

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кондакова О.Б.<sup>1</sup>, Гребенкин Д.И.<sup>1</sup>, Лялина А.А.<sup>1</sup>, Хрусталева Е.В.<sup>2</sup>, Канивец И.В.<sup>3</sup>, Батышева Т.Т.<sup>2</sup>

## Клинико-генетическая характеристика пациентов с синдромом Питта–Хопкинса

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗ г. Москвы», 119602, Москва, Россия;<sup>3</sup>Генетический центр «Геномед», 115093, Москва, Россия

**Введение.** Синдром Питта–Хопкинса (СПХ) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся грубой задержкой моторного развития, умственной отсталостью, аутистическими чертами, эпизодами гипервентиляции с последующим апноэ, эпилепсией и фенотипическими особенностями. Причинами СПХ является микроделеция длинного плеча 18 хромосомы или точковая мутация гена *TCF4*. Спектр мутаций представлен в 40% случаев точковыми мутациями, в 30% — мелкими делециями/инсерциями, в 30% — крупными делециями. В настоящее время в мире описано более 500 случаев СПХ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 4 мальчика и 5 девочек с СПХ в возрасте от 1 года 8 месяцев до 12 лет. Диагноз был подтвержден с помощью хромосомного микроматричного анализа или секвенирования нового поколения.

**Результаты.** У 5 пациентов выявлены микроделеции длинного плеча 18 хромосомы. Размер выявленных микроделений варьировал от 307 Kb до 11.62 Mb. Точковые мутации обнаружены у 4 детей: 2 пациентов имели мутацию в сайте сплайсинга, 1 — миссенс- и 1 — нонсенс-мутацию. Клиническая картина была проанализирована у всех детей: отмечались грубая задержка моторного и психоречевого развития, мышечная гипотония и специфические стигмы дизэмбриогенеза.

**Заключение.** При сравнительном анализе клинической картины у больных с СПХ, обусловленной микроделецией длинного плеча 18-й хромосомы и точковой мутацией гена *TCF4*, значимых различий не выявлено. Основными клиническими критериями, позволяющими заподозрить СПХ, являются грубая задержка развития, специфические особенности фенотипа, нарушения поведения и эпизоды гипервентиляции с последующим апноэ.

**Ключевые слова:** синдром Питта–Хопкинса; микроделеция 18q21.2; микроматричный хромосомный анализ; ген *TCF4*; расстройства аутистического спектра.

**Для цитирования:** Кондакова О.Б., Гребенкин Д.И., Лялина А.А., Хрусталева Е.В., Канивец И.В., Батышева Т.Т. Клинико-генетическая характеристика синдрома Питта–Хопкинса. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1 (1): 29-34. DOI: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-29-34>

**Для корреспонденции:** Кондакова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, зав. отделением медицинской генетики ФГАУ НМИЦ здоровья детей, 119991, Москва. E-mail: kondakova.ob@nzcdd.ru.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов:

Кондакова О.Б. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Гребенкин Д.И. — сбор и обработка материала, написание текста, оформление демонстрационных материалов.

Лялина А.А. — написание текста, оформление демонстрационных материалов.

Хрусталева Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста.

Канивец И.В. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Батышева Т.Т. — редактирование.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей рукописи.

Поступила: 10.02.2020

Принята к печати: 25.02.2020

Опубликована: 27.03.2020

Olga B. Kondakova<sup>1</sup>, Dmitry I. Grebenkin<sup>1</sup>, Anastasiya A. Lyalina<sup>1</sup>, Evgeniya V. Krustaleva<sup>2</sup>, Ilya V. Kanivets<sup>3</sup>, Tatiana T. Batysheva<sup>2</sup>

## Clinical and genetic characteristic of patients with Pitt–Hopkins syndrome

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;<sup>2</sup>Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology, Moscow, 119602, Russian Federation;<sup>3</sup>Genetic Center «Genomed», Moscow, 115093, Russian Federation

**Background.** Pitt–Hopkins syndrome (PHS) is the rare inherited disease, caused by a microdeletion on chromosome 18q21 or heterozygous mutation *TCF4* gene and characterized by severe mental retardation, abnormal breathing patterns: hyperventilation, apnea, and unusual facial features.

