**Rekomendacje dla dzieci i dorosłych z zespołem Pitta i Hopkinsa**

**1. WPROWADZENIE**

O zespole Pitta i Hopkinsa (PTHS) wiadomo już wiele, ale informacje te są głównie natury medycznej. Grupa lekarzy, psychologów i opiekunów, którzy zajmują się dziećmi i dorosłymi z PTHS, zdała sobie sprawę, że nie wszyscy postępują tak samo, gdy pojawia się problem medyczny u osoby z PTHS. Wspólnie z kilkoma grupami wsparcia rodzin PTHS na świecie postanowiono zebrać całą wiedzę z literatury i doświadczenie poszczególnych specjalistów. Wyniki zostały omówione z dużą grupą rodzin podczas pierwszej światowej konferencji PTHS w Holandii w maju 2018 roku. Doprowadziło to do osiągnięcia pierwszego międzynarodowego konsensusu w sprawie najlepszego sposobu postępowania w przypadku wystąpienia problemu u dziecka lub osoby dorosłej z PTHS.

**2. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE**

Kwestią zasadniczą jest postawienie właściwej diagnozy na podstawie objawów klinicznych wskazujących na cechy PTHS. Nie każdy pacjent, który ma wariant w genie *TCF4* ma PTHS.

Z wielu badań genetycznych wiemy, że nie tylko jeden zespół może być spowodowany zmianą w danym genie, ale czasem dwa lub kilka zespołów. Dlatego należy określić kryteria (rekomendacje), które składają się na diagnozę PTHS i zaproponować rekomendacje dotyczące postepowania.

Zespół ekspertów wskazał grupę objawów, które wydawały im się ważne. Omówiono je w zespole badawczym i zweryfikowano u pacjentów z PTHS. Następnie sprawdzono, czy dzieci lub dorośli z dwoma innymi zespołami genetycznymi, które mogą przypominać PTHS (zespół Retta i zespół Angelmana), również spełniają tę definicję. Okazało się , że wskazane kryteria zadziałały dobrze, dlatego zespół ekspertów zdecydował, że są to kryteria kliniczne właściwe dla PTHS.

Podzielono kryteria na te, które są najważniejsze ("kardynalne") i te, które są mniej ważne ("wspierające"):

*Kardynalne:*

1. Twarz a. wąskie czoło

b. zewnętrzna część brwi jest cienka w porównaniu z częścią wewnętrzną

c. nos (część górna – nasada nosa, część środkowa – grzbiet nosa, część dolna – końcówka nosa) jest szeroki

d. skrzydełka nosa są wybrzuszone trochę na zewnątrz

e. policzki są ładnie wypełnione

f. usta są duże, wargi pełne, górna warga biegnie do góry w częściach przyśrodkowych - patrząc od przodu linia wargi górnej przypomina łuk łucznika ("łuk Kupidyna”, „łuk amorowy")

g. obrąbki małżowin usznych są grube i nieco zagięte

*jeśli te cechy są obecne u badanego, oznacza to* ***4 punkty*** *diagnostyczne w kierunku rozpoznania PTHS*

1. Umiarkowane do poważnych trudności w nauce (brak lub tylko ograniczona mowa)

*jeśli te cechy występują,* *oznacza to* ***2 punkty***

1. Nieprawidłowości w oddychaniu- oddech zbyt częsty (hiperwentylacje) lub okresowe przerwy w oddychaniu (bezdechy)

*jeśli te cechy występują, oznacza to* ***2 punkty***

*Wspierające:*

1. Krótkowzroczność
2. Zaparcia
3. Niezwykłe dłonie: smukłe palce, odmienne linie papilarne na dłoniach
4. Niestabilny chód

*każda z powyższych cech wskazuje na* ***1 punkt*** *diagnostyczny*

Jeżeli badane dziecko lub osob~~ę~~ dorosłą opisuje wynik 9 punktów lub więcej, oznacza to kliniczną diagnozę PTHS i należy przeprowadzić badania DNA. Jeśli wynik wynosi od 6 do 8 punktów~~,~~ i obserwuje się charakterystyczną twarz (tzw dysmorfię), możliw~~e~~ jest rozpoznanie PTHS i również należy przeprowadzić badanie DNA. Jeśli wynik wynosi poniżej 6 punktów, jest mało prawdopodobne, aby dziecko lub dorosły miał PTHS, a dalsze badania nie są konieczne (**R1**).

Wynik tego testu wskazuje jedynie, czy należy kontynuować badania genetyczne w kierunku potwierdzenia rozpoznania, czy też nie. Nie wskazuje natomiast w jakim stopniu dziecko lub osoba dorosła jest dotknięta chorobą. Na chwile obecną taki system jeszcze nie istnieje, w jego przygotowywaniu powinni uczestniczyć rodzie i opiekunowie osób z PTHS (**R2**).

*Zalecenia*

***R1*** *Kliniczne rozpoznanie PTHS opiera się na obserwacji objawów (jak wskazano powyżej). Diagnoza jest potwierdzona wynikiem 9 punktów lub więcej. Przy wyniku pomiędzy 6 a 8 punktów, uwzględniającym dysmorfię twarzy, pozostaje podejrzenie PTHS i należy przeprowadzić badania DNA.*

***R2*** *Nie istnieje żaden zestaw kryteriów wskazujących na stopień nasilenia objawów w PTHS i ten zestaw kryteriów musi zostać opracowany wspólnie z rodzinami.*

**3. BADANIA DNA**

Do tej pory jedynym znanym genem, który może powodować wszystkie objawy PTHS jest *TCF4*. *TCF4* to skrót od TransCription Factor 4. Gen ten znajduje się na chromosomie 18 (w sensie medycznym: 18q21.2). Gen ten pełni wiele funkcji, na przykład w tworzeniu się mózgu i różnych tkanek budujących twarz, w funkcjonowaniu nerwów oraz budowaniu odporności organizmu.

