

Pitt-Hopkins syndroom (PTHS)

Samenvatting lunchreferaat AVG opleiding 18-3-2019

Auteurs: Maarten-Jan Smit en Lisette van der Heijden, AVG i.o en Serwet Demirdas, klinisch geneticus i.o

Introductie

Pitt-Hopkins syndroom (PTHS) is voor het eerst beschreven in 1978 in twee case reports door Dr. Pitt en Dr. Hopkins. Zij omschreven het als een syndroom waarbij mentale retardatie, een brede mond en intermitterend hyperventileren voorkomt(1). Sinds 2007 is de genetische oorzaak voor het syndroom bekend. Het syndroom wordt veroorzaakt door een deletie of variant in het *TCF4*-gen gelokaliseerd op chromosoom 18q21.2. Wereldwijd zijn ongeveer 500 mensen met PTHS bekend. De prevalentie is ongeveer 1 in 225000 - 300000 geboortes (2,4). Al lijkt er sprake van een onderpresentatie, er is sprake van een verschil in faciale presentatie en voor 2007 zullen alleen degene met zeer duidelijke faciale kenmerken de diagnose hebben gekregen. Zeker in de ouderen populatie verstandelijk beperkten zonder vastgestelde diagnose (en dus zonder DNA-diagnostiek) zou het syndroom vaker kunnen voorkomen.

Kenmerken en gezondheidsproblemen (3,6)

Kinderen met PTHS hebben een matige tot ernstige verstandelijke beperking. De motorische ontwikkeling verloopt vertraagd en er is regelmatig sprake van hypotonie.

De spraakontwikkeling verloopt zeer vertraagd en veel kinderen gaan nooit praten. De receptieve taalontwikkeling is vaak beter dan de gesproken taalontwikkeling.

48% van de mensen met PTHS hebben aanvallen van hyperventilatie bij opwindning of spanning, beginnend op de kinderleeftijd (gemiddeld 6.1 jaar). Een aanval van hyperventilatie kan gevolgd worden door een periode van de adem inhouden (breath holding spells).

Bij mensen met PTHS komt epilepsie regelmatig voor (38%). Dit is soms lastig te onderscheiden van de ademstops. Qua epileptische insulten kunnen meerdere soorten aanvallen voorkomen (onder andere tonisch-clonische insulten, maar bijvoorbeeld ook absences).

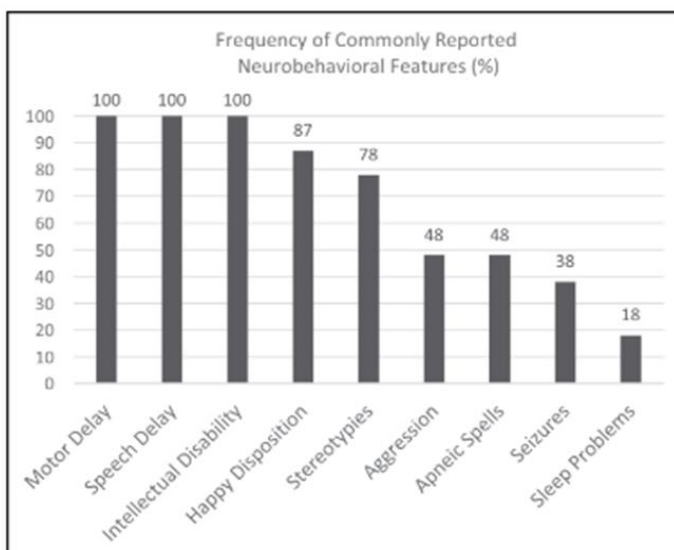
Verder komen stoornissen in de autonome regulatie voor, met name obstipatie maar ook problemen in de temperatuurhuishouding worden gemeld.

Een ander kenmerk is een ernstige myopie. Daarom zijn regelmatige controles bij een oogarts van belang, zeker ook om tijdig een netvliesloslating op te sporen.