**Material and method.** We examined 9 children, included 4 boys and 5 girls at the age of 1 year 8 months to 12 years with PHS. All children have clinical symptoms characteristic of this syndrome. The diagnosis was confirmed by Array CGH (deletion of genomic material in chromosomal region 18q21) and new generation sequencing.

**Results.** Microdeletions chromosome 18 (18q21) were identified in 5 patients. The size of the microdeletions varied from 307 Kb to 11.62 Mb. A point mutation was detected in 4 children: two patients had a mutation in the splicing site, 1 — missense and 1 — nonsense-mutation. The clinical picture was analyzed in all children: psychomotor retardation, severe intellectual disability, poor speech, autistic behavior, hypotonia, and specific phenotype.

**Conclusion.** Comparative analysis of the clinical picture in patients with PHS, caused by a microdeletion on chromosome 18q21 and point mutation in the *TCF4* gene showed that no significant clinical differences were found. The main clinical criteria for suspecting PHS are gross developmental delay, severe delayed psychomotor development, behavioral disorders, and episodes of hyperventilation with the subsequent apnea.

**Keywords:** Pitt–Hopkins syndrome; microdeletion 18q21.2; *TCF4* gene; severe mental retardation.

**For citation:** Kondakova O.B., Grebenkin D.I., Lyalina A.A., Krustaleva E.V., Kanivets I.V., Batysheva T.T. Clinical and genetic characteristic of patients with Pitt–Hopkins syndrome. *Nevrologicheskij Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1(1): 29–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-29-34> (In Russian)

**For correspondence:** Olga B. Kondakova, MD, Ph.D., head of the Department of medical genetics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: kondakova.ob@nzcdr.ru.

**Information about the authors:**

Kondakova O.B., <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>

Grebenkin D.I., <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>

Lyalina A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Krustaleva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-4202-863X>

Kanivets I.V., <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

Batysheva T.T., <https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

**Contribution:**

Kondakova O.B. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, editing.

Grebenkin D.I. – collection and processing of material, writing the text, design of demonstrating materials.

Lyalina A.A. – writing the text, design of demonstrating materials.

Krustaleva E.V. – collection and processing of material, writing the text, editing.

Kanivets I.V. – collection and processing of material, writing the text, editing.

Batysheva T.T. – editing.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: February 10, 2020

Accepted: February 25, 2020

Published: March 27, 2020

## Введение

Синдром Питта–Хопкинса (СПХ) (OMIM 610954) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся грубой задержкой моторного развития, умственной отсталостью, аутистическими чертами, эпизодами гипервентиляции с последующим апноэ, эпилепсией и фенотипическими особенностями [1–3]. Тип наследования аутосомно-доминантный. СПХ обусловлен гаплонедостаточностью транскрипционного фактора 4, т.е. потерей функции 1 из 2 клеточных копий гена *TCF4* [2–4].

СПХ впервые описали в 1978 г. педиатр Дэвид Питт и детский невролог Ян Хопкинс в Королевском детском госпитале в Мельбурне. Они сообщили о 2 неродственных детях с тяжелой умственной отсталостью, эпизодами гипервентиляции с последующим апноэ и цианозом при просыпании, а также схожими фенотипическими особенностями [5].

В 2007 г. с помощью методов молекулярного картирования было установлено, что причиной СПХ является микроделеция длинного плеча 18 хромосомы (18q21.2). Позже точковые мутации гена *TCF4* также были описаны как этиологическая причина этого заболевания [3]. По данным литературы, спектр мутаций представлен в 40% случаев точковыми мутациями, в 30% — мелкими делециями/инсерциями и в 30% — крупными делециями [15]. Описано более 500 случаев СПХ [6]. Точная частота СПХ неизвестна, но предполагаемая популяционная частота, на основании проведенного хромосомного микроматричного анализа, составляет 1 : 34 000–1 : 41 000 [7].

