

Agnieszka Stembalska¹, Robert Śmigiel²

ZESPÓŁ PITTA I HOPKINSA – DOŚWIADCZENIA WŁASNE NA PODSTAWIE OPISU 2 PRZYPADKÓW I PRZEGLĄD LITERATURY ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM DIAGNOSTYKI RÓŻNICOWEJ

PITT-HOPKINS SYNDROME – OWN EXPERIENCE ON THE BASE OF TWO CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW WITH SPECIAL EMPHASIS ON DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

¹Katedra i Zakład Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Katedra Pediatrii i Chorób Rzadkich Wieków Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Zespół Pitta i Hopkinsa (PTHS) jest rzadkim wrodzonym zespołem dysmorficznym, występującym najczęściej sporadycznie. PTHS uwarunkowany jest mutacjami w genie *TCF4* zlokalizowanym na chromosomie 18q21.2 (autosomalnie dominujące mutacje *de novo*). PTHS wiąże się z występowaniem niepełnosprawności intelektualnej, charakterystycznymi zaburzeniami oddychania (napady hiperwentylacji i bezdechu) oraz 2 specyficznymi cechami dysmorficznymi. W pracy opisano dwie pacjentki z zespołem Pitta i Hopkinsa: proband 1 – 4-letnia dziewczynka ze zdiagnozowaną, nową mutacją w genie *TCF4*, proband 2 – 22-miesięczna dziewczynka z heterozygotyczną delecją genu *TCF4*. Ponadto w pracy przedstawiono cechy kliniczne zespołu i przebieg naturalny choroby również na podstawie danych literaturowych. Szerzej omówiono diagnostykę różnicową.

Słowa kluczowe: zespół Pitta i Hopkinsa, zespół dysmorficzny, fenotyp, gen *TCF4*

Abstract

Pitt-Hopkins syndrome (PTHS) is a rare congenital dysmorphic syndrome with neurodevelopmental disturbances, which usually occurs sporadically. Mutations in the *TCF4* gene located at 18q21.2 are the cause of this syndrome (an autosomal dominant *de novo* mutation). PTHS characterized by severe intellectual disability, specific breathing pattern (paroxysms of hyperpnea and apnea) and typical craniofacial dysmorphism.

We report two patients with Pitt-Hopkins syndrome: proband 1 – 4 years of age female child with a new mutation in *TCF4* gene and proband 2 – 22 months of age girl with a heterogeneous deletion of complete *TCF4* gene. Additionally, we present a clinical follow-up of Pitt-Hopkins syndrome and a review of literature with special emphasis on differential diagnosis.

Key words: Pitt-Hopkins syndrome, dysmorphic syndrome, phenotype, gene *TCF4*

DEV. PERIOD MED., 2014, XVIII, 2, 169-175

WSTĘP

Zespół Pitta i Hopkinsa (PTHS, *Pitt-Hopkins syndrome*) jest rzadkim zespołem zaburzeń neurorozwojowych, który został opisany po raz pierwszy w 1978 roku (1). Ze względu na stwierdzoną dotychczas stosunkowo nie-

wielką liczbę przypadków ostateczna częstość zespołu jest nieznana (2).

Zespół Pitta i Hopkinsa występuje najczęściej sporadycznie. Związany jest z *de novo* heterozygotycznymi mutacjami genu *TCF4* (ok. 70% przypadków), który jest

zlokalizowany w chromosomie 18q21.2. Poza mutacjami opisano także *de novo* delecje (ok. 30% przypadków) obejmujące ww. region, które powodowały całkowity lub częściowy brak genu *TCF4* (2-4). Do chwili obecnej u pacjentów z PTHS nie stwierdzono istotnych korelacji między genotypem a fenotypem (2, 4-8).

Fenotyp osób z PTHS charakteryzuje się obecnością specyficznych cech dysmorficznych twarzy, niepełnosprawnością intelektualną (znacznego lub głębokiego stopnia) i charakterystycznymi zaburzeniami oddychania (2). Wśród cech dysmorfii typowych dla zespołu wymienia się: głęboko osadzone oczy z wydatną okolicą nadoczołową, szeroki, haczykowaty nos, szerokie nozdrza, krótką rynienkę nosowo-wargową, szerokie usta z wargą górną o kształcie „łuku kupidyna” i wydatną wargą dolną, szeroki obrąbek ucha, szerokie podniebienie, szeroko rozstawione zęby oraz pałczkowate palce. W PTHS obserwuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualną z zaburzeniem rozwoju mowy oraz stereotypie ruchowe. Zaburzenia oddychania obejmują epizody hiperwentylacji i bezdechów prowadzące do zawrotów głowy, omdleń, drętwień, mrowień w dłoniach i stopach oraz dyskomfortu w jamie brzusznej (3, 9).

