

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009>

УДК 616-056.7+575.1+616.8-009+616.853+612.284.2-053.2

Клинический случай пациента с синдромом Питта–Хопкинса

А.Н. Колчина¹, С.А. Рагимова¹, А.Ю. Шуткова¹,
Х.Ф. Аксянова², О.В. Халецкая¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия

² Нижегородская детская областная клиническая больница, г. Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Синдром Питта–Хопкинса — редкая наследственная патология нервной системы, причиной которой является возникновение патогенного варианта в гене *TCF4*, расположенном в 21 локусе хромосомы 18. Частота встречаемости в настоящее время неизвестна. Основными фенотипическими проявлениями синдрома являются лицевые дисморфии: клювовидный нос, короткие носовые ходы, широкий рот с верхней губой в виде «лука Купидона», широко расставленные зубы, глубоко посаженные глаза, птоз, поперечная ладонная борозда, фетальные пальцевые подушечки. Также, помимо внешних изменений, у пациентов отмечается тяжелая умственная отсталость. Для многих пациентов характерна задержка психомоторного развития, отмечаемая уже на первом году жизни. Со временем поведение пациентов часто ассоциируется с аутистическими расстройствами, что осложняет диагностику данного синдрома.

Описан клинический случай девочки, наблюдавшейся в связи с задержкой психомоторного развития, которую отмечали с 4 месяцев, нарушения сна, редкие внезапные пароксизмальные состояния в виде возбуждения, плача. В ходе углубленного обследования был заподозрен синдром Питта–Хопкинса, который в дальнейшем был подтвержден молекулярно-генетически (у ребенка выявлен патогенный вариант chr18:55228987C>T с.2045G>A (p.Arg682Gln) в гене *TCF4* в гетерозиготном состоянии). Таким образом, в статье отображены теоретические аспекты синдрома Питта–Хопкинса, клинические особенности и требования к его диагностике на примере диагностического поиска у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: синдром Питта–Хопкинса, эпилепсия, *TCF4*, апноэ, гипервентиляция, дети

Для цитирования:

Колчина А.Н., Рагимова С.А., Шуткова А.Ю., Аксянова Х.Ф., Халецкая О.В. Клинический случай пациента с синдромом Питта–Хопкинса. *Педиатр*. 2025;16(3):79–86. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009>

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009>

УДК 616-056.7+575.1+616.8-009+616.853+612.284.2-053.2

Pitt–Hopkins syndrome clinical case

Anastasia N. Kolchina¹, Svetlana A. Ragimova¹, Alla Yu. Shutkova¹,
Khasyanya F. Aksyanova², Olga V. Khaletskaya¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Pitt–Hopkins syndrome is a rare pathology of the nervous system caused by a mutation in the *TCF4* gene, located in the 21st locus of the 18th chromosome. The incidence rate is currently unknown. The main phenotypic manifestations of the syndrome are facial dysmorphisms: a beak-shaped nose, short nasal passages, a wide mouth with an upper lip in the form of a "Cupid's bow", widely spaced teeth, deep-set eyes, upturned palpebral fissures, a single palmar crease and fetal finger pads. Also, in addition to external changes, patients have intellectual disabilities. Many patients are characterized by a delay in psychomotor development, noted already in the first year of life. Over time, the behavior of patients is often associated with autistic disorders, which complicates the diagnosis of this syndrome. We have described a clinical case of a girl who had complaints of delayed psychomotor development, which was noted from 4 months, sleep disorders, rare sudden paroxysmal states in the form of excitement, crying. During an in-depth examination, Pitt–Hopkins syndrome was suspected, which was later confirmed molecularly genetically. We performed direct Sanger sequencing, which resulted in the discovery of a mutation chr18:55228987C>T c.2045G>A (p.Arg682Gln) in the *TCF4* gene in a heterozygous state. The article reflects the theoretical aspects of Pitt–Hopkins syndrome, clinical features and requirements for diagnosing the syndrome using the example of a diagnostic search in a young child.