Белок TCF4 является транскрипционным фактором, функция которого заключается в регуляции

генной экспрессии. Многие из подобных регуляторных белков, принадлежащих к суперсемейству димеризующихся факторов транскрипции, имеют базовый структурный мотив спираль–петля–спираль (bHLH). Этот мотив способен взаимодействовать с ДНК и входит в состав многих белков регулирующих экспрессию генов. Показано, что у эмбриона TCF4 экспрессируется в мозге, сетчатке и внутренних органах, а у взрослых — в мозге, лимфоцитах, фибробластах, кишечнике, мышцах и мезенхимальных сплетениях [1, 3, 4, 8, 9].

Для больных с СПХ характерны грубая задержка моторного и психического развития, часто заметные уже на 1-м году жизни. Большинство пациентов с СПХ не могут самостоятельно ходить и не разговаривают. Для всех больных характерна мышечная гипотония, у многих встречается микроцефалия. Почти 40% пациентов имеют судороги, которые представлены генерализованными тонико-клоническими, атоническими или фокальными приступами. Не существует специфических паттернов ЭЭГ, ассоциированных с этим синдромом, и противоэпилептических препаратов, более эффективных при СПХ по сравнению с другими заболеваниями. Около половины пациентов имеет пароксизмальные нарушения дыхания с гипервентиляцией с/без последующего апноэ, возникающих в возрасте 3–7 лет. Эти эпизоды описываются как быстрое тяжелое дыхание со следующим за ним остановкой, продолжающейся вплоть до выраженного цианоза и даже потери сознания [2, 10].

Другими проявлениями СПХ являются миопия, которая отмечается более чем у половины больных, и косоглазие. Характерным симптомом являются за-

поры, выявляемые у 40–65% пациентов, нередко начинающиеся с младенчества и часто очень тяжелые. Описаны случаи болезни Гиршпрунга и незавершенный поворот кишечника [2, 6, 10].

У больных с СПХ грубые черты лица с выступающей нижней частью, крючковатый нос, диспластичные ушные раковины, верхняя губа в виде «лука купидона» [2, 6, 10, 11]. Для больных с СПХ не характерны грубые пороки центральной нервной системы, описаны дисплазия мозолистого тела, уменьшение гиппокампа, гиперинтенсивность белого вещества височных долей, задержка миелинизации, гипоплазия червя мозжечка, атрофия мозжечка, вентрикуломегалия [6, 10].

Кроме СПХ описаны два заболевания со схожей клинической картиной и аутосомно-рецессивным типом наследования, которые называются Питт–Хопкинс-подобные синдромы, тип 1 и тип 2. Они обусловлены мутациями в генах *CNTNAP2* (OMIM 610042) и *NRXN1* (OMIM 614325). Эти заболевания, как и СПХ, характеризуются грубой задержкой развития, умственной отсталостью, судорогами, фенотипическими особенностями, но, как правило, больные имеют менее выраженную задержку в моторном развитии [12, 13].

### Материал и методы

Мы проанализировали клиническую картину у 4 мальчиков и 5 девочек с СПХ. Возраст детей, включенных в исследование, варьировал от 1 года 8 мес до 12 лет, в среднем составляя 7 лет. Все пациенты были обследованы с помощью молекулярно-генетических методов. У 5 пациентов СПХ был диагностирован с помощью метода сравнительной геномной гибридизации, у 4 пациентов — методом высокопроизводительного секвенирования. Каждому пациенту был

присвоен порядковый номер при проведении генетического исследования, под которым в дальнейшем он был включен в анализ клинических данных.

### Результаты

Пациенты были направлены на медико-генетическую консультацию со следующими диагнозами: перинатальное поражение центральной нервной системы; задержка психомоторного развития; задержка/нарушение психоречевого развития (в том числе синдромального генеза); микроцефалия; множественные врожденные аномалии; детский церебральный паралич, гипотонически-астатическая и спастическая формы; синдром Ретта; синдром Ди Джорджи. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 2,5 мес до 9 лет и в среднем составил 3 года 1 мес.

