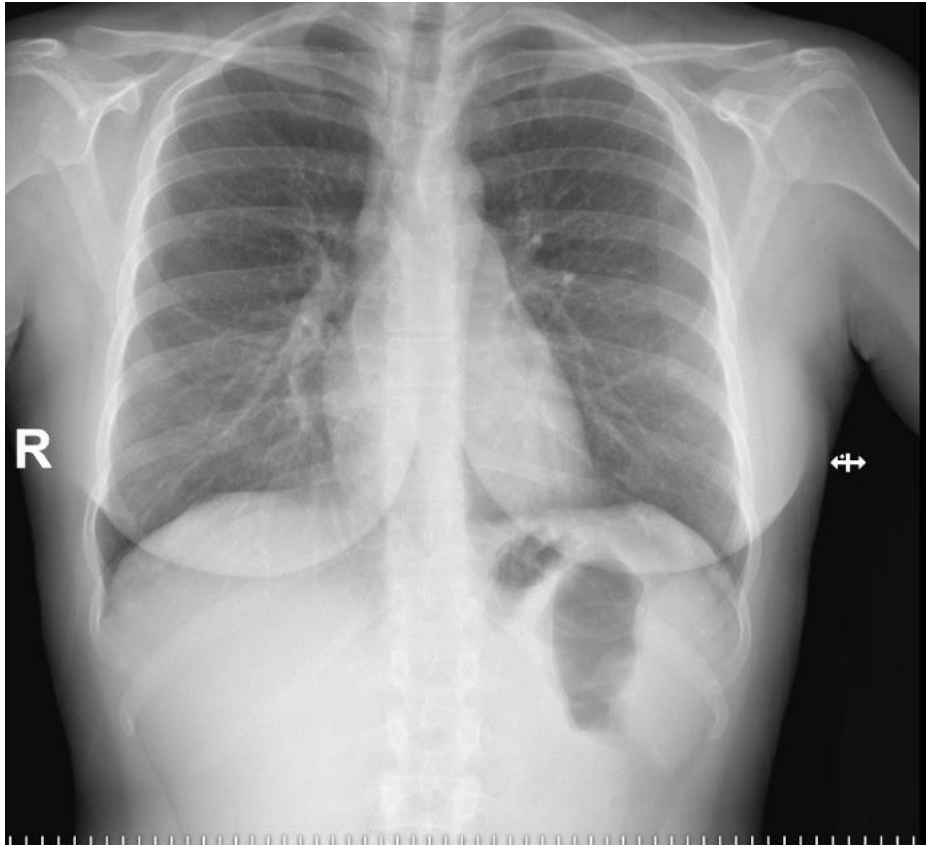


08.04.2026

Every story has an end!

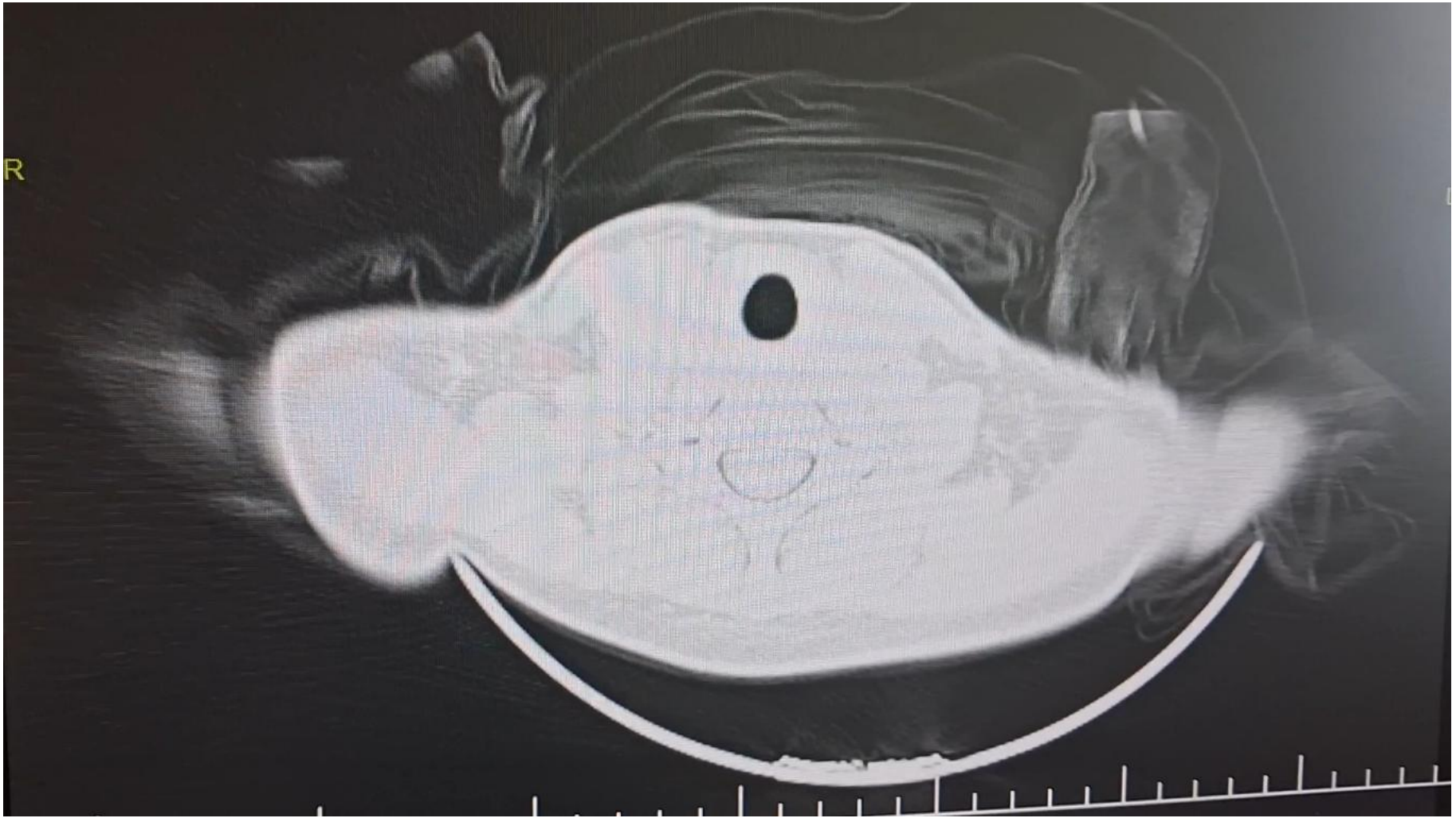
- But not yet!

Case-2 E.A 32-year-old woman (Daughter)

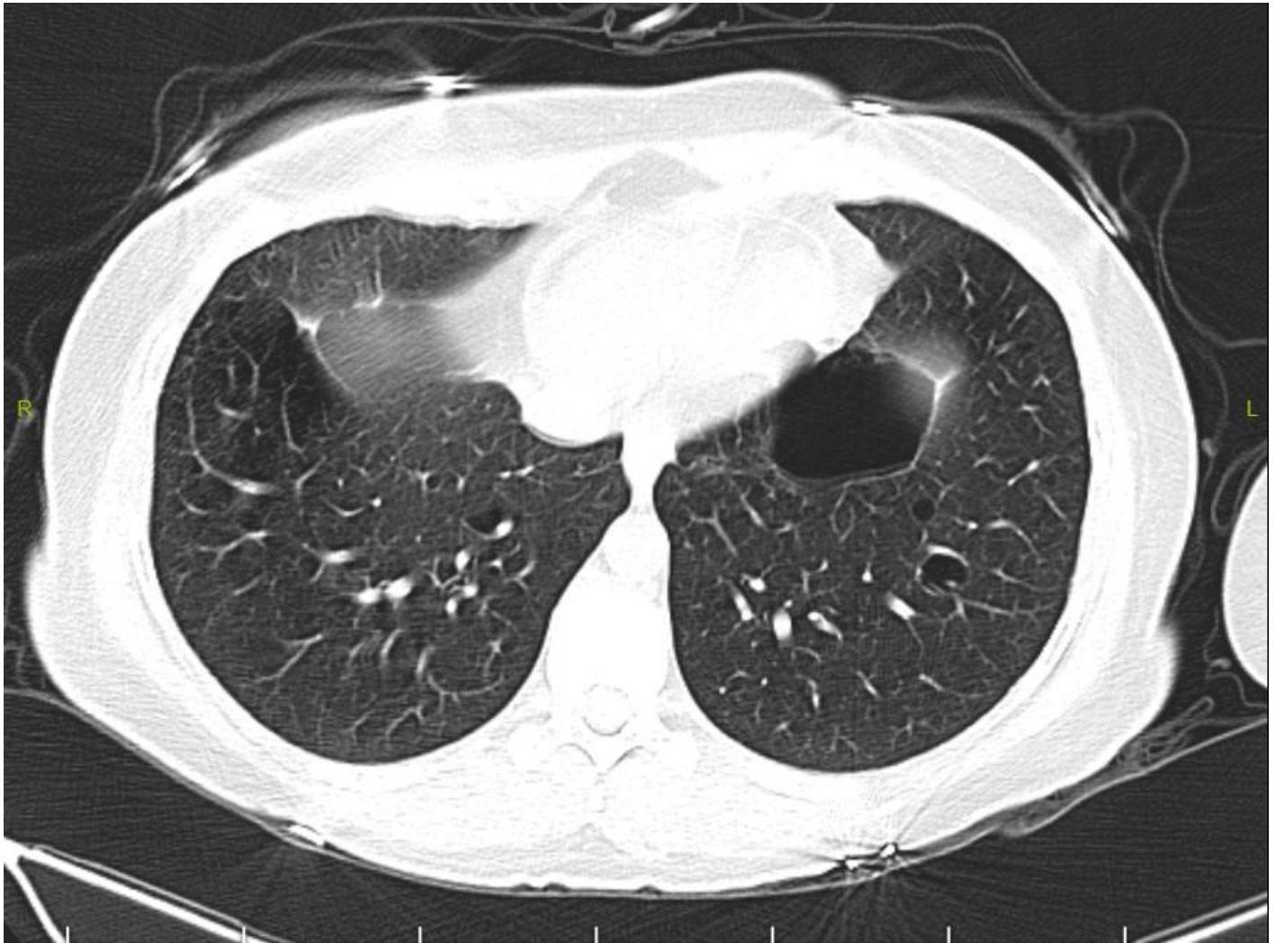


No history of Pnx or folliculoma!