Keywords: Pitt–Hopkins syndrome, epilepsy, *TCF4*, apnea, hyperventilation, children

To cite this article

Kolchina A.N., Ragimova S.A., Shutkova A.Yu., Aksyanova Kh.F., Khaletskaya O.V. Pitt–Hopkins syndrome clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(3):79–86. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.43.87.009>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Питта–Хопкинса — редкая наследственная патология нервной системы, причина которой — образование патогенного варианта в гене *TCF4*, расположенном в 21-м локусе хромосомы 18, чаще всего возникающая спорадически.

Данный синдром впервые был описан Д. Питом и И. Хопкинсом в 1978 году у двух неродственных детей со схожими внешними изменениями, патологическим дыхательным паттерном и задержкой психомоторного развития [15]. В 2007 года при помощи молекулярного кариотипирования было установлено, что причиной развития клинической картины синдрома Питта–Хопкинса является микроделеция длинного плеча хромосомы 18.

Обнаружено также, что у некоторых пациентов с клинической картиной синдрома Питта–Хопкинса имеются патогенные варианты в гене *CNTNAP2* на участке 7q35.36 или в гене *NRXN1* на участке 2p16.3. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Впоследствии данные находки были названы синдромом Питта–Хопкинса 1 (Pitt–Hopkins Like Syndrome 1 (PTHLS1)) и синдромом Питта–Хопкинса 2 (PTHSL2). Общими признаками PTHLS являются задержка умственного развития, отсутствие речи и нарушения дыхания, но и при PTHLS1, и при PTHLS2 двигательные показатели нормальны или движения лишь слегка задерживаются. Отличаются черты лица: нос у PTHLS1 неизменен, а верхняя губа не имеет изогнутой формы [1, 2].

На данный момент частота встречаемости синдрома Питта–Хопкинса неизвестна, однако в 2009 году было опубликовано исследование J.A. Rosenfeld. В ходе работы проводился скрининг 13 186 пациентов на предмет наличия мутаций в гене *TCF4* и микроделений, захватывающих регионы *TCF4*, а также анализ литературных источников. Полученные результаты позволили предположить, что синдром возникает с популяционной частотой от 1 : 34 000 до 1 : 41 000 [16].

Ген *TCF4* кодирует белок, действующий как фактор транскрипции [3, 4]. Он обеспечивает инициацию дифференцировки нейронов, участвуя в развитии нервной системы плода во время беременности. У эмбриона ген *TCF4* экспрессируется в мозге, сетчатке и внутренних органах, а постнатально — в лимфоцитах, фибробластах, кишечнике и мышцах. При наличии патогенных вариантов в гене *TCF4* нарушается дифференцировка нервной системы [13, 20]. Нарушение работы *TCF4* приводит к снижению передачи сигналов по одному из основных сигнальных путей, ответственному за эмбриогенез и дифференцировку клеток (WNT-путь). В результате клетки-предшественники нейронов имеют сниженную активность пролиферации и способность дифференцироваться в нейроны [14].

Клинический фенотип. Основные фенотипические проявления синдрома Питта–Хопкинса — лицевые дисморфии: клювовидный нос, короткие носовые ходы, широкий рот с верхней губой в виде «лука Купидона», широко расставленные зубы, глубоко посаженные глаза, птоз, попереч-

ная ладонная складка, фетальные пальцевые подушечки. Внешним изменениям сопутствует интеллектуальная недостаточность. Для многих больных характерна задержка психомоторного развития, отмечаемая уже на первом году жизни. Со временем поведение пациентов часто ассоциируется с аутистическими расстройствами: настроение приподнятое, сопровождающееся хлопаньем руками, кружением, машущими движениями руками, стереотипией [1, 2, 20].

Одно из тяжелых клинических проявлений данного синдрома — пароксизмальные дыхательные паттерны гипервентиляции с последующим апноэ, иногда вплоть до цианоза. Начало симптомов приходится на возраст от 3 до 7 лет, однако встречаются случаи и более позднего начала. Данное состояние характеризуется кратковременными эпизодами тяжелого дыхания, переходящими в период задержки дыхания с возможной потерей сознания. Патофизиология остается неясной, но предполагается, что такой тип патологии обусловлен нарушением функции белков, отвечающих за формирование ствола мозга в результате нарушенной работы дефектного *TCF4* [1, 2, 5, 17, 20].

