

Pitt-Hopkins' syndrom

Digitalt fagkurs
12. desember 2023

Ingunn Juel Fagermoen, vernepleier/genetisk
veileder

Heidi E. Nag, spesialpedagog, PhD



Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser

www.frambu.no

- Kurs og leire
- Veiledningstjenester
- Forsknings- og utviklingsarbeid
- Informasjons- og kommunikasjonsarbeid





Frambu er en del av Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser

De andre sentrene i tjenesten er:

- Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer
- Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirealiterte diagnoser
- Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier
- Nevromuskulært kompetansesenter *
- Norsk senter for cystisk fibrose
- Senter for sjeldne diagnoser
- Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjeldne diagnoser
- TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser

** Samarbeider nært med Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander*

Les mer på: [Helsenorge.no/Sjeldnediagnoser](https://helsenorge.no/Sjeldnediagnoser)



FRAMBU

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER



Plan for dagen:

- Hva er Pitt-Hopkins' syndrom?
 - litt om historien og genetikken - Ingunn
- Medisinske utfordringer
 - symptomer - Heidi
- Forskning
 - hva forskes det på og hvor står vi idag - Heidi
- Kommunikasjon
 - hvordan kommuniserer de med PHS og ASK - Vibeke
- Panel
 - still oss spørsmål så skal vi prøve å svare - Ingunn, Vibeke og Heidi

Hva er Pitt-Hopkins' syndrom?