Czasami nie ma małej zmiany w genie, ale brakuje całego genu (w znaczeniu medycznym: mikrodelecja); może to mieć miejsce w przypadku samego genu *TCF4*, ale często brakuje też genów w sąsiedztwie dla *TCF4*. Jeśli obok *TCF4* brakuje wielu innych genów, pacjent może wykazywać inne cechy i objawy, nietypowe dla PTHS. Takie dzieci mogą nadal przypominać osobę z PTHS, ale wtedy choroby nie określa się jako PTHS, ale jako zespół mikrodelecji 18q.

Istnieje kilka wariantów różnych objawów obserwowanych u dzieci lub dorosłych, które nie mają PTHS, ale wszystkie te osoby są opóźnione w rozwoju. Nie mają one charakterystycznej dysmorfii twarzy oraz nie mają problemów z oddychaniem. Dzieci i dorośli z takimi objawami nie powinni być diagnozowani jako PTHS (**R3**). Lekarz natomiast powinien zastosować kliniczne kryteria diagnostyczne (patrz sekcja 2), aby ustalić, czy dziecko spełnia kryteria PTHS.

Jeśli osoba z PTHS sama miałaby mieć dziecko, istniałoby 50% ryzyka (jeden na dwa) na to, że dziecko takiej osoby również będzie miało PTHS. Dzieje się tak, ponieważ mutacja w genie jest dziedziczona w sposób dominujący. Grupa ekspertów dysponowała danymi 273 dzieci i dorosłych z PTHS. W pięciu badanych rodzinach było dwoje dzieci z PTHS, co oznacza,

że istnieje 2% ryzyko, że rodzina z dzieckiem z PTHS może mieć kolejne dziecko z PTHS (**R4**). Dla zdrowego rodzeństwa osoby z PTHS ryzyko na posiadanie dziecka z PTHS nie jest zwiększone w porównaniu z ryzykiem w populacji ogólnej.

Obecnie istnieje wiele sposobów przeprowadzania testów DNA. Często wykonywany test nazywany jest "sekwencjonowaniem następnej generacji" (zwykle w skrócie metodę opisuje się jako ‘NGS’). Dzięki takim testom można zbadać wszystkie geny lub wybraną grupę genów pod kątem zmian w sekwencji DNA. Może wystąpić sytuacja zidentyfikowania wariantu (zmiany) w genie *TCF4* u dziecka, u którego nie spodziewano się takiego wariantu. Wtedy trudno jest ocenić, czy wariant taki (zmiana w DNA) spowoduje jakiekolwiek zaburzenie rozwoju. Trzeba bardzo uważnie zbadać dziecko i dowiedzieć się , czy w rodzinie jest osoba z takim samym lub podobnym zespołem. Należy również sprawdzić, czy zidentyfikowany wariant (zmiana) w genie *TCF4* został wcześniej rozpoznany i zgłoszony w odpowiednich bazach danych i czy był on zidentyfikowany u osoby zdrowej lub osoby z PTHS lub osoby z innym zaburzeniem. Należy ponadto sprawdzić, gdzie w genie znajduje się dany wariant i jakiego rodzaju jest to zmiana, gdyż warianty mogą się znaczne różnić. Lekarz potrzebuje czasu i doświadczenia, aby sprawdzić wszystkie kryteria, zanim będzie można stwierdzić, czy zmiana w *TCF4* jest powodem zaburzenia w rozwoju, czy też nie (**R5**).

*Zalecenia*

***R3*** *Zmiany w genie TCF4 mogą powodować PTHS, ale mogą również powodować inne zespoły, które wiążą się z problemami poznawczymi. Ta ostatnia grupa dzieci i dorosłych nie powinna być oznaczana jako posiadająca PTHS.*

***R4*** *Jeżeli rodzina ma dziecko z PTHS, u którego diagnoza jest potwierdzona badaniami DNA, ryzyko, że ta sama para będzie miała inne dziecko z PTHS wynosi 2%.*

***R5*** *W przypadku wykrycia wariantu w genie TCF4, nie jest łatwo określić, czy powoduje on zaburzenia w rozwoju, czy też nie. Wymaga to dokładnego zbadania dziecka, sprawdzenia czy ten sam lub podobny zespół występuje w rodzinie, czy wariant w genie TCF4 wystąpił wcześniej w literaturze oraz jaki jest rodzaj i miejsce tego wariantu w genie TCF4.*

**4. BADANIA PRENATALNE**

Możliwość, że rodzina, która ma dziecko z PTHS, będzie miała kolejne dziecko z PTHS, jest niewielka. Nie jest jednak równa zeru. Ryzyko szacuje się na około 2%. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby diagnoza PTHS została postawiona na podstawie badania ultrasonograficznego w okresie prenatalnym, ponieważ zazwyczaj u dziecka z PTHS nie ma żadnych wad rozwojowych, które można by zobaczyć podczas badania USG. Tylko dzięki badaniom DNA można postawić diagnozę. Gdy mutacja w genie jest potwierdzona badaniami DNA u dziecka, można wykonać badania prenatalne na tę samą mutację podczas kolejnej ciąży. Ponieważ ryzyko na posiadanie kolejnego dziecka z PTHS nie jest zerowe, badania prenatalne powinny być omówione i w razie potrzeby zaproponowane. **(R6)** Badania te mogą być wykonywane za pomocą biopsji kosmówek, amniopunkcji lub pozaustrojowo w laboratorium, gdy wykonywane jest zapłodnienie in vitro (diagnostyka preimplantacyjna). Badanie to jest bardzo wiarygodne, jeśli mutacja u pierwszego dziecka z PTHS jest znana.

Obecnie istnieją możliwości sprawdzenia zmian w dużych seriach genów z krwi matki

w okresie ciąży, ponieważ we krwi matki zawsze znajduje się odrobina DNA dziecka (w sensie medycznym: nieinwazyjne badania przesiewowe wolnego DNA płodu, czyli DNA bez komórek). Możliwe byłoby sprawdzenie genu *TCF4* również w tym przypadku, a więc również w rodzinie bez dziecka z PTHS.