Помимо специфических симптомов, пациент может иметь врожденные аномалии развития: уrogenитальные мальформации, пальцевые аномалии (синдактилию, полидактилию), патологии желудочно-кишечного тракта (запоры, болезнь Гиршпрунга, рефлюкс), офтальмологические проблемы (миопию, косоглазие), сколиоз [1, 5, 20]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с предполагаемым синдромом Питта–Хопкинса возможно выявление таких изменений, как дисплазия мозолистого тела, взбухание головок хвостатого ядра, малые размеры гиппокампа, гипоплазия коры мозжечка и червя [7].

Эпилепсия. Эпилептические приступы встречаются более чем у 40% пациентов с синдромом Питта–Хопкинса [5, 7, 17]. Дебютировать они могут в любом возрасте. В литературе подробное описание электроэнцефалограммы (ЭЭГ) практически не встречается. Однако в записях ЭЭГ можно увидеть как фокальные, так и генерализованные нарушения. ЭЭГ может иметь нормальную картину в раннем возрасте и со взрослением пациента приобретать изменения в виде эпилептиформной активности [7].

Диагностика. Для диагностики синдрома Питта–Хопкинса не существует специфических тестов, кроме молекулярного генетического анализа с сопоставлением клинической картины.

Для предположения диагноза существует специализированная шкала, которую разработали S. Whalen (2012) и G. Marangi (2012) независимо друг от друга [11, 19].

В шкале Whalen выделяют несколько групп признаков. Частые признаки, оцениваемые в +1 балл: глубоко посаженные глаза; выступающая средняя или нижняя части лица; широкая переносица; широкий или клювоподобный нос; раздутые ноздри; большой рот; верхняя губа в виде «лука Купидона»; вывернутая нижняя губа; атактическая походка; судорожные состояния с гипервентиляцией; гипотония;

добродушный улыбчивый вид; тревожное поведение; страбизм. В 2 балла оцениваются следующие признаки: тяжелая задержка моторного развития до 3 лет или начало самостоятельной ходьбы после 3 лет; отсутствие речи; стереотипные движения рук или головы. Также обозначены нехарактерные для синдрома Питта–Хопкинса признаки, за наличие которых вычитаются 1 или 2 балла. К ним относятся микроцефалия, высокий рост, пороки развития внутренних органов, утрата ранее приобретенных навыков. При получении итоговой суммы число оценивают по значениям, допустимым для возраста пациента. До 3 лет сумма баллов равная или превышающая 10 и после 3 лет 15 баллов позволяет предположить наличие синдрома Питта–Хопкинса и направить пациента на проведение скрининга для обнаружения патогенных вариантов в гене *TCF4*.

Шкала Marangí частично схожа с предыдущим вариантом. Она также включает список частых фенотипических признаков данного синдрома, которые оцениваются в 1, 2 или 4 балла. В дополнение к этому в шкалу включены особенности результатов инструментальной диагностики. Интерпретация результатов возрастных различий не имеет различий по сравнению со шкалой Whalen.

При итоговом значении, равном 10 баллам и более из 16 по шкале Marangí, пациенту также рекомендовано проведение скрининга на наличие патогенных мутаций в гене *TCF4*.

Дифференциальная диагностика. Круг дифференциальной диагностики включает синдромы Ангельмана, Моуэта–Вильсона и Ретта. У многих пациентов с неустойчивой походкой, отсутствием речи и стереотипным поведением был выявлен синдром Питта–Хопкинса после получения результатов полногеномного секвенирования методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), где данные за дифференциальные патологии не были выявлены, но обнаружился патогенный вариант в гене *TCF4* [12, 17].

Лечение. Основное направление в терапии детей с синдромом Питта–Хопкинса — симптоматическая терапия, основанная на физиотерапии, логопедии, работе с когнитивными и двигательными нарушениями. Учитывая наличие не только нарушений психомоторного развития, но и патологии других систем, можно подключать к комплексной терапии хирургов, гастроэнтерологов, пульмонологов, неврологов, офтальмологов.