W PTHS częste są także inne zaburzenia neurologiczne takie, jak zaburzenia napięcia mięśniowego, napady drgawek. Spośród wad mózgowia w wielu przypadkach opisuje się hipoplazję ciała modzelowego. Dodatkowo u pacjentów z PTHS obserwuje się zaburzenia narządu wzroku (zez, znaczna krótkowzroczność) oraz zaburzenia w zakresie układu kostno-szkieletowego (skolioza, płaskostopie).

Celem pracy jest przedstawienie: 1) opisu 2 przypadków zespołu Pitta i Hopkinsa oraz 2) historii naturalnej choroby z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej na podstawie danych literaturowych i obserwacji własnej.

OPIS PRZYPADKU 1

Do Poradni Genetycznej celem kolejnej konsultacji została skierowana 4-letnia dziewczynka (ryc. 1). Proband jest jedynym dzieckiem zdrowych, niespokrewnionych rodziców, urodzony z ciąży pierwszej, porodu rozwiązane siłami natury o czasie (40 hbd). Dziecko urodziło się z prawidłową masą ciała (2850 g; 3-10 pc), w stanie dobrym (10 pkt Apgar). Długość ciała po urodzeniu wynosiła 50 cm (10-50 pc), obwód głowy 31 cm (1 cm < 3 pc). Okres prenatalny nie był powikłany. Wywiad rodzinny nie obciążony.

Dziecko było konsultowane po raz pierwszy w Poradni Genetycznej w 15 m.ż. z powodu opóźnienia rozwoju psychoruchowego (w tym braku rozwoju mowy), zaburzonego napięcia mięśniowego (wzmoczone napięcie mięśniowe stwierdzono w 3 m.ż., następnie wystąpiła hipotonia mięśniowa) oraz cech dysmorficznych (hipoteloryzm, pełne policzki, makrostomia, usta w kształcie „łuku kupidyna”, szeroki grzbiet nosa, bruzdy poprzeczne na dłoniach, długie palce stóp nachodzące na siebie) (ryc. 1a).

Dziewczynka była konsultowana także w Poradni Metabolicznej, gdzie wykonano diagnostykę przesiewową w kierunku zaburzeń metabolicznych (metodami tandem MS i GC/MS). W badanym zakresie nie potwierdzono u dziecka zaburzeń metabolicznych. Natomiast w wyko-



Ryc. 1./Fig. 1.

a) Proband 1 z zespołem Pitta-Hopkinsa w 15 m.ż.
a) Proband 1 with Pitt-Hopkins syndrome at 15 months of age.

b) Proband 1 z zespołem Pitta-Hopkinsa w 4 r.ż.
b) Proband 1 with Pitt-Hopkins syndrome at 4 years of age.

nanym badaniu MR mózgowia u dziecka zdiagnozowano hipoplazję ciała modzelowatego.

W trakcie ponownej konsultacji genetycznej w 4. r.ż. u dziewczynki stwierdzono cechy dysmorficzne (grube rysy twarzy, szeroki grzbiet nosa, poszerzone nozdrza, szerokie usta w kształcie „łuku kupidyna”, pełne policzki, szeroko rozstawione zęby; bruzdy poprzeczne na dłoniach, klinodaktylia) (ryc. 1b). Rozwój psychoruchowy i rozwój mowy były nadal opóźnione. U dziecka w wywiadzie występowały także: lewostronny niedosłuch, napady padaczkowe oraz epizody hiperwentylacji z bezdechem.

Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, a przede wszystkim dysmorfie twarzy oraz charakterystyczne zaburzenia oddychania wysunięto podejrzenie zespołu Pitta i Hopkinsa.

