



REPORTE DE CASO

Síndrome de Pitt-Hopkins: Reporte del primer caso en la República DominicanaBary Bigay Mercedes 

Instituto Chromomed, Santo Domingo, República Dominicana;

Recibido: 18 de octubre de 2023 / Aceptado: 10 de julio de 2023 / Publicado: 20 de octubre de 2023

© Autor(es) 2023. Artículo publicado con Acceso Abierto.

**Resumen**

El síndrome de Pitt-Hopkins (PTHS) es un trastorno genético raro que se caracteriza por una variante molecular en el gen *TCF4*, involucrado en la diferenciación neuronal durante el desarrollo embrionario. Los pacientes con PTHS presentan facies sindrómica, retraso psicomotor y discapacidad intelectual. Además, pueden presentar miopía de inicio temprano, convulsiones, estreñimiento y episodios de hiperventilación y apnea. Algunos casos también cumplen con los criterios para el trastorno del espectro autista. En este artículo, se realiza una revisión de la literatura actual sobre el síndrome de Pitt-Hopkins y se presenta el primer caso diagnosticado molecularmente en la República Dominicana. La paciente en cuestión exhibe las características faciales típicas y un patrón de retraso en el desarrollo consistente con el PTHS. Hasta la fecha, no se ha reportado ningún caso de PTHS confirmado molecularmente en la República Dominicana, lo que hace de este caso un importante aporte al conocimiento científico en el país.

INTRODUCCION

El síndrome de Pitt Hopkins (PTHS) es una condición muy rara y hasta ahora se han reportado aproximadamente 500 pacientes en todo el mundo, de los cuales no todos están genéticamente confirmados. Por lo general, las personas con variantes que afectan los exones 1 al 5 en el gen *TCF4* asociado discapacidad intelectual (DI) leve. Los exones 5 a 8 de este mismo gen han sido asociados con la DI moderada a grave y, los pacientes pueden presentar esporádicamente características de PTHS. Las variantes que comienzan desde el exón 9 al exón 20, se asocian a un fenotipo típico de PTHS [1].

El síndrome de Pitt-Hopkins (PTHS) se caracteriza por retrasos significativos en el desarrollo con discapacidad intelectual de moderada a grave y diferencias de comportamiento, rasgos faciales característicos e hiperventilación episódica y/o dificultad para respirar mientras se está despierto. El habla se retrasa significativamente y la mayoría de las personas no hablan con un lenguaje receptivo. Otros hallazgos comunes son los síntomas del trastorno del espectro autista, los trastornos del sueño, los movimientos estereotípicos de las manos, las convulsiones, el estreñimiento y la miopía severa [2].

Los pacientes con PTHS se caracterizan no solo por manifestaciones físicas y genéticas específicas, sino también por características conductuales y cognitivas específicas. El estudio de la conducta y la cognición puede mejorar el diagnóstico y el pronóstico, permite el reconocimiento de comorbilidades y contribuye al adecuado asesoramiento de las familias [3]. El tratamiento precoz del estrabismo y la miopía influye positivamente en el desarrollo motor y debe incluirse en los programas de rehabilitación de pacientes con PTHS [4].

Una vez que se sospecha clínicamente el síndrome de Pitt-Hopkins, el diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas moleculares del gen *TCF4* [5]. La identificación de variantes raras del número de copias junto a los estudios de asociación

Autor correspondiente

Bary Bigay Mercedes

Email

barybigay@chromomedinstitute.com

Palabras clave: retraso en el desarrollo, genética, discapacidad intelectual, convulsiones, Pitt-Hopkins.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232255

de genoma completo, han proporcionado información importante sobre los factores de riesgo genéticos para la esquizofrenia.

Recientemente, un metaanálisis de varios estudios de asociación de todo el genoma encontró, además de varios otros marcadores, un polimorfismo de un solo nucleótido en el intrón 4 del gen *TCF4* que se asoció con la esquizofrenia. *TCF4* codifica un factor de transcripción hélice-bucle-hélice básico que interactúa con otros factores de transcripción para activar o reprimir la expresión génica. Por lo tanto, las variantes en el gen *TCF4* pueden estar asociadas con una variedad de fenotipos neuropsiquiátricos, incluida la esquizofrenia. Las formas recesivas del síndrome de Pitt-Hopkins están causadas por mutaciones en *NRXN1* y *CNTNAP2*. Curiosamente, se han informado deleciones de *NRXN1* en la esquizofrenia, mientras que las variantes de *CNTNAP2* están asociadas con varios fenotipos neuropsiquiátricos. Estos datos sugieren que *TCF4*, *NRXN1* y *CNTNAP2* pueden participar en una vía biológica que está alterada en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos neuropsiquiátricos [6].