Jednak badanie to jest mało wiarygodne, ponieważ istnieje wątpliwość , czy wariant w genie jest zmianą prawidłową (w sensie medycznym: polimorfizm), czy też rzeczywiście powoduje chorobę i wymaga zawsze sprawdzenia u rodziców. Z powodu tej niepewności grupa ekspertów doszła do wniosku, że takie badania, poza rodziną, która ma już dziecko z PTHS,

nie są użyteczne. (**R7**)

*Zalecenie*

***R6*** *Należy omówić z każdą rodziną, która ma dziecko z PTHS z potwierdzeniem molekularnym w badaniu DNA, że istnieje niewielkie ryzyko, aby kolejne dziecko również miało PTHS i że dostępne są badania prenatalne, które mogą to potwierdzić.*

***R7*** *Obecnie nie zaleca się szeroko kobietom w ciąży badań prenatalnych na obecność PTHS za pomocą badań DNA, ponieważ istnieją problemy z wiarygodną interpretacją wyników.*

**5 GASTROENTEROLOGIA**

Wczesne osłabienie mięśni (hipotonia) u niemowląt z PTHS może prowadzić do problemów z odżywianiem. Zazwyczaj karmienie noworodków jest ściśle monitorowane i w razie potrzeby pediatra doradzi indywidualne postępowanie. Robi się to jak u każdego noworodka z problemami z karmieniem. Generalnie problemy same się rozwiązują, gdy dzieci z PTHS dorastają.

W późniejszym wieku mogą wystąpić u dzieci i osób dorosłych z PTHS trudności w karmieniu, takie jak krztuszenie się, odmowa jedzenia i jedzenie tylko w określonym czasie lub miejscu, lub określonego rodzaju żywności. Jednak na ogół dzieci z PTHS są opisane jako jedzący bez problemów.

U dzieci i dorosłych z PTHS często występują problemy z trawieniem. Większości dzieci ma również problemy z zaparciami. U dorosłych zdarza się to nieco rzadziej, ale nadal dość często. Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa występuje u około 40% dzieci i dorosłych z PTHS. U jednej trzeciej z nich występuje bekanie. Szybkie oddychanie (hiperwentylacje) może prowadzić do połykania powietrza do żołądka, powodując dyskomfort, ponieważ żołądek pęcznieje i nasila bekanie. Tak było w przypadku nieco mniej niż połowy pacjentów obecnych na Światowym Kongresie w 2008 roku. Jedno z dzieci miało tak intensywne objawy, że kilka razy dziennie miało odbarczanie przez gastrostomię, co pozwalało na wypuszczenie powietrza i łagodziło problem, inne osoby miały podobne doświadczenia. Gdy wzdęcie żołądka powoduje poważne problemy u dziecka lub osoby dorosłej, należy takie działanie rozważyć.

Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego jest podobne do leczenia w populacji ogólnej. Pierwszą rzeczą, której należy spróbować, jest inhibitor pompy protonowej. Osoby z PTHS dobrze reagują, jeśli lek jest podawany w wystarczająco wysokich dawkach (omeprazol 0,7-3,5 mg/kg/dzień) (**R10).**

Wiele osób z PTHS ma poważne zaparcia przez całe życie. Choroba Hirschsprunga (gdy część jelita jest nieunerwiona) powoduje bardzo poważne zaparcia i jest związana z PTHS, ale choroba jest bardzo rzadka i była obserwowana tylko u jednego dziecka z PTHS, co może być przypadkiem. Badanie przeprowadzone na myszach, które miały braki w *TCF4* podobne do tych u człowieka, wykazało wolniejszy ruch perystaltyczny w jelitach. Nie ma zbyt wielu danych na temat motoryki jelit u ludzi z PTHS.

Leczenie zaparć jest podobne do tego, jakie się stosuje w populacji ogólnej (**R8**). Pomocny jest trening regularnego korzystania z toalety przez określony czas po każdym posiłku i pozytywne zachęcanie poprzez system nagród. Skuteczna kontrola zaparć obejmuje stosowanie dzienników zaparć, Bristolskiej skali uformowania stolca oraz kwestionariusza dotyczącego pediatrycznych objawów żołądkowo-jelitowych i w razie potrzeby, wizyty u lekarza (**R9**).

47 uczestników Światowego Kongresu nie wykazywało większej nietolerancji pokarmowej niż w ogólnej populacji. Inne problemy jelitowe u dzieci z PTHS obejmują zwężenie odźwiernika, nieprawidłową rotację jelit, ale nie są powszechne. Można je leczyć w taki sam sposób, jak u dzieci i dorosłych bez PTHS.

*Zalecenia*

***R8*** *Zaparcia, zarówno przewlekłe jak i sporadyczne, mogą często występować u osób z PTHS i powinny być monitorowane. Można tego dokonać poprzez prowadzenie dziennika lub za pomocą dedykowanego kwestionariusza.*

***R9*** *Leczenie zaparć będzie przebiegało tak samo jak leczenie u innych osób. Może to obejmować pewne strategie modyfikacji zachowań.*

***R10*** *Jeżeli u pacjenta z**PTHS wystąpią problemy z refluksem, leczenie nie różni od leczenia innych osób. Czasami przepisywane są leki przeciw refluksowi, które jednak powinny być stosowane w maksymalnej dawce.*

**6 | ODDYCHANIE**

Nieprawidłowości w oddychaniu są jednym z głównych kryteriów PTHS. Jest to najprawdopodobniej powodowane przez dysautonomię (zaburzenie autonomicznego układu nerwowego), która występuje w PTHS. O dysautonomii mówimy, kiedy wszystkie procesy, które są automatycznie sterowane przez układ nerwowy, nie są dobrze regulowane. Oznacza to, że chory może również wykazywać takie cechy, jak rozszerzone źrenice z powolną reakcją na światło, niestabilność w utrzymaniu temperatury ciała, obniżenie przepływu krwi w naczyniach rąk i stóp, zaparcia lub niecałkowite opróżnianie moczu z pęcherza.