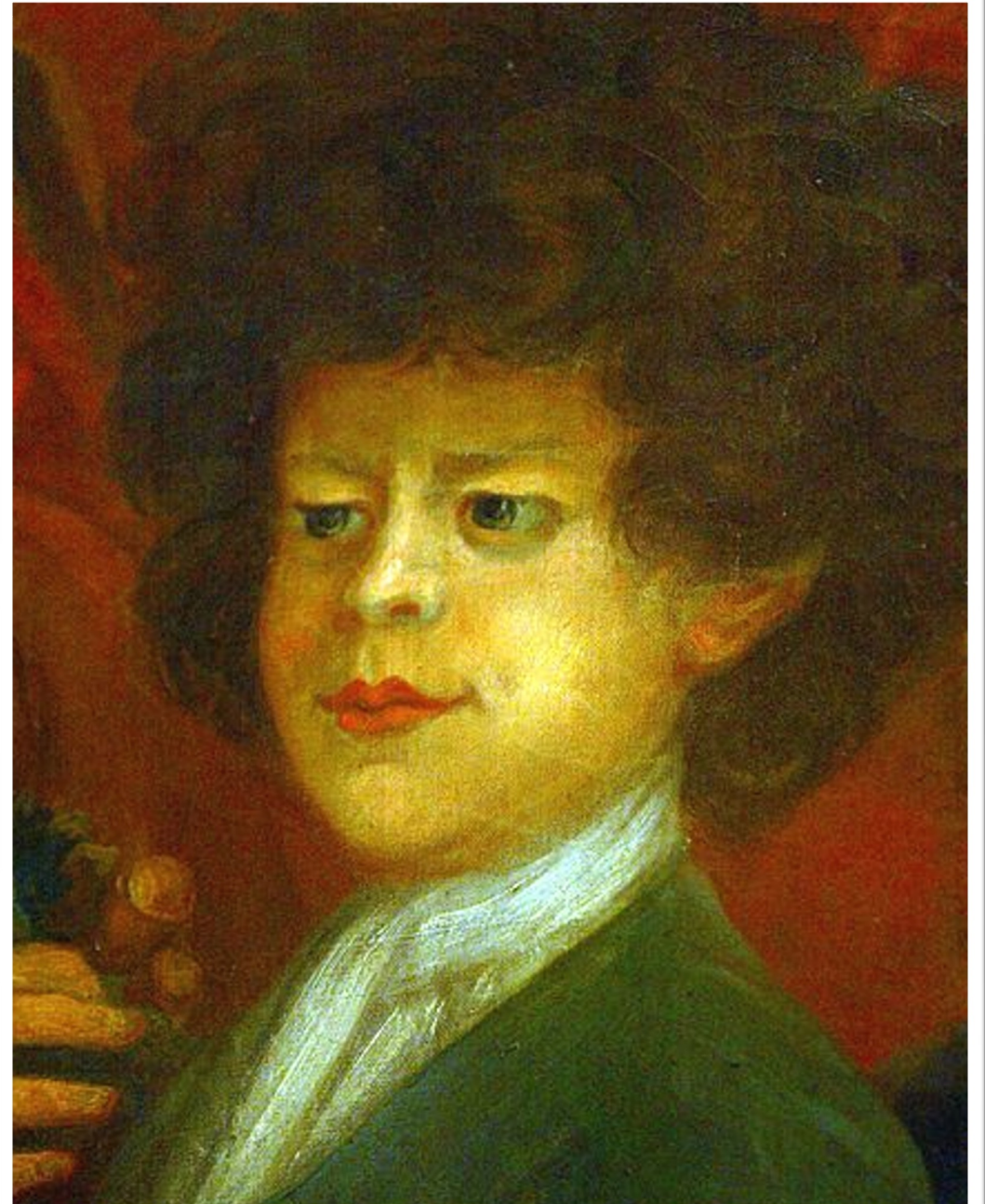


**Hadde Peter Pan
Pitt-Hopkins' syndrom?**



Peter the Wild Boy

- Peter the Wild Boy (ca. 1713-1785)
- William Kent malte Peter som en detalj i et maleri av King George 1 ved Kensington Palace
- Peter hadde:
 - Amors bue- leppe
 - var kort av vekst
 - stritt og krøllete hår
 - hengende øyelokk
 - tykke lepper
- Tross alle forsøk lærte han aldri å snakke, lese eller skrive
- Ble beskrevet som «gutten som aldri vokste opp»
- Forskere tror nå at Peter hadde Pitt-Hopkins' syndrom



Peter Pan

- 1904 skuespillet Peter Pan av J. M. Barrie
- Peter Pan var et barn som hadde rømt hjemmefra, for å unngå å bli voksen.
- Peter Pan levde i parken Kensington Gardens og etter parkens stenging omgås han alver og ei lita jente, Maimie.
- Peter the Wild Boys sies å være inspirasjonen og opphavet til Peter Pan



Om Peter Pan hadde Pitt-Hopkins' syndrom....

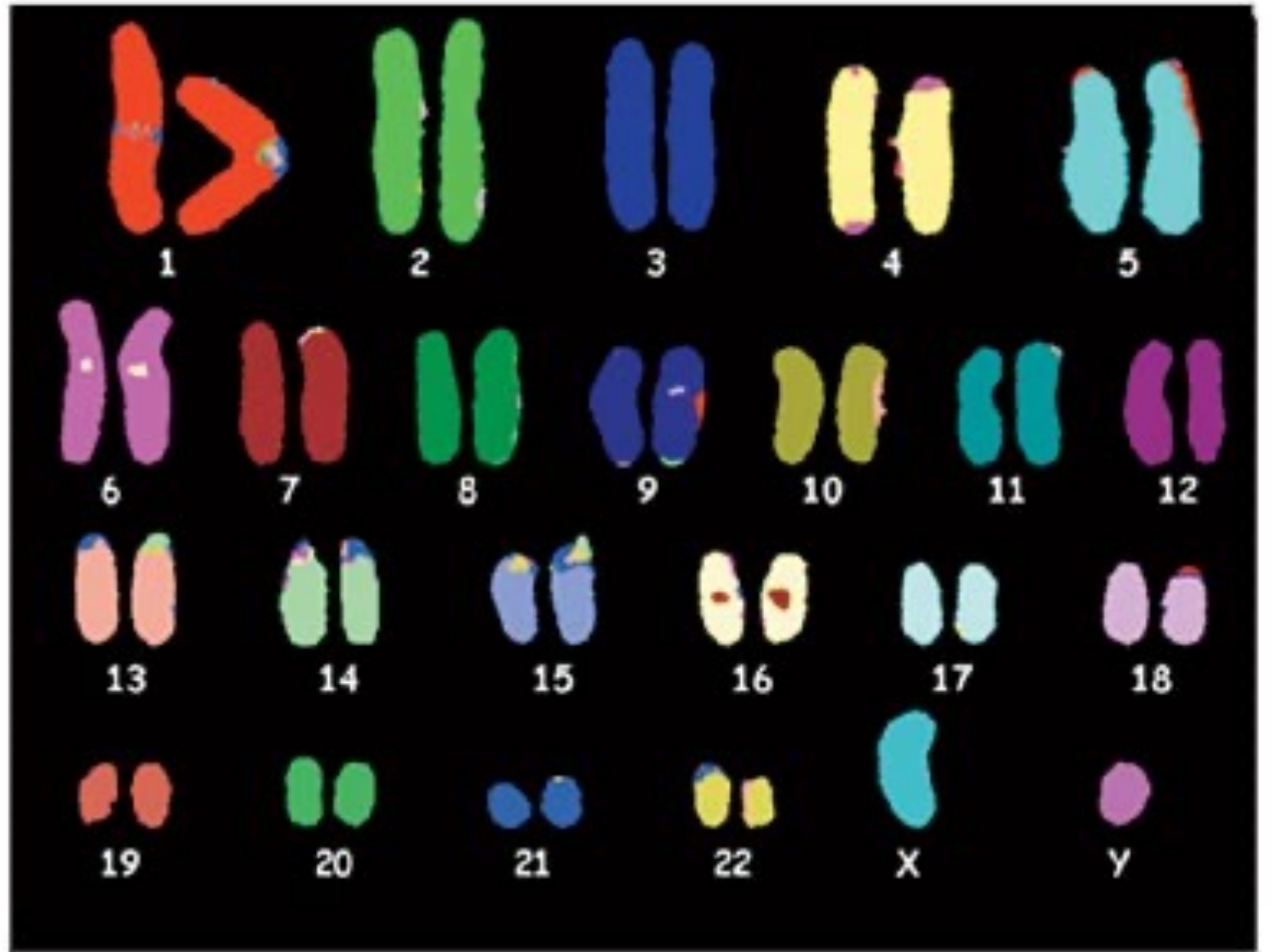
“Think of all the joy you’ll find when you leave the world behind and bid your cares goodbye”