OPIS PRZYPADKU 2

Do Poradni Genetycznej została skierowana 9-miesięczna pacjentka z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego oraz cechami dysmorficznymi twarzoczaszki (ryc. 2a). Dziewczynka urodziła się w stanie dobrym (10 pkt wg Apgar), bez widocznych nieprawidłowości w budowie ciała z ciąży drugiej, porodu drugiego rozwiązanego siłami natury o czasie (39 hbd). Masa ciała przy urodzeniu wynosiła 4100 g (90-97 pc), długość ciała 59 cm (>97 pc), obwód głowy 36 cm (50-90 pc). W I i II trymestrze ciąży u matki dziecka wystąpiła infekcja wirusowa bez gorączki. Wywiad rodzinny nie był obciążony. Z powodu opóźnionego rozwoju psychoruchowego dziewczynka

była konsultowana przez różnych specjalistów: pediatrę, neurologa, endokrynologa, kardiologa. U dziecka wykonano wiele badań specjalistycznych: 1) w badaniu słuchu nie stwierdzono zmian, 2) w badaniu mózgowia przy użyciu MR opisano hipoplazję ciała modzelowatego, 3) w badaniach USG jamy brzusznej i USG serca nie zaobserwowano zmian, 4) przesiewowe badania w kierunku chorób metabolicznych (metodami tandem MS oraz GC/MS) nie wykazały zaburzeń metabolicznych w badanych zakresach, 5) na podstawie wyników badań hormonów tarczycy stwierdzono subkliniczną niedoczynność tarczycy. Rodzice zwrócili uwagę, że dziewczynka nadmiernie się ślini i jest dzieckiem spokojnym. Nie obserwowano napadów drgawek, w zapisie EEG nie zarejestrowano zapisu sugerującego padaczkę.

Podczas kolejnej konsultacji w 22. m.ż. u dziewczynki stwierdzono znaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego z opóźnieniem rozwoju mowy, wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach, nadmierne ślinienie się, wyraźne cechy dysmorfii twarzy takie jak: mały obwód głowy (44,5 cm; 3 pc), zwężenie dwuskroniowe, dość grube rysy twarzy, wydatne łuki brwiowe, hiperteloryzm, odstające i hipoplastyczne uszy, szeroki grzbiet nosa z poszerzonymi nozdrzami, pełne policzki, szerokie usta w kształcie „łuku kupidyna” (ryc. 2b).

BADANIA GENETYCZNE

U pacjentki 1 w trakcie pierwszej konsultacji wykonano diagnostykę cytogenetyczną metodą GTG (oznaczenie



Ryc. 2./Fig. 2.

a) Proband 2 z zespołem Pitta-Hopkinsa w 9 m.ż.
a) Proband 2 with Pitt-Hopkins syndrome at 9 months of age.

b) Proband 2 z zespołem Pitta-Hopkinsa w 22 m.ż.
b) Proband 2 with Pitt-Hopkins syndrome at 22 months of age.

kariotypu) oraz molekularną – badanie MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) z użyciem paneli P070 Human Telomer i P245-A2 wg standardowych procedur. Otrzymano prawidłowe wyniki badań. W diagnostyce różnicowej uwzględniono zespół Angelmana i przeprowadzono test metylacji, którego wynik wskazał na prawidłowe dwurodzicielskie dziedziczenie markerów z regionu 15q11-q13. Po ponownej weryfikacji klinicznej w 4. r.ż. postawiono u dziecka podejrzenie zespołu Pitta i Hopkina i wykonano badanie molekularne na obecność mutacji w genie *TCF4* (sekwencjonowanie całego genu).

U pacjentki 2 wykonano badanie cytogenetyczne oraz test metylacji w regionie 15q11-q13 (diagnostyka zespołu Anglemana). Otrzymano prawidłowe wyniki badań. Podczas kolejnej konsultacji genetycznej postawiono podejrzenie zespołu Pitta i Hopkina i wykonano badanie molekularne na obecności mutacji w genie *TCF4* (sekwencjonowanie całego genu) oraz badanie na obecność delecji w regionie 18q21.2 (metoda MLPA).

WYNIKI BADAŃ GENETYCZNYCH

W wykonanych badaniach stwierdzono:

1. u pacjentki 1 – heterozygotyczną (obecna w jednym allelu genu) mutację c.1339A>T, p.K447* w genie *TCF4*. WW. mutacja nie była opisywana w literaturze, niemniej jej charakter (mutacja nonsensowna) i lokalizacja w genie *TCF4* potwierdzają, że odpowiada ona za występujący u probandki zespół Pitta i Hopkina.
2. u pacjentki 2 – heterozygotyczną delecję całego genu *TCF4*, potwierdzając kliniczne rozpoznanie zespołu Pitta i Hopkina.