При проведении микроматричного хромосомного анализа у 5 пациентов были выявлены микроделеции длинного плеча 18 хромосомы (табл. 1). Размер выявленных микроделений варьировал от 307 кб до 11,62 Мб, составляя в среднем 5,226 Мб. Причем у одного ребенка делеция захватывала только начало гена *TCF4*, а у 4 детей весь ген *TCF4* попал в зону делеции. Точковые мутации обнаружены у 4 детей с помощью панели «Умственная отсталость и расстройства аутистического спектра», клинического или полноэкзомного секвенирования: 2 пациентов имели мутацию в сайте сплайсинга, 1 миссенс- и 1 нонсенс-мутацию.

Из анамнеза известно, что во всех случаях беременности наступили самопроизвольно. Течение беременности было осложнено токсикозом в 3 случаях, угрозой прерывания — в 4, нефропатией — в 1. Роды были самостоятельными в 5 случаях, оперативные путем кесарева сечения — в 4. В 1 случае роды были преждев-

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического исследования у пациентов с СПХ

Table 1. The results of molecular genetic studies in patients with PHS

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст Age	Результаты Results
1	М	12 лет	arr[hg19] 18q21.2q21.32 (51266708_56293087)x1
	М	12 years	
2	М	11 лет	c. 961+2T>C (chr18:52946780A>G; NM_001243226.2)
	М	11 years	
3	М	8 лет 10 мес	arr[hg19] 18q21.2 (52691678_52999165)x1
	М	8 years 10 months	
4	Ж	8 лет	c.1452+1G>T (chr18:52924545C>A; NM_001243226.2)
	Ф	8 years	
5	Ж	7 лет 11 мес	arr[hg19] 18q21.2q21.1(50029734_61654329)x1
	Ф	7 years 11 months	
6	Ж	6 лет 4 мес	c.1634C>G (p.Ser545*) (chr18:52921750G>C; NM_001243226.2)
	Ф	6 years 4 months	
7	Ж	4 года 5 мес	c.2033G>A (p. Arg678Gln) (chr18:52896230C>T; NM_001243226.2)
	Ф	4 years 5 months	
8	М	3 года 7 мес	arr[hg19] 18q21.2q21.31 (51620900_54883094)x1
	М	3 years 7 months	
9	Ж	1 год 8 мес	arr[hg19]18q21.2q21.31(49493248_55403360)x1
	Ф	1 years 8 months	

ременными на сроке 37–38 нед. Вес при рождении в среднем составлял 3000 г (2400–3400 г), рост — 50 см (48–54 см). У всех больных оценка по шкале Апгар была высокой (7/8 или 8/9 баллов).

У всех обследованных детей отмечалась грубая задержка моторного развития. Только один ребенок начал самостоятельно сидеть до года, 4 детей начали сидеть с поддержкой на 2-м году жизни, причем 3 из них — в 1 год 3 мес. Ни один из обследованных детей не мог ходить самостоятельно. Четверо детей из обследованной группы могли ходить с поддержкой, при этом один из пациентов перестал ходить на фоне тяжелых судорог. У 3 детей не удалось полностью проанализировать моторные навыки вследствие младшего возраста. Диффузная мышечная гипотония отмечалась у всех пациентов, атаксия — у 1 ребенка, судороги и изменения ЭЭГ — у 3 пациентов.

Задержка психоречевого развития отмечалась у всех пациентов. Диагноз умственной отсталости среди больных старшего возраста был установлен у 1 ребенка. Экспрессивная речь отсутствовала у всех детей, максимально была представлена звукокомплексами, вокализациями или единичными лепетными слогами. Нарушения поведения по типу расстройств аутистического спектра отмечались у всех больных. Стереотипии были представлены хлопками руками и титубациями у 4 детей, аутоагрессия — у 1 ребенка. Эпизоды гипервентиляции с последующим апноэ и выраженным цианозом отмечались у 1 пациента. Они были настолько специфичными, что на основании характера приступов у пациента был заподозрен и впоследствии подтвержден диагноз СПХ. Эпизоды гипервентиляции

с последующим апноэ возникали на протяжении всего дня, продолжительность их варьировала и максимально составляла до 30 с. Эпизоды гипервентиляции протекали независимо от судорог и не сопровождалась изменениями ЭЭГ.