Problemy z oddychaniem mogą rozpocząć się w różnym wieku. Zebrano dane dotyczące 256 dzieci i dorosłych z PTHS i stwierdzono, że 123 pacjentów (48%) miało nadciśnienie tętnicze, które rozpoczęło się średnio w wieku 6 lat (u pojedynczych osób rozpoczynało się już po 3 miesiącach życia lub nawet po 37 roku życia). Rzeczywista częstość zaburzeń oddychania może być wyższa, ponieważ osoby dotknięte PTHS mogły być zgłaszane do omawianego rejestru w wieku, w którym jeszcze nie rozwinęły się zaburzenia oddychania. W każdej diagnozowanej grupie wiekowej występowanie problemów z oddychaniem wynosiło: 20% przed 2 rokiem życia, 23% między 3 a 5 rokiem życia, 22% między 6 a 10 rokiem życia, 69% między 11 a 15 rokiem życia i ponad 90% u osób starszych. Rzadko zdarzało się przyspieszone oddychanie u małego dziecka. Ponadto zaburzenia w oddychaniu mogą zanikać i ponownie pojawiać się, nawet po kilku latach. Nie zaobserwowano związku między mutacją w genie *TCF4* a występowaniem nieprawidłowego oddychania.

Typowe zaburzenia układu oddechowego polegają na szybkim oddechu, czasem regularnym, czasem nieregularnym, po którym następuje przerwa w oddychaniu. Zazwyczaj trwa to od 2 do 5 minut. Może występować kilka razy w ciągu godziny, ale też kilka razy w roku. Problemy z oddychaniem nie są obserwowane podczas snu. Bezdech i hiperwentylacja mogą również występować niezależnie od siebie. Okresy nadmiernego oddychania mogą być wywołane przez podniecenie, stres lub lęki, ale mogą również wystąpić bez wyraźnych problemów, które często wiążemy z hiperwentylacją. Po okresie bezdechu może nastąpić sinica (niebieskie przebarwienie ust i bladoniebieska skóra), lecz rzadko dochodzi do utraty przytomności. Nasycenie tlenem (ilość tlenu we krwi) może być zmniejszone w okresie nieprawidłowego oddychania. Nie zidentyfikowano żadnego przypadku, w którym serce przestało bić w wyniku epizodu bezdechu (**R11**). Czasami u osób z PTHS pojawia się padaczka, która wyprzedza o kilka miesięcy nieprawidłowości w oddychaniu. Zdarza się czasem sytuacja odwrotna. Opisywano tylko w rzadkich sytuacjach, żeby zaraz po epizodzie zaburzeń oddychania następował napad padaczkowy. U wielu osób dotkniętych PTHS w ciągu kilku lat po wystąpieniu nieprawidłowości w oddychaniu, dochodzi do powstania pałeczkowatych palców (poszerzenia czubków palców). Pałeczkowate palce było obecne u 9 z 49 osób z PTHS, których ręce zostały ocenione podczas Światowej Konferencji PTHS w 2018 roku. W niektórych przypadkach pałeczkowate palce zostały zauważone przed wystąpieniem hiperwentylacji, ale jest bardziej prawdopodobne, że hiperwentylacja nie została zauważona wcześniej.

Innymi konsekwencjami nieprawidłowego oddychania są nadmierne bekanie i obrzęk powłok brzucha. Zaburzenia oddychania mogą powodować lęki u dziecka lub osoby dorosłej z PTHS, ale większość z tych zaburzeń nie wydaje się być problemem i pozostają bez konsekwencji. Niektóre osoby zatrzymują się wtedy w swojej aktywności, inne siadają, aby zapobiec upadkowi, a u pojedynczych osób następuje utrata świadomości. Rzadko zgłaszano nieregularne oddychanie w nocy i katatrenię (bezdech podczas snu pod koniec wdychania powietrza i jęki przy wydechu). Parasomnie (nietypowe zachowania podczas snu, takie jak koszmary i lunatykowanie) odnotowano u 10 uczestników światowej konferencji PTHS w 2018 roku. Chociaż opisy badań polisomnograficznych tych osób nie są dostępne do oceny, sugerowano, że problemy z oddychaniem w nocy mogą mieć również inną przyczynę, np. mogą być spowodowane przeszkodą w drogach oddechowych (przyczyny obstrukcyjne) (**R12**).

Istnieje raport z Belgii dotyczący dwójki dzieci z PTHS i wyraźnymi zaburzeniami oddychania, których liczba i czas trwania zmniejszyła się po zastosowania acetazolamidu, co u innej osoby dorosłej również zadziałało. Acetazolamid jest inhibitorem anhydrazy węglowej i jest stosowany w ostrych chorobach górskich, które do pewnego stopnia przypominają problemy z oddychaniem w PTHS. Jednak sposób, w jaki może to działać w PTHS, jest nadal niepewny. Poważnym efektem ubocznym leczenia acetazolamidem może być niski poziom potasu, który był powodem zaprzestania stosowania leku u kilku dzieci i dorosłych z PTHS. U osób bez PTHS inne leki, takie jak triazolam i zolpidem, były stosowane w przypadku centralnego bezdechu sennego, ale musimy założyć, że efekt w PTHS jest mierny ze względu na różne pochodzenie problemów z oddychaniem u tych osób. W badaniach na myszach dotyczących innego zespołu, zespołu Retta, w którym występują również problemy z oddychaniem, wykazano, że sarizotan zmniejsza częstość występowania bezdechu i nadciśnienia, obecnie prowadzone są badania kliniczne. Może to być obiecujące w przypadku problemów z oddychaniem u osób z PTHS.

*Zalecenia*

***R11*** *Należy wyjaśnić opiekunom, że jest mało prawdopodobne, aby epizody hiperwentylacji, mimo że wzbudzające ich niepokój, byłyby szkodliwe dla dziecka.*

***R12*** *Jeżeli zaburzenia oddychania występują w nocy, należy rozważyć wykonanie polisomnografii u osób z PTHS w celu wykluczenia obstrukcyjnego bezdechu sennego.*

**7. ZMYSŁY**

**7.1 Wzrok**

Struktura oczu (soczewka, tęczówka) dzieci z PTHS jest zwykle prawidłowa. Około 10% dzieci może mieć zablokowane kanały łzawiące, należy to leczyć w zwykły sposób.

Problemy ze wzrokiem są powszechne, około 2/3 dzieci z PTHS potrzebuje okularów, często już przed 2 rokiem życia. Najczęstszymi problemami są: krótkowzroczność (50%), zez (45%) i oczopląs (oczy szybko poruszające się na boki, 14%). Rzadko dochodzi do powolnej reakcji szerokich źrenic na światło. Ponieważ problemy ze wzrokiem są tak powszechne w PTHS, każde dziecko powinno być zbadane i regularnie kontrolowane przez okulistę (**R13**).