Для детей старшего возраста необходимо разрабатывать индивидуальный план обучения, уделяя особое внимание раннему освоению альтернативных средств коммуникации и стратегий управления поведением [5, 17].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., 2 года 10 месяцев, наблюдается у невролога и педиатра в течение 2,5 лет в связи с задержкой психомоторного развития, прослеживающуюся с возраста 4 месяцев, нарушения сна, редкие внезапные пароксизмальные состояния в виде возбуждения, плача.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я беременность в этом же браке — здоровая девочка 5,5 лет), протекавшей без осложнений. Близкородственный брак отрицается. Роды вторые путем кесарева сечения в 40 недель. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов, масса при рождении 3400 г, длина тела 53 см. Выписана из родильного дома на 6-е сутки. Неонатальный период протекал без патологии. С раннего возраста отмечается отставание в моторном и речевом развитии. Голову держит с 4 месяцев, следит глазами за предметами с 6 месяцев. С 6,5 месяцев переворачивается, подтягивается при тракции за руки, гулит и улыбается, самостоятельно берет игрушки в руки, перекладывает их из одной руки в другую. Навык самостоятельного сидения появился в 1,5 года, с 2 лет научилась стоять и переступать у опоры.

Анамнез заболевания и проведенные обследования. В 9 месяцев в связи с задержкой развития невролог рекомендовал проведение МРТ головного мозга, по данным которого выявлены небольшой участок гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества головного мозга правой теменной области, вероятно, постгипоксического характера, умеренно выраженная смешанная гидроцефалия. В 2 года выполнена повторная МРТ, в сравнении с предыдущим МР-исследованием — без существенной динамики.

Особенности фенотипа. При объективном осмотре ребенка в возрасте 1 года 10 месяцев обратили внимание на наличие таких аномалий, как эпикант, глубоко посаженные глаза, сходящееся косоглазие, диспластичные ушные раковины, выступающая длинная спинка носа и округлый его кончик, короткий фильтр, большой рот с пухлыми губами, похожими на «лук Купидона». В области лба и затылка имеются гемангиомы, на левой голени и правом бедре — два светло-коричневых пятна. Плоско-вальгусная установка стоп. Учитывая фенотипические особенности, выполнено исследование кариотипа: 46, XX — нормальный женский.

В 2 года 6 месяцев ребенка консультировал генетик. С учетом описанных ранее особенностей фенотипа, задержки статомоторного и речевого развития, изменений на МР-картине головного мозга была предположена наследственная патология. При сопоставлении клинических признаков со шкалой Whalen для оценки синдрома Питта–Хопкинса общий балл составил 11. У ребенка имелись признаки, оцениваемые в 1 балл: глубоко посаженные глаза, выраженный корень носа, широкий нос, большой рот, гипотония; а также признаки, оцениваемые в 2 балла: тяжелая задержка двигательного развития, отсутствие речи, стереотипия. При рассмотрении признаков по шкале Marangí девочка получила по 1 баллу за нормальные показатели роста при рождении, моторную дискоординацию, нарушения по данным МРТ; по 2 балла — за интеллектуальные нарушения, отсутствие речи; 4 балла — за лицевые дисморфии. Таким образом, общая оценка составила также 11 баллов. Согласно интерпретации результатов, у ребенка имелись показания для обследования на наличие патогенных вариантов в гене *TCF4*. В 2 года 6 месяцев было проведено молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование методом NGS). Обнаружен пато-

генный вариант chr18:55228987C>T; c.2045G>A (p.Arg682Gln) в гене *TCF4* в гетерозиготном состоянии, который ассоциирован с синдромом Питта–Хопкинса с аутосомно-доминантным типом наследования. При проведении подтверждающей диагностики методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *TCF4* у родителей и ребенка патогенный вариант chr18:55228987C>T c.2045G>A (p.Arg682Gln) в гене *TCF4* в гетерозиготном состоянии был выявлен только у ребенка, что подтверждает возникновение ее *de novo*.

В 2 года 9 месяцев проведен видео-ЭЭГ-мониторинг: эпилептиформная активность и эпилептические приступы не выявлены.