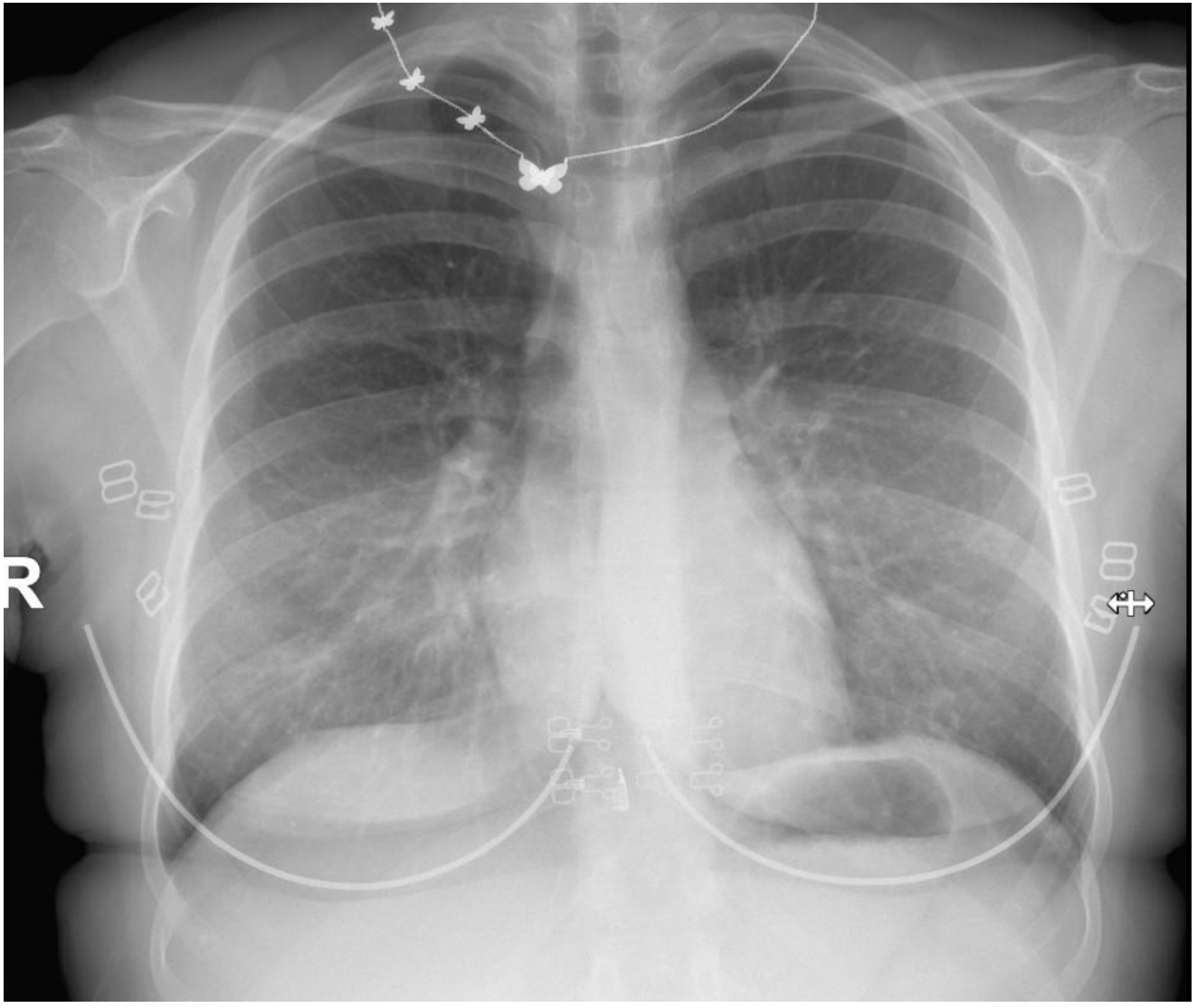
19.07.2024



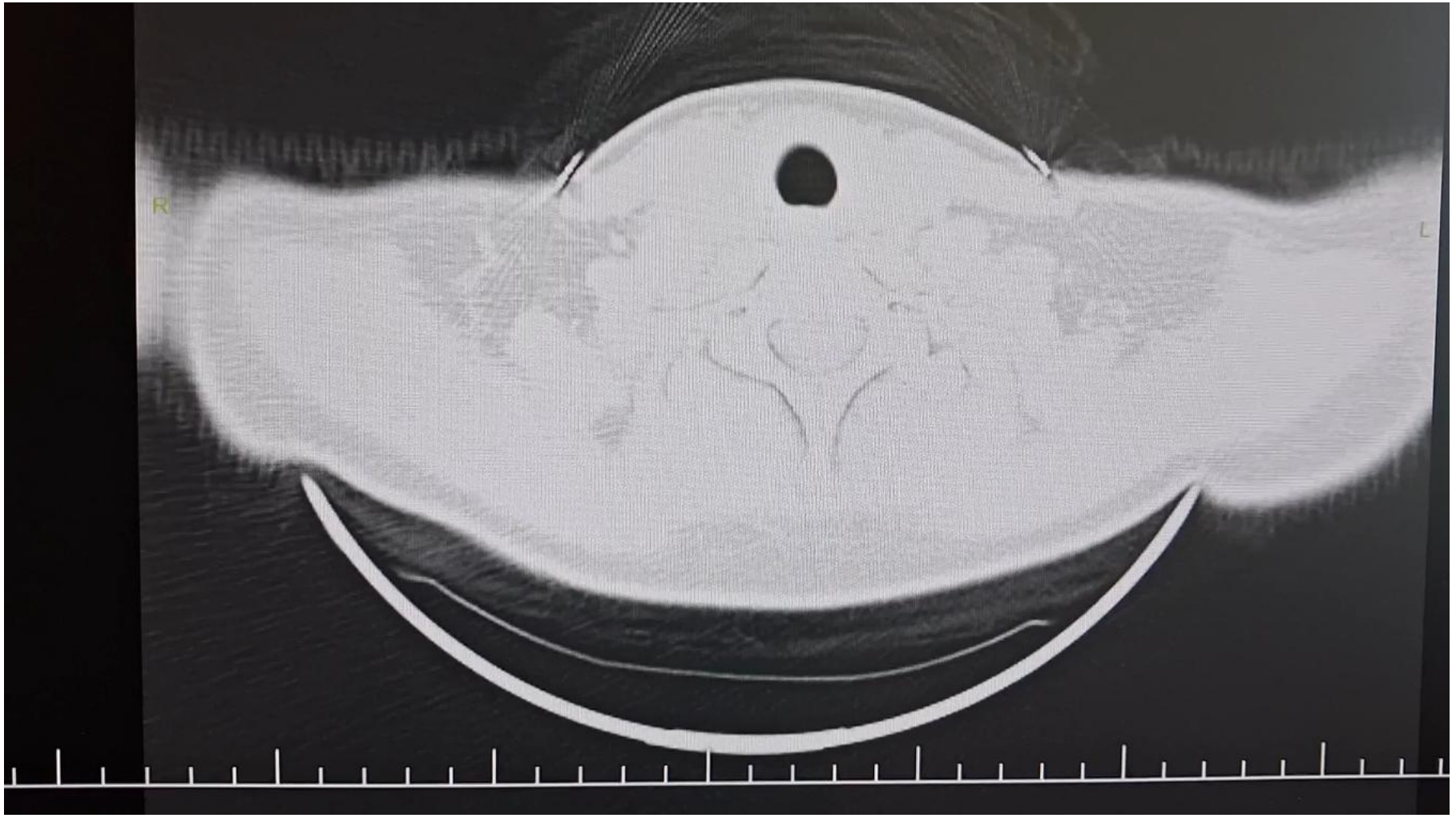
19.07.2024



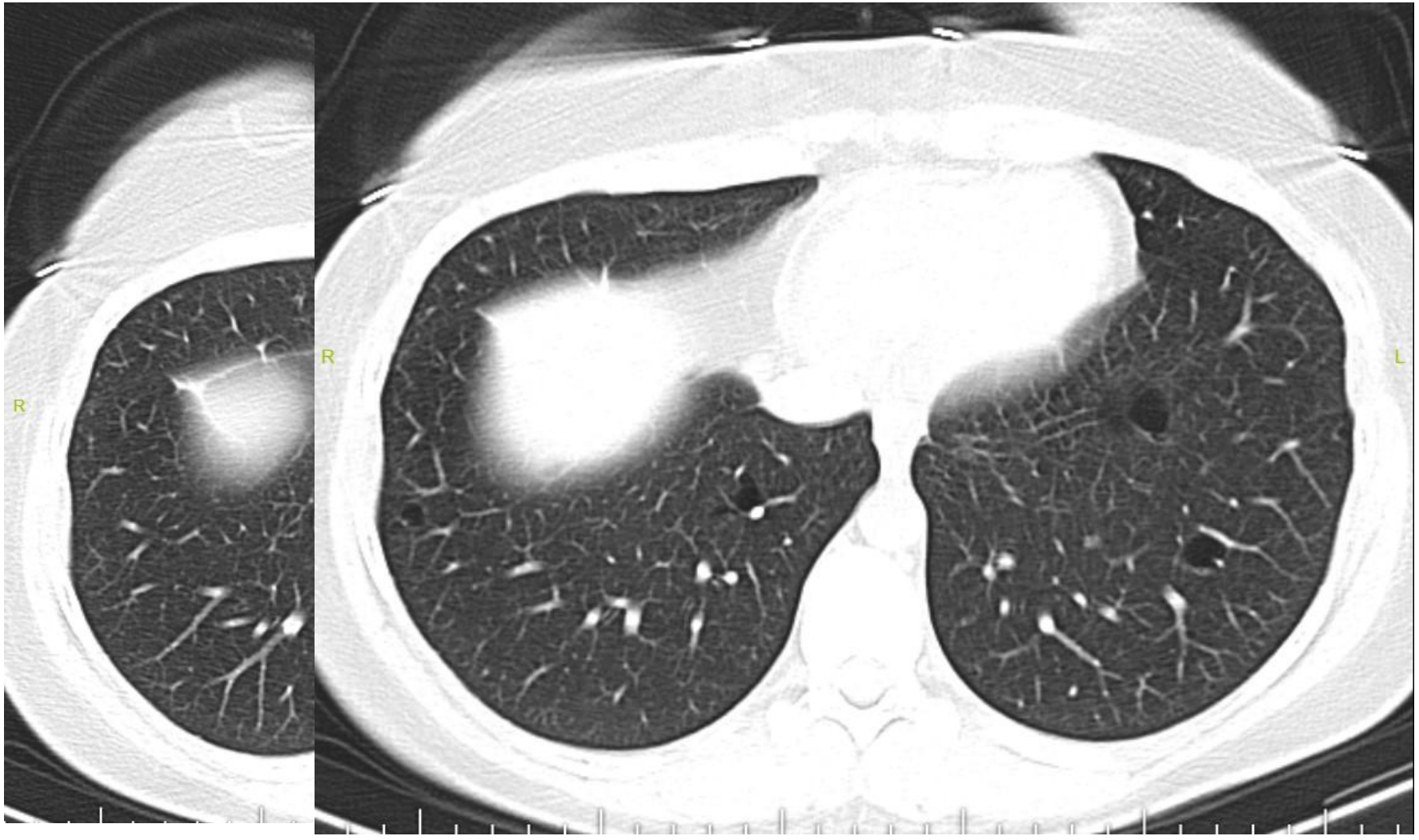
19.07.2024



02.01.2021



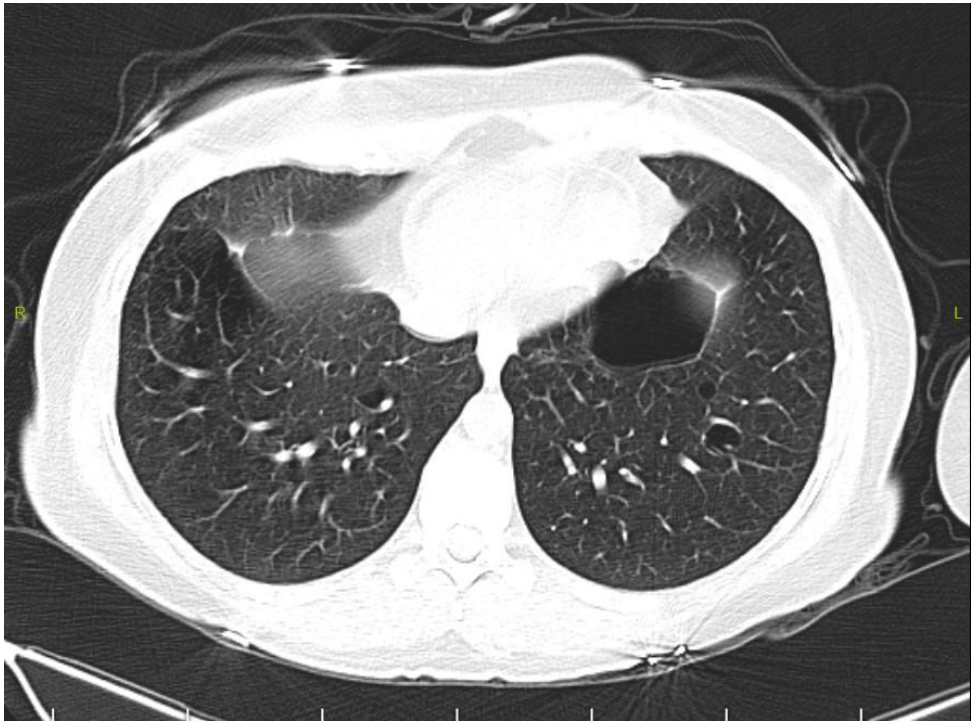
02.01.202
1



02.01.2021



02.01.202
1

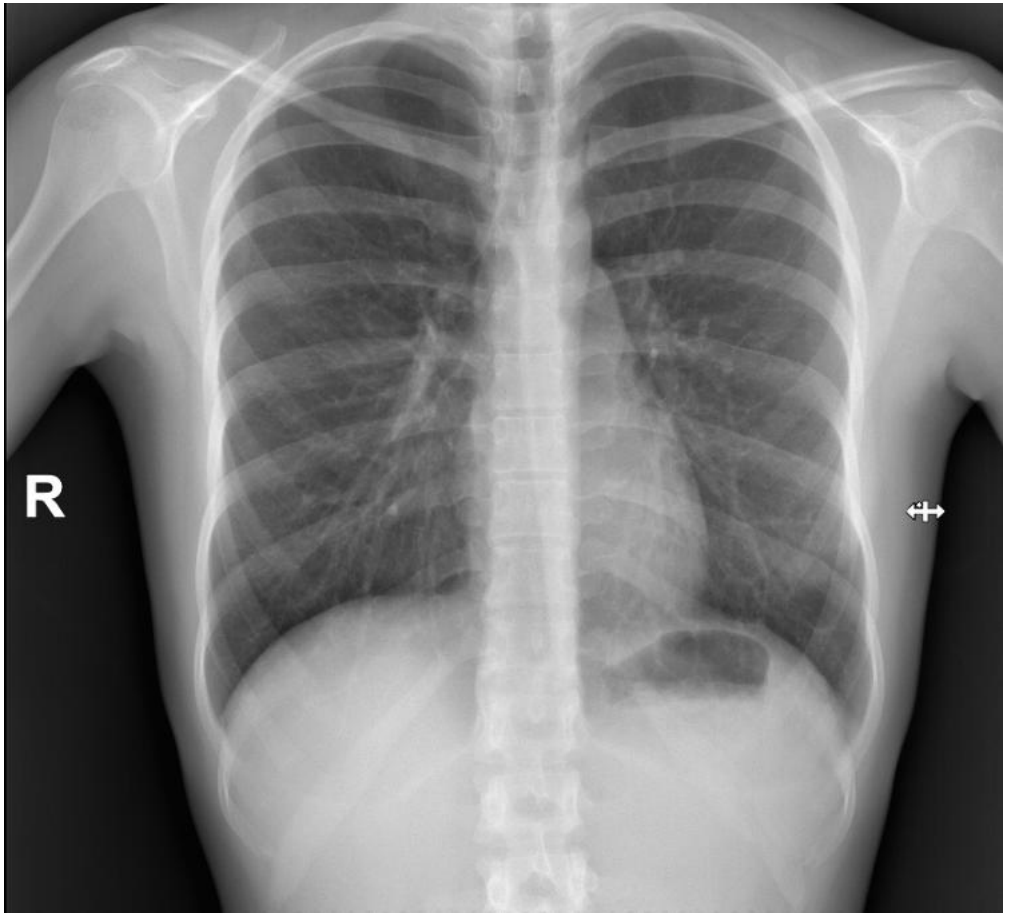


19.07.202
4

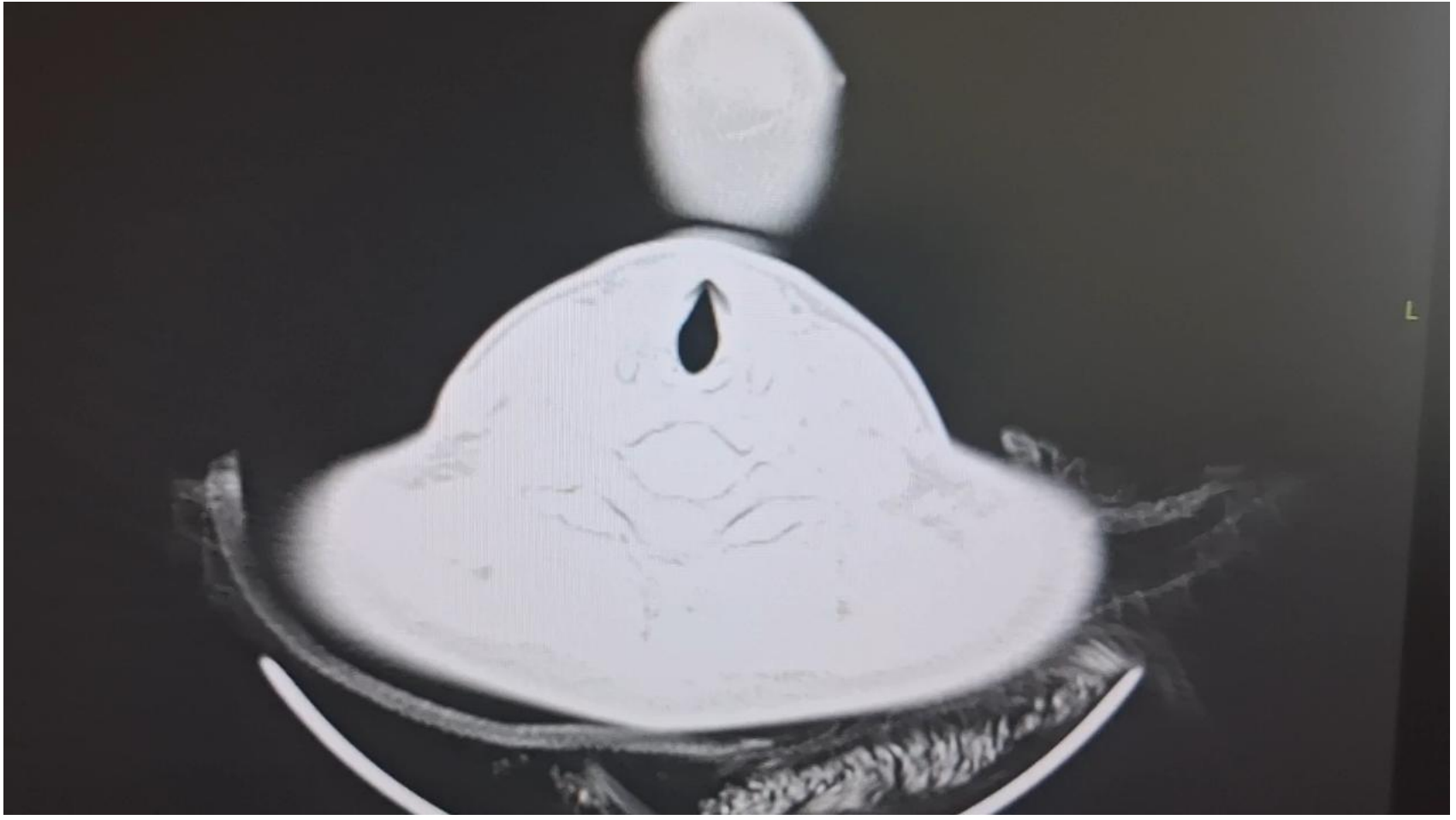
Case-3 E.S.Ü 21 Y. Woman (Daughter)

- Had experienced a pneumothorax and has fibrofolliculomas

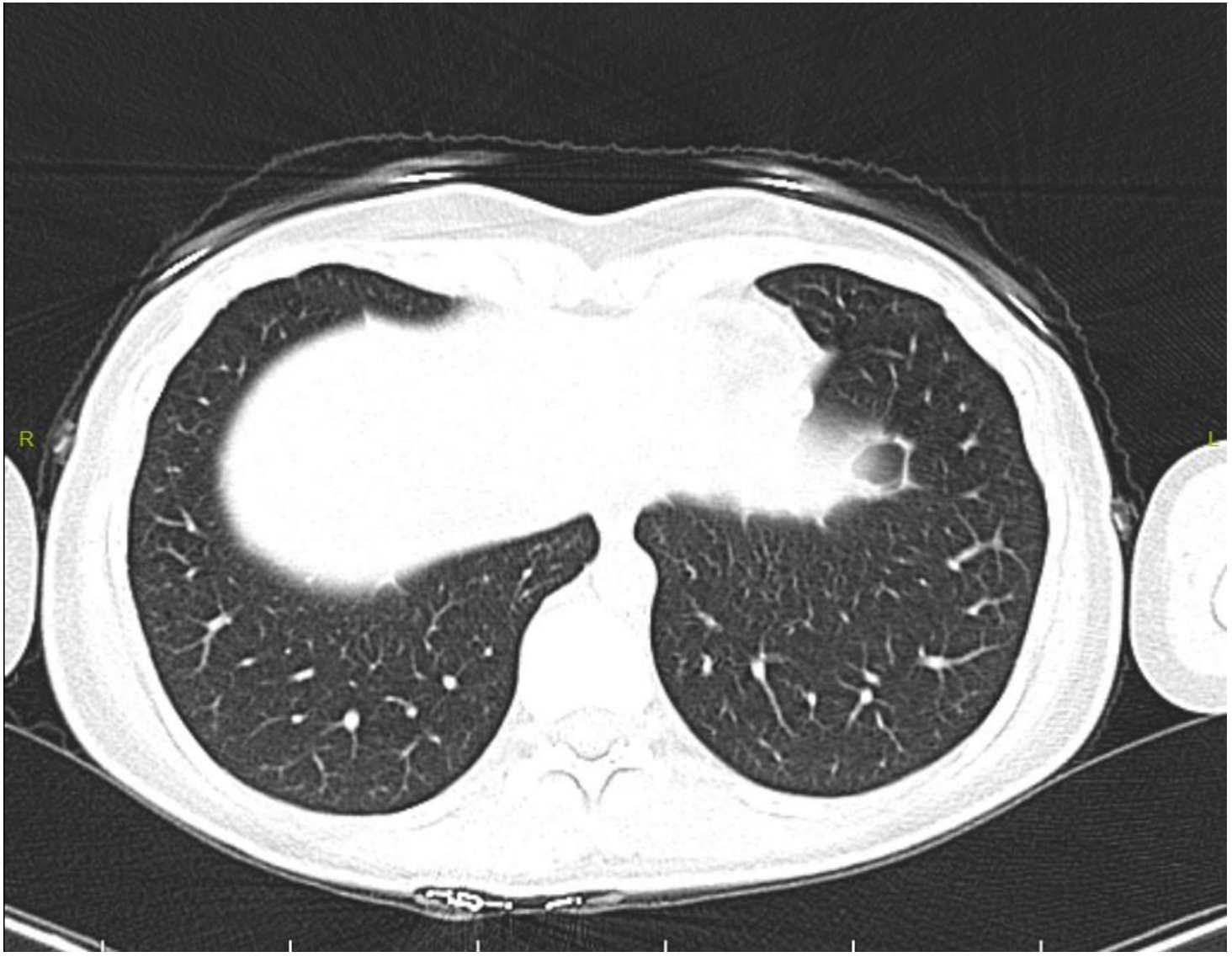
Case-3 E.S.Ü 21 Y. Woman (Daughter)