Фенотип пациента с СПХ приведен на **рис. 1**. Стигмы дизэмбриогенеза у наших пациентов были представлены грубыми чертами лица, выступающей средней/нижней частью лица, глубоко посаженными глазами, монголоидным разрезом глазных щелей, высоким, широким переносьем, верхней губой по типу «лука купидона», полной нижней губой, диспластичными ушными раковинами. Микроцефалия отмечена у 3 пациентов. Фенотипические особенности при СПХ, выявленные у наших пациентов, приведены в **табл. 2** (фенотипические особенности 2 пациентов были представлены не полностью, поэтому они не были включены в анализ).

Нарушения со стороны внутренних органов у наших пациентов были представлены поражением органа зрения, желудочно-кишечного тракта и костной системы. У 4 пациентов выявлена патология органа зрения: врожденная миопия средней степени, астигматизм, страбизм и частичная атрофия зрительного нерва. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта были представлены запорами у 2 пациентов. Изменения со стороны костной системы в виде сколиоза выявлены у 1 больного.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга была проведена 4 пациентам, компьютерная томография головного мозга — 1 пациенту. В обследованной группе выявлены гипоплазия/дисплазия

**Таблица 2. Фенотипические особенности при СПХ**

**Table 2. Phenotypic features of the PHS patient**

Фенотипические особенности пациента Phenotypic features of the patient	Пациент Patient							
	1	2	3	4	6	8	9	
Грубоватые черты лица Rude facial features	+	+	+	-	-	*	+	
Выступающая средняя/нижняя часть лица Protruding middle/lower part of the face	+	+	+	+	-	*	+	
Глубоко посаженные глаза Deep-set eyes	+	*	+	+	-	*		
Монголоидный разрез глазных щелей Up-slanting palpebral fissures	+	+	+	+	+	*	+	
Высокое широкое переносье High wide nose-bridge	+	+	+	+	+	*	*	
«Карпий» рот Carp mouth	+	-	+	-	+	+	*	
Верхняя губа по типу «лука купидона» The upper lip of the type of «Cupid's bow»	+	+	-	-	-	+	*	
Оттопыренные/диспластичные ушные раковины Protruding/dysplastic auricles	-	+	+	+	+	+	+	
Нарушение дерматоглифики Dermatoglyphic Disorder	-	+	*	*	*	+	+	

**Примечание.** \* — нет данных.

**Note:** No data.

мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка, аномалия Денди–Уокера, атрофия мозжечка, уменьшение размеров и конфигурации гиппокампа, перивентрикулярная лейкопатия, наружная и внутренняя гидроцефалия. МРТ больного с СПХ в возрасте 8 лет приведена на **рис. 2**.



**Рис. 1.** Фенотип пациента с СПХ.

Фотография публикуется с разрешения родителей.

**Fig. 1.** Phenotype of the PHS patient

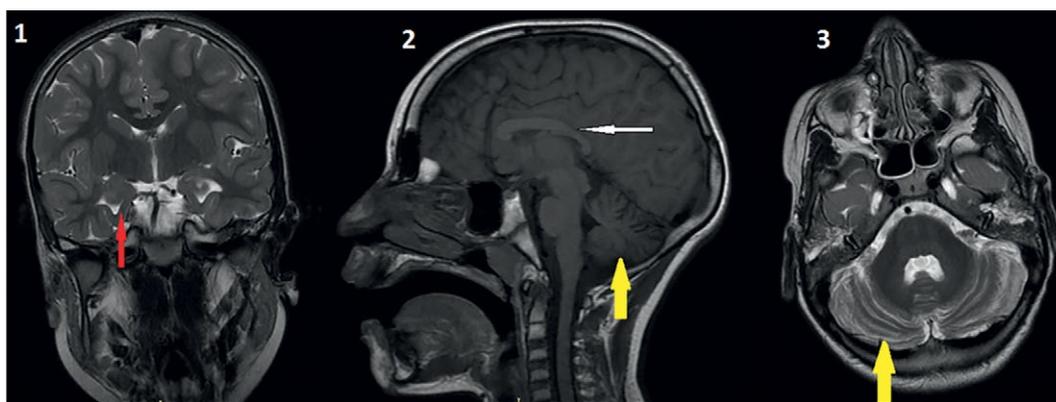
The photo is published with the permission of the parents.

