



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



CASO CLÍNICO

Síndrome H: primer caso pediátrico reportado en América Latina



Hugo Hernán Abarca Barriga^{a,*}, Milana Trubnykova^a, Victoria Polar Córdoba^b, Katherine Joyce Ramos Diaz^c y Nélida Aviles Alfaro^d

^a Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú

^b Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú

^c Departamento de Pediatría, Hospital Regional de Lambayeque, Chiclayo, Perú

^d Departamento de Endocrinología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú

Recibido el 29 de agosto de 2015; aceptado el 20 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 30 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome H;
Tumores testiculares;
Hiperpigmentación
con hipertriosis;
Gen *SLC29A3*;
Hipoacusia

Resumen

Introducción: El síndrome H es una enfermedad genética extremadamente rara de compromiso multisistémico, el cual clínicamente puede ser reconocido de forma precoz, ofreciendo de manera oportuna un seguimiento, tratamiento específico y asesoramiento genético.

Objetivo: Presentar un caso con características «típicas del síndrome H» para favorecer su identificación precoz.

Caso clínico: Varón de 8 años de edad, evaluado por tumores testiculares, lesiones dérmicas tipo hiperpigmentación con hipertriosis, retraso del lenguaje, talla baja, deformidades articulares, hipoacusia neurosensorial bilateral, anemia, hipergammaglobulinemia y alteraciones óseas. En los estudios histológicos de la piel y las masas testiculares se observó infiltración linfoplasmocitaria. El secuenciamiento del gen *SLC29A3* detectó una mutación homocigota c.1087 C>T (p.Arg363Trp; rs387907067) concluyente con el síndrome H, la cual ha sido reportada previamente.

Conclusiones: Este es el primer caso reportado en Latinoamérica del síndrome H, cuyas características descritas son parte del espectro clínico. El hallazgo clínico principal, que orienta al diagnóstico, es la hiperpigmentación acompañada de hipertriosis.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: habarca@insn.gob.pe, hernanabar@yahoo.es (H.H. Abarca Barriga).

KEYWORDS

H syndrome;
Testicular tumours;
Hyperpigmentation
with hypertrichosis;
SLC29A3 gene;
Sensorineural hearing
loss

H syndrome: First reported paediatric case in Latin America**Abstract**

Introduction: H Syndrome is an extremely rare genetic disease, with a multisystemic character and which can be identified in early childhood, offering the opportunity of specific treatment and genetic counselling.

Objective: To present a clinical case with "typical" characteristics of H Syndrome.

Clinical case: The case is presented of an 8-year-old male patient who presented with testicular tumours and skin lesions characterised by hyperpigmentation with hypertrichosis, language delay, short stature, and joint deformities. He also presented with bilateral sensorineural hearing loss, anaemia, hypergammaglobulinaemia, and bone disorders. Histopathology studies of the skin and testicular masses reported lymphoplasmacytic infiltration. Sequencing analysis of gene *SLC29A3* showed the homozygote mutation c.1087 C>T (p.Arg363Trp; rs387907067).

Conclusions: These findings are consistent with H syndrome, and this is the first reported case in Latin America. The key to the diagnosis is the finding of hyperpigmentation with hypertrichosis.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome H (*MIM 602782*) es una enfermedad genética extremadamente rara de compromiso multisistémico. Sus principales características son hipoacusia, hiperglucemia, anomalías cardíacas, hipertrichosis, hepatomegalia e hipogonadismo^{1,2}. El rasgo distintivo de la enfermedad es la hiperpigmentación cutánea acompañada de induración e hipertrichosis, que inicialmente aparece en la región interna de los muslos y en las crestas tibiales, pero a veces puede ser generalizada¹.

Histológicamente en las lesiones se observa un denso infiltrado dérmico y subcutáneo, compuesto principalmente por los histiocitos CD681, posteriormente sustituido por fibrosis³. Además, una característica común es la emperipolesis (presencia de neutrófilos y linfocitos en el citoplasma de otras células)⁴.

