

# H Syndrome: Two new morrocan cases

Cyrine Marmech<sup>1</sup>, Fatima Zahra El Fetouaki<sup>1</sup>, Abdelhamid Barakat<sup>2</sup>, Hayat Skalli<sup>1</sup>, Soumiya Chiheb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venereology, CHU Ibn Rochd, Hassan II University, Casablanca, Morocco, <sup>2</sup>Medical Genetics Laboratory, Pasteur Institute, Casablanca, Morocco

**Corresponding author:** Cyrine Marmech, MD, E-mail: Cyrine.marmech1992@gmail.com

## ABSTRACT

H Syndrome is a rare genodermatosis of autosomal recessive inheritance characterised by the presence of cutaneous and systemic manifestations. This syndrome is due to a mutation in the SLC9A3 gene encoding the hENTt3 transport protein. Still little known and rare, its diagnosis is difficult. Nearly 100 cases of H syndrome have been described, the majority of which were from Arab countries. The possible occurrence of other undiagnosed or misdiagnosed cases of syndrome H is highly probable due to the common features shared with other syndromes. We report two new cases of H syndrome from Morocco. One of them presents a unique association with celiac disease which has not been previously reported. The dermatologist's main goal is to diagnose the condition and enable appropriate follow-up and genetic counselling.

**Keywords:** H syndrome; SLC9A3; hENT3; histiocytose

**How to cite this article:** Marmech C, El Fetouaki FZ, Barakat A, Skalli H, Chiheb S. H Syndrome: Two new morrocan cases. Our Dermatol Online. 2022;13(Supp. 2):49-53.

**Submission:** 04.06.2022; **Acceptance:** 11.08.2022

**DOI:**10.7241/ourd.2022S2.6

# Le Syndrome H : Deux nouveaux cas marocains

Cyrine Marmech<sup>1</sup>, Fatima Zahra El Fetouaki<sup>1</sup>, Abdelhamid Barakat<sup>2</sup>, Hayat Skalli<sup>1</sup>, Soumiya Chiheb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venereology, CHU Ibn Rochd, Hassan II University, Casablanca, Morocco, <sup>2</sup>Medical Genetics Laboratory, Pasteur Institute, Casablanca, Morocco

**Corresponding author:** Cyrine Marmech, MD, E-mail: Cyrine.marmech1992@gmail.com

## RÉSUMÉ

Le H syndrome est une génodermatose rare de transmission autosomique récessive caractérisée par la présence de manifestations cutanées et systémiques. Ce syndrome est dû à une mutation du gène SLC9A3 codant pour la protéine de transport hENT3. Encore peu connu et rare, son diagnostic est difficile. Près de 100 cas de syndrome H ont été décrits, la majorité d'entre eux provenant des pays arabes. La présence possible d'autres cas non diagnostiqués ou mal diagnostiqués du syndrome H est hautement probable en raison des caractéristiques communes partagées avec d'autres syndromes. Nous rapportons deux nouveaux cas de syndrome H au Maroc. L'un d'eux présente une association unique avec la maladie coéliqua qui n'a pas été rapportée auparavant. L'objectif principal du dermatologue est de diagnostiquer l'affection et de permettre un suivi et un conseil génétique approprié.

**Mots clés:** Syndrome de H; SLC9A3; hENT3; histiocytose

## INTRODUCTION

Le syndrome H est une maladie à transmission autosomique récessive secondaire à des mutations du gène SLC29A3 codant pour la protéine de transport nucléotidique hENT3. Encore peu connu et rare, son diagnostic est difficile. Nous rapportons deux nouvelles observations de syndrome H chez deux enfants marocains.

## OBSERVATIONS

**Cas clinique 1:** Un jeune garçon de 18 ans, issu d'un mariage consanguin, consultait pour des lésions pigmentées des membres inférieurs non prurigineuses évoluant depuis 2 ans. L'examen clinique trouvait des plaques pigmentées morphéiformes légèrement infiltrées, pileuses en leur centre, localisées de façon symétrique sur les membres inférieurs (Fig. 1). Il mesurait 1,55 cm et présentait des déformations articulaires à type d'orteils en griffe et de pied bot à droite avec des pieds plats des deux côtés. Le patient

n'avait ni anomalie cardiaque, ni hépatosplénomégalie ni troubles de l'audition. L'examen histologique d'une biopsie cutanée montrait une fibrose du derme avec infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires superficiels et profonds marquant fortement le CD8 et un épiderme normal. Devant l'association de lésions cutanées pileuses et pigmentées et de déformations articulaires, le syndrome H a été suspecté. L'analyse moléculaire du gène SLC29A3 montrait la présence de 2 mutations hétérozygotes. L'étude familiale confirmait la ségrégation des mutations avec le phénotype

**Cas clinique 2:** Une fillette de 12 ans, issue d'un mariage consanguin était adressée par son pédiatre pour des lésions hyperpigmentées des membres inférieurs et de l'abdomen progressant depuis 3 ans. Elle était suivie pour maladie coéliqua et présentait une anémie avec retard staturo-pondéral. L'examen clinique trouvait des placards hyperpigmentés surmontés de poils, indurés et symétriques au niveau des membres inférieurs (Fig. 2a) arrivant à la partie inférieure de l'abdomen. On notait également une infiltration pubienne (Fig. 2b) et un hallux valgus (Fig. 2c) et une déformation en

**How to cite this article:** Marmech C, El Fetouaki FZ, Barakat A, Skalli H, Chiheb S. Le Syndrome H: Deux nouveaux cas marocains. Our Dermatol Online. 2022;13(Supp. 2):49-53.