Gedragsproblemen waaronder agressie zijn beschreven bij 48% van de mensen met PTHS. Ook komt een autisme spectrum voor bij mensen met PTHS. Mensen met PTHS hebben meestal een vrolijke aard hebben, houden van muziek en lachen frequent en spontaan. Slaapproblemen komen voor bij 18% van de mensen met PTHS. Ook komen stereotype handbewegingen voor bij PTHS .

In de literatuur zijn geen patiënten met PTHS ouder dan 33 beschreven echter zijn er ook geen redenen om aan te nemen dat mensen met PTHS een beperkte levensverwachting hebben.

Een overzicht van enkele kenmerken is te zien in figuur 1



Figuur 1: Enkele kenmerken die voorkomen bij PTHS
Referentie: Goodspeed et al.

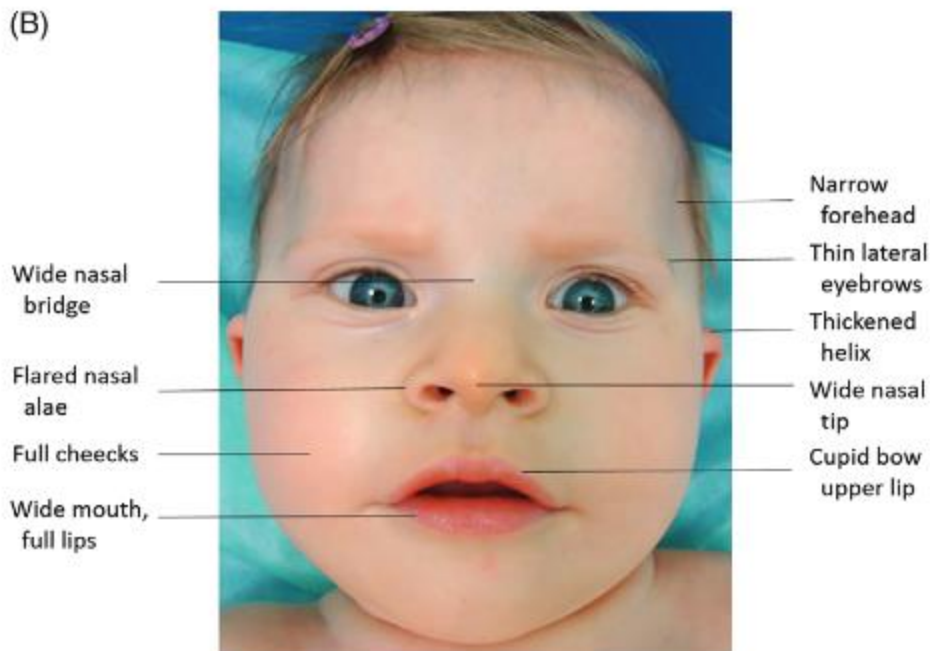
Faciale kenmerken PTHS

Vaak werd de diagnose PTHS klinisch gesteld op basis van specifieke faciale kenmerken i.c.m. een ontwikkelingsachterstand en ademhalingsstops. Mensen met PTHS kunnen de volgende faciale kenmerken hebben (3,6) (figuur 2):

- Forse kin
 - Diep gelegen ogen met prominente supraorbitale richel
 - Milde upslant van de ogen
 - Brede neuswortel, brede neusrug en brede neusbasis met vergrote neusgaten
 - Overhangende of ingedrukte neustop, die puntig kan zijn
 - Kort filtrum
 - Dikke belijning van de onderlip, die vaak naar buiten is gekeerd
 - Soms een brede mond met naar beneden gekeerde hoeken en opvallende Cupido's boog
- vormige
- bovenlip
 - Volle onderlip, tentvormige bovenlip
 - Breed uit elkaar geplaatste tanden
 - Komvormige oren met naar voren gevouwen helices

In 2019 werd door Zollino ea. (3) de eerste internationale consensus statement gepubliceerd. Hierin werden de nieuwe diagnostische criteria voor PTHS gepubliceerd (tabel 1). Een aantal van de hierboven genoemde kenmerken worden in deze nieuwe criteria niet meegenomen. Dit komt doordat de criteria zijn opgesteld aan de hand van een cohort van patiënten met PTHS waarvan het merendeel kinderen betrof. Het is bekend dat patiënten met PTHS met het vorderen van de leeftijd vaak een grover gelaat krijgen (figuur 3). De faciale kenmerken kunnen überhaupt erg verschillen van persoon tot persoon. Dat wordt geïllustreerd in figuur 4.