~Peter Pan



Bilde: pitthopkins.org

Genetik





Et gen

- er et avgrenset område på et kromosom
- finnes i to like kopier
- har en helt spesiell jobb i kroppen vår
- inngår ofte i en prosess med andre gener

Normal Gene



Normal Protein

Mutated Gene



or

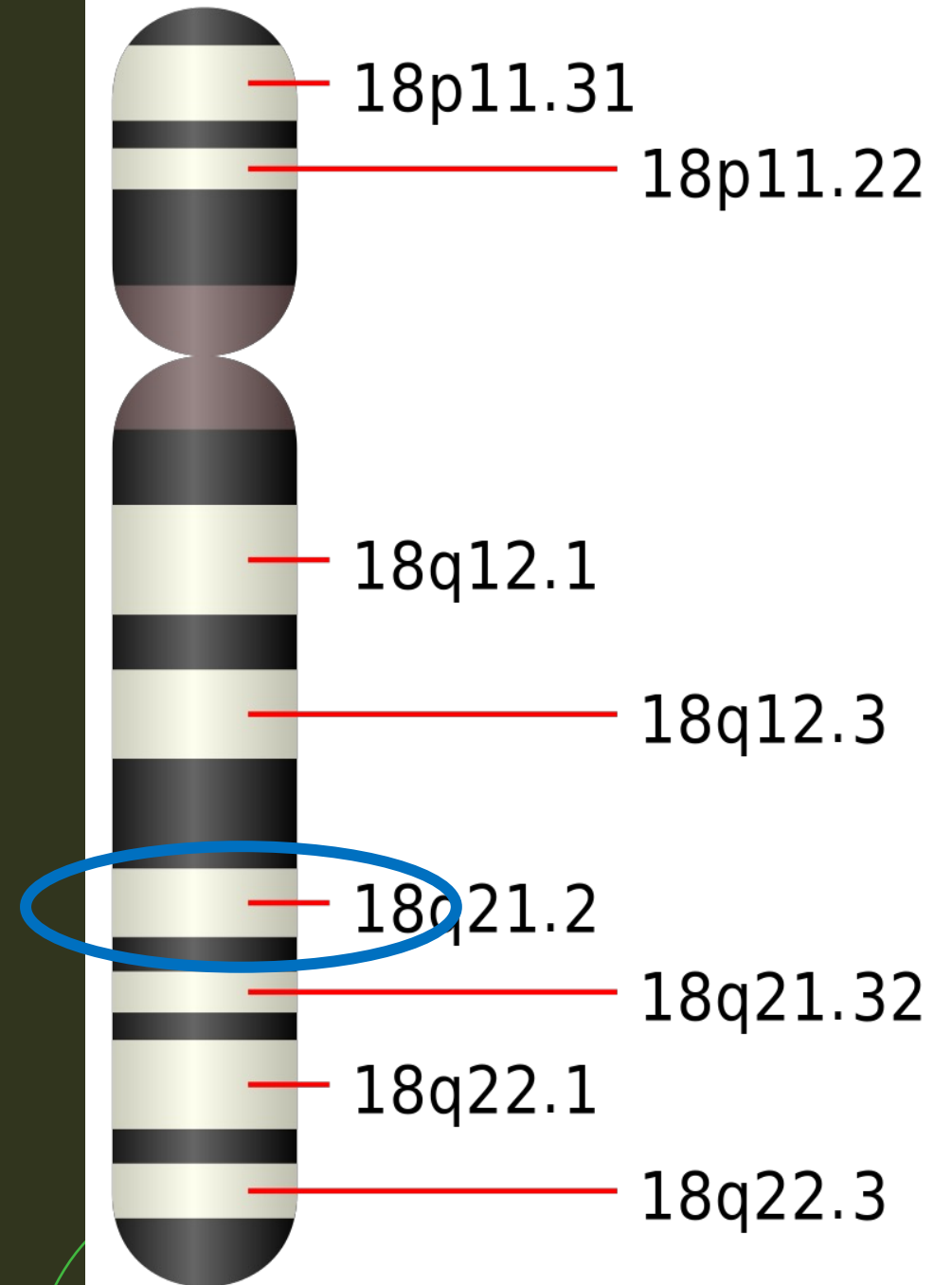


Abnormal Protein

No Protein

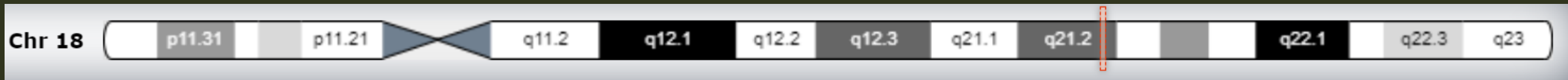
Kromosom 18

- 750 gener
- 2,5 % av vårt genmateriale



TCF4-genet (transcription factor 4)

- Lokalisert på 18q21.2
- Koder for TCF4 protein som er essensielt i utviklingen av hjernen og nervesystemet





Mer genetikk

- Nesten utelukkende nyoppståtte mutasjoner (kjønnscellemosaikk er mistenkt i 2 familier)
- Mutasjon i TCF4-genet, ca. 40%
- Små mutasjoner/insersjoner i genet, ca. 30%
- Større delesjoner av kromosom 18, ca. 30%
- Hos enkelte finnes ingen genetisk forandring, men pga tydelig phenotype stilles diagnosen klinisk

Diagnosens historie

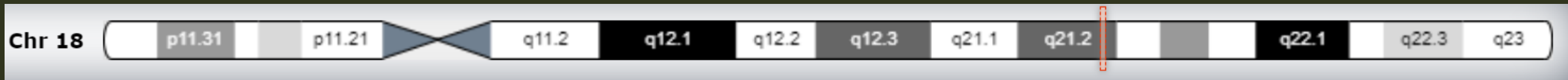
- PHS ble først beskrevet av D. Pitt og I. Hopkins i Australian Pediatric Journal i 1978. 2 pasienter beskrevet.
- TCF4-genet som kritisk gen for diagnosen ble kjent i 2007



Hopkins, Ian James OAM 1934-2019

TCF4-genet (transcription factor 4)

- Lokalisert på 18q21.2
- Koder for TCF4 protein som er essensielt i utviklingen av hjernen og nervesystemet





Differensial diagnsoer

- Angelmanns syndrom
- Retts syndrom
- Mowat- Wilsons syndrom
- Kleefstras syndrom
- Pitt-Hopkins lik syndrom 1:
autosomal resessiv mutation av
CNTNAP2-genet på 7q33q36
- Pitt-Hopkins lik syndrom 2:
mutasjon i NRXN1-genet på
2p16.3



Pitt-Hopkins' syndrom på Frambu

- Registrert på 2 Orpha-koder:
 - 2896 Pitt- Hopkin syndrome
 - 262146 Partial deletion of the long arm of chromosome 18
- 16 personer registrerte på 2896
- 8 personer registrert på 262146
- Til sammen ca. 20 registrerte
- Fra 2 år til 29 år
- Sist kurs i mai 2021

Takk for
oppmerksomheten...



Vi tar en liten
pause...



Medisinske utfordringer ved Pitt-Hopkins' syndrom



Atferdsbeskrivelse

- Elsker musikk
- Smiler ofte
- Stereotypiske håndbevegelser
- Spontan latter





Større variasjon enn først antatt



Symptomer

- Spesielt pustemønster i våken tilstand
- Anfall/epilepsi (ca. 40-50%)
- Øyeproblemer
- Fordøyelsesproblemer
- Forstyrrelser i det autonome systemet:
 - Høy smerteterskel
 - Manglende tårer
 - Svette ikke - og vansker med temperaturregulering





Symptomer forts.

- Karakteristiske ansiktstrekk
- Lite hode (microcephali)
- Lav av vekst ift egen familie
- Forsinket motorisk utvikling
- Hypotoni
- Søvnvansker
- Vansker med selvhjelpsferdigheter

Symptomer forts.

- Utviklingshemming (moderat/alvorlig)
- Manglende/begrenset verbalspråk
- Autisme
- Sanseintegrasjonsvansker
- Angst/engstelse
- Atferd
 - Høyt aktivitetsnivå
 - Aggresjon og selvskading
 - Glade
 - Håndflapping
 - Latter ved både glede og redsel



PHS og aldring

- Lite kunnskap
- Skjelvinger i hender

Oppfølging

Medisinske kartlegginger og oppfølging bør gjennomføres avhengig av om det er problemer innenfor et område

- Hvis pustevansker/endret pustemønster er tilstede så bør det konfereres med en kardiolog
- (Barne)nevrolog bør ha en gjennomgang
- Søvnutredning om det er søvnvansker
- Undersøkelser av syn
- Oppfølging i forhold til ernæringsvansker



Oppfølging forts.

- Generell utviklingskartlegging
- Kommunikasjon - ASK
- Oppfølging i forhold til atferd som utfordrer
- Oppfølging av fysioterapeut og ortoped

Vi tar en liten
pause...



**Hva sier
forskningen nå om
Pitt-Hopkins'
syndrom?**





Pitt Hopkins Research Foundation

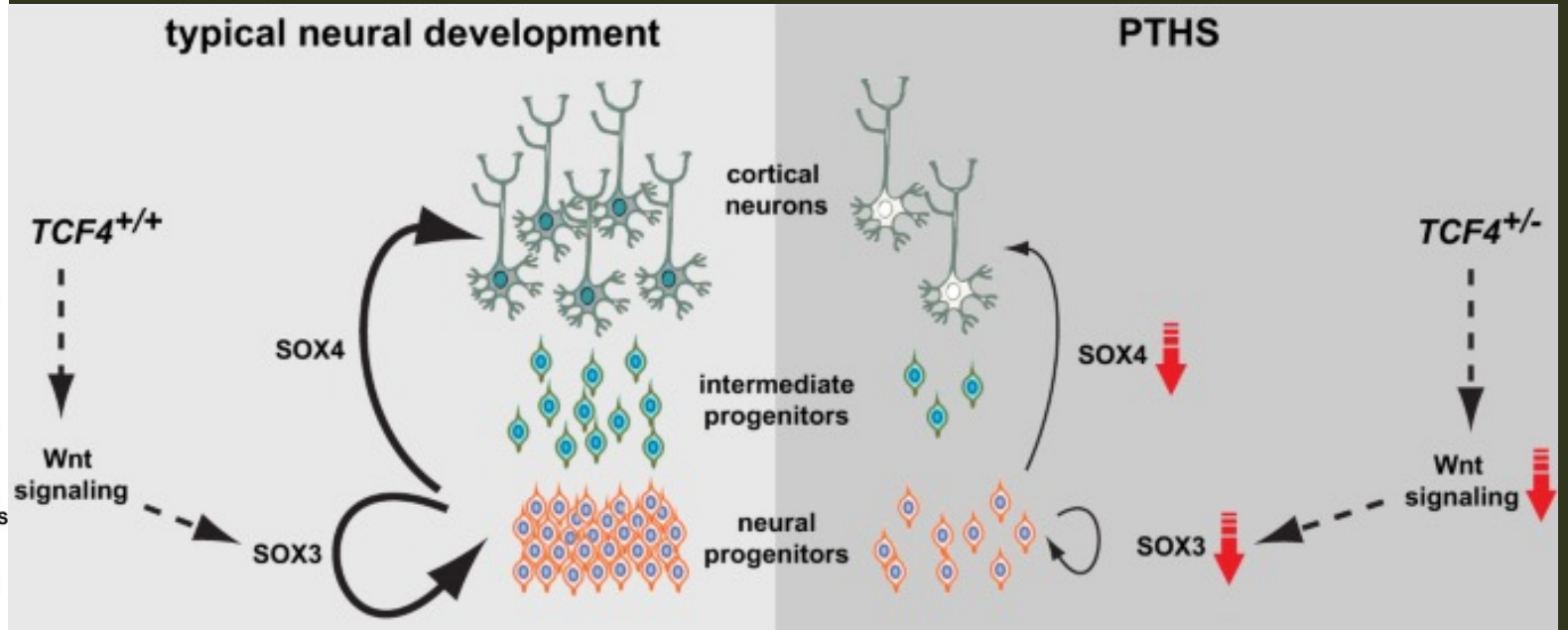
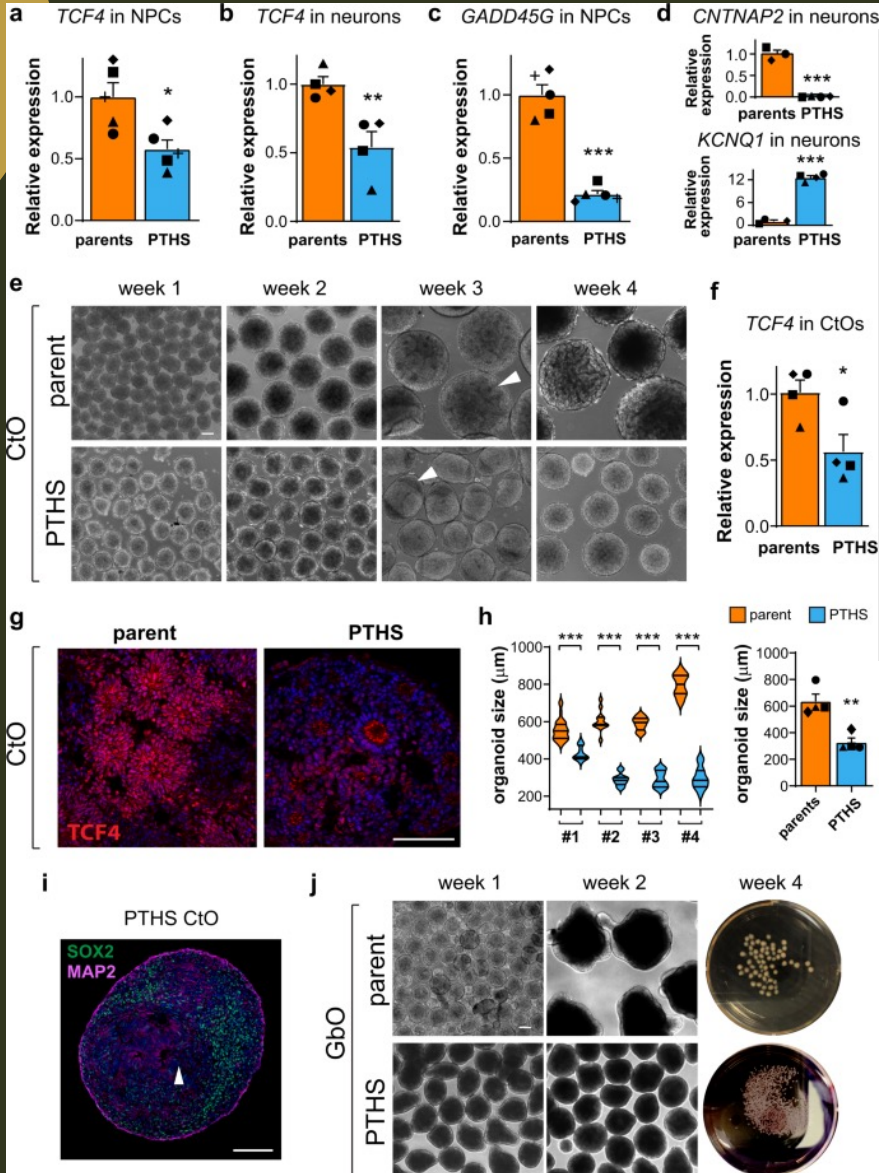
- Etablert som organisasjon i 2013, selv om enkelte familier hadde samlet inn penger siden 2008
- Har i dag registrert over 1300 familier
- Samler inn penger til forskning for en kur for diagnosen
- Siste konferanse i 2022 i Chicago
- Neste konferanse i 2024 i Denver

Hva er Pitt-Hopkins' syndrome?



- Forskning på symptomer
- Forskning på hva genvariasjonen/mutasjonen gjør/påvirker

Hvilken funksjon har TCF4



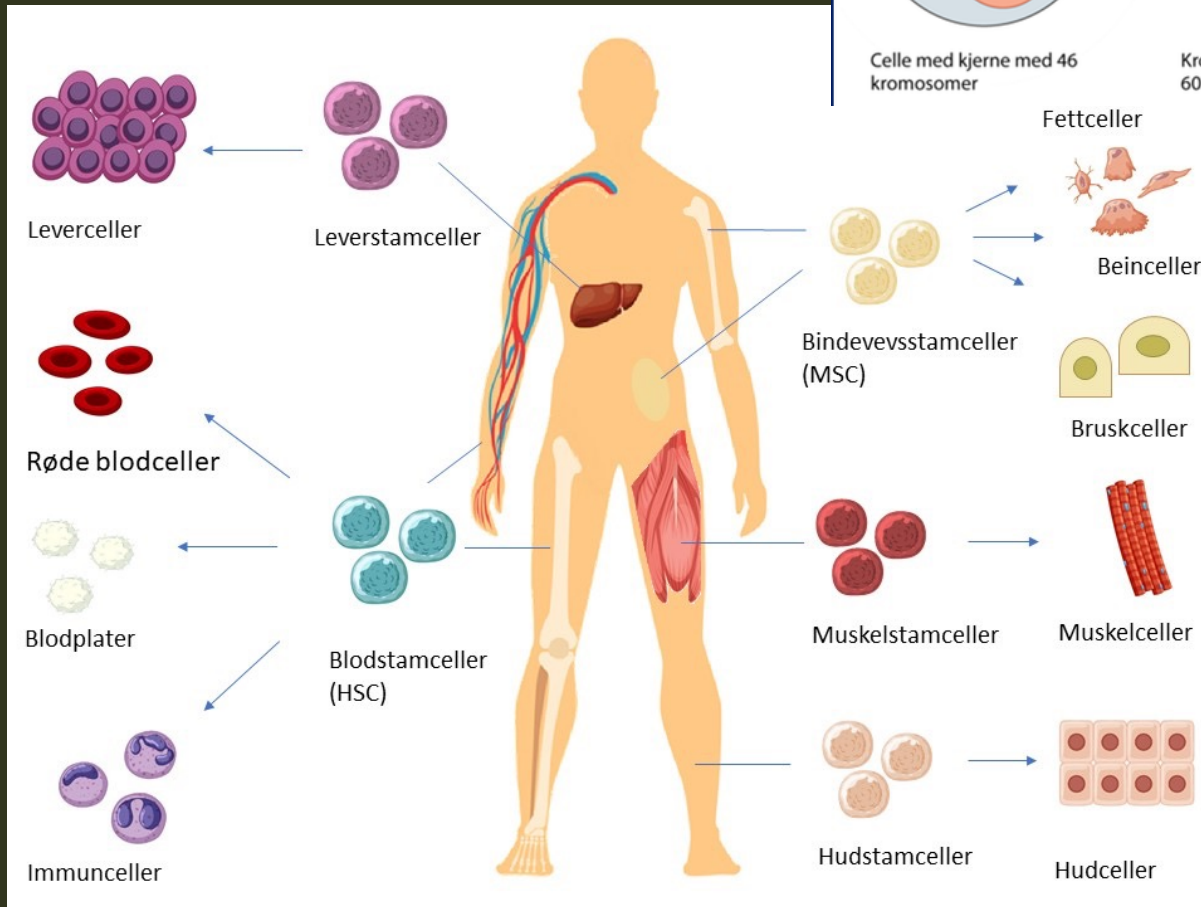
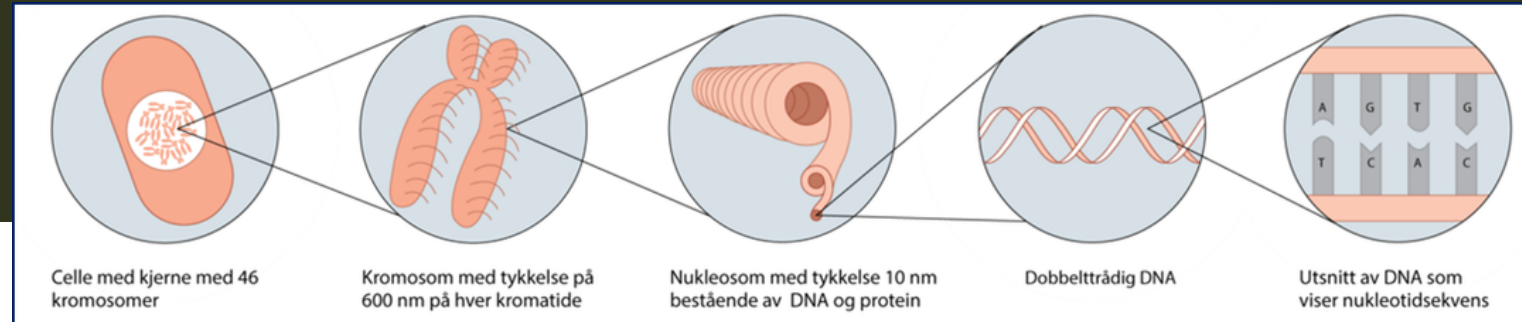
Papes, F., Camargo, A.P., de Souza, J.S. *et al.* Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nat Commun* 13, 2387 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29942-w>