DYSKUSJA

Zarówno u pacjentki pierwszej, jak i u drugiej potwierdzono badaniami molekularnymi rozpoznanie kliniczne zespołu Pitta i Hopkina. U obu dziewczynek, podobnie jak w większości przypadków PTHS w okresie prenatalnym i perinatalnym nie stwierdzono żadnych zaburzeń. W nielicznych przypadkach u płodów z zespołem Pitta i Hopkina notowano poszerzenie przezierności karkowej (NT) (10). Masa ciała i długość ciała dzieci z PTHS po urodzeniu są najczęściej w normie, rzadko opisywano małowłowie, które częściej (u ok. 10-65% chorych) stwierdzane jest w późnym dzieciństwie (2). Małowłowie zaobserwowano po okresie niemowlęcym u probanda 2 (11). W pierwszym roku życia dominującymi objawami zespołu PTHS są hipotonia mięśniowa i opóźnienie rozwoju psychoruchowego. U obu opisanych pacjentek były one powodem konsultowania ich u różnych specjalistów, w tym genetyka klinicznego (2, 11).

Wraz z wiekiem u dziecka z PTHS bardziej widoczne stają się, obok opóźnienia rozwoju psychoruchowego, opóźnienie rozwoju mowy i typowa dysmorfia twarzoczaszki. Opóźnienie rozwoju z opóźnieniem intelektualnym występują u wszystkich osób z PTHS (2). Ok. 25% osób z PTHS osiąga niższą wysokość ciała niż dzieci czy dorośli w tym samym wieku. Niepełnosprawność intelektualna w PTHS jest określana jako znaczna a nawet

głęboka. Rozwój mowy jest bardzo powolny, wiele osób z zespołem PTHS nie mówi, ale ma zdolność rozumienia mowy i komunikowania się za pomocą gestów, pojedynczych słów czy krótkich sekwencji słownych (9, 12). Obie opisywane przez nas pacjentki z PTHS nie wykształciły mowy odpowiedniej do wieku.

W okresie późnego dzieciństwa u pacjentów z PTHS pojawiać się mogą zaburzenia oddychania pod postacią napadów hiperwentylacji i bezdechu. Sinica występuje sporadycznie (11). U probanda 1 występują napady hiperwentylacji z incydentami bezdechu, u probanda 2 obserwowano hiperwentylację bez incydentów bezdechu. Bezdech w zespole Pitta i Hopkina może pojawiać się także niezależnie od hiperwentylacji (13). Sinica jest objawem często obserwowanym, ale rzadko dochodzi do przewlekłego niedotlenienia (9,12,13). Zaburzenia oddychania pojawiają się zwykle w czasie czuwania, ulegają nasileniu pod wpływem emocji lub zmęczenia. Napady hiperwentylacji lub/i bezdechu nie występują u wszystkich chorych z PTHS. Ocenia się, że dotyczą około 55-60% chorych, ich brak nie wyklucza więc rozpoznania zespołu (2, 12). Zaburzenia oddychania nie są też stałą cechą w zespole PTH, utrzymywać się mogą przez okres kilku miesięcy lub kilku lat, czasem są tak poważne, że wymagają leczenia farmakologicznego (13). Nie są one związane z napadami drgawek, które stwierdza się często (u 40-50% osób) w zespole Pitta i Hopkina. Napady drgawkowe mogą być ciężkie, a w EEG opisuje się zwykle powolne i ostre wyładowania w okolicy czołowej (11). Napady drgawkowe mogą wystąpić w różnym okresie życia pacjenta z PTHS (14). U żadnej z opisanych przez nas pacjentek nie stwierdzono napadów drgawkowych. W badaniu mózgowia przy użyciu MR, opisywane są takie zmiany jak hipoplazja ciała modzelowatego, która wystąpiła także u obu opisywanych przez nas probandek. W badaniu MR stwierdza się także mały hipokamp, wypuklenie jądra ogoniastego, hipoplazja robaka mózdzku (9, 12). Niektóre dzieci z PTHS nie chodzą, inne nabywają zdolność chodzenia w okresie późniejszego dzieciństwa około 4-6. r.ż. (chód na szerokiej podstawie, niepewny, ataksja) (12). Obie probandki opisywane przez nas nie chodzą samodzielnie, pacjentka 1 podtrzymywana jest w stanie zrobić jedynie kilka kroków.