**7.2 Słuch**

Ubytek słuchu nie jest zbyt częsty (10%) w PTHS. Jednak, ponieważ jest to bardzo ważne dla rozwoju mowy, należy sprawdzić słuch u wszystkich dzieci z PTHS (**R14**). Istnieją badania nie wymagające żadnego rodzaju współpracy od pacjenta (w sensie medycznym: otoemisja akustyczna i słuchowe potencjały wywołane), więc badania można przeprowadzić niezawodnie u każdego.

**7.3 Inne zmysły**

**Węch**

Do tej pory nie przeprowadzono badań nad zmysłem węchu u dzieci z PTHS. Prawdopodobnie niektóre mają obniżony zmysł węchu, inne są wrażliwe na niektóre zapachy, ale nie są to dane wiarygodne.

**Ból**

Rozpoznawanie i łagodzenie bólu u dzieci i dorosłych z PTHS jest trudne , ponieważ większość osób z PTHS nie może nam tego powiedzieć. Każdy może reagować na ból w inny sposób. Niektórzy rodzice wskazywali, że ich dziecko jest bardziej wrażliwe na drobny ból, taki jak małe zadrapanie lub przecięcie, podczas gdy wydaje się, że są mniej dotknięte urazem, który inne osoby uznałyby za znacznie bardziej bolesny, jak np. ból po operacji. Duża grupa dzieci wykazuje słabszą reakcję na ból. Dlatego jest bardzo ważne, aby obserwować zachowanie dziecka, ponieważ urazy (np. złamanie kości) mogą pozostać niezauważone (**R15**). Przyczyną jest inne odczuwanie bólu u osób z PTHS. Badania na modelu mysim zespołu Pitta i Hopkinsa potwierdzają udział genu TCF4 w tworzeniu białka, które działa w sygnalizacji bólu.

Jeśli istnieją jakiekolwiek wątpliwości, czy osoba odczuwa ból, stosuje się kwestionariusze, takie jak FLACC, które zostały opracowane w celu rozpoznawania i oceny bólu u osób o specjalnych potrzebach. Zaleca się stosowanie ich u dzieci i dorosłych z PTHS. (**R15**).

*Zalecenia*

***R13*** *Każde dziecko z PTHS powinno zostać poddane badaniu okulistycznemu, a następnie regularnie kontrolowane.*

***R14*** *Słuch powinien być regularnie badany u wszystkich osób z PTHS.*

***R15*** *Rodzice i opiekunowie powinni być świadomi różnych rodzajów bólu odczuwanego przez osoby z PTHS; w razie wątpliwości co do oceny bólu można użyć specjalnych kwestionariuszy.*

**8. NEUROLOGIA**

Stwierdzono, że nawet u połowy osób z PTHS występuje różnego rodzaju padaczka, która różni się nasileniem. Pierwszy napad może pojawić się już w pierwszym roku życia lub dopiero we wczesnej fazie dorosłości. Napady padaczki mogą być łatwo pomylone z bezdechem (patrz słowniczek), ponieważ zarówno na ustach, jak i na skórze może pojawić się zasinienie (niebieski kolor). Dzieci z PTHS mogą wykazywać bezdech lub hiperwentylację tuż przed atakiem, ale nieprawidłowe oddychanie nie jest samo w sobie częścią ataku. Badania elektroencefalograficzne (EEG) u osób z PTHS są zazwyczaj nieprawidłowe, a z czasem ulegają zmianie**.** Jeśli EEG jest prawidłowe, prawdopodobnie nie było napadu padaczkowego, ale wystąpił bezdech. Badania EEG u osób z PTHS zwykle nie są specyficzne dla danego rodzaju napadu. Ponieważ trudno jest odróżnić napady od bezdechu, sugeruje się w razie wątpliwości wykonywanie badania EEG. (**R16).** Nie ma jednak potrzeby robienia EEG u wszystkich osób z PTHS. Kwas walproinowy, lewetiracetam, lamotrygina i karbamazepina są najczęściej stosowanymi lekami do stłumienia objawów, ale nie ma wystarczających danych, aby stwierdzić, który lek jest najskuteczniejszy **(R17).**

Inne problemy neurologiczne (słownik) nie są zbyt częste u osób z PTHS. U siedmiu z 47 osób z PTHS, które uczestniczyły w Światowej Konferencji PTHS w 2018 r., występowały drgawki, które nie pogorszały się z czasem. Charakterystyczna dla PTHS szeroka pozycja stojąca i ruch mogą być związane z problemami układu nerwowego, ale na ten temat nie było wystarczająco dużo badań. Istnieje zauważalna różnica w napięciu mięśni u osób z PTHS: trzy czwarte ma hipotonię osiową (tułowia), a mniej niż 10% - wysokie napięcie mięśni (hipertonia), w tym u jednej trzeciej z tych osób występuje wysokie napięcie mięśniowe w rękach i nogach. Sugerowano, że różnica w napięciu mięśni spowodowana jest zaburzeniem autonomicznego układu nerwowego (patrz punkt 6).

Problemy ze snem są widoczne u niewielkiej liczby osób z PTHS, wielu rodziców twierdziło, że ich dziecko śpi wyjątkowo dobrze. Nieliczni rodzice wskazywali, że ich dziecko nie śpi w nocy lub ma koszmary nocne. Melatonina została użyta u 10 z 51 uczestników konferencji światowej w 2018 roku: w dwóch przypadkach zadziałała dobrze, w sześciu nie przyniosła żadnego efektu, a w pozostałych dwóch wynik był niepewny. Sen u osób z PTHS nie został jeszcze szczegółowo przeanalizowany i potrzebne są dalsze badania.