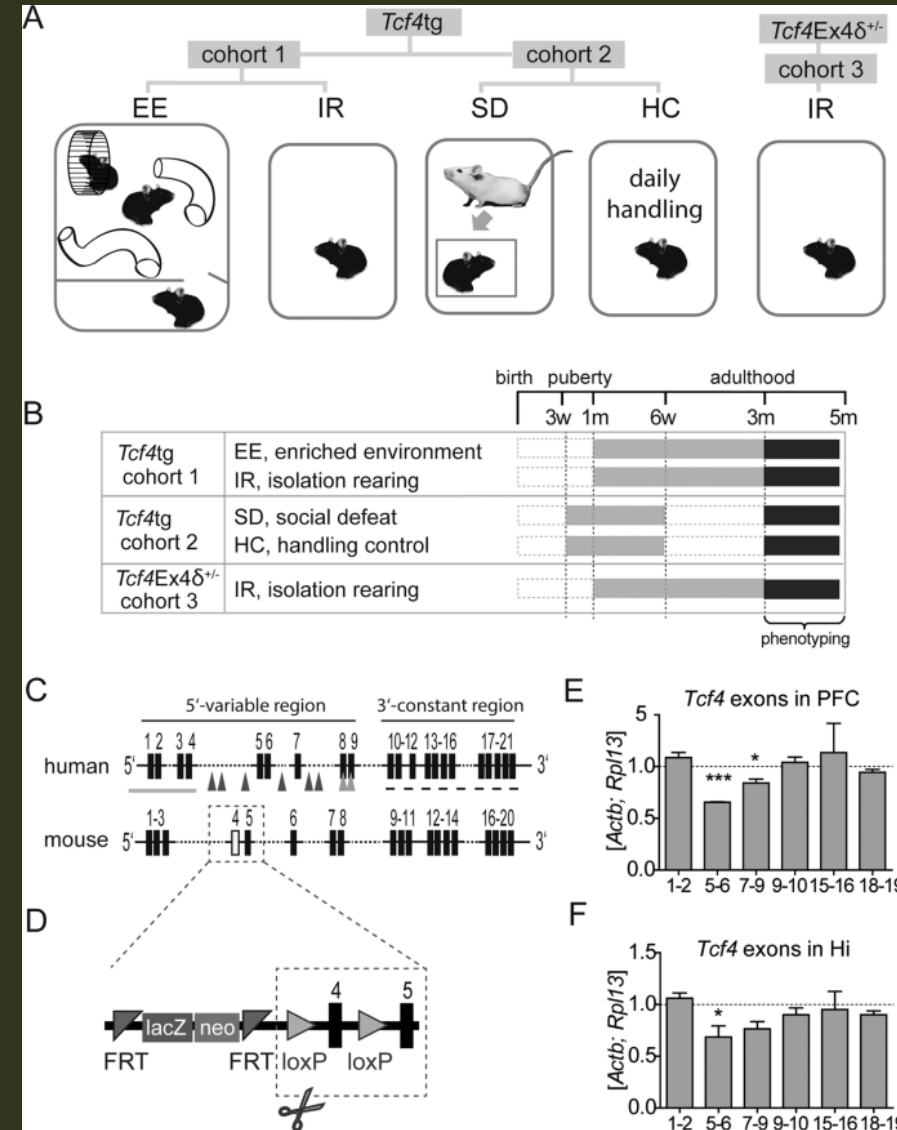
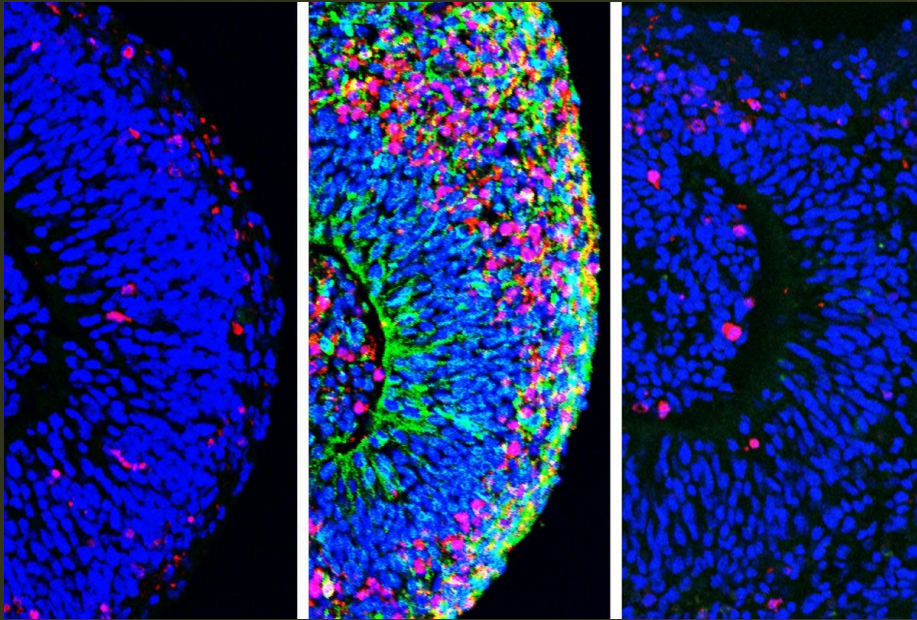
Kurativ behandling