Fenotyp behawioralny w PTHS nie jest specyficzny, chociaż niektóre noworodki określane są jako ciche, wyjątkowo spokojne, a w starszym wieku z reguły stwierdza się radosne usposobienie, co może być przyczyną mylenia zespołu PTH z zespołem Angelmana, tak jak to miało miejsce w opisanych przypadkach 1 i 2.

U osób z zespołem Pitta i Hopkina spotyka się także zachowania lękowe, agresywne (w tym autoagresywne), nasilające się, zwłaszcza w sytuacjach nowych. U pacjentów z PTHS występują stereotypie ruchowe (m.in. trzepotanie rękami, klaskanie, wsadzanie rąk do jamy ustnej, krzyżowanie palców, kołysanie) (9, 15, 16).

Dodatkowo zespołowi towarzyszyć mogą u ok. 50-60% chorych zaburzenia dotyczące narządu wzroku (zez, wysoka krótkowzroczność, astygmatyzm), a także u ok. 75% osób zaparcia, u 25% skolioza (3, 15). W niektórych przypadkach stwierdza się także małe wady stóp i dłoni (m.in. szcuple i małe dłonie i stopy, szerokie palce, brak

Tabela I. Kryteria kliniczno-diagnostyczne w zespole Pitta-Hopkinsa (12).

Table I. Clinical diagnostic criteria in Pitt-Hopkins syndrome (12).

Cechy kliniczne – częste <i>Clinical features – frequent</i>	Punkty dodatnie <i>Positive points</i>
Głęboko osadzone oczy <i>Deep set eyes</i>	1
Wysunięcie środkowej lub dolnej części twarzy <i>Protrusion of midface or lower face</i>	1
Nos <i>Nose</i>	1
– zaznaczona nasada nosa <i>prominent nasal root</i>	1
– szeroki grzbiet nosa <i>wide nasal bridge</i>	1
– rozszerzone nozdrza <i>enlarged nares</i>	1
Usta <i>Mouth</i>	
– szerokie <i>wide</i>	1
– namiotowata wargą górną (łuk Kupidyna) <i>Cupid's bow</i>	1
– wywinięta wargą dolną <i>everted lower lip</i>	1
Zdolność chodzenia >3 r.ż. lub ciężkie opóźnienie ruchowe < 3 r.ż. <i>Walking >3 y. or severe motor retardation <3 y.</i>	2
Ataktyczny chód <i>Ataxia</i>	1
Brak mowy (lub obecność <5 słów) <i>Lack of speech</i>	2
Stereotypowe ruchy głowy ± rąk <i>Stereotypic head and hands movements</i>	2
Hiperwentylacja <i>Hyperventilation</i>	1
Hipotonia <i>Hypotonia</i>	1
Pogodne usposobienie <i>Happy disposition</i>	1
Niepokój/lękliwość <i>Anxiety</i>	1
Zez <i>Strabismus</i>	1
Cechy kliniczne – rzadkie <i>Clinical features – rare</i>	Punkty ujemne <i>Negative points</i>
Małogłowie <-3SD <i>Microcephaly</i>	-2
Nadmierny wzrost <i>Overgrowth</i>	-1
Wady rozwojowe narządów wewnętrznych <i>Internal organ defects</i>	-1
Utrata celowych ruchów rąk <i>Loss of intentional hand movement</i>	-1

Liczba punktów >15 – wskazania do badania genu TCF4.

Points >15 – indication for TCF4 gene examination.

Liczba punktów 10-15 – badanie genu TCF4 u pacjentów <3 r.ż., dodatkowa analiza kliniczna u pacjentów >3 r.ż. przed decyzją o badaniu genu.

Points 10-15 – TCF4 gene examination in patient <3 y.; additional clinical analysis in patient >3 y. before gene examination.

Liczba punktów <10 – brak wskazań do badania genu TCF4.

Points <10 – no indication for TCF4 gene examination.

bruzd zgięciowych na kciukach, klinodaktylia, przetrwałe opuszki płodowe). Występują też anomalie narządów płciowych (u chłopców wnętrostwo, u dziewcząt brak lechtaczki).

Ze względu na stosunkowo niewielką liczbę chorych, brak jest danych dotyczących zaburzeń, jakie towarzyszą osobom dorosłym z PTHS.