Физикальный осмотр в возрасте 2 лет 10 месяцев: состояние по заболеванию средней тяжести обусловлено неврологическим дефицитом, самочувствие не страдает. Кожные покровы чистые, за исключением описанных ранее гемангиом и светло-коричневых пятен, слизистые оболочки чистые, влажные. Подкожно-жировой слой распределен равномерно, тургор тканей достаточный. Физическое развитие: вес 12 кг (z-score: -1.31), рост 90 см (z-score: -1.34), развитие гармоничное, ниже среднего. Аускультативно дыхание пузрильное, хрипов нет, частота дыхания (ЧД) 23 в минуту. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 118 в минуту. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный, 1 раз в 2 дня.

Неврологический статус в возрасте 2 лет 10 месяцев: на осмотр девочка реагирует спокойно. Обращают на себя внимание стереотипные движения руками, ногами. Пациентка гулит, осознанных слов нет, обращенную речь не понимает. Простые команды не выполняет, навыки самообслуживания не сформированы. Туловищная атаксия. Мышечный тонус диффузно снижен, без асимметрии. Сухожильные рефлексы живые, без асимметрии.

Заключительный диагноз. На основании жалоб на пароксизмальные состояния фенотипических признаков в сочетании с грубой задержкой психического и речевого развития, задержкой формирования вертикализации и самостоятельной ходьбы, нарушениями движения (стереотипией, туловищной атаксией) и обнаружением мутации гена *TCF4* был выставлен диагноз «синдром Питта–Хопкинса».

Медицинские вмешательства. В данной клинической ситуации девочке необходимо регулярно посещать реабилитационные мероприятия и занятия с логопедом-дефектологом. Требуется также динамический контроль видео-ЭЭГ-мониторинга для своевременного обнаружения эпилептиформной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный и равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Прогноз у пациентов с данной патологией неблагоприятный, так как очень низок реабилитационный потенциал имеющихся интеллектуальных и речевых нарушений с возможным последующим развитием эпилепсии.

Анализируя клинический фенотип пациентки в сравнении с литературными данными, можно отметить следующие особенности. Наличие выраженной задержки психомоторного развития с первых месяцев жизни при отсутствии данных об асфиксии при рождении или других внутриутробных аномалиях, которые могли бы быть причиной данных нарушений (неосложненное течение беременности, рождение ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями и оценкой по шкале APGAR должно наводить на мысль врача-клинициста о возможном наличии генетической патологии. Но даже в сочетании с множественными стигмами и развивающимися пароксизмальными состояниями дифференциальная диагностика синдрома Питта–Хопкинса на первом году жизни не представляется возможной, так как основные клинические проявления манифестируют в возрасте 3–7 лет. Однако в данном случае удалось предположить наличие наследственной патологии на основании анамнеза, фенотипа пациентки, что позволило своевременно провести молекулярно-генетическое исследование. Обнаружение патогенного варианта в гене *TCF4* и установление синдрома Питта–Хопкинса у девочки в возрасте 2 лет 10 месяцев позволяет выстроить тактику лечения и ухода за пациенткой, так как в последующем есть риск развития эпилепсии с пароксизмальными дыхательными паттернами гипервентиляции с апноэ вплоть до цианоза.