Przeanalizowano różne badania mózgowia u osób z PTHS (głównie MRI, inaczej NMR) i w niektórych przypadkach zaobserwowano niewielkie i mało istotne nieprawidłowości, ale u większości osób wyniki badania NMR mózgowia są prawidłowe. Badania NMR mózgowia nie mają znaczenia w sposobie opieki nad dzieckiem z PTHS. Sugeruje się więc, że rezonans magnetyczny jest potrzebny tylko w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych, takich jak powtarzające się napady padaczki, a nie u wszystkich dzieci z PTHS. Nie zaleca się wykonywanie rezonansu magnetycznego z powodu mikrocefalii (mniejszy obwód głowy) (słowniczek) (**R18)** u dziecka z PTHS.

*Zalecenia*

***R16*** *Badania EEG powinny być przeprowadzane tylko w przypadku wyraźnych napadów padaczkowych lub gdy istnieją wątpliwości, czy osoba z PTHS ma napady czy bezdech.*

***R17*** *Napady padaczki mogą być leczone tak samo jak w populacji ogólnej; nie ma dowodów, że jeden konkretny lek działa lepiej niż inne.*

***R18*** *Rezonans magnetyczny powinien być przeprowadzany tylko wtedy, gdy występują objawy neurologiczne. Małogłowie u dziecka z PTHS nie oznacza, że dziecko powinno mieć MRI/NMR.*

**9. ORTOPEDYCZNE**

Problemy mięśniowo-szkieletowe występują często zarówno u dzieci, jak i u dorosłych z PTHS.

Dłonie są dość małe i smukłe, a palce często zwężają się ku końcowi. Jednak to nie wydaje się powodować większych problemów. Kciuki u połowy dzieci mogą być mniej giętkie niż zwykle, a czasami nawet sztywne. Zazwyczaj nie jest potrzebne żadne leczenie. Rzadko też osoby z PTHS nie mogą poruszać wszystkimi palcami w prawidłowy sposób. W takim przypadku potrzebna jest fizjoterapia.

Poważne problemy ortopedyczne dotyczą często stóp. Stopy są prawie zawsze smukłe i płaskie oraz mogą być zwrócone na zewnątrz. U osób z PTHS obserwuje się również stopę wydrążoną (wysoki łuk). Nie są rzadkością nakładające się na siebie palce u nóg.

Drobne anomalie kończyn nie wymagają leczenia, ale kształt i funkcja stóp i kostek często wymagają specjalnego obuwia, wkładek lub ortez (**R19**). W trudniejszych przypadkach korzystne mogą być zabiegi chirurgiczne, np. rekonstrukcja płaskostopia.

U 18% dzieci z PTHS stwierdzono skoliozę (skrzywienie kręgosłupa; **R20**), która może pojawić się w młodszym wieku, ale także w okresie dojrzewania. Nie ma dostępnych badań dotyczących szczególnego postępowania w przypadku skoliozy u osób z PTHS. Sposób leczenia pacjenta ze skoliozą powinien być taki, jak w przypadku populacji ogólnej (**R21**). Osoba ze skoliozą powinna być badana regularnie, ponieważ w razie potrzeby ortopeda zadecyduje, czy jest potrzebne leczenie.

Bardzo rzadko pojawiają się inne problemy ortopedyczne, takie jak skrzywienie kręgosłupa piersiowego (kifoza), klatka piersiowa lejkowata (kość klatki piersiowej biegnąca do wewnątrz) oraz zmniejszona ruchomość w kolanach. Osoba z PTHS i problemami ortopedycznymi powinna być leczona jak w populacji ogólnej.

*Zalecenia*

***R19*** *Płaskie stopy i koślawość stóp często wymagają specjalnego obuwia, wkładek lub ortez. Korekta chirurgiczna może być konieczna, jeśli chodzenie pozostaje utrudnione.*

***R20*** *Osoby z PTHS powinny od najmłodszych lat mieć regularnie badany kręgosłup.*

***R21*** *Sposób, w jaki lekarze muszą radzić sobie ze skoliozą u osób z PTHS, powinien być taki sam jak w populacji ogólnej.*

**10 PEDIATRYCZNA OBSERWACJA MEDYCZNA**

W pierwszym roku życia większość dzieci z PTHS ma obniżone napięcie mięśni i wolniejszy rozwój psychoruchowy. Umiejętności motoryczne są opóźnione: około jedna trzecia dzieci zaczyna chodzić samodzielnie w wieku od 3 do 5 lat, a trzy czwarte w wieku od 6 do 10 lat. Chód jest zazwyczaj na szerokiej podstawie i niestabilny (w sensie medycznym: ataksyjny). Niektóre osoby mogą chodzić tylko z pomocą innych, a jeszcze inne nigdy nie nauczą się chodzić samodzielnie. Spośród osób, które nie są w stanie samodzielnie chodzić, niektóre osiągają niezależną mobilność, korzystając z wózka inwalidzkiego. Również mowa jest często znacznie opóźniona, a wiele osób z PTHS nie mówi wcale. Ponad połowa osób wypowiada pojedyncze słowa przed ukończeniem 10 roku życia, a tylko mniej niż 10% używa całych zdań. Spośród 47 osób obecnych na Światowej Konferencji PTHS w 2018 r. aż 39 używało od 0 do 5 słów, dwie od 10 do 20 słów, a sześć osób było w stanie sformułować kilka krótkich zdań. Niewiele dzieci rozwija umiejętność samodzielnego ubierania się lub używania toalety. Tylko 20% dzieci w wieku od 11 do 15 lat jest przygotowane do samodzielnego używania toalety (w celu oddawania moczu).

Przyrost wzrostu i wagi jest zwykle prawidłowy w momencie urodzenia; mniej niż 10% dzieci rodzi się ze zbyt mała masą ciała (hipotrofia). Po urodzeniu długość ciała wynosi poniżej norm pediatrycznych (3 centyl) u jednej trzeciej dzieci, a obwód głowy jest tuż poniżej 3 centyla (najniższej linii krzywej w siatce centylowej) u połowy dzieci. Nie stwierdzono większych nieprawidłowości w uzębieniu, a ząbkowanie i utrata zębów mlecznych występują w normalnym wieku. Częste są zwiększone odstępy między zębami. Zaleca się regularne kontrole stomatologiczne u dzieci z PTHS (zazwyczaj raz na 6 miesięcy), ponieważ dzieci z niepełnosprawnością intelektualną częściej mają nieleczone problemy stomatologiczne (**R22**).