17.09.2024

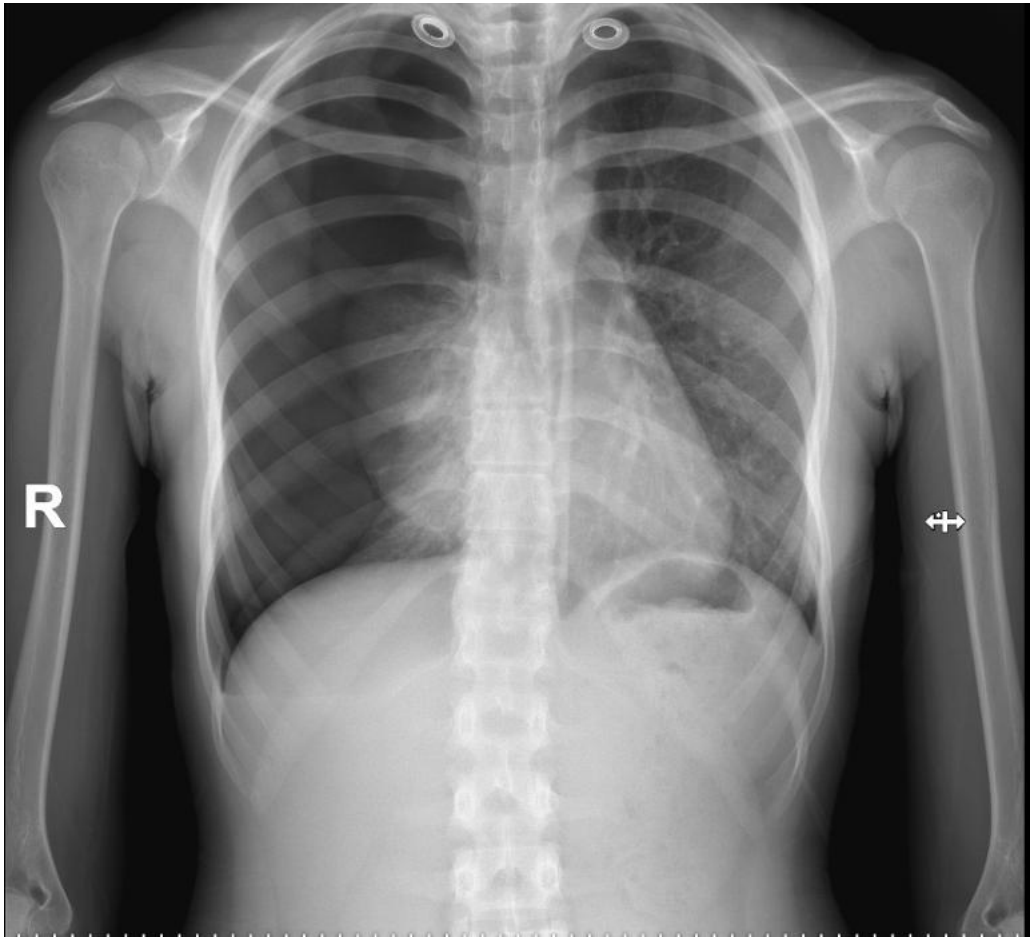


17.09.2024



17.09.2024

Case-3 E.S.Ü 21 Y. Woman (Daughter)



09.12.2020



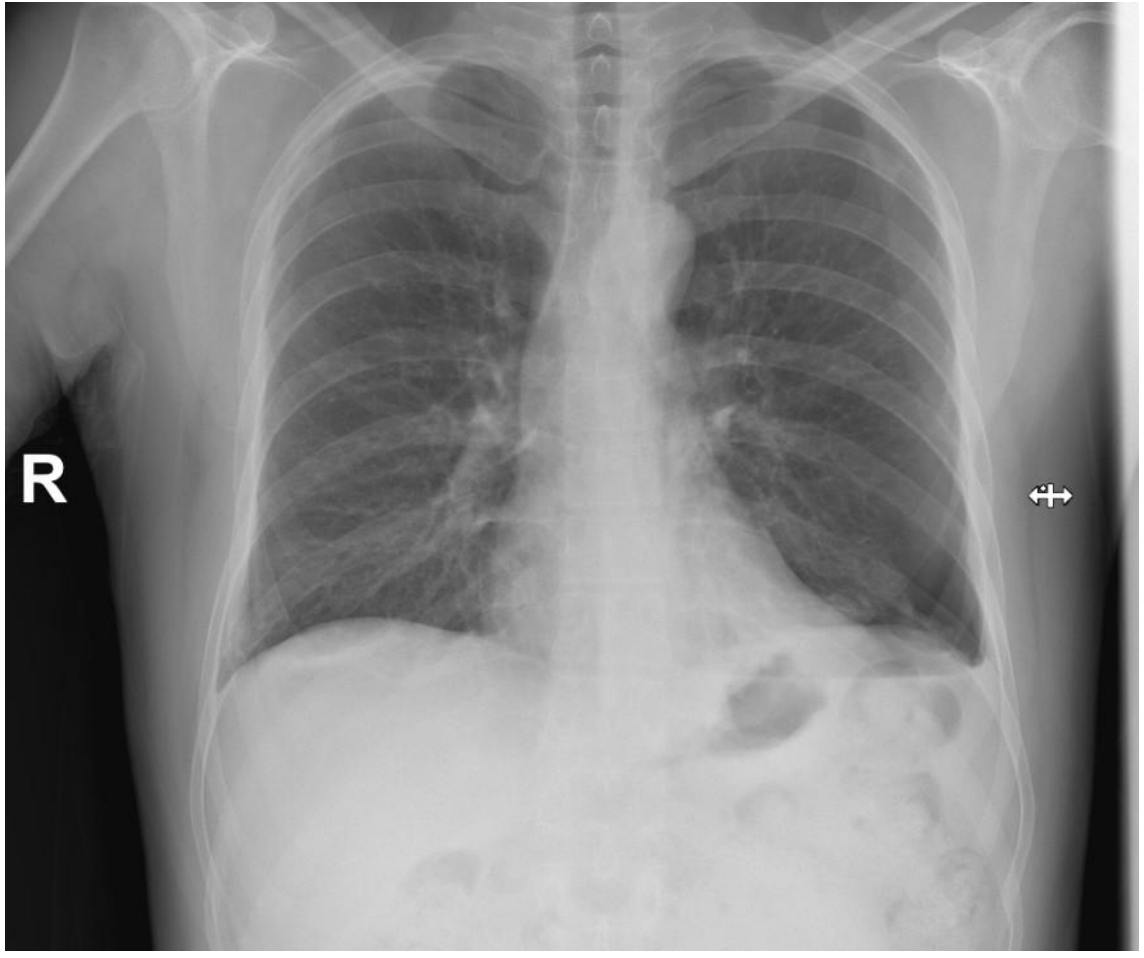
09.12.2020



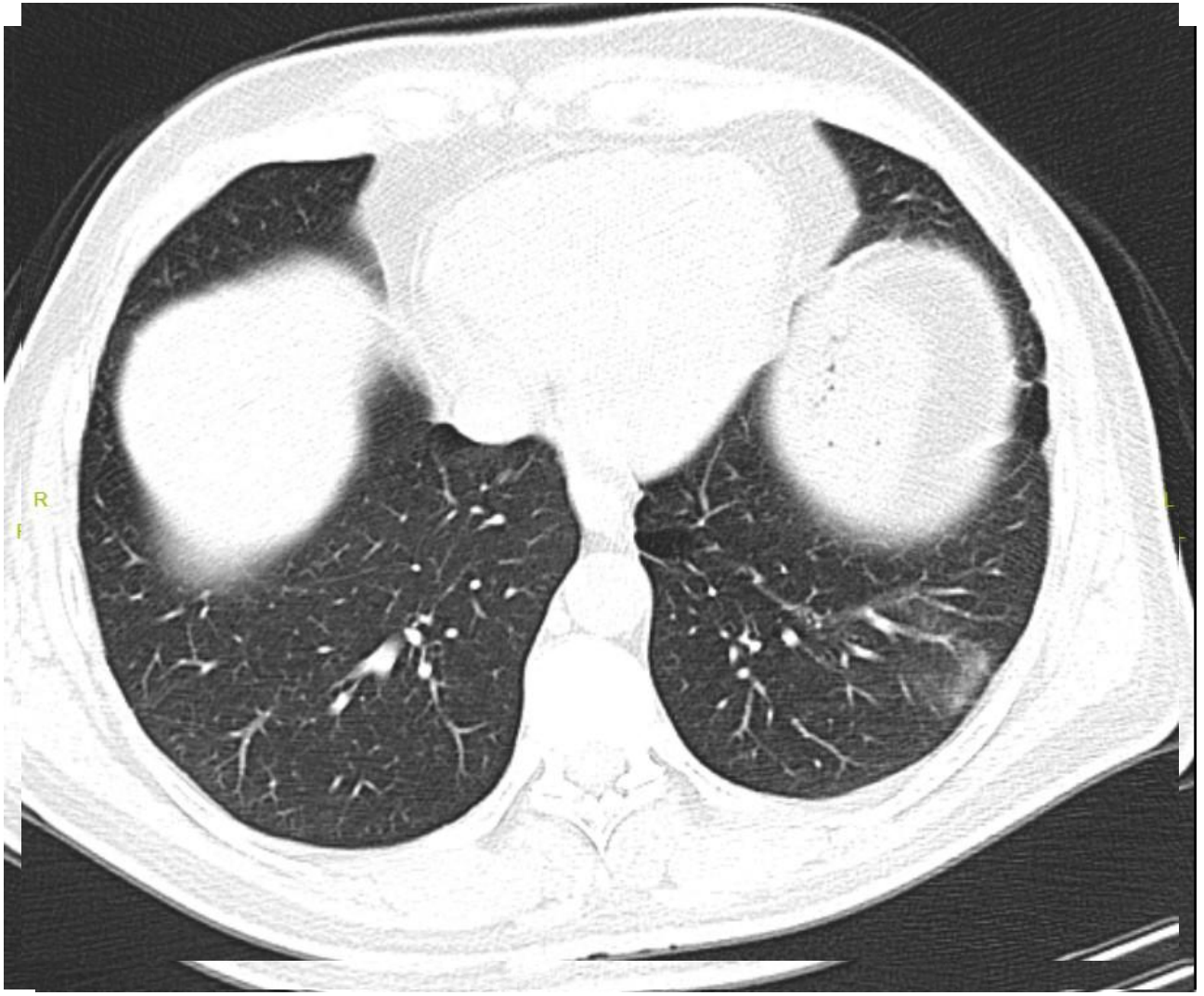
09.12.2020


ŞİŞLİ - KADIKÖY
ŞİŞLİ - KADIKÖY

Case-4 R.Ö 44 Y. Man (Brother)