**Submission:** 04.06.2022; **Acceptance:** 11.08.2022

**DOI:**10.7241/ourd.2022S2.6

boutonnière des derniers doigts (Fig. 2d). L'examen histopathologique d'une lésion pigmentée montrait un infiltrat dense en cellules histiocytaires et de multiples plasmocytes associé à de la fibrose au niveau du derme profond et du tissu adipeux. L'immunohistochimie révélait une forte expression de CD68 et S100. La recherche d'anomalies endocriniennes, cardiaques, auditives était négative. La mutation SLC29A3 retrouvée précédemment chez des patients marocains porteurs de cette génodermatose n'a pas été performée

## DISCUSSION

Le syndrome H est une génodermatose à transmission autosomique récessive secondaire à des mutations du gène *SLC29A3* codant pour la protéine de transport nucléotidique hENT3. Il est actuellement considéré comme une nouvelle forme d'histiocytose systémique, associant des manifestations cutanées et extra-cutanées. Les signes cutanés caractéristiques de cette maladie apparaissent durant la première et la deuxième décennie. Il s'agit essentiellement de plaques hyperpigmentées scléreuses surmontées de poils symétriques touchant classiquement les membres inférieurs et la partie basse de l'abdomen. Ces plaques respectent les genoux. Les manifestations systémiques consistent en un retard statural, une hypoacousie, une hyperglycémie, un hypogonadisme, une hépatosplénomégalie et diverses anomalies cardiaques. Chez les hommes, une infiltration scrotale est caractéristique, et pourrait être responsable d'une stérilité par compression mécanique. Les manifestations articulaires sont fréquentes et associent des déformations en flexion de l'IPP et en extension des IPD (simulant une déformation en boutonnière) [1]. Au niveau des membres inférieurs on observe des anomalies type pieds plats avec hallux valgus comme retrouvé chez nos deux patients. Des troubles hématologiques ont également été décrits, notamment une anémie sévère avec pancytopenie, et myélofibrose. D'autres manifestations cliniques sont récemment décrites au cours de ce syndrome: une insuffisance pancréatique exocrine, [2] des épisodes fébriles récurrents, [3] et une agénésie complète de la veine cave inférieure avec varices [4]. Dans la série de Molho-Pessach, une adénopathie périphérique était présente chez 24% des patients atteints de syndrome H.



**Figure 1:** Patient 1 : Plaques pigmentées et pileuses des membres inférieurs [Patient 1: Pigmented and hairy plaques of the lower limbs].



**Figure 2:** (a): Patiente 2 : Plaques pigmentées scléreuses des membres inférieurs [Patient 2 : Pigmented sclerotic plaques of the lower limbs] (b): Patiente 2 : Infiltration pubienne [Patient 2 : Pubic infiltration] (c): Patiente 2 : Hallux valgus [Patient 2: Hallux valgus] (d): Patiente 2 : Déformation en boutonnière des derniers doigts [Patient 2: Buttonhole deformity of the last fingers].

Les ganglions inguinaux, cervicaux et axillaires étaient les plus fréquemment touchés [4]. Ces adénopathies peuvent être généralisées ou localisées. Une atteinte ganglionnaire diffuse comme observée dans la maladie de Rosai-Dorfman (RDD) peut également être retrouvée. Chez nos deux patients aucune adénopathie n'a été palpée. L'association à une maladie coeliaque comme retrouvée chez la deuxième patiente n'a pas été rapportée auparavant. Histologiquement, on note une fibrose dermique et sous cutanée, associée à un infiltrat lymphohistiocytaire exprimant CD68, CD34 et facteur XIIIa. [5]. Ces caractéristiques histopathologiques similaires à celles du syndrome de Rosai Doffman, notamment l'expression du CD68 + S100 + CD1a – par les histiocytes. [6], pourraient suggérer un mécanisme pathogénique commun pour ces deux entités.

La mutation responsable de la survenue du syndrome H intéresse le gène SLC29A3 codant pour le transporteur nucléosidique 3 (hENT3), de la famille des transporteurs nucléosidiques (ENT) [7,8] qui agit comme transporteur des nucléosides. Ce transporteur a été initialement localisé dans les lysosomes [9], mais il a été récemment démontré qu'il est fortement exprimé dans les mitochondries [10]. Des publications ont démontré qu'en plus du syndrome H, trois autres pathologies seraient secondaires à des mutations récessives du gène SLC29A3: l'hypertrichose pigmentée avec diabète sucré insulino-dépendant (syndrome de Rabson Mendenhall), la maladie de Rosai-Dorfman (RDD) et l'histiocytose de Faisalabad. Par conséquent, on pourrait considérer ces quatre entités comme étant une même maladie avec différentes expressions phénotypiques [11].