METODOLOGIA

El presente estudio de caso describe la evaluación clínica y genética de una niña de 4 años, de 14.5 Kg de peso, de origen hispanico y nacionalidad dominicana, hija de madre con antecedentes obstétricos de G4, A2, P2. La paciente posee el diagnóstico confirmado de síndrome de Pitt Hopkins (PTHS) a través de una prueba genética de secuenciación de próxima generación, específicamente con un panel de genes asociados a epilepsia ordenada por el servicio de Genética Médica del Instituto ChromoMED, en la República Dominicana (Imagen suplementaria 2). El objetivo de la investigación fue documentar la revaloración dismorfológica, terapéutica, diagnóstica, así como el aspecto neurocognitivo, neurofisiológico y motor de la paciente para ayudar en la planificación de la intervención, así como evaluar y gestionar su manejo clínico y seguimiento protocolizado mediante la colaboración de varios servicios médicos especializados.

El protocolo de investigación consistió en revisar el expediente clínico previa autorización del centro y la madre de la paciente, obtener el consentimiento informado, realizar una reevaluación por parte del investigador y llevar a cabo estudios paraclínicos complementarios. Estos incluyeron tomografía de

cráneo, emisiones otoacústicas, potenciales evocados, ecocardiograma strain y pruebas de función tiroidea. Además, se realizó un árbol genealógico y se recopiló la documentación de los estudios indicados, así como una revisión bibliográfica actualizada del síndrome de Pitt Hopkins.

Una nueva reevaluación se llevó a cabo para abordar y documentar la evaluación dismorfológica de la paciente. Además, se obtuvo el consentimiento informado para fines de publicación y divulgación de fotografías relacionadas con el estudio.

Este estudio de caso ha permitido una evaluación clínica y genética completa de una paciente con síndrome de Pitt Hopkins. Los resultados obtenidos brindan información importante para comprender mejor esta condición genética rara y pueden contribuir a la atención y el manejo adecuado de los pacientes con PTHS.