En el año 2008 se implicó el gen *SLC29A3* como responsable de la genodermatosis autosómica recesiva denominada síndrome H². El gen *solute carrier family 29 (nucleoside transporter), member 3* codifica una proteína transportadora de nucleósidos (ENT3) y análogos, localizada en los lisosomas y la membrana mitocondrial interna^{3,5,6}.

Las mutaciones del gen *SLC29A3* producen la enfermedad conocida en *Mendelian Inheritance in Man* como síndrome de histiocitosis-linfadenopatía *plus*, el cual incluye dentro de su espectro fenotípico el síndrome H, así como la histiocitosis Faisabad, enfermedad Rosai-Dorfman y disostoesclerosis, entre otras⁷. El gen *SLC29A3* parece estar implicado en un gran espectro fenotípico, por lo que se debe impulsar a los médicos a estudiarlo, para la detección incluso en cuadros clínicos leves⁸.

Los síntomas y signos mencionados son características «típicas» del síndrome H, lo cual hace que sea fácilmente identificable, teniendo como intención principal el diagnóstico precoz y el poder ofrecer un seguimiento y tratamiento más oportuno, así como entregar un asesoramiento genético exacto, considerando que el riesgo de recurrencia es del 25%.



Figura 1 Mácula hiperocrómica de bordes irregulares (hiperpigmentación) que afecta casi la totalidad de la región medial del muslo y que se extiende hacia la región anterior (bilateral).

Nuestro objetivo es presentar un caso con características «típicas» del síndrome H, para favorecer su identificación precoz, y ofrecer un seguimiento y tratamiento más oportuno, así como entregar un asesoramiento genético.

Caso clínico

Paciente varón de 8 años de edad, quien desde los 5 años presentó tumoraciones indoloras en ambos testículos. A los 7 años aparecieron lesiones hiperpigmentadas en incremento del tamaño al nivel de los muslos (fig. 1), asociadas a talla baja, retraso del lenguaje, aumento de volumen de las articulaciones, anemia e hipoacusia neurosensorial bilateral. Sin antecedentes prenatales de importancia, nacido de parto vaginal, domiciliario, con un peso de 2.000 g. Con historia de retraso del desarrollo psicomotor.

Ambos padres procedían de caseríos aledaños del Cerro Mocho, capital del distrito de Escudero, Provincia de Sullana, Región de Piura, tuvieron un hijo mayor fallecido



Figura 2 En la facies se observa proptosis, ptosis palpebral bilateral e hipoplasia mediofacial.



Figura 3 Ojo izquierdo con halo senil, así como dilatación de vasos esclerales.

de cardiopatía congénita no especificada a los 2 meses de edad, sin antecedentes de consanguinidad.

Otras características clínicas fueron palidez marcada, piel seca, hiperpigmentación e hipertriosis amplia en la región interna de ambos muslos y piernas (fig. 1). En la facies se observó ptosis palpebral bilateral, proptosis leve (fig. 2), halo senil bilateral (fig. 3), pabellones auriculares con hélix doblado (fig. 4), además de hiperplasia gingival y caries dental. Se detectaron adenopatías cervicales en cadena anterior, no dolorosas (no mayor de 1 cm de diámetro). A la evaluación oftalmológica se halló dilatación de vasos esclerales y uveítis posterior. A la auscultación presentó ruidos cardíacos rítmicos, segundo ruido desdoblado, soplo sistólico grado II/VI. Al examen de los genitales la longitud del pene fue de 3,2 cm (< p10), el volumen de los testículos de 2 cm³ según orquidómetro y vello pubiano Tanner 1. Se palparon 3 tumoraciones indoloras de consistencia firme, de 1,5 × 1 cm en cada bolsa escrotal (fig. 5). Al examen de las extremidades fueron hallados *cubitus valgus*,



Figura 4 Pabellones auriculares con hélix doblado.



Figura 5 Aumento de volumen de bolsas escrotales, por presencia de tumoraciones. También se puede observar que la hiperpigmentación afecta la región periescrotal.

leve deformidad en flexión de la región interfalángica proximal de ambas manos, tumefacción y limitación funcional en ambos tobillos, *hallux valgus* leve bilateral y pies planos.

A la evaluación antropométrica destacó peso de 19 kg (-2,44 desviaciones estándar [DE]), talla de 110 cm (-3,48 DE), IMC de 15,7 (-0,09 DE), perímetro cefálico de 50 cm (-1,28 DE), según tablas de la OMS.

En los exámenes de laboratorio se encontró anemia microcítica hipocrómica (hemoglobina: 7,8 g/dl; volumen corpuscular medio: 57,7, hemoglobina corpuscular media: 16,0), hipergammaglobulinemia Ig A: 1.017 UI (valor normal [VN]: 70-400), Ig G: 3.789 UI (VN: 700-1.600) e Ig E: 76 UI (VN < 52), velocidad de sedimentación globular aumentada (64 para VN < 20 mm/h), HDL bajo de 16 mg/dl (VN > 40 mg/dl), perfil hormonal normal, glucosa e insulina en ayunas dentro de los límites normales para la edad, calcio

y fósforo séricos dentro de los límites normales, cariotipo: 46 XY.

Los potenciales evocados auditivos detectaron ausencia de ondas en el lado izquierdo e hipoacusia neurosensorial derecha.

En las radiografías de la columna vertebral y los miembros se evidenció incremento de la radiolucidez compatible con osteopenia e hiperostosis en la radiografía de cráneo.

El ecocardiograma fue normal; en la ecografía testicular describen un aumento difuso del grosor y ecogenicidad de las partes blandas del escroto, con testículos de aspecto conservado. En la ecografía abdominal se observaron los ganglios mesentéricos de 7×3 mm; hígado, bazo y riñones sin alteraciones.

El estudio anatomopatológico por biopsia escisional de tumoraciones de ambos testículos nos mostró tejido fibroadiposo con inflamación crónica granulomatosa severa, de predominio linfoplasmocitario, con abundantes macrófagos, CD45 y CD68 positivos en la inmunohistoquímica.

En la biopsia de piel se describió un aumento de grosor de la dermis, con depósitos de bandas de colágeno que se extienden desde la dermis hasta el tejido celular subcutáneo, infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas distribuidas de forma difusa en la lámina media, profunda y subcutis, engrosamiento septal en el tejido celular subcutáneo con moderado infiltrado linfoplasmocitario.

El secuenciamiento del gen *SCL29A3* detectó la mutación homocigota c.1087 C > T (p.Arg363Trp; rs387907067), concluyente con el síndrome H. No se realizó el estudio molecular a los padres del niño.

En su evolución se evidenció incremento de lesiones dérmicas, así como de la deformidad de articulaciones interfalángicas de ambas manos y tobillos.

Discusión

El síndrome H fue descrito en 2008 como un trastorno autosómico recesivo en 10 pacientes, quienes procedían de familias palestinas consanguíneas¹. El término fue elegido debido a las características de este trastorno con hiperpigmentación e hipertrichosis, hepatoesplenomegalia, hipoacusia (característica de aparición precoz), anomalías del corazón (*heart*), hipogonadismo, talla baja (*low height*), hiperglucemia. Además se observó diabetes mellitus, contracturas en flexión y hallux valgus^{2,9-11}.

El hallazgo clínico en la mayoría de los pacientes es hiperpigmentación cutánea e hipertrichosis, que generalmente aparece en la parte medial de los muslos y en las crestas tibiales, con preservación de las rodillas, pero que puede ser más generalizada (tabla 1)^{1-3,5,7,9}. Los primeros síntomas se pueden observar en el segundo año de vida, con linfadenopatía crónica, la cual puede ser generalizada o localizada (inguinal, cervical o axilar)^{3,12,13}. La hipoacusia (manifestada como retraso del lenguaje) es una manifestación precoz, teniendo como promedio los 5,9 años de edad (nacimiento-14 años de edad)^{1,3,14}. Otra de las características es el diagnóstico de diabetes mellitus, el cual puede aparecer tan precozmente como al año y medio de edad^{3,14,15}. El promedio de edad de la aparición de hiperpigmentación es de 9,7 años de edad (1,5 meses a 27 años de edad)³.