Aucune corrélation entre le type de mutation ou sa position et la gravité du phénotype n'a été retrouvée. Des présentations monosymptomatiques ont été rapportées [12,13]. Ces présentations pauci symptomatiques pourraient ne pas être évocatrices du diagnostic.

Près de 100 cas de syndrome H ont été rapportés jusqu'à ce jour, majoritairement originaires de pays arabes [13] avec 10 cas indiens. La possibilité d'existence d'autres cas de syndrome H non ou mal diagnostiqués est très probable en raison de la présence de manifestations communes avec d'autres syndromes [14]. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant des plaques hyperpigmentées pileuses avec manifestations systémiques sont le syndrome

de POEMS qui regroupe une polyneuropathie, une organomégalie, et une endocrinopathie, et le syndrome de Winchester, une affection autosomique récessive qui associe une ostéolyse diffuse, une ostéoporose sévère et une arthropathie progressive. Les manifestations associées regroupent une petite taille, une opacité cornéenne et une hypertrophie gingivale ainsi que des plaques pigmentées scléreuses.

Il n'existe aucun traitement curatif pour cette pathologie. Le rôle du dermatologue reste important pour poser le diagnostic. Sa reconnaissance permet d'adapter le suivi et le conseil génétique.

## CONCLUSION

Le syndrome H, rare et peu connu des dermatologues. Le clinicien devrait l'intégrer à son diagnostic différentiel de placards indurés hyperpigmentés des membres inférieurs. Poser ce diagnostic devrait permettre d'éviter au patient un traitement immunosuppresseur inefficace et de proposer un conseil génétique adapté.

## Consent

The examination of the patient was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms, in which the patients gave their consent for images and other clinical information to be included in the journal. The patients understand that their names and initials will not be published and due effort will be made to conceal their identity, but that anonymity cannot be guaranteed.

## REFERENCES

1. Hiller N, Zlotogorski A, Simanovsky N, Ingber A, Ramot Y, Molho-Pessach V. The spectrum of radiological findings in H syndrome. *Clin Imaging*. 2013;37:313-9.
2. Hussain K, Padidela R, Kapoor RR, James C, Banerjee K, Harper J, et al. Diabetes mellitus, exocrine pancreatic deficiency, hypertrichosis, hyperpigmentation, and chronic inflammation: Confirmation of a syndrome. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:193-7.
3. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, Doviner V, Babay S, Luis SJ, et al. H syndrome: The first 79 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:80-8.
4. Mutlu GY, Ramot Y, Babaoglu K, Altun G, Zlotogorski A, Molho-Pessach V, et al. Agnathia of the inferior vena cava in H syndrome due to a novel SLC29A3 mutation. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:e70-3.
5. Doviner V, Maly A, Ne'eman Z, Qawasm R, Aamar S, Sultan M, et al. H syndrome: Recently defined genodermatosis with distinct histologic features. A morphological, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study of 10 cases. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:118-28.
6. Avitan-Hersh E, Mandel H, Indelman M, Bar-Joseph G, Zlotogorski A, Bergman R, et al. A case of H syndrome showing

- immunophenotype similarities to Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:47–51
7. Young JD, Yao SY, Sun L, Cass CE, Baldwin SA. Human equilibrative nucleoside transporter (ENT) family of nucleoside and nucleobase transporter proteins. *Xenobiotica.* 2008;38:995–1021.
  8. Baldwin SA, Beal PR, Yao SY, King AE, Cass CE, Young JD. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. *Pflugers Archiv.* 2004;447:735–43.
  9. Baldwin SA, Yao SY, Hyde RJ, Ng AM, Foppolo S, Barnes K, et al. Functional characterization of novel human and mouse equilibrative nucleoside transporters (hENT3 and mENT3) located in intracellular membranes. *J Biol Chem.* 2005;280:15880–7.
  10. Govindarajan R, Leung GP, Zhou M, Tse CM, Wang J, Unadkat JD. Facilitated mitochondrial import of antiviral and anticancer nucleoside drugs by human equilibrative nucleoside transporter-3. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:G910–22.
  11. Grimberg J, Nawoschik S, Belluscio L, McKee R, Turck A, Eisenberg A. A simple and efficient non-organic procedure for the isolation of genomic DNA from blood. *Nucleic Acids Res.* 1998;17:8390.
  12. Molho-Pessach V, Lerer I, Abeliovich D, Agha Z, Abu Libdeh A, Broshtilova V, et al. The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet.* 2008;83:529–34.
  13. Broshtilova V, Ramot Y, Molho-Pessach V, Zlotogorski A. Diabetes mellitus may be the earliest and sole manifestation of the H syndrome. *Diabet Med.* 2009;26:1179–80.
  14. Mehta S, Masatkar V, Mittal A, Khare AK, Gupta LK. The H syndrome. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2015;16:102–4.

Copyright by Cyrine Marmech, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.  
Source of Support: This article has no funding source,  
Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.