02.04.2024

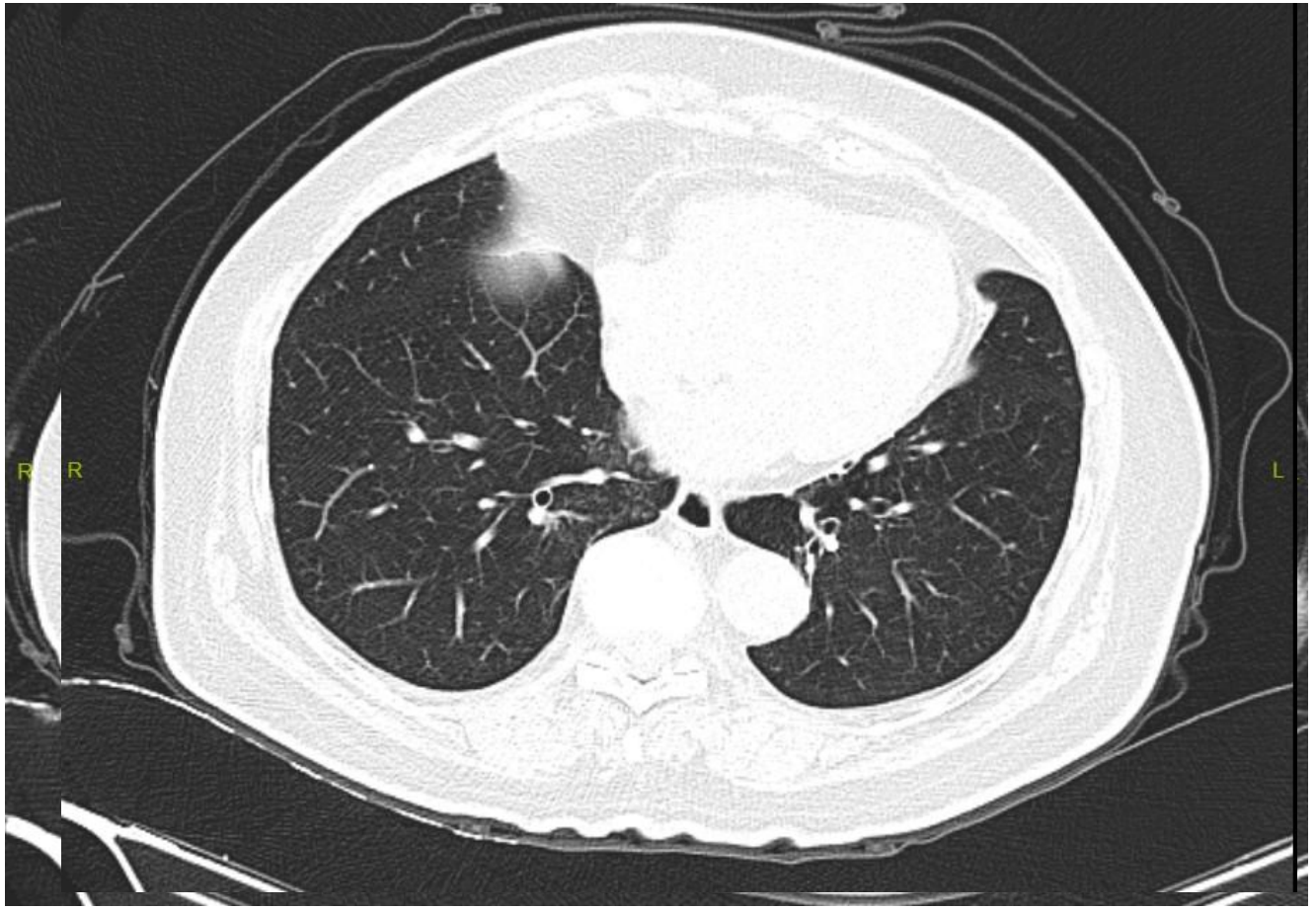


17.09.2024

Previously had

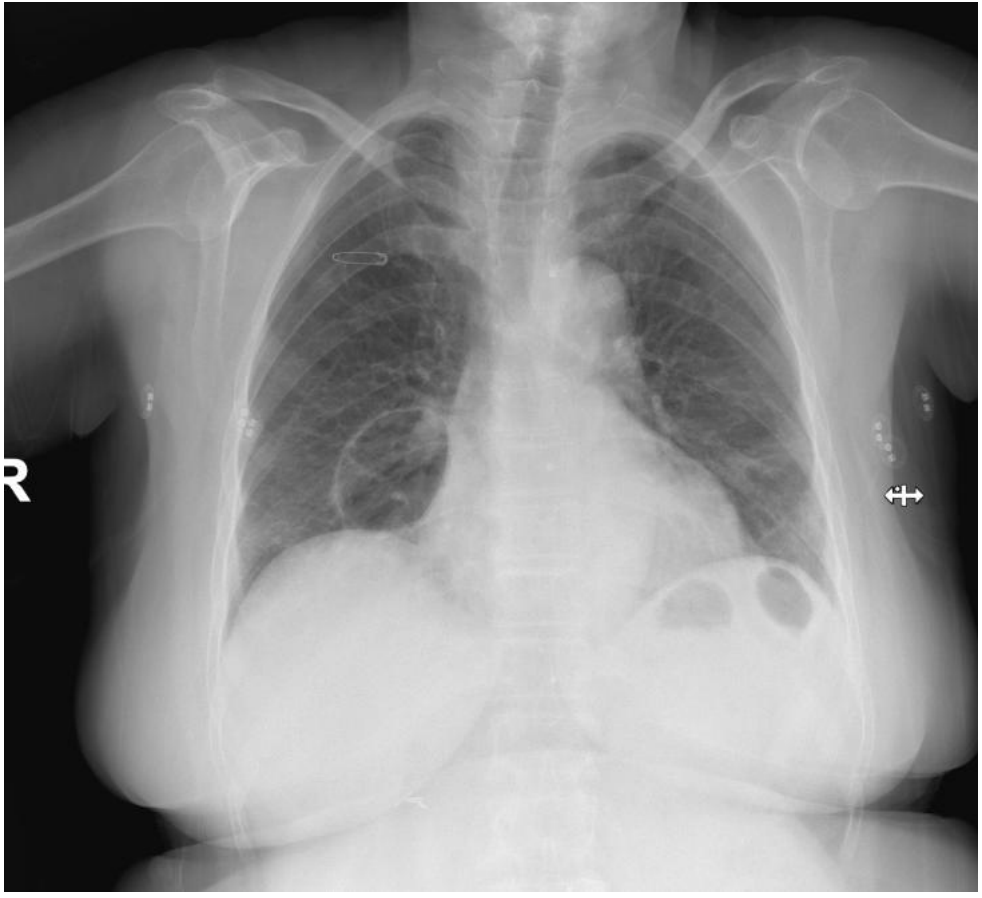
Who is the index case?

Case 5-S.A 78-Year-Old Woman (Mother)



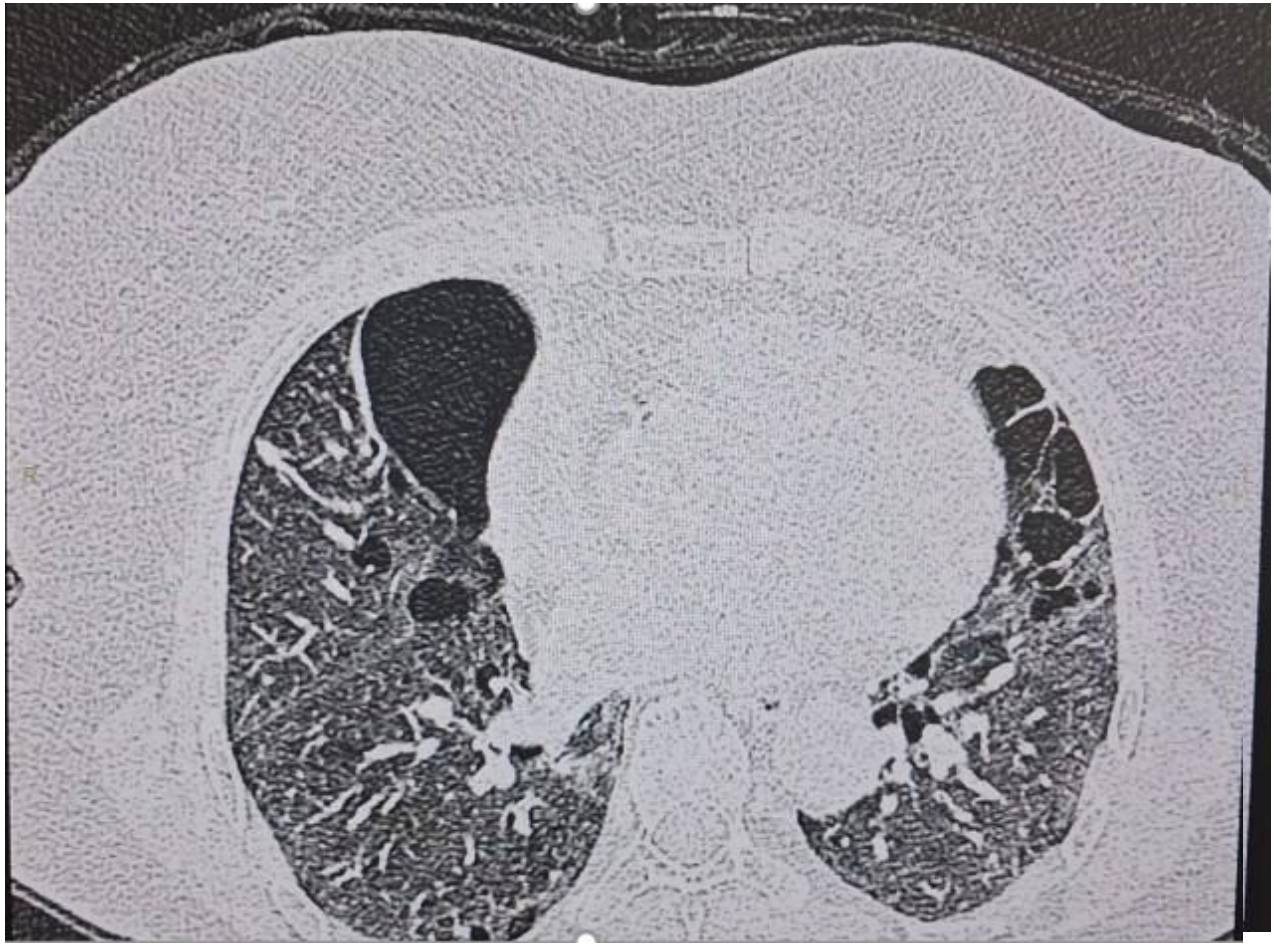
13.02.2026

Case-6 A.G 70 Y. Woman (Family-2)