Возможное перспективное направление в лечении — генная терапия, но ее достижения описаны лишь на мышиных моделях. Методы основаны на использовании негативных регуляторов гистондеацетилаз (HDAC) [8, 9, 18], регуляции сигнального пути, ответственного за эмбриогенез и дифференцировку клеток (WNT-путь) [8], регуляции ионных каналов [6] и использовании вирусной генной терапии [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует вариант проявлений синдрома Питта–Хопкинса, подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием. Терапия нарушений при данном синдроме в настоящее время представляет большие сложности. Пациентке требуется комплексное лечение при участии невролога, психотерапевта, логопеда-дефектолога. Полная коррекция данного заболевания невозможна.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациента на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. The authors obtained written informed voluntary consent from the patient's legal representatives to publish personal data, including photographs (with face covering), in a scientific journal, including its electronic version.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондакова О.Б., Гребенкин Д.И., Лялина А.А., Хрусталева Е.В., Канивец И.В., Батышева Т.Т. Клинико-генетическая характеристика пациентов с синдромом Питта–Хопкинса. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(1):29–34. DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-01-29-34.
2. Люкшина Н.Г. Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии*. 2019;14(2):42–48. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-42-48.
3. Amiel J., Rio M., de Pontual L. 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):988–993. DOI: 10.1086/515582.
4. Comisi F., Esposito E., Marras M., Soddu C., Savasta S. Unusual inconsolable crying: an insight, case report, and review of the literature on the Pitt–Hopkins gastrointestinal phenotype. *Cureus*. 2023;15(8):e43781. DOI: 10.7759/cureus.43781.
5. Dean L. Pitt–Hopkins Syndrome. In: Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B.L., Malheiro A.J., eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); March 8, 2012.
6. Ekins S., Puhl A.C., Davidow A. Repurposing the dihydropyridine calcium channel inhibitor Nicardipine as a Nav1.8 inhibitor in vivo for Pitt–Hopkins syndrome. *Pharm Res*. 2020;37(7):127. DOI: 10.1007/s11095-020-02853-5
7. 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):233–244. DOI: 10.1177/0883073817750490.
8. Hennig K.M., Fass D.M., Zhao W.N. et al. WNT/ β -Catenin pathway and epigenetic mechanisms regulate the Pitt–Hopkins syndrome and schizophrenia risk gene *TCF4*. *Mol Neuropsychiatry*. 2017;3(1):53–71. DOI: 10.1159/000475666.
9. Kennedy A.J., Rahn E.J., Paulukaitis B.S. et al. Tcf4 regulates synaptic plasticity, dna methylation, and memory function. *Cell Rep*. 2016;16(10):2666–2685. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.004.
10. Kim H., Gao E.B., Draper A. et al. Rescue of behavioral and electrophysiological phenotypes in a Pitt–Hopkins syndrome mouse model by genetic restoration of Tcf4 expression. *Elife*. 2022;11:e72290. DOI: 10.7554/eLife.72290.
11. Marangi G., Ricciardi S., Orteschi D. et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt–Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(7):1604–1611. DOI: 10.1002/ajmg.a.35419.
12. Marangi G., Zollino M. Pitt–Hopkins Syndrome and differential diagnosis: a molecular and clinical challenge. *J Pediatr Genet*. 2015;4(3):168–176. DOI: 10.1055/s-0035-1564570.
13. Mesman S., Bakker R., Smidt M.P. Tcf4 is required for correct brain development during embryogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2020;106:103502. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103502.
14. Papes F., Camargo A.P., de Souza J.S. et al. Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nat Commun*. 2022;13(1):2387. DOI: 10.1038/s41467-022-29942-w.
15. Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J*. 1978;14(3):182–184. DOI: 10.1111/jpc.1978.14.3.182.
16. Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C. 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: 10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9.
17. Sweetser D.A., Elsharkawi I., Yonker L., Steeves M., Parkin K., Thibert R. Pitt–Hopkins syndrome. 2012 Aug 30 [updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
18. Sweatt J.D. Pitt–Hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription. *Exp Mol Med*. 2013;45(5):e21. DOI: 10.1038/emm.2013.32.
19. Whalen S., Héron D., Gaillon T. et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt–Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the *TCF4* mutational spectrum. *Hum Mutat*. 2012;33(1):64–72. DOI: 10.1002/humu.21639.
20. Zollino M., Zweier C., Van Balkom ID et al. Diagnosis and management in Pitt–Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet*. 2019;95(4):462–478. DOI: 10.1111/cge.13506.