Tabla 1 Manifestaciones clínicas del síndrome H con mutación del gen *SLC29A1*

Manifestaciones clínicas	N = 79	%	Caso reportado
Hiperpigmentación cutánea (con o sin hipertrichosis e induración)	54	68	+
Contractura en flexión de dedos	44	56	+
Hipoacusia	42	53	+
Talla corta	39	49	+
Hepatomegalia	34	43	-
Esplenomegalia	31	39	-
Anomalías cardíacas (anormalidades pericárdicas)	27	34	-
Hallux valgus	24	30	+
Aumento de volumen y masas escrotales	23	29	+
Vasos esclerales dilatados, epiescleritis	23	29	+
Exoftalmos, proptosis, párpados con aumento de volumen	22	28	+
Venas varicosas	22	28	-
Ginecomastia (varones) ^a	12	28	-
Micropene (varones) ^a	10	23	+
Telangiectasia facial	21	27	-
Linfadenopatía	19	24	+
Diabetes mellitus insulino dependiente	18	23	-
Pie plano (deformidad de la piel)	16	20	+
Hipogonadismo	13	16	-
Azoospermia (varones) ^a	9	9	No evaluado
Malabsorción	12	15	-
Arco senil	11	14	+
Aumento de secreción de mucosa oral y nasal	8	10	-
Anormalidades en la médula ósea	8	10	No evaluado
Fracturas óseas y lesiones líticas	7	9	-
Artritis	6	8	+
Cambios ictiosicos	6	8	-
Anormalidades renales	5	6	-
Lipodistrofia glútea	5	6	-
Fiebre recurrente	4	5	+
Hidrocefalia/hipertensión intracraneal benigna/edema cerebral	4	5	-
Discapacidad intelectual leve	4	5	+
Hipertrigliceridemia	3	4	-
Hipertrofia gingival	2	3	+
Aumento de volumen de mejillas	1	1	+

^a Los valores y porcentajes son del total de varones.

Estas lesiones son causadas por la infiltración de células plasmáticas de la dermis y región subcutánea. El transportador de nucleósidos hENT3 se expresa en los histiocitos, endotelio y linfocitos de la dermis normal humana. Mutaciones del gen *SLC29A3* producen la proliferación anormal de histiocitos, alterando la respuesta inmune y aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos y linfáticos. La infiltración y activación de linfocitos en la dermis produce inflamación y posterior hiperpigmentación. La presencia de histiocitos aberrantes en la vaina dérmica alrededor del folículo piloso puede llevar al crecimiento excesivo del vello en la piel en esta enfermedad¹⁶.

No hay clara correlación entre el fenotipo y el genotipo en el síndrome H. Los antecedentes genéticos, los genes modificadores y/o los factores ambientales pueden estar implicados en la determinación de la variabilidad fenotípica¹⁷.

El paciente que presentamos tiene los hallazgos clínicos compatibles con los casos publicados, formando parte del espectro de alteraciones del gen *SLC29A3*, excepto la hiper-glucemia que no apareció hasta el momento. Es importante precisar que la mutación hallada en este paciente también se encontró en un niño de origen español de 13 años de edad, producto de un matrimonio no consanguíneo, teniendo como primeras manifestaciones la hiperpigmentación¹⁸.

Dentro del diagnóstico diferencial para el síndrome H tenemos enfermedades caracterizadas por cambios en la piel como esclerosis, hiperpigmentación e hipertrichosis asociadas a manifestaciones sistémicas, tales como el síndrome Winchester y el síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel (POEMS). En el síndrome Winchester se presenta con artropatía y facies tosca, sin hipoacusia.

El síndrome POEMS también se excluye en nuestro paciente debido a la ausencia de organomegalia, endocrinopatía y polineuropatía. Además, el patrón de los cambios cutáneos descritos no coincide con el síndrome Winchester o POEMS¹⁷.

Es importante aclarar que la mutación homocigota en el gen *SLC29A3* también fue descrita como causa de disosteosclerosis, la cual es una forma de osteopetrosis¹⁹.