- Fjerne årsaken til diagnosen – genterapi
- Påvirke dose av det proteinet som genet skulle ha gitt i riktig mengde
- Mye forskning på mange diagnoser – også PHS
- Mange utfordringer – et stykke igjen

Kurativ forskning forts.



Hvordan foregår forskningen?



Kartlegging av symptomer

- Natural History Studies
- Store kartleggingsstudier
- Genotyp- fenotyp studier
- Trenger mange med samme diagnose
- Tar tid





Behandling av symptomer

- Fjerner ikke årsaken til symptomene
- Kan påvirke hvordan man har det i hverdagen
- Kan være både generell forskning – f eks behandling av epilepsi – og PHS-spesifikke symptomer f eks pustemønsteret

Kilder:

- Dean, L. (2012). Pitt-Hopkins Syndrome. In V. M. Pratt, S. A. Scott, M. Pirmohamed, B. Esquivel, M. S. Kane, B. L. Kattman, & A. J. Malheiro (Eds.), *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
- Kim, H., Berens, N. C., Ochandarena, N. E., & Philpot, B. D. (2020). Region and Cell Type Distribution of TCF4 in the Postnatal Mouse Brain. *Frontiers in Neuroanatomy*, *14*(42). doi:10.3389/fnana.2020.00042
- Marangi, G., Ricciardi, S., Orteschi, D., Lattante, S., Murdolo, M., Dallapiccola, B., . . . Zollino, M. (2011). The Pitt-Hopkins syndrome: report of 16 new patients and clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*, *155a*(7), 1536-1545. doi:10.1002/ajmg.a.34070
- Peippo, M., & Ignatius, J. (2012). Pitt-Hopkins Syndrome. *Mol Syndromol*, *2*(3-5), 171-180. doi:10.1159/000335287
- Sparber, P., Filatova, A., Anisimova, I., Markova, T., Voinova, V., Chuhrova, A., . . . Skoblov, M. (2020). Various haploinsufficiency mechanisms in Pitt-Hopkins syndrome. *Eur J Med Genet*, *63*(12), 104088. doi:10.1016/j.ejmg.2020.104088
- OMIM. (2018). TRANSCRIPTION FACTOR 4; TCF4. Retrieved from <https://omim.org/entry/602272>
- Foundation, P. H. R. (2018). About Pitt Hopkins. Retrieved from <https://pitthopkins.org/>

Kilder:

- Orphanet. (2020). Pitt-Hopkins syndrome. Retrieved from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2896
- (GARD), G. a. R. D. I. C. (2018). Pitt-Hopkins syndrome. Retrieved from <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/4372/pitt-hopkins-syndrome>
- GRCh38, D. (2021). TCF4. Retrieved from <https://decipher.sanger.ac.uk/browser#q/TCF4/location/18:54058282-56828690>
- OMIM. (2012). PITT-HOPKINS SYNDROME; PTHS. Retrieved from <https://www.omim.org/entry/610954?search=pitt-hopkins%20syndrome&highlight=%22pitt%7Chopkin%22%20%28pitthopkin%7C%20%28syndrome%7Csyndromic%29%20%29>
- Sweetser DA, Elsharkawi I, Yonker L, et al. Pitt-Hopkins Syndrome. 2012 Aug 30 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100240/>

Vi tar lunsj...