Rozpoznanie PTHS, bez charakterystycznych zaburzeń oddychania, jest dość trudne i opiera się na ocenie cech dysmorfii twarzy (17). *Wahlen* i wsp. przedstawili kryteria kliniczno-diagnostyczne ułatwiające diagnostykę PTHS (tab. I) (12). W rozpoznaniu różnicowym należy jednak uwzględnić kilka zespołów. Opóźnienie rozwoju, małogłowie, padaczka, upośledzenie umysłowe wraz z brakiem rozwoju mowy, radosnym usposobieniem mogą sugerować zespół Angelmana (16). Rozstrzygające w tym przypadku mogą być cechy dysmorficzne. Niektóre cechy dysmorficzne wraz z opóźnieniem rozwoju, brakiem mowy, hipotonią mięśniową nasuwać mogą podobieństwo do zespołu Mowata i Wilson (18). Chociaż w tym ostatnim występuje charakterystyczny obraz dysmorfii twarzy m.in.: szpiczasty i wąski podbródek o trójkątnym kształcie, głęboko osadzone gałki oczne, hipertelorizm oraz zez, nos z wydatnym, bulwiastym czubkiem, usta otwarte z pełną, wywinętą wargą dolną, dysmorficzne małżowiny uszne z uniesionym płatkami o budowie przypominającej kształt krwinki czerwonej, poziomo ułożone, rozrzedzone pośrodku szerokie brwi oraz dodatkowe wady rozwojowe, lub choroba Hirschsprunga, wady nerek, wady narządów płciowych oraz wady serca nieobserwowane w PTHS (2). Wspólną cechą dla zespołu Mowata i Wilson oraz zespołu Pitta i Hopkinsa jest agenezja/hipoplazja ciała modelowatego (18).

Obecność niepełnosprawności intelektualnej, napadów drgawek, stereotypii ruchowych wraz z zaburzeniami oddychania sugerować może zespół Retta (2). Niemniej w zespole Retta (postać klasyczna) występuje charakterystyczny przebieg kliniczny (okres normalnego rozwoju dziecka, potem regresu, stagnacji), brak typowych cech dysmorficznych, a zaburzenia oddychania mają charakter progresywny (11). Dodatkową cechą zespołu Retta (bez znaczenia w przypadku opisywanych pacjentek) jest w przeciwieństwie do PTHS występowanie jedynie u płci żeńskiej. PTHS należy różnicować także z zespołem Jouberta, który cechuje się występowaniem hipotonii, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, epizodami hiperwentylacji lub/i bezdechami we wczesnym dzieciństwie (zanikają z wiekiem). Typową cechą tego zespołu są: hipoplazja robaka mózdzku związana z obrazem „zęba trzonowego” w badaniu MR mózgowia, okoruchowa apraksja i ataksja tułowia oraz wady narządu wzroku i mnogie torbiele nerek (2).

Diagnostyka różnicowa w PTHS obejmuje także zespół dysmorficzny związany z mutacjami genu *ARX* (*ARX - related intellectual disability syndrome*), który wiąże się z występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego, ciężkim zaburzeniem mowy i drgawkami (dla tego zespołu charakterystyczne są: dystonia dłoni i kończyn dolnych, brak cech fenotypowych typowych dla PTHS) (7).

W ostatnich latach opisano także zespół podobny do PTHS (*Pitt - Hopkins like syndrome*), któremu towarzyszą zaburzenia rozwoju, zaburzenia mowy, stereotypie i zaburzenia oddychania. Związany on jest mutacjami w genach: *CNTNAP2* oraz *NRXN1* (2, 19).

Diagnostyka genetyczna PTHS opiera się na stwierdzeniu mutacji w genie *TCF4* (metoda sekwencjonowania genu) lub delecji w regionie 18q21.2 (metody: badanie cytogenetyczne, MLPA – *multiplex ligation-dependent probe amplification*, mikromacierze – *array comparative genomic hybridization*). U opisanej przez nas pacjentki 1 mutację punktową w genie *TCF4* zidentyfikowano metodą sekwencjonowania genu, u pacjentki 2 wykazano delecję jednej kopii genu *TCF4* w badaniu MLPA.