(B)



Figuur 2: faciale kenmerken bij PTHS
Referentie: Zollino et al.

Cardinal	Supportive
1. Face (at least three of seven) a. Narrow forehead b. Thin lateral eyebrows c. Wide nasal bridge/ridge/tip d. Flared nasal alae e. Full cheeks/ prominent midface f. Wide mouth/full lips/cupid bow upper lip g. Thickened/overfolded helices 4 points	1. Myopia 2. Constipation 3. Hand (slender fingers and/or abnormal palmar creases) 4. Unstable gait each 1 point
2. Severe intellectual disability with absent or limited (<5 words) speech 2 points	
3. Breathing regulation anomalies (intermittent hyperventilation and/or apnea) 2 points	

Clinical diagnosis of Pitt-Hopkins syndrome.

Score ≥ 9 . Molecular confirmation indicated.

Possible clinical diagnosis of Pitt-Hopkins syndrome.

Presence of facial characteristics + additional criteria, either cardinal or supportive, totaling a **Score of 6-8**. This score warrants *TCF4* molecular analysis.

Insufficient clues for the presence of Pitt-Hopkins syndrome.

Score < 6. No further studies specifically for PTHS indicated. Further studies for other etiologies indicated.

Tabel 1: diagnostische criteria PTHS. Referentie: Zollino et al.



Figuur 3: het veranderen van de uiterlijke kenmerken met de leeftijd
 Referentie: www.pitthopkins.nl



Figuur 4: variatie in faciale kenmerken bij PTHS
 Referentie: Zollino et al.

Moleculaire oorzaak

PTHS wordt veroorzaakt door problemen met het *TCF4*-gen. Dit gen ligt op chromosoom 18q21.2 en heeft een rol in de pathway met *ASCL1*-, *PHOXB2*- en het *RET* gen. Deze genen zijn alle van belang voor de neuronale ontwikkeling. Het *ASCL1*- en *PHOXB2*-gen zijn betrokken bij congenitale centrale hypoventilatie syndroom. Het *RET*-gen is betrokken bij de ziekte van Hirschsprung (3).

Onderstaande moleculaire aberraties zijn in de literatuur beschreven als oorzaak van PTHS:

- Heterozygote pathogene variant van het *TCF4*-gen
- Een *TCF4*-gen omvattende heterozygote deletie van een deel van chromosoom 18q21.2
- Mozaïek deletie van chromosoom 18q21.2 18q21.2
- Gebalanceerde translocatie: breekpunt in het *TCF4*-gen

Een coderingsfout leidend tot een pathogene variant komt voor bij 70% van de mensen met PTHS. In de overige 30% is sprake van een chromosomale deletie (3,4).

Meestal is de oorzaak de novo, dus niet overgeërfd. Wel kan een mozaïek bij 1 van de ouders zorgen voor een verhoogde herhalingskans (<2-3%) bij een volgende zwangerschap. Kiemcelmozaïcisme is beschreven bij PTHS. Mocht de niet-aangedane ouder echter een gebalanceerde translocatie dragen die bij overerving kan leiden tot een defect in het *TCF4*-gen, dan is er wel degelijk een verhoogd risico op herhaling; namelijk tot 50%.

Een overzicht van gepubliceerde moleculaire defecten kan worden teruggelezen in de paper van Zollino et al uit 2019 (3) (Figure 2 in het artikel).

Erfelijkheidsgenotiek

Bij verdenking op PTHS kan gericht onderzoek worden aangevraagd: DNA-onderzoek van het *TCF4*-gen (mutatie-analyse middels Sanger sequencing en MLPA voor deleties) (3,4).