Conclusiones

El síndrome H es una rara genodermatosis, de herencia recesiva autosómica, con manifestaciones sistémicas, causada por las mutaciones del gen *SLC29A3* con amplio espectro fenotípico (clínicamente heterogéneo). El hallazgo clínico principal, el cual orienta al diagnóstico es la hiperpigmentación acompañada de hipertrichosis.

Los clínicos deben ser conscientes de las diversas manifestaciones de esta nueva condición descrita, para una identificación precoz, considerando su carácter crónico y evolutivo, así como la aparición por ejemplo de diabetes mellitus.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana

responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, et al. The H syndrome: A new genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:79–85.
2. Molho-Pessach V, Lerer I, Abeliovich D, et al. The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet*. 2008;83:529–34.
3. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, et al. H syndrome: The first 79 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:80–8.
4. Colmenero I, Molho-Pessach V, Torrelo A, Zlotogorski A, Requena L. Emperipoleis: An additional common histopathologic finding in H syndrome and Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopath*. 2012;34:315–20.
5. Huber-Ruano I, Errasti-Murugarren E, Godoy V, et al. Functional outcome of a novel *SLC29A3* mutation identified in a patient with H syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;428:532–7.
6. Cliffe S, Kramer J, Hussain K, et al. *SLC29A3* gene is mutated in pigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus syndrome and interacts with the insulin signaling pathway. *Hum Molec Genet*. 2009;18:2257–65.
7. Histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome. Disponible en: <http://omim.org/entry/602782>
8. Jonard L, Couloigner V, Pierrot S, et al. Progressive hearing loss associated with a unique cervical node due to a homozygous *SLC29A3* mutation: A very mild phenotype. *Eur J Med Genet*. 2012;55:56–8.
9. Ramot Y, Sayama K, Sheffer R, et al. Early-onset sensorineural hearing loss is a prominent feature of H syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:825–7.
10. Mutlu G, Ramot Y, Babaoglu K, Altun G, Zlotogorski A, Molho-Pessach V. Agenesis of the inferior vena cava in H syndrome due to a novel *SLC29A3* mutation. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:70–3.
11. Avitan-Hersh E, Mandel H, Indelman M, Bar-Joseph G, Zlotogorski A, Bergman R. A case of H syndrome showing immunophenotype similarities to Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopath*. 2011;33:47–51.
12. Rosbach H, Dalence C, Wynn T, Tebbi C. Faisalabad histiocytosis mimics rosai-dorfman disease: Brotherswith lymphadenopathy, intrauterine fractures, short stature, and sensorineural deafness. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:629–32.
13. Kismet E, Köseoglu V, Atay A, Deveci S, Demirkaya E, Tuncer K. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in three brothers. *Pediatr Int*. 2005;47:473–6.
14. Hussain K, Padidela R, Kapoor R, et al. Diabetes mellitus, exocrine pancreatic deficiency, hypertrichosis, hyperpigmentation,

- and chronic inflammation: Confirmation of a syndrome. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:193–7.
15. Spiegel R, Cliffe ST, Buckley MF, et al. Expanding the clinical spectrum of SLC29A3 gene defects. *Eur J Med Genet*. 2010;53:309–13.
 16. Farooq M, Moustafa RM, Fujimoto A, et al. Identification of two novel mutations in SLC29A3 encoding an equilibrative nucleoside transporter (hENT3) in two distinct Syrian families with H syndrome: Expression studies of SLC29A3 (hENT3) in human skin. *Dermatology*. 2012;224:277–84.
 17. Ekramy A, Khateeb E. The H syndrome. *Pediatric Dermatol*. 2010;27:65–8.
 18. Molho-Pessach V, Suarez J, Perrin C, et al. The H syndrome: Two novel mutations affecting the same amino acid residue of hENT3 (letter). *J Dermatol Sci*. 2010;57:59–61.
 19. Campeau PM, Lu JT, Sule G, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in the nucleoside transporter gene SLC29A3 in dysosteosclerosis, a form of osteopetrosis. *Hum Molec Genet*. 2012;21:4904–9.