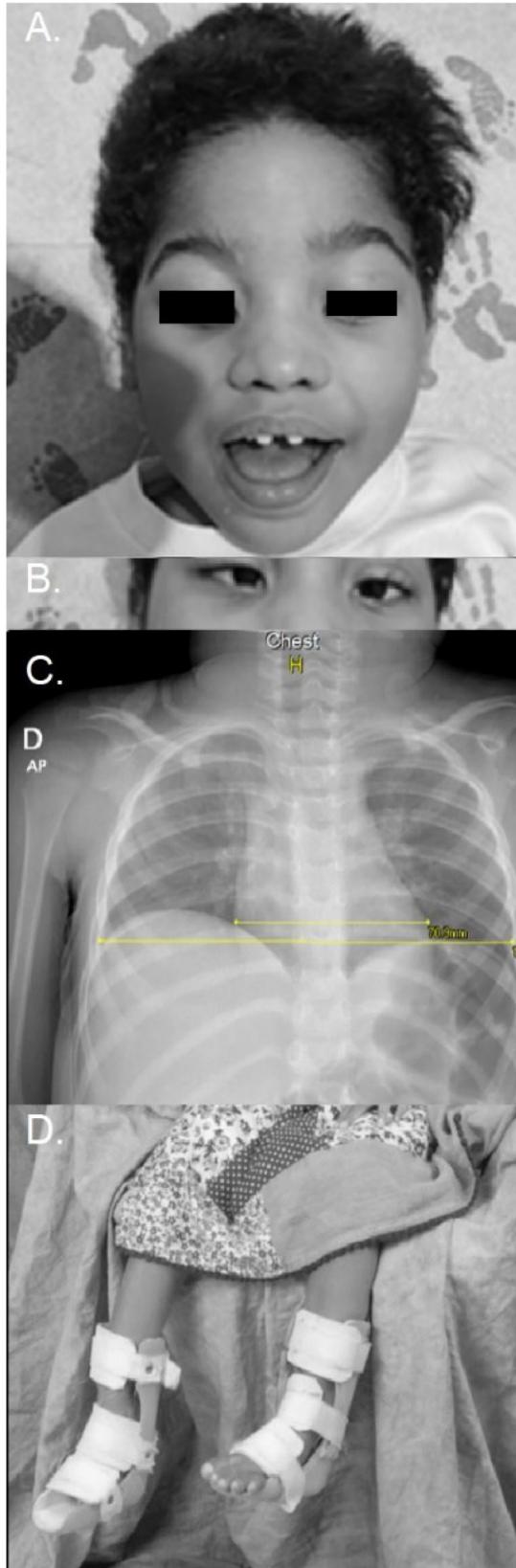
RESULTADOS

La investigación reveló resultados significativos en la evaluación física y neurológica de la paciente con síndrome de Pitt Hopkins. En cuanto a las alteraciones dismorfológicas, se observaron características típicas del fenotipo de la enfermedad, tales como epicantos, telecantos, frente estrecha, cejas delgadas en su porción lateral, puente nasal aplanado, cresta y punta nasales anchos, tercio medio facial prominente, mejillas prominentes, boca ancha y hélix de las orejas gruesas o solapantes (Ver figura 1 A,C). Estos hallazgos respaldan el diagnóstico clínico de síndrome de Pitt Hopkins y son consistentes con lo descrito en la literatura médica.

Además de las alteraciones dismórficas, se encontraron otros hallazgos físicos relevantes, como miopía bilateral marcada y estrabismo convergente, fondo de ojo sin alteraciones (Ver figura 1 B). Estos problemas visuales son comunes en pacientes con síndrome de Pitt Hopkins y requieren un manejo adecuado para preservar la salud ocular de la paciente.

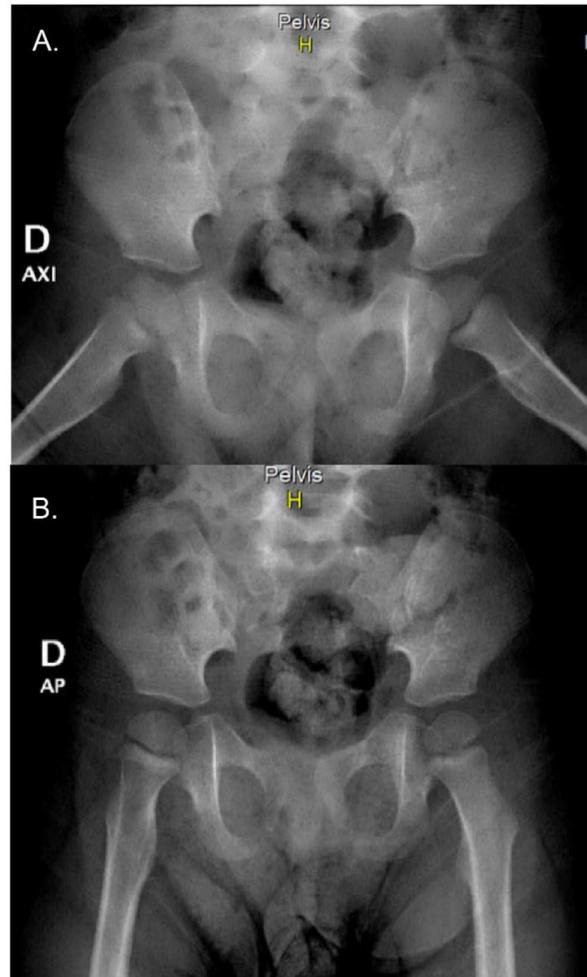
En cuanto al desarrollo psicomotor, se observó una alteración grave y de inicio temprano, caracterizada por hipotonía severa y genu valgum (Ver figura 1 D). Estos problemas afectan la capacidad motora y el equilibrio de la paciente, lo que puede influir en su calidad de vida y habilidades funcionales. Además, la presencia de crisis epilépticas de tipo crisis de ausencia en una frecuencia de una vez al día, bajo tratamiento farmacológico

Figura 1. Facies del paciente con el Síndrome Pitt-Hopkins.



ChromoMED Institute.

Figura 2. Estudio radiográfico: imágenes plélicas.



El estudio radiográfico reveló un corazón de tamaño aspecto y morfología normal, con índice cardiotorácico de 0.46 mm. Pelvis Platipeloide con morfología ósea dentro de los parámetros de normalidad. Fuente. Instituto ChromoMED.

Figura 3. Estudio radiográfico: imágenes de pies.



El estudio radiográfico reveló un corazón de tamaño aspecto y morfología normal. Cartilagos del crecimiento de aspecto y morfología normales. Fuente. Instituto ChromoMED.

gico de mantenimiento, es una manifestación clínica importante a tener en cuenta en el manejo de la paciente.

El estudio radiográfico reveló un corazón de tamaño aspecto y morfología normal, con índice cardiotorácico de 0.46 mm (Ver figura 2). Pelvis Platieloide con morfología ósea dentro de los parámetros de normalidad, cartílagos del crecimiento de aspecto y morfología normales (Ver figura 3).