REFERENCES

- 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. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(1):29–34. (In Russian). DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-01-29-34.
- Lyushkina N.G. Pitt-Hopkins syndrome with electrical status epilepticus in slow-wave sleep: a case report. *Russian Journal of Child Neurology*. 2019;14(2):42–48. (In Russian). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-42-48.
- Amiel J., Rio M., de Pontual L. 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):988–993. DOI: 10.1086/515582.
- Comisi F., Esposito E., Marras M., Soddu C., Savasta S. Unusual inconsolable crying: an insight, case report, and review of the literature on the Pitt-Hopkins gastrointestinal phenotype. *Cureus*. 2023;15(8):e43781. DOI: 10.7759/cureus.43781.
- Dean L. Pitt-Hopkins Syndrome. In: Pratt V.M., Scott S.A., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B.L., Malheiro A.J., eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); March 8, 2012.
- Ekins S., Puhl A.C., Davidow A. Repurposing the dihydropyridine calcium channel inhibitor Nicardipine as a Nav1.8 inhibitor in vivo for Pitt-Hopkins syndrome. *Pharm Res*. 2020;37(7):127. DOI: 10.1007/s11095-020-02853-5
- 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):233–244. DOI: 10.1177/0883073817750490.
- Hennig K.M., Fass D.M., Zhao W.N. et al. WNT/ β -Catenin pathway and epigenetic mechanisms regulate the Pitt-Hopkins syndrome and schizophrenia risk gene *TCF4*. *Mol Neuropsychiatry*. 2017;3(1):53–71. DOI: 10.1159/000475666.
- Kennedy A.J., Rahn E.J., Paulukaitis B.S. et al. *Tcf4* regulates synaptic plasticity, dna methylation, and memory function. *Cell Rep*. 2016;16(10):2666–2685. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.004.
- Kim H., Gao E.B., Draper A. et al. Rescue of behavioral and electrophysiological phenotypes in a Pitt-Hopkins syndrome mouse model by genetic restoration of *Tcf4* expression. *Elife*. 2022;11:e72290. DOI: 10.7554/eLife.72290.
- Marangi G., Ricciardi S., Orteschi D. et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(7):1604–1611. DOI: 10.1002/ajmg.a.35419.
- Marangi G., Zollino M. Pitt-Hopkins Syndrome and differential diagnosis: a molecular and clinical challenge. *J Pediatr Genet*. 2015;4(3):168–176. DOI: 10.1055/s-0035-1564570.
- Mesman S., Bakker R., Smidt M.P. *Tcf4* is required for correct brain development during embryogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2020;106:103502. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103502.
- Papes F., Camargo A.P., de Souza J.S. et al. Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nat Commun*. 2022;13(1):2387. DOI: 10.1038/s41467-022-29942-w.
- Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J*. 1978;14(3):182–184. DOI: 10.1111/jpc.1978.14.3.182.
- Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C. 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: 10.1097/GIM.0b013e3181bd38a9.
- Sweetser D.A., Elsharkawi I., Yonker L., Steeves M., Parkin K., Thibert R. Pitt-Hopkins syndrome. 2012 Aug 30 [updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
- Sweatt J.D. Pitt-Hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription. *Exp Mol Med*. 2013;45(5):e21. DOI: 10.1038/emmm.2013.32.
- Whalen S., Héron D., Gaillon T. et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the *TCF4* mutational spectrum. *Hum Mutat*. 2012;33(1):64–72. DOI: 10.1002/humu.21639.
- Zollino M., Zweier C., Van Balkom ID et al. Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clin Genet*. 2019;95(4):462–478. DOI: 10.1111/cge.13506.

ОБ АВТОРАХ

* Анастасия Николаевна Колчина, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Светлана Анатольевна Рагимова, студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 4554-2780; e-mail: ragimovasvetlana24@gmail.com

AUTHORS INFO

* Anastasia N. Kolchina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1, pl. Minina i Pozharskogo, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Svetlana A. Ragimova, 6th year student of the Pediatric Faculty, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0009-0006-7905-4301; eLibrary SPIN: 4554-2780; e-mail: ragimovasvetlana24@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Алла Юрьевна Шуткова, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0003-4953-4073; eLibrary SPIN: 1172-6732; e-mail: a_shutkova@mail.ru

Хасяня Фатиховна Аксянова, заведующий медико-генетической консультацией, ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0009-0009-3750-9461; e-mail: hasyanya@mail.ru

Ольга Владимировна Халецкая, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Alla Yu. Shutkova, MD, PhD, Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0003-4953-4073; eLibrary SPIN: 1172-6732; e-mail: a_shutkova@mail.ru

Khasyanya F. Aksyanova, Head of Medical and Genetic Consultation, Nizhny Novgorod Children's Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0009-0009-3750-9461; e-mail: hasyanya@mail.ru

Olga V. Khaletskaya, MD, PhD, Dr Sci (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-8531-3174; eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru