

## Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай

Н.Г. Люкшина

ООО «МИДЕАЛ»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Ленинградская, 43

Контакты: Наталья Геннадьевна Люкшина neurologist@yandex.ru

Синдром Питта–Хопкинса — редкое генетическое заболевание, причиной которого является молекулярный вариант гена *TCF4*, вовлеченного в эмбриологическую дифференциацию нейронов. Синдром характеризуется специфическим лицевым дисморфизмом, задержкой психомоторного развития, аутистическим поведением и интеллектуальными нарушениями. К другим ассоциированным с этим заболеванием признакам относятся ранняя миопия, судороги, запоры, а также эпизоды гипервентиляции и апноэ. Авторами представлен клинический случай пациентки с молекулярно подтвержденным вариантом *TCF4*. Особенностью данного случая является ранее неописанное сочетание синдрома Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна.

**Ключевые слова:** задержка развития, аутизм, интеллектуальные нарушения, эпилепсия, генетика, офтальмология, поведение

**Для цитирования:** Люкшина Н.Г. Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):42–8.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-42-48

### PITT–HOPKINS SYNDROME WITH ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS IN SLOW-WAVE SLEEP: A CASE REPORT

N.G. Lyukshina

MIDEAL LLC, 43 Leningradskaya St., Tolyatti 445020, Russia

Pitt–Hopkins syndrome is rare genetic disorder caused by a molecular variant of *TCF4* which is involved in embryologic neuronal differentiation. The syndrome is characterized by specific facial dysmorphism, psychomotor delay, autistic behavior and intellectual disability. Other associated features include early-onset myopia, seizures, constipation and hyperventilation-apneic spells. We introduced a clinical case of the patient with molecularly confirmed *TCF4* variant and previously undescribed combination with syndrome of the electrical status epilepticus during sleep.

**Key words:** developmental delay, autism, intellectual disability, epilepsy, genetics, ophthalmology, behavior

**For citation:** Lyukshina N.G. Pitt–Hopkins syndrome with electrical status epilepticus in slow-wave sleep: a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):42–8.

#### Введение

Синдром Питта–Хопкинса (OMIM: 610954) является редким наследственным заболеванием с поражением нервной системы, связанным с патогенным вариантом гена *TCF4*, расположенного на хромосоме 18q21.2 [1, 4, 16, 22]. Данный синдром впервые был описан в 1978 г. у 2 разных пациентов с похожими дисморфическими лицевыми признаками, задержкой психомоторного развития, пальцами, имеющими утолщенные подушечки, и патологическим дыхательным паттерном [11]. Ранее предполагалось, что заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, а в 2007 г. был описан ген *TCF4*, мутации которого являются причиной синдрома [1, 4, 22]. Транскрипционный фактор 4 — белок, который продуцирует ген

*TCF4* — вовлечен в раннее развитие мозга и дифференцировку нейронов. Точная заболеваемость синдромом пока неизвестна. J.A. Rosenfeld и соавт. предположили, что его популяционная частота составляет от 1:34 000 до 1:41 000 на основании данных хромосомного микроматричного анализа, полученных из коммерческих лабораторий. Имеются сведения о не менее чем 500 подтвержденных случаях заболевания во всем мире [12, 16]. Данные случаи фенотипически напоминают некоторые другие наследственные синдромы, включая синдромы Ангельмана (OMIM: 105830), Ретта (OMIM: 312750), Мовата–Уилсона (OMIM: 235730) и ATRX (OMIM: 301040) [7, 15, 17, 19]. Молекулярный вариант в гене *TCF4* был выявлен у 2 % больных с клинически диагностированным синдромом Ангельмана

и у 1 из 81 пациента с клинически диагностированным синдромом Ретта [3, 18]. Кроме того, причиной развития данного аутосомно-рецессивного заболевания могут быть варианты в генах *CNTNAP2* и *NRXN1*, которые являются причиной Питта–Хопкинса-подобного синдрома 1 (OMIM: 610042) и Питта–Хопкинса-подобного синдрома 2 (OMIM: 614325). Данные пациенты клинически имели фенотип, похожий на таковой при синдроме Питта–Хопкинса, однако задержка двигательного развития у них была менее выражена.

### Клинический фенотип синдрома Питта–Хопкинса

Для синдрома Питта–Хопкинса характерны лицевые дисморфии (у 89 % пациентов): приподнятые глазные щели, клювовидный нос, проминирующие ушные раковины, широкий рот с выраженным «луком Купидона», одиночная ладонная складка (у 60 %), фетальные пальцевые подушечки (у 45 %), постнатальная задержка роста (у 38 %), микроцефалия (у 59 %). Другие пальцевые аномалии включают синдактилию, полидактилию, а также сколиоз, урогенитальные мальформации. Данные признаки представлены на рис. 1. Во всех случаях имеют место интеллектуальные нарушения и задержка психомоторного развития, которая становится заметной уже на 1-м году жизни. Интеллектуальные нарушения варьируют от среднетяжелой до тяжелой интеллектуальной недостаточности. Также имеются нарушения сна, включая инсомнию, частые ночные пробуждения. Пациенты часто демонстрируют аутистическое поведение, приподнятое настроение, стереотипии, включая хлопанье руками, моющие движения рук, кружение, иногда может наблюдаться агрессия (примерно в 48 % случаев) [20].

Эпилептические приступы отмечены приблизительно у 38 % пациентов. Семиология достаточно вариабельна, включает как генерализованные

тонико-клонические судороги, так и атонические с фокальным началом, как с моторными, так и с немоторными проявлениями, реже описываются инфантильные спазмы [5, 7, 12, 14, 15, 18, 19]. Не существует специфической электроэнцефалографической (ЭЭГ) картины для данного синдрома. Эпилептические приступы в большинстве случаев не отличаются резистентностью к терапии, однако специфических антиэпилептических препаратов при данном заболевании также не существует. Выбор препарата основывается на существующих в настоящее время рекомендациях по ведению больных с эпилепсией.

Примерно в 50 % случаев отмечены пароксизмальные дыхательные паттерны гипервентиляции с последующим апноэ или без него, подобные описанным при синдромах Ретта и Жубера [10]. Обычно их описывают как кратковременные эпизоды тяжелого дыхания с последующим периодом задержки дыхания, иногда сопровождающиеся цианозом или потерей сознания. Начало дыхательных паттернов обычно приходится на раннее детство, в возрасте от 3 до 7 лет, данные состояния не имеют иктального коррелята на ЭЭГ. Патофизиология их остается неясной, но предполагается аберрантное нейрональное развитие в основе вегетативной регуляции или стволовых дыхательных центров [6]. Терапия данных состояний включает стабилизирующие настроение препараты, такие как нейролептики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиконвульсанты, а также ацетазоламид, которые могут оказывать положительный эффект на данный дыхательный паттерн.

На рис. 2 представлены наиболее частые неврологические нарушения и поведенческие особенности.

Ранняя миопия (54 %) и страбизм (49 %) описаны примерно у 50 % пациентов с синдромом Питта–Хопкинса и связаны с нарушением развития сетчатки.

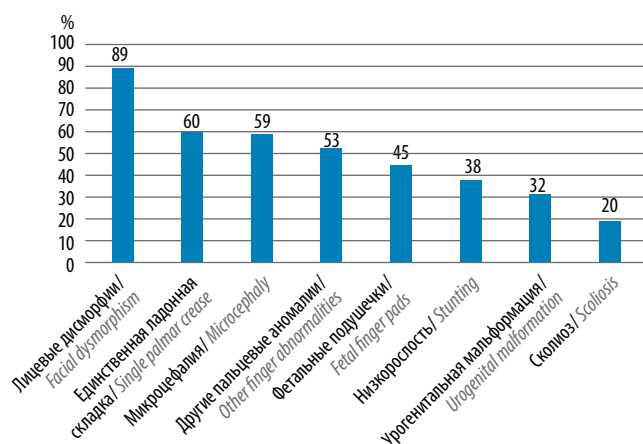


Рис. 1. Частота наиболее часто встречаемых дисморфий при синдроме Питта–Хопкинса

Fig. 1. Frequency of the most common dysmorphias in patients with Pitt–Hopkins syndrome

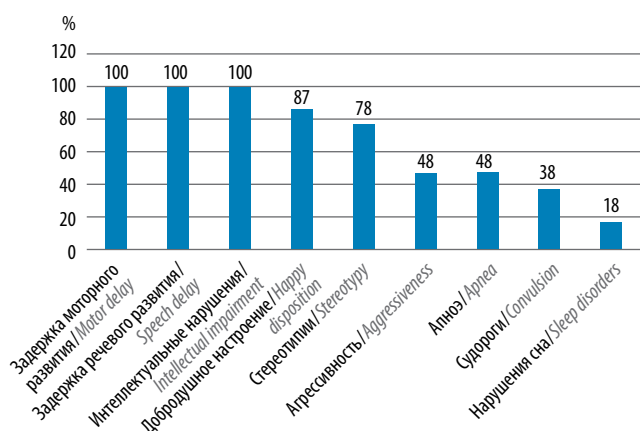


Рис. 2. Наиболее частые неврологические нарушения и поведенческие особенности при синдроме Питта–Хопкинса

Fig. 2. Most common neurological disorders and behavioral characteristics in patients with Pitt–Hopkins syndrome

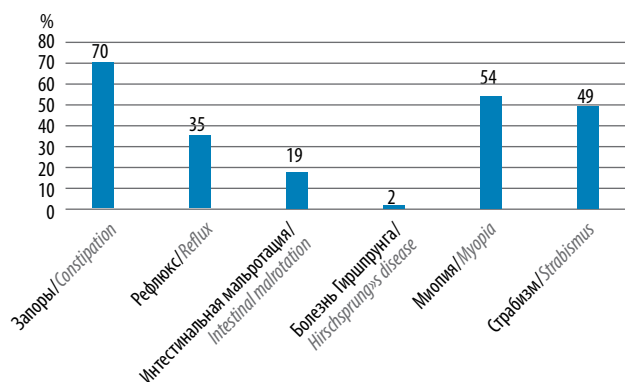


Рис. 3. Частота встречаемости наиболее распространенных гастроэнтерологических и офтальмологических нарушений при синдроме Питта–Хопкинса

Fig. 3. Frequency of the most common gastrointestinal and ophthalmic disorders in patients with Pitt–Hopkins syndrome

Также родители часто отмечают у детей проблему запоров (70 %), с частым началом в младенчестве. Запор может носить постоянный и тяжелый характер (в 2 % случаев диагностирована болезнь Гиршпрунга, в 19 % — синдром мальротации) [8, 13, 22]. На рис. 3 представлены наиболее частые гастроэнтерологические и офтальмологические проблемы при синдроме Питта–Хопкинса.

#### Изменения при нейровизуализации

Так как ген *TSC4* вовлечен в процесс нейрональной дифференцировки, грубых аномалий по данным магнитно-резонансной томографии не обнаруживалось. Наиболее часто выявляются дисплазия мозолистого тела и выбухание головок хвостатого ядра. Малые размеры гиппокампа, гиперинтенсивность в белом веществе височных долей, признаки демиелинизации, гипоплазия коры мозжечка и его червя также описаны в литературе [1, 2, 5, 12, 14].

Глобальная церебральная атрофия с расширением борозд коры большого мозга и вентрикуломегалия

также могут быть обнаружены у пациентов с синдромом Питта–Хопкинса.

#### Диагностическая шкала для синдрома Питта–Хопкинса

S. Whalen и соавт., G. Marangi и соавт. независимо друг от друга предложили диагностические шкалы для подсчета признаков с целью оценки вероятности наличия у пациента синдрома Питта–Хопкинса и решения вопроса о проведении генетического исследования на предмет наличия данного заболевания (см. таблицу) [9, 21].

Показатель, равный 15 баллам и более у детей старше 3 лет (10 баллам — у детей младше 3 лет) по шкале, предложенной S. Whalen и соавт., требует проведения тестирования на наличие синдрома Питта–Хопкинса. Показатель, равный 10 баллам и более из 16 возможных по шкале G. Marangi и соавт., позволяет рекомендовать генетическое обследование на наличие синдрома Питта–Хопкинса.

Представляем описание клинического случая наблюдаемой нами пациентки.

#### Клинический случай

**Пациентка П.А., 2011 г.р.** Перинатальный анамнез: ребенок от 3-й нормально протекавшей беременности, роды 3-и, плановое кесарево сечение (рубец на матке), масса тела при рождении 2940 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Перинатальный период протекал на фоне конъюгационной желтухи. Развитие на 1-м году жизни по возрасту. Наследственный анамнез отягощен по эпилепсии — у брата по отцовской линии с детства эпилепсия, форма неизвестна.

**Anamnesis morbi:** в возрасте 2 лет у ребенка появились ночные фокальные тонико-клонические приступы с вовлечением одной половины тела (лицо, рука, нога справа или слева), затем присоединились приступы в виде нарушения сознания, учащенного моргания, заведения



Рис. 4. Фенотип пациентки П.А., 2011 г.р.

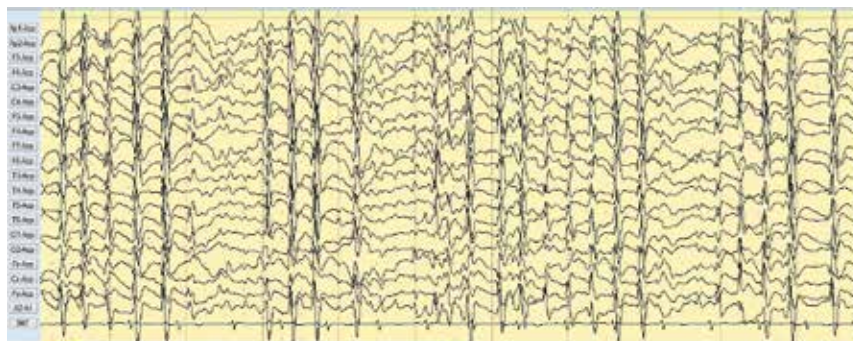
Fig. 4. Phenotype of patient P.A., born in 2011

Шкалы для диагностики синдрома Питта–Хопкинса, предложенные S. Whalen и соавт., G. Marangi и соавт.

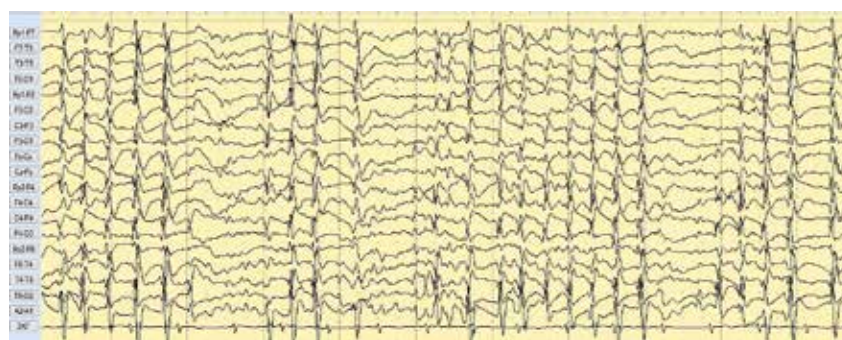
Scales for Pitt–Hopkins syndrome diagnosis proposed by S. Whalen et al. and G. Marangi et al.

S. Whalen и соавт. S. Whalen et al.		G. Marangi и соавт. G. Marangi et al.	
Частые признаки Frequent signs	Балл Points	Частые признаки Frequent signs	Балл Points
Глубоко посаженные глаза Deep-set eyes	+1	Наличие средних или тяжелых интеллектуальных нарушений: Moderate to severe mental retardation:	+2
Протрузия средней и/или нижней части лица Protruding middle and/or lower face	+1	отсутствие речи; absent speech;	+2
Выраженный корень носа Broad nasal bridge	+1	тяжелые нарушения речи со словарным запасом из 10 слов/способность строить предложения из 2–3 слов severe speech impairment with more than 10 words vocabulary and/or capacity to form two- to three-word sentences	+1
Широкий/клювopodobный нос Wide/beaked nose	+1	Нормальные показатели роста при рождении Normal growth parameters at birth	+1
Раздутые ноздри Flaring nostrils	+1	Постнатальная микроцефалия или прогрессирующая задержка роста окружности головы Postnatal microcephaly or progressive slowing down of head circumference	+1
Большой рот Large mouth	+1	Эпилепсия/патологические нарушения на электроэнцефалограмме Epilepsy/EEG abnormalities	+1
Верхняя губа в виде «лука Купидона» Cupid's bow upper lip	+1	Атаксия/моторная дискоординация Ataxia/motor incoordination	+1
Вывернутая нижняя губа Inverted lower lip	+1	Дыхательные нарушения: гипервентиляция или эпизоды апноэ Breathing anomalies: hyperventilation fits or apnea episodes	+1
Начало ходьбы позднее 3 лет или тяжелая задержка двигательного развития до 3 лет Walking >3 years/severe motor delay <3 years	+2	Нарушения по данным магнитно-резонансной томографии: гипоплазия мозолистого тела, вентрикуломегалия, атрофия задних отделов мозга Brain MRI abnormalities (corpus callosum hypoplasia, enlargement of ventricles, and cerebral atrophy of posterior parts of brain)	+1
Атактическая походка Ataxic gait	+1	Среднетяжелый или тяжелый запор Mild to severe constipation	+1
Отсутствие речи (или говорит менее 5 слов) Absent speech (or uses less than 5 words)	+2	Офтальмологические нарушения (страбизм, миопия, астигматизм) Ophthalmologic abnormalities (strabismus, myopia, and astigmatism)	+1
Стереотипии в руках/движения головой Stereotypic hand/head movements	+2	Типичные лицевые дисморфии Typical dysmorphic facial features	+4
Гипервентиляция Hyperventilation	+1	Лицевые дисморфии лишь частично соответствуют синдрому Питта–Хопкинса Facial features only partially consistent with Pitt–Hopkins syndrome	+2
Гипотония Hypotonia	+1		
Добродушный улыбчивый вид Smiling appearance	+1		
Тревога/ажитация Anxiety/agitation	+1		
Страбизм Strabismus	+1		
<b>Нехарактерные признаки</b> Uncharacteristic signs			
Микроцефалия <3 SD Microcephaly with OFC <3 SD	–2		
Высокий рост Tall	–1		
Пороки развития внутренних органов Malformations of the internal organs	–1		
Потеря мануальных навыков Loss of hand skills	–1		
<b>Интерпретация результатов</b> Interpretation of results			
Максимальная сумма баллов – 20. Более 15 баллов – показание для проведения скрининга на мутации в гене <i>TCF4</i> ; 10–15 баллов – рассмотреть скрининг на мутации в гене <i>TCF4</i> , если ребенок младше 3 лет; менее 10 баллов – показание для скрининга на мутации в гене <i>TCF4</i> нет Maximum score is 20. More than 15 points: indication for <i>TCF4</i> mutation screening; 10–15 points: consider <i>TCF4</i> mutation screening in children under 3 years of age; <10 points: no indication for <i>TCF4</i> mutation screening		Максимальная сумма баллов – 16. Более 10 баллов – показание для проведения скрининга на мутации в гене <i>TCF4</i> Maximum score is 16. More than 10 points: indication for <i>TCF4</i> mutation screening	





**Рис. 5.** Пациентка П.А., 2011 г.р. Электроэнцефалография с записью сна. Монопольный монтаж. До введения кетогенной диеты (ноябрь 2018 г.)  
**Fig. 5.** Patient P.A., born in 2011. Electroencephalogram during sleep. Monopolar montage. Before starting ketogenic diet (November 2018)



**Рис. 6.** Пациентка П.А., 2011 г.р. Электроэнцефалография с записью сна. Бипольный продольный монтаж. До введения кетогенной диеты (ноябрь 2018 г.)  
**Fig. 6.** Patient P.A., born in 2011. Electroencephalogram during sleep. Longitudinal bipolar montage. Before starting ketogenic diet (November 2018)

глаз вверх и влево с медленным оседанием. Частота приступов была высокой: до 200–300 раз в день. На ЭЭГ с записью сна выявлен паттерн электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (индекс эпилептиформной активности достигал 85–100 % эпохи записи сна).

При осмотре ребенка отмечены специфические лицевые дисморфии: глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выраженные подушечки пальцев, верхняя губа в виде «лука Купидона», вытянутая нижняя губа, страбизм, широкий рот, добродушный улыбчивый вид.

На рис. 4 представлены фенотипические особенности пациентки.

**Соматический статус:** масса тела 18 кг, рост 119 см (снижение показателей по сравнению с возрастной нормой: 24 кг, 125 см). Гипостатура. Со стороны внутренних органов — без патологии.

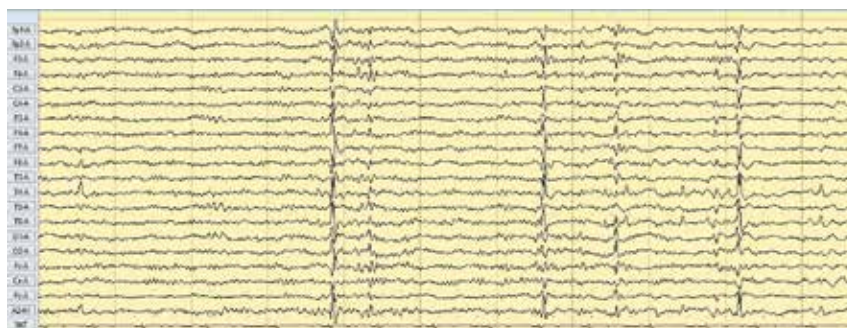
**В неврологическом статусе:** окружность головы 52 см. Менингеальных и общемозговых знаков нет. Черепно-мозговые нервы: отмечаются сходящееся косоглазие, периодически горизонтальный нистагм I степени. Низкий мышечный тонус. Сухожильные рефлексы симметричные, патологических рефлексов нет, брюшные рефлексы вызываются. Чувствительных нарушений нет. Походка с элементами атаксии, статико-локомоторная недостаточность. Праворукая. Девочка умеренно

отстает в интеллектуальном развитии, аутичное поведение, нарушения коммуникации, фразы строит из 2 слов, избирательна в еде. Отмечались стереотипии в руках — размахивание руками.

**Магнитно-резонансная томография головного мозга:** выявлены нарушения в белом веществе мозга (миелинопатия, ретроцеребеллярная киста).

**Электроэнцефалография с записью сна:** корковая ритмика по частотным характеристикам соответствует возрастной норме (8 Гц), паттерны сна отчетливо не регистрируются из-за наличия ЭЭГ-паттерна электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна с индексом представленности эпилептиформной активности до 85 % эпохи записи. Разряды комплексов острая—медленная волна, соответствующие по морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детства, носят диффузный характер с региональными акцентами в правой и левой лобно-височной областях (рис. 5, 6).

При проведении экзомного секвенирования по панели генов «Наследственные эпилепсии» была выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 7 гена TCF4 (chr18:53070686T>C), приводящая к замене аминокислоты в позиции 255 белка (p.Gln225Arg, NM\_001243226.2). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Родители не обследованы.



**Рис. 7.** Пациентка П.А., 2011 г.р. Электроэнцефалография с записью сна. Монопольный монтаж. Запись сна через 4 мес после введения кетогенной диеты в сочетании с гидрокортизоном

**Fig. 7.** Patient P.A., born in 2011. Electroencephalogram during sleep. Monopolar montage. Sleep recording 4 month after starting ketogenic diet and hydrocortisone



**Рис. 8.** Пациентка П.А., 2011 г.р. Электроэнцефалография с записью сна. Бипольный монтаж. Запись сна через 4 мес после введения кетогенной диеты в сочетании с гидрокортизоном

**Fig. 8.** Patient P.A., born in 2011. Electroencephalogram during sleep. Bipolar montage. Sleep recording 4 month after starting ketogenic diet and hydrocortisone

Проводился подбор антиэпилептической терапии; применялись различные антиэпилептические препараты и их комбинации, которые не оказывали эффекта ни на приступы, ни на паттерн электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна на электроэнцефалограмме. В целом применялось 12 (!) антиэпилептических препаратов: конвулекс, депакин, кеппра, топамакс, трилентал, финлепсин (аггравация), ламиктал, фризидум, петинутин, суксилеп, иновелон, клоназепам, а также гормональный препарат гидрокортизон.

В ноябре 2018 г. пациентка поступила в нашу клинику для прохождения кетогенной диеты. В этот период она получала 4 антиэпилептических препарата: фризидум 15 мг/сут, депакин хроносфера 750 мг/сут, суксилеп 250 мг/сут, петинутин 150 мг/сут. Введение кетогенной диеты началось с соотношения 3:1, которое в дальнейшем было снижено до 1,5:1 в связи с быстрым ростом уровня кетонов и склонностью к гипогликемии и гиперкетонемии. В течение 3 мес на фоне продолжения кетогенной диеты был отменен петинутин. Проводилась антиэпилептическая терапия: депакин хроносфера 750 мг/сут, этосуксимид 544 мг/сут, фризидум 15 мг/сут, также в схему был введен кортеф (гидрокортизон) с постепенным снижением дозы со 180 до 40 мг/сут.

На фоне данной терапии полностью прекратились эпилептические приступы, значительно улучшилось поведение, исчезли стереотипии в руках, улучшилось пищевое поведение и коммуникативные навыки, исчез паттерн электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна при ЭЭГ с записью сна (рис. 7, 8).

При поступлении в стационар с целью коррекции кетогенной диеты (на тот момент пациентка получала кетогенную диету в течение 4 мес) доза вальпроевой кислоты была снижена, планируется постепенная отмена вальпроата с последующей медленной отменой фризидума. При поступлении на коррекцию ребенок находился на соотношении 2,5:1 (дистанционно соотношение было увеличено в связи со снижением уровня кетонов в крови), проведена коррекция диеты по содержанию белков, жиров, углеводов, увеличены калораж и соотношение до 3:1. Переносимость диеты хорошая, биохимические анализы крови в норме, отклонений в холестеринном профиле нет, кислотно-щелочное состояние в норме, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря в норме, общий анализ крови и мочи — без отклонений.

При ЭЭГ-исследовании отмечено снижение индекса эпилептиформной активности при ЭЭГ с записью сна до 55–60 %.



## Выводы

Таким образом, представлено описание пациентки с генетически верифицированным синдромом Питта—Хопкинса с характерным фенотипом, фармакорезистентной эпилепсией с картиной синдрома электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна на ЭЭГ, фокальными моторными и диалептическими приступами. Наиболее

эффективным методом лечения данной больной было сочетание кетогенной диеты и терапии гидрокортизоном, что привело к прекращению приступов, улучшению когнитивных, коммуникативных и поведенческих навыков, снижению индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ с купированием феномена электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Andrieux J., Lepretre F., Cuisset J.M. et al. Deletion 18q21.2q21.32 involving *TCF4* in a boy diagnosed by CGH-array. *Eur J Med Genet* 2008;51(2):172–7. DOI: 10.1016/j.ejmg.2007.12.002.
3. Armani R., Archer H., Clarke A. et al. Transcription factor 4 and myocyte enhancer factor 2C mutations are not common causes of Rett syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(4):713–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.34206.
4. Brockschmidt A., Todt U., Ryu 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: 10.1093/hmg/ddm099.
5. De Pontual L., Mathieu Y., Golzio C. et al. Mutational, functional, and expression studies of the *TCF4* gene in Pitt—Hopkins syndrome. *Hum Mutat* 2009;30(4):669–76. DOI: 10.1002/humu.20935.
6. Flora A., Garcia J.J., Thaller C., Zoghbi H.Y. The E-protein Tcf4 interacts with Math1 to regulate differentiation of a specific subset of neuronal progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(39):15382–7. DOI: 10.1073/pnas.0707456104.
7. Ghosh P.S., Friedman N.R., Ghosh D. Pitt—Hopkins syndrome in a boy with Charcot Marie Tooth disease type 1A: a rare co-occurrence of 2 genetic disorders. *J Child Neurol* 2012;27(12):1602–6. DOI: 10.1177/0883073812437242.
8. Hasi M., Soileau B., Sebold C. et al. The role of the *TCF4* gene in the phenotype of individuals with 18q segmental deletions. *Hum Genet* 2011;130(6):777–87. DOI: 10.1007/s00439-011-1020-y.
9. 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):1604–11. DOI: 10.1002/ajmg.a.35419.
10. Ouvrier R. Hyperventilation and the Pitt—Hopkins syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(7):481. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03022.x.
11. Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J* 1978;14(3):182–4.
12. 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.
13. Rossi M., Labalme A., Cordier M.P. et al. Mosaic 18q21.2 deletions including the *TCF4* gene: a clinical report. *Am J Med Genet A* 2012;158A(12):3174–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.35588.
14. Stavropoulos D.J., MacGregor D.L., Yoon G. Mosaic microdeletion 18q21 as a cause of mental retardation. *Eur J Med Genet* 2010;53(6):396–9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.08.005.
15. Steinbusch C.V., van Roozendaal K.E., Tserpelis D. et al. Somatic mosaicism in a mother of two children with Pitt—Hopkins syndrome. *Clin Genet* 2013;83(1):73–7. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01857.x.
16. Sweatt J.D. Pitt—Hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription. *Exp Mol Med* 2013;45:e21.
17. Taddeucci G., Bonuccelli A., Mantellassi I. et al. Pitt—Hopkins syndrome: report of a case with a *TCF4* gene mutation. *Ital J Pediatr* 2010;36:12. DOI: 10.1186/1824-7288-36-12.
18. Takano K., Lyons M., Moyes C. et al. Two percent of patients suspected of having Angelman syndrome have *TCF4* mutations. *Clin Genet* 2010;78(3):282–8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01380.x.
19. Takenouchi T., Yagihashi T., Tsuchiya H. et al. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt—Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(10):2621–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.35230.
20. Van Balkom I.D., Vuijk P.J., Franssens M. et al. Development, cognition, and behaviour in Pitt—Hopkins syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):925–31. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04339.x.
21. Whalen S., Heron 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.
22. Zweier C., Peippo M.M., Hoyer 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: 10.1086/515583.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Информированное согласие.** Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.  
**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

**Статья поступила:** 10.03.2019. **Принята к публикации:** 08.04.2019.  
**Article received:** 10.03.2019. **Accepted for publication:** 08.04.2019.