Es relevante destacar que la paciente también presenta sinequias de labios menores. Además, se identificó que la paciente es portadora de anemia de células falciformes y padece hipotiroidismo, condiciones que son gestionadas de manera integral en su atención médica, con un abordaje multidisciplinario. En el aspecto neurológico, se observó un deterioro global en todas las áreas de funcionamiento de las funciones ejecutivas intelectuales, incluyendo atención, memoria, visomotor, motor fino, académico, adaptativo, emocional y conductual. Estos resultados son consistentes con el perfil neurológico esperado en pacientes con síndrome de Pitt Hopkins.

Desde el punto de vista farmacológico nuestra paciente es seguida con un esquema que la mantiene estable hasta la fecha, entre ellos se encuentran levetiracetam y ácido valproico, que se administran en dosis de 6 ml y 4 ml respectivamente, dos veces al día de forma continua. También se utiliza clonidina, que se toma en forma de gotas antes de dormir, y levotiroxina, en dosis de 25 mg y frecuencia de 1 vez al día, utilizada para tratamiento del hipotiroidismo.

En esta revisión, se analizan los resultados de múltiples estudios de electroencefalogramas (EEG) realizados a lo largo de varios años en una paciente específica. Se observaron diferentes patrones de actividad cerebral en diferentes momentos de la vigilia y el sueño.

En julio de 2019, se encontraron brotes cortos de actividad punta-onda de gran amplitud tanto durante la vigilia como durante el sueño (Ver imagen suplementaria 1). Estos hallazgos suscitaban interés en correlacionarlos con la sintomatología clínica de la paciente.

En marzo de 2020, no se registró actividad epiléptica durante la vigilia y las fases I-II del sueño. Sin embargo, en agosto de

2020, se observó actividad punta-onda de alto voltaje en la región occipital izquierda durante el sueño en esas mismas fases. En marzo de 2021 y octubre de 2021, no se detectó actividad epiléptica durante la vigilia y el sueño en los EEG realizados en esas fechas.

Además de los EEG, se realizó una resonancia magnética cerebral en agosto de 2020, la cual no mostró ninguna anomalía patológica.

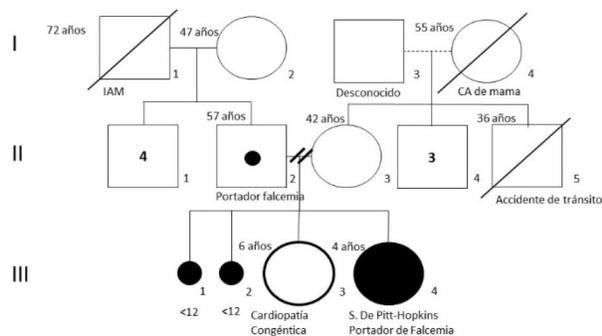
Dentro de nuestra revaloración incluimos tomografía de cráneo, emisiones otoacústicas, potenciales evocados, ecocardiograma strain y pruebas de función tiroidea, que resultaron normales. Sin embargo, se puede inferir que la paciente demostró habilidades más allá de lo detallado en la literatura, como el uso de oraciones completas y capacidad para aprender y comunicarse de manera prometedora. Estas habilidades inesperadas pueden ser un aspecto positivo para tener en cuenta en el manejo y seguimiento de la paciente.

La paciente fue referida al servicio de cirugía ortopédica y se realizó intervención quirúrgica en ambos miembros inferiores con cirugía correctiva, para brindarle a la paciente la posibilidad de una marcha coordinada, con ayuda de los servicios de fisioterapia y rehabilitación (Ver imagen suplementaria 3).

Los resultados de esta investigación resaltan la presencia de importantes alteraciones dismórficas, problemas visuales, alteraciones en el desarrollo psicomotor y perfil neurológico en una paciente con síndrome de Pitt Hopkins. Estos hallazgos respaldan el diagnóstico clínico de la enfermedad y proporcionan información relevante para la planificación del manejo clínico de la paciente, incluyendo terapias enfocadas en sus necesidades actuales. La pesquisa genética familiar es una parte importante de la investigación para determinar posibles riesgos genéticos y patrones hereditarios de línea germinal.

Durante la reevaluación se realizó un examen genealógico de la paciente, que nos ha permitido identificar un patrón de transmisión autosómica recesiva de Anemia de Células Falciformes. Este hallazgo se confirmó mediante electroforesis de hemoglobina, una técnica de laboratorio que distingue las variantes de la hemoglobina y, por lo tanto, es instrumental para el diagnóstico de trastornos hemoglobinopáticos como la

Figura 4. Árbol genealógico del paciente.