Większość przypadków zespołu Pitta i Hopkinsa to przypadki sporadyczne, w których ryzyko powtórzenia się choroby u kolejnego dziecka tych samych rodziców jest z reguły niskie (2, 4). Niemniej opisano także przypadki mozaicyzmu somatycznego i germinального. *De Pontula* i wsp. znaleźli mutację w genie *TCF4* u matki i jej syna z PTHS (14). Kobieta od 20. r.ż. była leczona z powodu depresji i padaczki, chociaż nie wiadomo czy te objawy były powiązane ze stwierdzoną u niej mutacją. Z kolei *Steinbusch* i wsp. opisują dwóch braci z różnie nasilonym zespołem Pitta i Hopkinsa oraz ich zdrową matkę, u której we krwi, ślinie i moczu znaleziono tą samą mutację co u synów (4). Obserwacje te mają swoje konsekwencje jeśli chodzi o poradnictwo genetyczne. W ww. sytuacjach, w związku z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, ryzyko powtórzenia zespołu może sięgać 50% (2). Dlatego w każdym przypadku rozpoznania PTHS u dziecka zaleca się wykonanie diagnostyki molekularnej także u rodziców. W przedstawianych przypadkach własnych, rodzice, ze względu na zakończone plany prokreacyjne, nie wyrazili zgody na wykonanie u nich diagnostyki. Zespół Pitta i Hopkinsa stwierdzony u dziecka jest także wskazaniem do wykonania w każdym przypadku diagnostyki prenatalnej u matki dziecka w kolejnych jej ciążach.

Osoby z zespołem Pitta-Hopkinsa powinny być objęte wielospecjalistyczną opieką. Należy przede wszystkim zapewnić im stałą opieką neurologiczną, logopedyczną, ortopedyczną, okulistyczną, psychologiczną/psychiatryczną oraz rehabilitacyjną. Opieką psychologiczną powinni być objęci inni członkowie rodziny, przede wszystkim rodzice dziecka i jego rodzeństwo.

W opiece nad dzieckiem z rzadkim zespołem genetycznym mogą być pomocne działające w Polsce i za granicą fundacje i stowarzyszenia rodzicielskie (m.in.: www.potrapipomoc.org.pl, www.wspolnie.org, www.gen.org.pl, www.chorobyrazdkie.pl, www.pitthopkins.org) oraz fora internetowe (m.in.: www.rzadkiechoroby.pl, www.su.krakow.pl/choroby-rzadkie).

Podziękowania

Autorzy pracy pragną podziękować pani Profesor Anicie Rauch oraz pani Profesor Alessandrze Baumer z Instytutu Genetyki Medycznej w Zurichu (Szwajcaria) za konsultację kliniczną i przeprowadzenie diagnostyki molekularnej u prezentowanych pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Pitt D., Hopkins I.: A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust. Paed. J.*, 1978, 14, 182-184.
2. Ardinger H.H., Welsh H.I., Saunders C.J.: Pitt-Hopkins Syndrome. 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100240/>
3. Peippo M., Ignatius J.: Pitt-Hopkins Syndrome. *Mol. Syndromol.*, 2012, 2, 171-180.
4. Steinbusch C.V.M., van Roozendaal K., Tserpelis D., Smeets E., Kranenburg-de Koning T., de Waal K., Zweier C., Rauch A., Hennekam R., Blok M., Schrandt-Stumpel C.: Somatic mosaicism in a mother of two children with Pitt-Hopkins syndrome. *Clin. Genet.*, 2013, 1, 73-77.
5. Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C., Thiese H., Erdie-Lalena C., Bawle E., Sastry S., Spence J.E., Bandholz A., Surti U., Zonana J., Keller K., Meschino W., Bejjani B.A., Torchia B.S., Shaffer L.G.: Genotype-phenotype analysis of TCF4 mutations causing Pitt-Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. *Genet. Med.*, 2009, 11, 797-805.
6. Amiel J., Rio M., de Pontual L., Redon R., Malan V., Boddaert N., Plouin P., Carter N.P., Lyonnet S., Munnich A., Colleaux L.: Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, 80, 988-993.
7. Zweier C., Peippo M.M., Hoyer J., Sousa S., Bottani A., Clayton-Smith J., Reardon W., Saraiva J., Cabral A., Gohring I., Devriendt K., de Ravel T., Bijlsma E.K., Hennekam R.C., Orrico A., Cohen M., Dreweke A., Reis A., Nurnberg P., Rauch A.: Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, 80, 994-1001.
8. Zweier C., Sticht H., Bijlsma E.K., Clayton-Smith J., Boonen S.E., Fryer A., Grealley M.T., Hoffmann L., den Hollander N.S., Jongmans M., Kant S.G., King M.D., Lynch S.A., McKee S., Midro A.T., Park S.M., Ricotti V., Tarantino E., Wessels M., Peippo M., Rauch A.: Further delineation of Pitt-Hopkins syndrome: phenotypic and genotypic description of 16 novel patients. *J. Med. Genet.*, 2008, 45, 738-744.
9. Marangi G., Ricciardi S., Orteschi D., Tenconi R., Monica M.D., Scarano G., Battaglia D., Lettori D., Vasco G., Zollino M.: Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt-Hopkins syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2012, 158A, 1604-1611.
10. Stembalska A., Łączmańska I., Dudarewicz L.: Nieinwazyjne badania prenatalne w diagnostyce aneuploidii chromosomów 13, 18 i 21 – aspekty teoretyczne i praktyczne. *Ginekol. Pol.*, 2011, 82, 126-132.
11. Taddeucci G., Bonuccelli A., Mantellasi I., Orsini A., Tarantino E.: Pitt-Hopkins syndrome: report of a case with a TCF4 gene mutation. *Ital. J. Pediatr.*, 2010, 2, 36, 12.
12. Wahlen S., Héron D., Gaillon T., Moldovan O., Rossi M., Devillard F., Giuliano F., Soares G., Mathieu-Dramard M., Afenjar A., Charles P., Mignot C., Burglen L., Van Maldergem L., Piard J., Aftimos S., Mancini G., Dias P., Philip N., Goldenberg A., Le Merrer M., Rio M., Josifova D., Van Hagen J.M., Lacombe D., Edery P., Dupuis-Girod S., Putoux A., Sanlaville D., Fischer R., Drévilion L., Briand-Suleau A., Metay C., Goossens M., Amiel J., Jacqueline A., Giurgea I.: Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the TCF4 mutational spectrum. *Hum. Mutat.*, 2012, 33, 64-72.
13. Verhulst S.L., De Dooy J., Ramet J., Bockaert N., Van Coster R., Ceulemans B., De Backer W.: Acetazolamide for severe apnea in Pitt-Hopkins syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A*, 2012, 158A, 932-934.
14. De Pontual L., Mathieu Y., Golzio C., Rio M., Malan V., Boddaert N., Soufflet C., Picard C., Durandy A., Dobbie A., Heron D., Isidor B., Motte J., Newbury-Ecob R., Pasquier L., Tardieu M., Viot G., Jaubert F., Munnich A., Colleaux L., Vekemans M., Etchevers H., Lyonnet S., Amiel J.: Mutational, functional, and expression studies of the TCF4 gene in Pitt-Hopkins syndrome. *Hum. Mutat.*, 2009, 30, 669-676.
15. Giurgea I., Missirian C., Cacciagli P., Whalen S., Fredriksen T., Gaillon T., Rankin J., Mathieu-Dramard M., Morin G., Martin-Coignard D., Dubourg C., Chabrol B., Arfi J., Giuliano F., Claude Lambert J., Philip N., Sarda P., Villard L., Goossens M., Moncla A.: TCF4 deletions in Pitt-Hopkins syndrome. *Hum. Mutat.* 2008, 29, E242-251.
16. Takano K., Lyons M., Moyes C., Jones J., Schwartz C.E.: Two percent of patients suspected of having Angelman syndrome have TCF4 mutations. *Clin. Genet.*, 2010, 78, 282-288.
17. Śmigiel R., Szczaluba K., Krajewska-Walasek M.: Dymorfologia w praktyce pediatrycznej. *Stand. Med. Pediatr.*, 2013, 2, 219-227.
18. Śmigiel R., Jakubiak A.: Zespół Mowata i Wilson – aspekty kliniczne i genetyczne. *Stand. Med. Pediatr.*, 2009, 4, 629-634.
19. Harrison V., Connell L., Hayesmoore J., McParland J., Pike M.G., Blair E.: Compound heterozygous deletion of NRXN1 causing severe developmental delay with early onset epilepsy in two sisters. *Am. J. Med. Genet.*, 2011, 155A, 2826-2831.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interestAutorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.**Nadesłano/Received:** 10.09.2013 r.**Zaakceptowano/Accepted:** 03.12.2013 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Agnieszka Stembalska

Katedra i Zakład Genetyki UM

ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław

tel. (71) 784-12-53, fax 71-7840063

e-mail: agnieszka.stembalska@umed.wroc.pl