U dzieci z PTHS często występuje bekanie (28%), refluks (38%) i zaparcia (80%). Podczas karmienia dzieci mogą się krztusić, dławić i nie przeżuwać pokarmu prawidłowo. Niektóre odmawiają jedzenia lub mają bardzo szczególne rytuały podczas karmienia. Jednakże, ogólnie rzecz biorąc, większość nie ma problemu z jedzeniem. Ślinotok jest widoczny w 80% przypadków, zwykle bardziej widoczny u małych dzieci, zgrzytanie zębów występuje u jednej trzeciej. Powtarzające się infekcje dróg oddechowych (zapalenie ucha środkowego, migdałków, oskrzeli) oraz nerek i pęcherza moczowego występowały u jednej trzeciej osób z PTHS, głównie w dzieciństwie. Nieprawidłowości w sposobie, w jaki organizm radzi sobie z infekcjami (w sensie medycznym: zaburzenia immunologiczne) były zgłaszane tylko kilka razy. Zaburzenia odporności związane są z niskim poziomem kilku białek potrzebnych do walki z infekcjami (w sensie medycznym: niski poziom IgA, IgM i IgG). Spośród 49 osób dotkniętych chorobą podczas światowej konferencji PTHS w 2018 roku testy immunologiczne przeprowadzono u siedmiu, a u trzech stwierdzono nieprawidłowości w stężeniu immunoglobulin. Szczepienia powinny być podawane zgodnie z rekomendacjami w danym kraju (**R23**). Nadal istnieje wiele niewiadomych, jeżeli chodzi o układ immunologiczny u osób z PTHS, dlatego zaleca się przeprowadzenie szczegółowych badań immunologicznych u wszystkich osób z powtarzającymi się infekcjami.

Zaburzenia pracy serca, płuc, nerek, wątroby i jelit są dość rzadkie, a badania USG serca i nerek są wskazane tylko w przypadku wyraźnych objawów (**R24**). Jedna trzecia chłopców ma niezstąpione jądra, u dziewczynek zdarzają się małe lub sklejone wargi sromowe oraz małe wargi sromowe mniejsze. Z danych wynika, że dojrzewanie przebiega w prawidłowym wieku i tempie.

Pediatra, najlepiej z doświadczeniem w ocenie dzieci z PTHS, powinien pełnić główną rolę w opiece klinicznej nad dziećmi z PTHS. Powinien regularnie sprawdzać, czy nie ma problemów zdrowotnych (nadzór), koordynować opiekę multidyscyplinarną i nadzorować system wsparcia społecznego dla dziecka i jego rodziny (**R25**).

*Zalecenia*

***R22*** *Osoby z PTHS powinny być poddawane regularnym i kontrolnym badaniom stomatologicznym*.

***R23*** *Każde dziecko z PTHS powinno być zaszczepione zgodnie z rekomendacjami, jakie istnieją w danym kraju*.

***R24*** *Ultrasonografię serca i nerek należy wykonywać tylko u dzieci wykazujących objawy ze strony tych narządów*.

***R25*** *Każde dziecko z PTHS wymaga regularnej kontroli pediatrycznej, najlepiej przez pediatrę mającego doświadczenie z PTHS*.

**11. OPIEKA LEKARSKA DLA DOROSŁYCH**

Około jedna piąta dorosłych osiąga wzrost tuż poniżej norm dla ogółu populacji. Nie ma doniesień o związanych z tym problemach endokrynologicznych, takich jak niedobór hormonu wzrostu lub nieprawidłowe funkcjonowanie tarczycy. Niektóre osoby z PTHS mają problem z lekką nadwagą w miarę upływu czasu, ale nadmierny przyrost masy ciała nie jest częstym problemem u większości osób z PTHS. Łagodne małogłowie występuje u jednej czwartej dorosłych. Charakterystyka twarzy osoby dorosłej nie zmienia się zbytnio w stosunku do dysmorfii opisywanych w wieku niemowlęcym.

Problemy z odżywianiem nie są częste u dorosłych z PTHS. Problemy z piciem płynów i połykaniem ciał stałych występują u około 10% osób. Natomiast zaparcia są bardzo częste i występują u trzech czwartych osób dorosłych (patrz punkt 5). Refluks żołądkowo-przełykowy jest obecny u jednej trzeciej i zazwyczaj osoby te dobrze reagują na leki przeciwrefluksowe.

Stopy płaskie (pes planus) i stopy koślawe, zwrócone na zewnątrz (pes valgus) są widoczne u połowy dorosłych. Należy to kontrolować i w razie potrzeby stosować buty ortopedyczne lub inne urządzenia ortopedyczne, może być konieczna fizjoterapia lub inne specyficzne zabiegi (**R26)**. Gdy osoba dorosła z PTHS ma ograniczoną możliwość poruszania się, fizjoterapia jest konieczna, aby zapobiec utrwalaniu się przykurczom. Inne, zazwyczaj mniej istotne problemy, mogą być związane ze skoliozą i ograniczoną ruchomością kciuka.

Chociaż częste infekcje nie są powszechne, to z powodu trudności w komunikacji, infekcje dróg moczowych u dorosłych osób z PTHS mogą zostać przeoczone lub objawiać się jako nietypowe zmiany w zachowaniu (**R27**).

Dorośli z PTHS mają szeroko rozstawione zęby. Wielu z nich zgrzyta zębami i często występuje ślinienie się. Czasem obserwuje się objaw wydatnej szczęki (prognatyzm), który może powodować problemy z żuciem. Jeżeli występują niewyjaśnione zmiany w zachowaniu, należy zbadać zęby u stomatologa, ponieważ mogą one być przyczyną bólu. Również opieka logopedyczna może być pomocna. (**R28**)

U około jednej trzeciej osób z PTHS zauważalne są różnice w budowie narządów płciowych, takie jak niezstąpione jądra (wnętrostwo), mały penis i nietypowe wargi sromowe. Dorośli mężczyźni powinni być badani pod kątem wnętrostwa, ponieważ mogło to zostać przeoczone w dzieciństwie. Jeśli wnętrostwo zostanie zdiagnozowane, leczenie jest takie samo jak w populacji ogólnej (**R29**).