Source: ChromoMED Institute.

Anemia de Células Falciformes. En este análisis, tanto la paciente como su padre mostraron un estado de portadores de esta condición. Además, se documentó una anomalía cardíaca congénita en la hermana de la paciente. La presencia de esta enfermedad dentro del perfil de salud familiar provee un contexto más amplio sobre las susceptibilidades genéticas que la paciente puede tener. De esta forma, se logró confirmar el Síndrome de Pitt-Hopkins en el caso índice, condición genética infrecuente que se caracteriza por retraso cognitivo, dificultades de desarrollo y rasgos faciales únicos.

DISCUSION

Este reporte de caso destaca la importancia de reconocer el espectro de habilidades más allá de lo documentado en la literatura en niños con síndrome de Pitt Hopkins (PTHS). El hecho de no reconocer este espectro puede llevar a un retraso en el diagnóstico preciso, y un deterioro en la salud del paciente al no recibir un abordaje temprano en los aspectos clínicos más relevantes, como las funciones motoras, comunicativas e intelectuales. Documentar cada caso de PTHS se vuelve cada vez más relevante, ya que impulsa la investigación en las determinantes sociales y médicas que podrían beneficiar a estos pacientes. Esto incluye el desarrollo de asociaciones de padres, así como el estudio de nuevas terapias dirigidas y personalizadas para el tratamiento de los trastornos epilépticos presentes en el síndrome. La posibilidad de redirigir las dianas y combinaciones farmacológicas para el tratamiento de manera más efectiva se aborda mediante el enfoque de "Medicina de Precisión Genómica".

Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes con PTHS incluyen la coordinación de servicios médicos, terapias

del habla, ocupacionales y conductuales, educación, manejo del comportamiento en el hogar, desarrollo de habilidades sociales, planificación de seguridad y consideraciones de tutela, así como recursos de apoyo para los padres. Esto resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario en el equipo de tratamiento para mejorar la calidad de vida de las personas con PTHS y sus familias.

Es probable que el PTHS esté subdiagnosticado, lo que enfatiza la necesidad de utilizar métodos integrales de cribado genético en pacientes con retrasos en el desarrollo para investigar la posible presencia de una etiología genética subyacente. Si bien las pruebas citogenéticas de rutina son indicadas en la evaluación de niños con retraso en el desarrollo sin una etiología clara, el uso de pruebas genéticas más avanzadas, como la secuenciación del exoma completo, puede permitir obtener un diagnóstico o considerar paneles genéticos específicos disponibles en el mercado.

En conclusión, destacamos la importancia de reconocer el espectro de habilidades en pacientes con PTHS más allá de lo documentado, la necesidad de documentar cada caso para fomentar la investigación y el desarrollo de terapias personalizadas, así como la importancia de un enfoque multidisciplinario en el tratamiento de estos pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos a la Doctora Katlin De La Rosa Pueriet y al Doctor Javier Garcia-Planells por sus contribuciones y revisión de este manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Tripon F, Bogliş A, Micheu C, Streaţă I, Bănescu C. Pitt-Hopkins Syndrome: Clinical and Molecular Findings of a 5-Year-Old Patient. *Genes (Basel)*. 2020 May 28;11(6):596. doi: 10.3390/genes11060596. PMID: 32481733; PMCID: PMC7349262.
- [2] Sweetser DA, Elsharkawi I, Yonker L, et al. Pitt-Hopkins Syndrome. 2012 Aug 30 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

- [3] Van Balkom ID, Vuijk PJ, Franssens M, Hoek HW, Hennekam RC. Development, cognition, and behaviour in Pitt-Hopkins syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Oct;54(10):925-31. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04339.x. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22712893.
- [4] Huang Y, Di Y, Zhang XX, Li XY, Fang WY, Qiao T. Surgical treatment of Pitt-Hopkins syndrome associated with strabismus and early-onset myopia: Two case reports. *World J Clin Cases*. 2022 Dec 6;10(34):12734-12741. doi: 10.12998/wjcc.v10.i34.12734. PMID: 36579120; PMCID: PMC9791505.
- [5] Dean L. Pitt-Hopkins Syndrome. 2012 Mar 8 [updated 2018 Aug 1]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 28520343.
- [6] Blake DJ, Forrest M, Chapman RM, Tinsley CL, O'Donovan MC, Owen MJ. TCF4, schizophrenia, and Pitt-Hopkins Syndrome. *Schizophr Bull*. 2010 May;36(3):443-7. doi: 10.1093/schbul/sbq035. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20421335; PMCID: PMC2879683.