Bij een algemene verdenking op een genetische oorzaak voor een ontwikkelingsachterstand (dus niet specifiek verdacht voor PTHS) zal als eerste een SNP-array gedaan worden. Vaak wordt ook biochemische screening naar metabole aandoening en repeat analyse naar Fragiele X simultaan verricht. Indien deze onderzoeken niets opleveren, kan men aansluitend een genenpakket (ID panel) aanvragen betrokken bij ontwikkelingsachterstand (o.b.v. whole exome sequencing) en indien geïndiceerd kan nadien het gehele exoom worden geanalyseerd. Alle aangeboden ID panels in Nederland bevatten het *TCF4*-gen.

Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnostisch kan er gedacht worden aan onderstaande syndromen. Genetisch onderzoek zal uitsluitend geven of het om PTHS gaat of om een ander syndroom (4).

- Mowat Wilson syndroom
- Angelman syndroom
- PTHS-like I en II (AR overerving: *CNTNAP2* of *NRXN1*)
- Rett syndroom
- ATRX syndroom
- Kleefstra syndroom
- Pathogene variant *RHOBTB2*
- Pathogene variant *IQSEC2* (publicatie 2019)
- Lysosomale stapelingsziekten
- Joubert syndroom
- WAC- geassocieerde autosomaal dominant overervende verstandelijke beperking

Management

Er is (nog) geen syndroomspecifieke healthwatch voor PTHS. Mogelijk omdat PTHS een relatief nieuw en zeldzaam syndroom is. Bovendien kunnen de gezondheidsproblemen erg verschillen van persoon tot persoon.

In de eerste levensfase zijn de hypotonie, voedingsproblemen en ontwikkelingsachterstand het belangrijkste punt van zorg. Het advies is: in de eerste levensfase zorg door een multidisciplinair team met onder andere kinderarts, revalidatie arts met beschikking over fysio, ergo en logopedie.

Op kinderleeftijd zijn epilepsie, typische hijgbuien, een vaak ernstige obstipatie en de motorische ontwikkeling punt van aandacht.

Over ouderen (boven de 30 jaar) met PTHS is erg weinig literatuur geschreven.

Adviezen

De adviezen voor controle of waar men alert op moet zijn, zijn het volgende (3,4):

- Onderzoek naar autisme spectrum stoornis op indicatie
- Regelmatig controles door kinderarts en later Arts Verstandelijk Gehandicapten
- Echo hart en nieren op indicatie
- Alert zijn op obstipatie en behandelen als in algemene populatie
- Overweeg polysomnografie bij ademhalingsproblemen
- Gehoorcontroles met regelmatig interval
- Oogartscontroles start na diagnose
- Controles wervelkolom op vergroeiing met regelmatig interval
- Regelmatig tandartscontroles
- Vaccinaties volgens RVP
- Aangepaste schoenen of braces voor behoud mobiliteit
- Logopedie bij kwijlen

Patiëntenvereniging

Er is een actieve patiëntenvereniging in Nederland. Op hun website (www.pitthopkins.nl) is veel informatie te vinden over PTHS (5).

Referenties

1. Pitt D, Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J.* 1978;14(3):182–4.
2. Jeanne Amiel, Marlène Rio, Loïc de Pontual et al. 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 May; 80(5): 988–993. Published online 2007 Mar 23.
3. Zollino M, Zweier, Van Balkom ID et al. Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet.* 2019 Jan 24. doi: 10.1111/cge.13506. [Epub ahead of print]
4. David A Sweetser, MD, PhD, Ibrahim Elsharkawi, MD, Lael Yonker, MD, Marcie Steeves, MS, CGC, Kimberly Parkin, and Ronald Thibert, DO, MsPH. Pitt-Hopkins Syndrome. *Gene reviews* Initial Posting: August 30, 2012; Last Update: April 12, 2018.
5. www.pitthopkins.nl – website van de Nederlandse en Belgische patiëntenvereniging
6. Goodspeed K, Newsom C, Morris MA, Powell C, Evans P, Golla S. Pitt-Hopkins Syndrome: A review of Current Literature, Clinical Approach and 23-Patient Case Series