03.02.2026

Case-6 A.G 70 Y. Woman (Family-2)



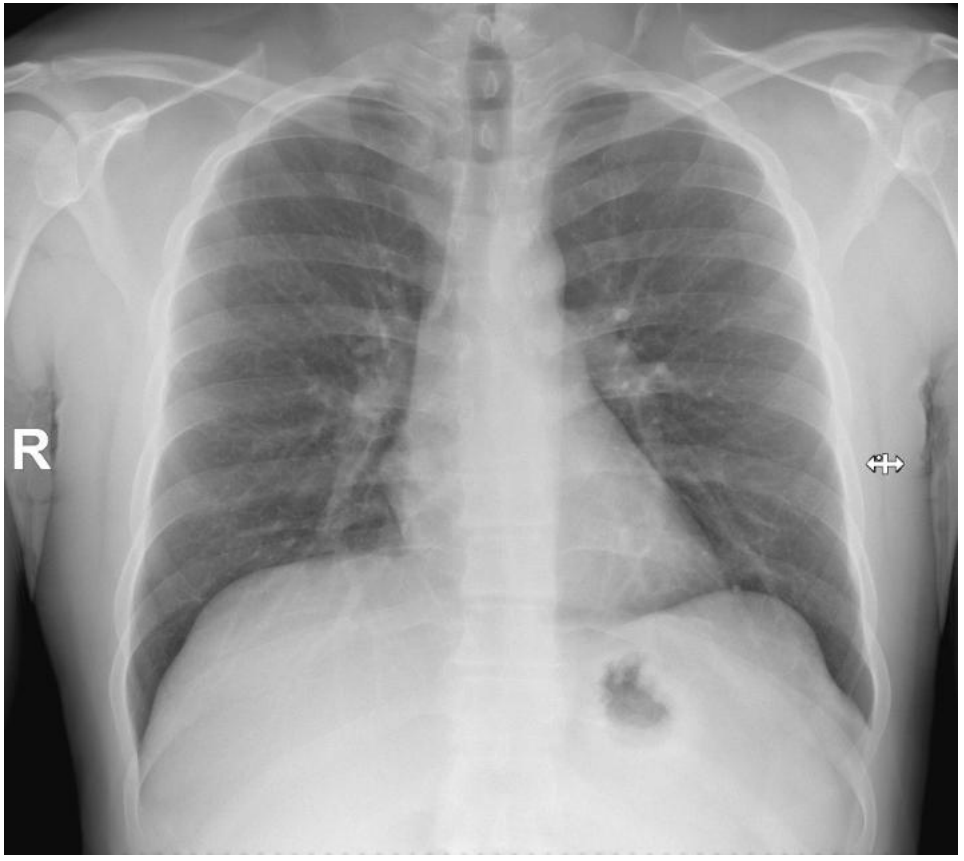
Year:2026

Case -7 S.D 39 Y Male (Family-3)

- Bir öğle arası dertleşmesi ve sonuç…

- A lunchtime conversation and the result…

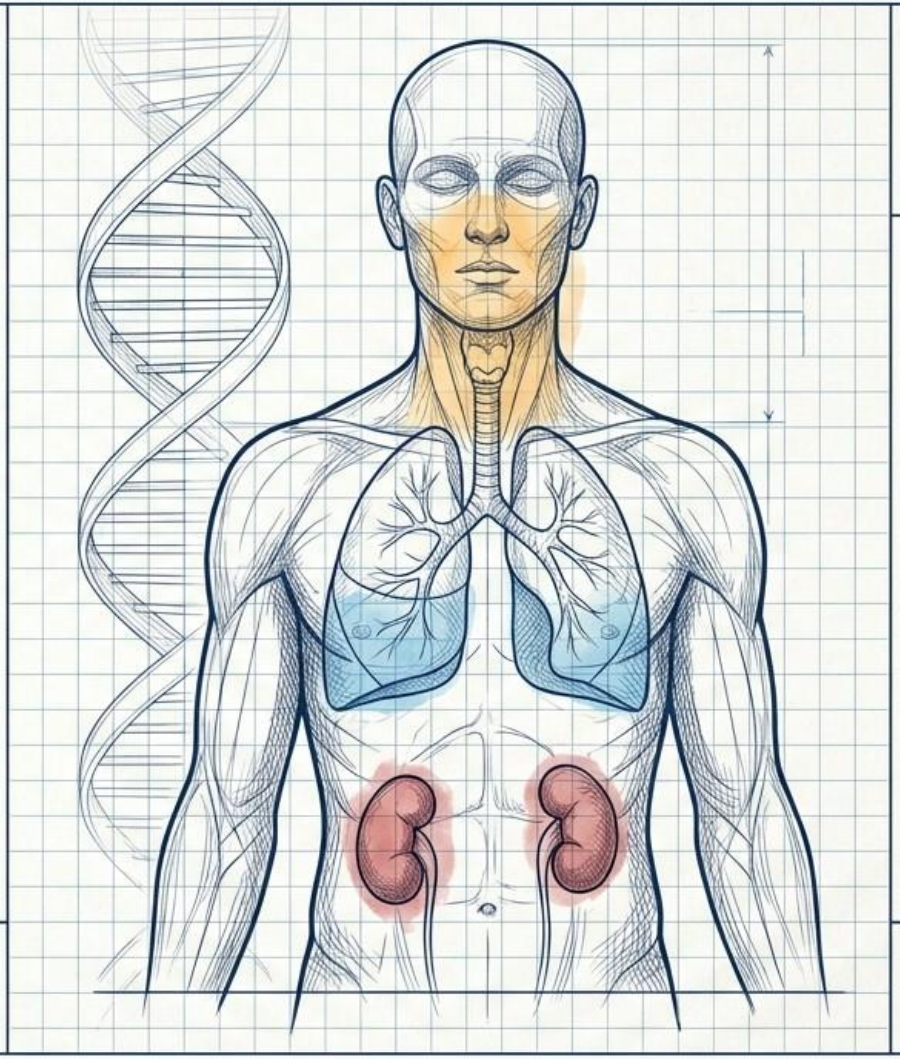
Case S.D 39 years old man (Family 3)




R
L

Birt-Hogg-Dubé Sendromu (BHD)

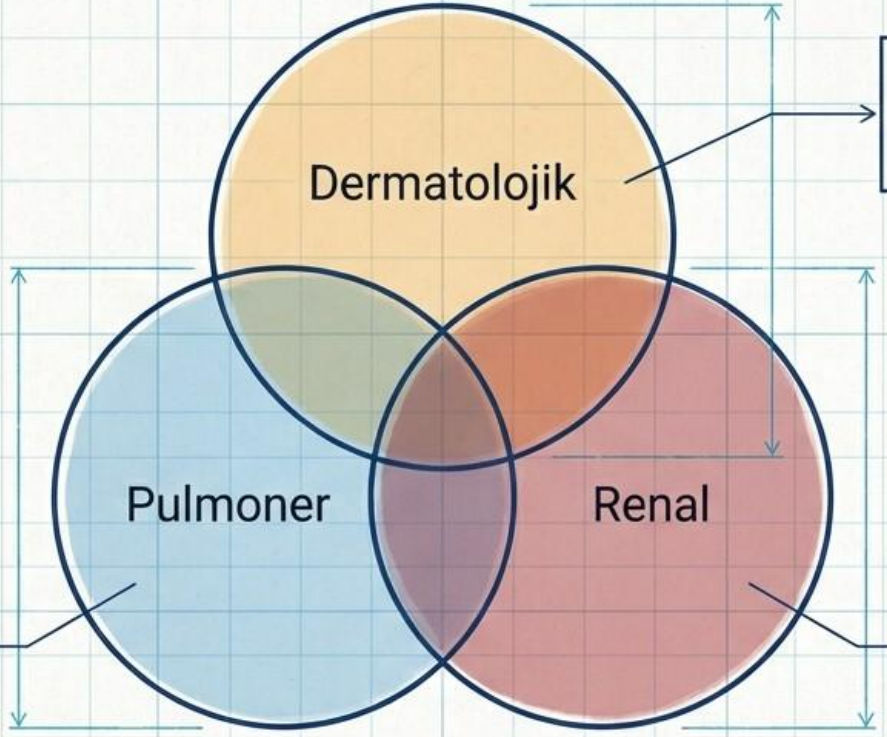
Genetik Temeller, Klinik Belirti Üçlüsü ve Disiplinlerarası Yönetim Rehberi



NotebookLM

Ana Konsept: BHD, otozomal dominant geçişli, yüksek penetransa ancak oldukça değişken fenotipik ifadeye sahip nadir bir genetik sendromdur.

BHD Triadı



Yüz ve boyun bölgesinde benign cilt hamartomları (fibrofolikülomalar).

Akciğer kistleri ve spontan pnömotoraks riski.

Artmış böbrek kanseri riski (özellikle kromofob ve hibrid tümörler).

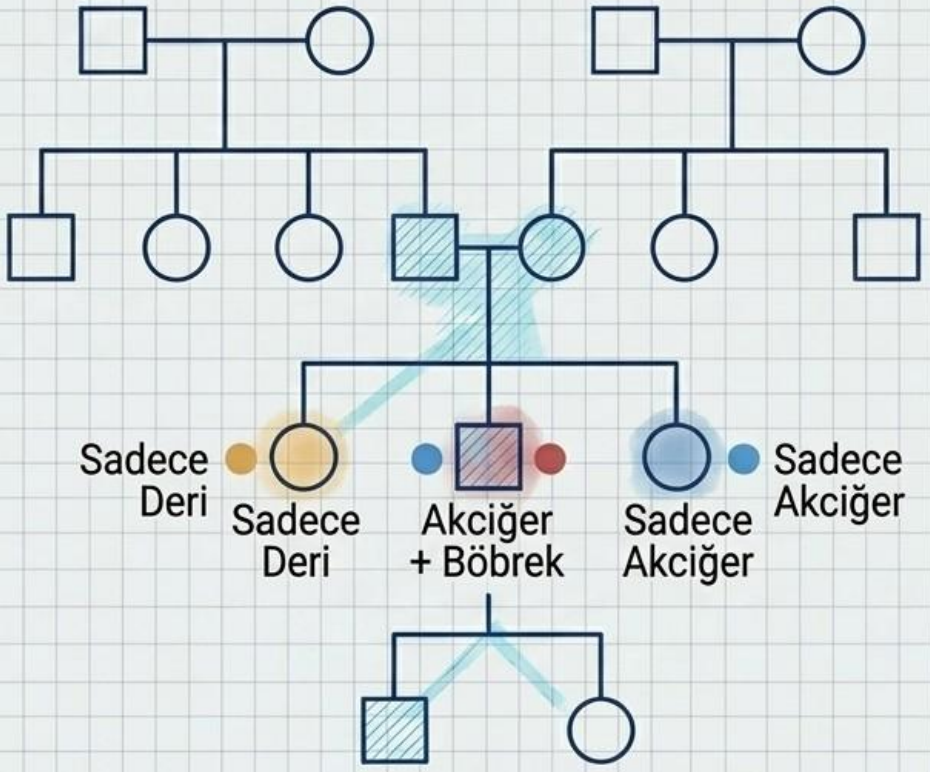
Klinik Vurgu: Hastalık tek bir genetik sendrom olmasına rağmen, **aile içi ve aileler arası klinik bulgular büyük heterojenite** gösterir.

NotebookLM

Epidemiyoloji: Dünya çapında yaklaşık 200 aile tanımlanmıştır.

Penetrans: FLCN mutasyonunun genel penetransı çok yüksektir, ancak organ tutulumu kişiden kişiye ciddi değişkenlik gösterir.

Risk Oranı: Renal kanser penetransı dermatolojik bulgulara göre nispeten düşük olsa da, genel popülasyona kıyasla risk 7 kat daha yüksektir.

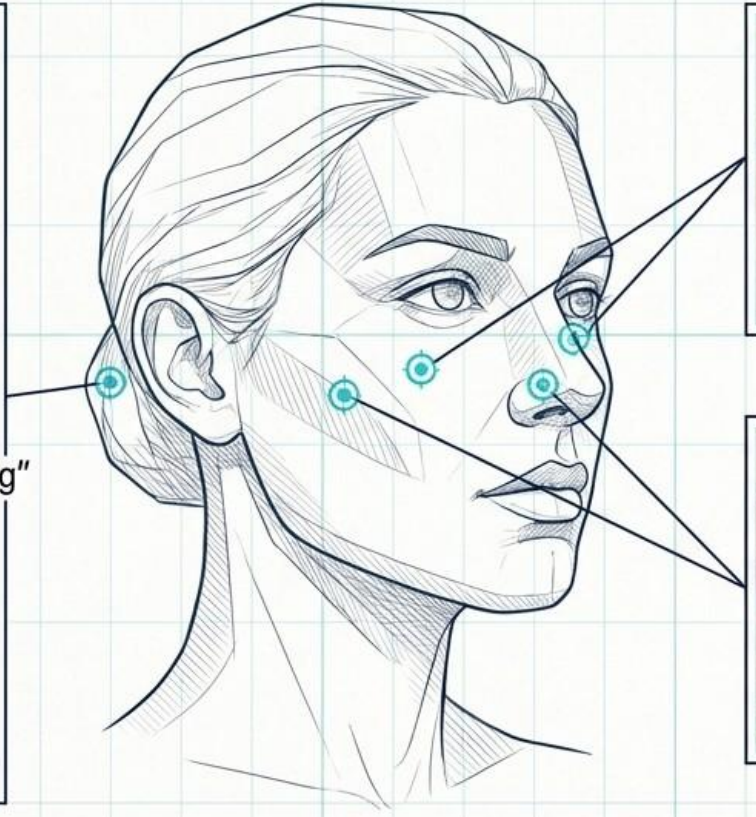


Klinik Kural: Renal tümörü olan ailelerin çoğunda yalnızca tek bir etkilenmiş birey bulunur; bu nedenle her mutasyon taşıyıcısı fenotipten bağımsız olarak taranmalıdır.

NotebookLM

Sistem 1: Dermatolojik Belirtiler

- **Fibrofolikülomalar:** BHD'nin en erken ve en sık görülen bulgusudur. Genellikle 3. dekatta başlar.
- **Görünüm:** 1–4 mm boyutlarında, yuvarlak, beyaz-gri papüller. Bazen merkezinde kıl folikülü açıklığına uyan bir çöküklük (dell) bulunur.
- **Lokalizasyon:** En yoğun olarak yanaklar, burun, kulak arkası ve boyunda görülür. Boyundakiler "skin tag" (akrokordon) ile karışabilir.
- **Seyir:** Lezyonlar yaşam boyu yavaşça birikmeye ve büyümeye devam eder. Kimi hastada az sayıda, kimi hastada yüzlerce (konfluent) olabilir. (Trikodiskomalar da sıklıkla eşlik eder).







NotebookLM



BHD Sendromu Tanı Kriterleri

Tanı Kuralı: Aile öyküsü ve klinik belirtiler kombinasyonu şüpheyi artırır, ancak kesin tanı aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığına dayanır:

Genetik Doğrulama (Altın Standart):

DNA dizileme ile germline FLCN patojenik varyantının tespit edilmesi.

Kesin Tanı

Klinik Kriterler:

- ☑ Klinik olarak fibrofoliküloma ile uyumlu ≥ 2 cilt lezyonu VE en az 1 histolojik olarak doğrulanmış fibrofoliküloma.
- ☑ Özellikle 40 yaşından önce spontan pnömotoraks öyküsü olan (veya olmayan) bazal ağırlıklı bilateral multipl akciğer kistleri.
- ☑ Bilateral, multifokal kromofob renal karsinomlar veya hibrid onkositik tümörler (özellikle erken yaş aile öyküsü varsa).

NotebookLM

Differential diagnosis

Etiyolojiye Doğru: ‘Büyük Dörtlü’ (The Big 4)

Yetişkinlerde kistik akciğer hastalığının büyük çoğunluğu bu dört temel hastalıktan birinden kaynaklanır. Doğru tanı için; hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü ve YÇBT’deki kist dağılımı birleştirilmelidir.

LAM
(Lenfanjiyoleiyomiyomatozis)

PLCH
(Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz)

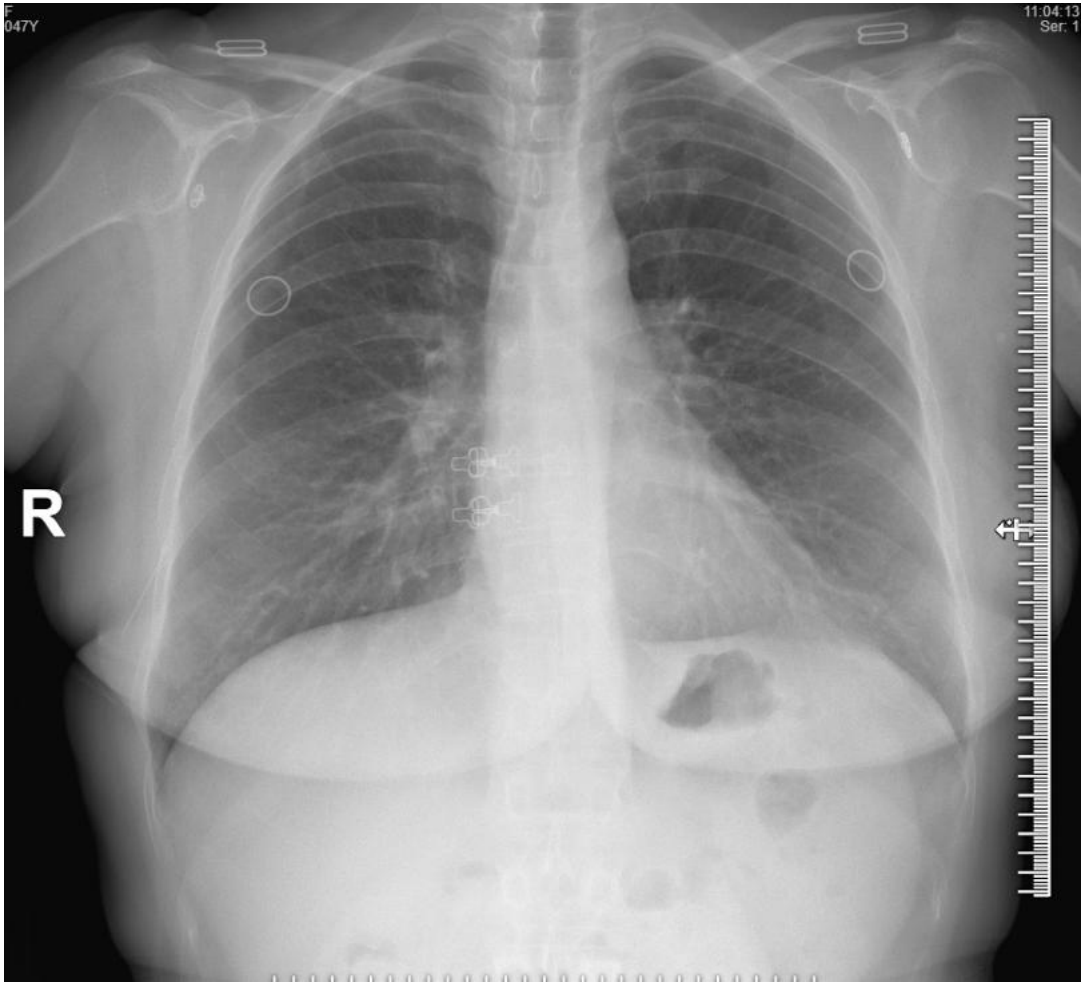
BHD
(Birt-Hogg-Dubé Sendromu)

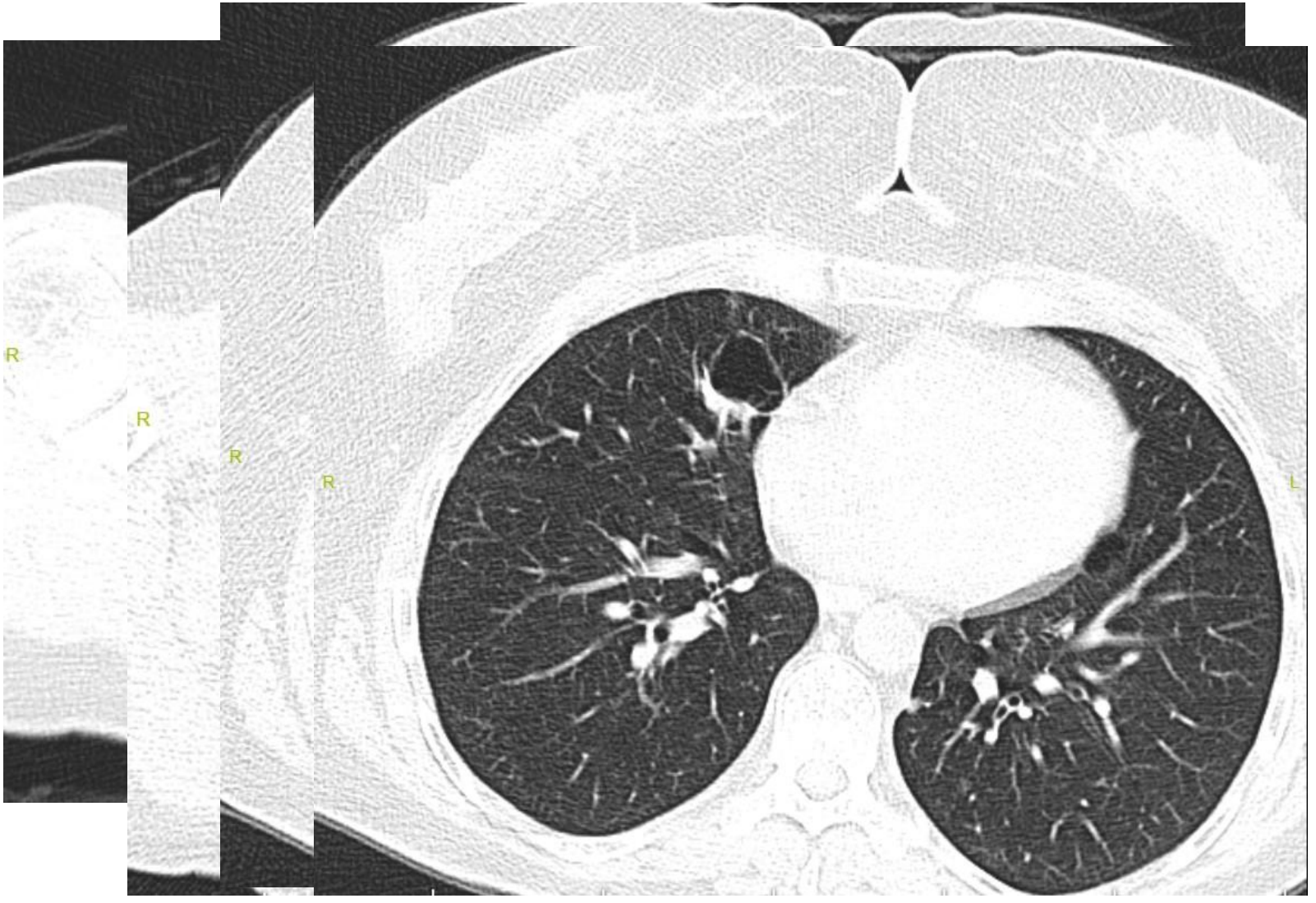
LIP
(Lenfoid İnterstisyel Pnömoni)

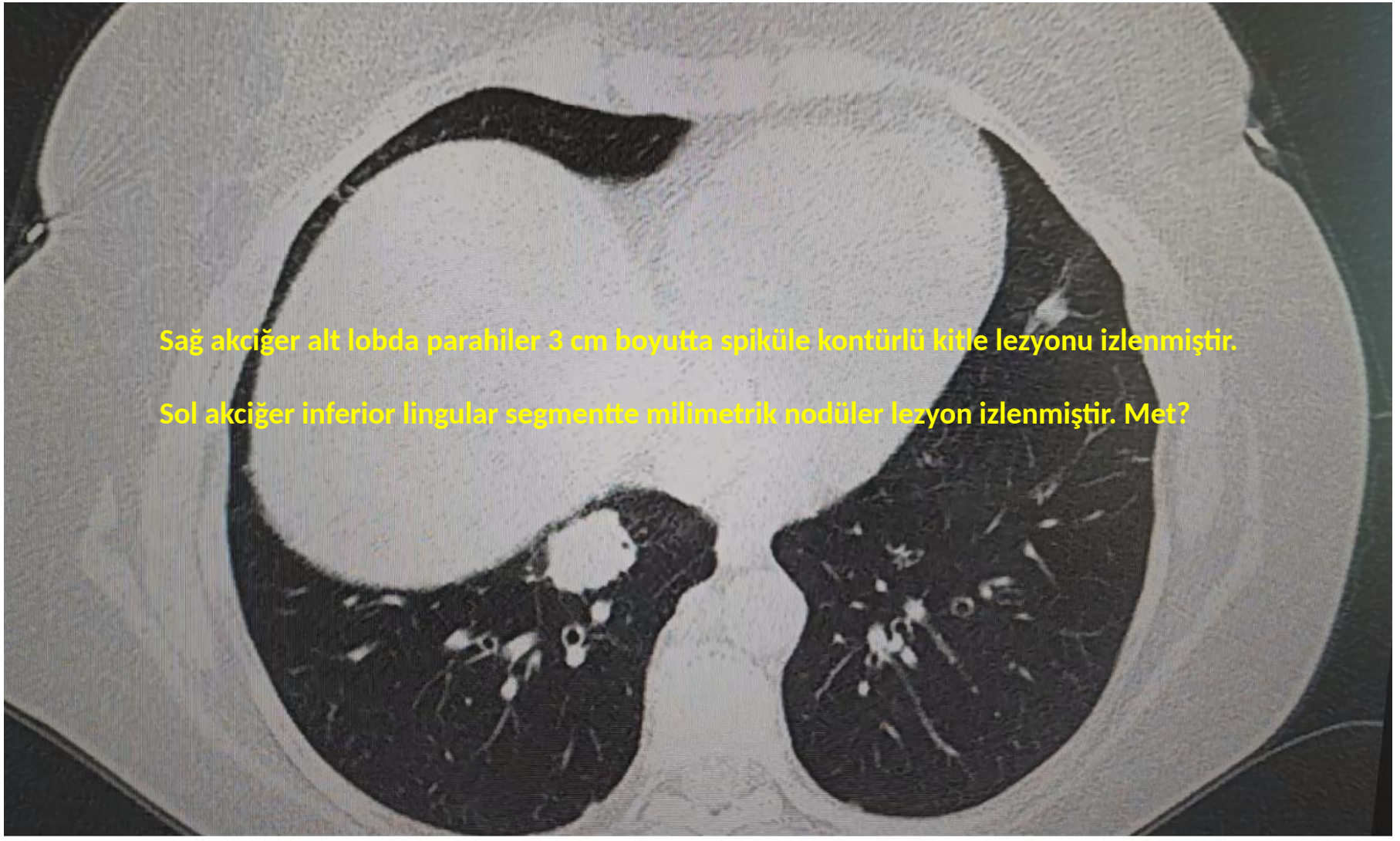
Uyarı: Akut ateş/titreme ile başlayan semptomlar genellikle ‘Büyük Dörtlü’yü değil, enfeksiyöz pnömatoselleri (örn. P. jirovecii, Stafilokok) akla getirmelidir.

NotebookLM

47 Years old woman -LIP




R
R
R
R
L


Sağ akciğer alt lobda parahiler 3 cm boyutta spiküle kontürlü kitle lezyonu izlenmiştir.
Sol akciğer inferior lingular segmentte milimetrik nodüler lezyon izlenmiştir. Met?

- Teşekkürler…

When to suspect!

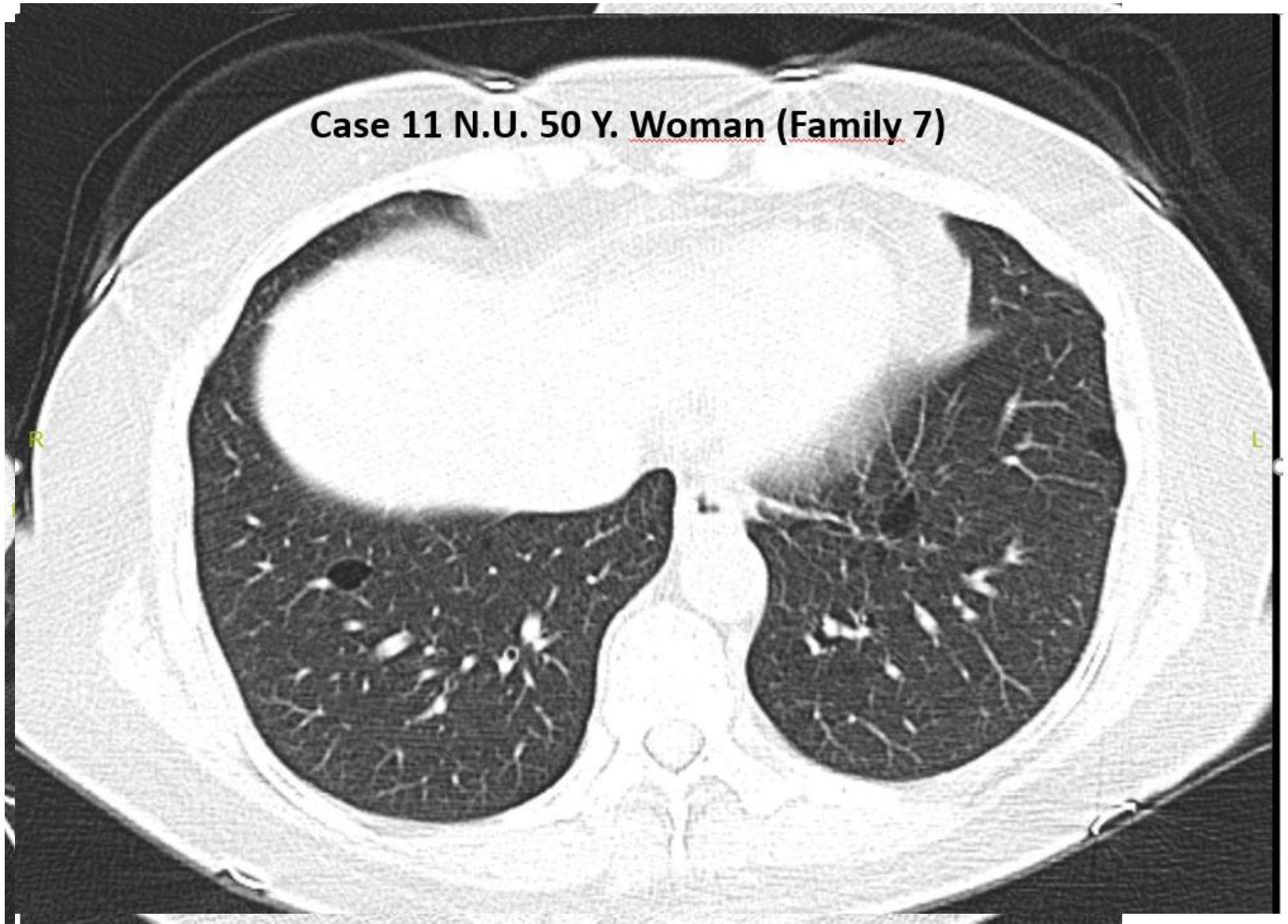
- Any patient presenting with multiple facial papules that have been histologically proven to be fibrofolliculomas.

- A personal or family history of lung cysts, especially if located in the basilar medial regions of the lungs, or pneumothorax.

- A family or personal history of renal cancer at a young age should raise suspicion of BHD syndrome, even in the absence of cutaneous lesions.

Quenstions to be answered

- **1.Who should undergo a genetic testing?**
- Once a folliculin (*FLCN*) variant has been demonstrated in a proband, genetic testing andcounseling should be offered to at-risk relatives (ie, all first-degree relatives), and carriers of the germline variant should be offered imaging surveillance for renal cancer.
- **2.When to start a genetic testing?**
- Genetic testing of family members at risk of BHD syndrome is recommended starting at age 20 to 21 years
- **3.Once the diagnosis is put what to do?**
- Urology and dermatology consultation! At least renal screening
- **4.How often to screen for a possible renal tumor**
- 36 monts intervels


Case 11 N.U. 50 Y. Woman (Family 7)
R
L

H.G 35 years old man



04.11.2026