## Обсуждение

При сравнительном анализе клинической картины у больных с СПХ, обусловленной микроделецией длинного плеча 18 хромосомы и точковой мутацией гена *TCF4*, значимых клинических различий не выявлено.

Дифференциальный диагноз при СПХ следует проводить с синдромами Ангельмана (ОМIM 105830), Мовата–Вильсона (ОМIM 235730), Ретта (312750), Жубера и синдромом умственной отсталости – гипотоничного лица, X-сцепленным (ОМIM 309580) [2, 10, 11, 14].

СПХ, синдромы Ангельмана и Мовата–Вильсона имеют много схожих клинических черт: задержка моторного и речевого развития, тяжелый интеллектуальный дефицит, мышечная гипотония, судороги, микроцефалия, стереотипии, страбизм, запоры, лицевые дизморфии (широкое переносье, выступающая нижняя часть лица, диспластичные ушные раковины). Кроме того для синдрома Ангельмана и СПХ характерны аномалии рефракции и атаксия. Но атаксия при синдроме Ангельмана является одним из ведущих симптомов, и для этого синдрома существуют специфические изменения электроэнцефалограммы [10, 11]. При синдроме Мовата–Вильсона характерны специфические мочки ушей, а при СПХ — верхняя губа в виде «лука купидона». Кроме того для синдрома Мовата–Вильсона и СПХ характерны пороки развития, которые не встречаются при синдроме Ангельмана. Это врожденные пороки развития центральной нервной системы (гипоплазия/агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, увеличение базальных ганглиев), а при синдроме Мовата–Вильсона — врожденные пороки сердца и болезнь Гиршпрунга [10]. Отличительной чертой СПХ являются нарушения ритма дыхания по типу гипервентиляции с последующим апноэ [10].



**Рис. 2.** МРТ головного мозга у пациента 8 лет с СПХ.

1 — уменьшение размеров и изменение конфигурации гиппокампов (красная стрелка), фронтальное T2-взвешенное изображение; 2 — дисплазия мозолистого тела (белая стрелка), атрофия мозжечка (желтая стрелка), сагитальное T1-взвешенное изображение; 3 — атрофия мозжечка (желтая стрелка), аксиальное T2-взвешенное изображение.

**Fig. 2.** MRI of the brain in of the PHS patient aged 8 years.

1 — reduction in size and configuration of hippocampi (red arrow), frontal T2-weighted image; 2 — corpus callosum dysplasia (white arrow), cerebellar atrophy (yellow arrow), sagittal T1-weighted image; 3 — cerebellar atrophy (yellow arrow), axial T2-weighted image.

Для СПХ и синдрома умственной отсталости – гипотоничного лица, X-сцепленного (ОМІМ 309580) можно выделить следующие общие черты: тяжелая умственная отсталость, судороги, микроцефалия, грубые черты лица, гипертелоризм, широкое переносье, диспластичные ушные раковины, запоры. Отличительными признаками являются врожденные пороки развития почек и половых органов при синдроме умственной отсталости – гипотоничного лица, X-сцепленного (ОМІМ 309580) изменение мышечного тонуса от мышечной гипотонии к гипертонусу нижних конечностей по мере прогрессирования заболевания и отсутствие дыхательных нарушений [10].

Учитывая наличие изменений ритма дыхания, дифференциальный диагноз при СПХ следует проводить с синдромами Ретта и Жубера [2, 14]. Однако при синдроме Ретта отсутствуют характерные для СПХ лицевые дизморфии, более выражена микроцефалия, изменения мышечного тонуса представлены спастичностью и дистонией, в анамнезе отмечается регресс моторных и психоречевых навыков. При синдроме Жубера на МРТ выявляются специфический признак — симптом «коренного зуба», а также макроцефалия, аномальные движения глаз, поражения печени и почек.

### Заключение

Основными клиническими критериями, позволяющими заподозрить СПХ, являются грубая задержка развития, специфические особенности фенотипа, нарушения поведения и эпизоды гипервентиляции с последующим апноэ.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amiel J., Rio M., de Pontual L., Redon R., Malan V., Boddaert N., 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; 80(5): 988-93. DOI: <http://doi.org/10.1086/515582>
2. Zollino M., Zweier C., Van Balkom I.D., Sweetser D.A., Alaimo J., Bijlsma E.K., et al. Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin. Genet.* 2019; 95(4): 462-78. DOI: <http://doi.org/10.1111/cge.13506>
3. Zweier C., Peippo M.M., Hoyer J., Sousa S., Bottani A., Clayton-Smith J., et al. Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 80(5): 994-1001. DOI: <http://doi.org/10.1086/515583>
4. Brockschmidt A., Todt U., Ryu S., Hoischen A., Landwehr C., Birnbaum S., et al. Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt-Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor TCF4. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16(12): 1488-94. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddm099>
5. Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust. Paediatr. J.* 1978; 14(3): 182-4. DOI: <http://doi.org/10.1111/jpc.1978.14.3.182>
6. Goodspeed K., Newsom C., Morris M.A., Powell C., Evans P., Golla S. Pitt-Hopkins syndrome: a review of current literature, clinical approach, and 23-patient case series. *J. Child Neurol.* 2018; 33(3): 233-44. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073817750490>
7. Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C., Thiese H., Erdie-Lalena C., Bawle E., et al. Genotype-phenotype analysis of TCF4 mutations causing Pitt-Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. *Genet. Med.* 2009; 11(11): 797-805. DOI: <http://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9>
8. Kageyama R., Nakanishi S. Helix-loop-helix factors in growth and differentiation of the vertebrate nervous system. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1997; 7(5): 659-65. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0959-437x\(97\)80014-7](http://doi.org/10.1016/s0959-437x(97)80014-7)
9. Massari M.E., Murre C. Helix-loop-helix proteins: regulators of transcription in eucaryotic organisms. *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20(2): 429-40. DOI: <http://doi.org/10.1128/mcb.20.2.429-440.2000>
10. Peippo M., Ignatius J. Pitt-Hopkins Syndrome. *Mol. Syndromol.* 2012; 2(3-5): 171-80. DOI: <http://doi.org/10.1159/000335287>
11. Watkins A., Bissell S., Moss J., Oliver C., Clayton-Smith J., Haye L., et al. Behavioural and psychological characteristics in Pitt-Hopkins syndrome: a comparison with Angelman and Cornelia de Lange syndromes. *J. Neurodev. Disord.* 2019; 11(1): 24. DOI: <http://doi.org/10.1186/s11689-019-9282-0>
12. 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. A.* 2011; 155A(11): 2826-31. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.34255>
13. Zweier C., de Jong E.K., Zweier M., Orrico A., Ousager L.B., Collins A.L., et al. CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85(5): 655-66. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.004>
14. Lopes F., Barbosa M., Ameer A., Soares G., de Sá J., Dias A.I., et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J. Med. Genet.* 2016; 53(3): 190-9. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103568>
15. de Winter Ch.F., Baas M., Heukelingen J.van, Routledge Sue, Hennekam R.C.M. Phenotype and natural history in 101 individuals with Pitt-Hopkins syndrome through an internet questionnaire system. *Orpha. J. Rare Dis.* 2016; 11: 37 DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0422-2>