Trudno jest dokładnie określić długość życia z PTHS, ponieważ tylko kilka starszych osób znanych jest grupie ekspertów. Obecnie większość pacjentów to jeszcze młodzi dorośli. Uważa się, że u osób z PTHS występuje typowa długość życia. Znane są trzy osoby dorosłe, u których rozwinął się nowotwór: dwie osoby z chłoniakiem Hodgkina i jedna z nowotworem [ośrodkowego układu nerwowego](https://pl.wikipedia.org/wiki/O%C5%9Brodkowy_uk%C5%82ad_nerwowy) (rdzeniak zarodkowy, medulloblastoma najczęściej rozwijający się w [móżdżku](https://pl.wikipedia.org/wiki/M%C3%B3%C5%BCd%C5%BCek)); jest też dziecko z nowotworem tkanek miękkich (mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy). Nie potwierdzono , czy istnieje związek między tymi guzami a PTHS, czy jest to przypadek. Dane dotyczące funkcjonowania układu krążenia, osteoporozy i demencji u dorosłych z PTHS nie są dostępne.

*Zalecenia*

***R26 W*** *celu poprawy mobilności osób z PTHS należy rozważyć zastosowanie specjalnych butów ortopedycznych lub wkładek AFO*.

***R27*** *Zmiany zachowania u osoby z PTHS mogą być spowodowane bólem i u osób z PTHS powinny być przeprowadzane staranne badania fizykalne w kierunku zaparć, infekcji i problemów stomatologicznych*.

***R28*** *Problemy takie jak ślinienie się i zgrzytanie zębami mogą wymagać pomocy logopedy.*

***R29*** *Każdy mężczyzna z PTHS powinien być przebadany pod kątem obecności obu jąder w mosznie. Jeśli leczenie jest konieczne powinno być takie samo jak w ogólnej populacji*.

**12 | PLANOWANIE OPIEKI**

**12.1 | Opieka medyczna**

Ważne jest, aby każda osoba z PTHS miała zapewnioną przez całe życie opiekę zespołu wielospecjalistycznego. Holistyczne podejście do opieki zdrowotnej pomaga uniknąć zbędnych problemów i w ten sposób poprawia jakość życia (**R30**).

Duże znaczenie ma regularna kontrola przez pediatrę, neurologa, psychologa/psychiatrę i logopedę. Systematyczna ocena rozwoju jest niezbędna, aby zapewnić każdemu dziecku i każdemu dorosłemu z PTHS potrzebne specjalistyczne wsparcie i leczenie. Osoby z PTHS powinny mieć regularne konsultacje z lekarzem pediatrą lub rodzinnym, który koordynuje ich opiekę lub z genetykiem klinicznym, który jest zaznajomiony z najbardziej aktualnymi informacjami medycznymi na temat PTHS. Pomocne są broszury informacyjne mające na celu udostępnienie wskazówek dotyczących zagadnień specyficznych dla danego zespołu (niepełnosprawność intelektualna i fizyczna) oraz rodzinnych grup wsparcia.

Zidentyfikowano kilka czynników, które mogą mieć wpływ na rokowanie dla osoby z PTHS. Należą do nich: wiek w momencie postawienia diagnozy, stopień niepełnosprawności intelektualnej, padaczka, zdolność do komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz dostęp do wielospecjalistycznej opieki medycznej i społecznej.

**12.2 | Przejście w dorosłość**

Ważnym aspektem opieki nad nastolatkami i młodymi dorosłymi są zmiany związane z rozwojem fizycznym, seksualnym, środowiskowym i rozwojem samodzielności w zależności od ich umiejętności. Przejście w dorosłość powinno być działaniem planowanym, a zaangażowanie rodziców jest istotną częścią tego procesu. W miarę możliwości w proces przejścia do dorosłości powinny być również zaangażowane osoby z PTHS, w zależności od ich umiejętności i sprawności intelektualnej.

Nie są dostępne żadne dane dotyczące wejścia w dorosłość osób z PTHS. Zastosowanie mają jednak ogólne zasady standardowej opieki zdrowotnej dla osób z niepełnosprawnością intelektualną. Niezbędna jest wczesna identyfikacja potrzeb zdrowotnych osoby dorosłej z PTHS oraz staranna komunikacja i koordynacja pomiędzy świadczeniodawcami opieki pediatrycznej i opieki nad dorosłymi (**R31**).

**12.3 | Seksualność i reprodukcja**

U osób z PTHS często występuje niedorozwój zewnętrznych i wewnętrznych narządów rozrodczych (mały penis i niezstąpione jądra u mężczyzn, sklejone wargi sromowe, rzadziej brak pochwy, macicy i jajników u kobiet). Nie są dostępne żadne dane dotyczące płodności mężczyzn i kobiet z PTHS. Edukacja seksualna powinna być zapewniona zgodnie z poziomem funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego osoby. Należy stosować się do zaleceń dla ogółu populacji dotyczących możliwości stosowania środków antykoncepcyjnych, w miarę możliwości dostosowanych do potrzeb osób z niepełnosprawnością intelektualną (**R32**). Należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych w celu zahamowania miesiączki u kobiet, które mają trudności z utrzymaniem higieny osobistej. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy i piersi oraz raka prostaty, odpowiednio u dorosłych kobiet i mężczyzn z PTHS powinny być przeprowadzane zgodnie z rekomendacjami krajowymi.

*Zalecenia*

***R30*** *Osoby z PTHS i ich rodziny wymagają opieki przez całe życie, najlepiej świadczonej przez wielospecjalistyczny zespół opieki zdrowotnej.*

***R31*** *Przygotowania do przejścia w dorosłość i pod opiekę lekarza internisty powinny rozpocząć się wcześnie, nawet już w okresie dojrzewania. Przejście powinno obejmować wczesne i staranne przekazanie wszystkich dostępnych informacji na temat dziecka z PTHS, a więc zarówno informacji medycznych, jak i informacji o zachowaniu.*

***R32*** *Informacje dotyczące seksualności i antykoncepcji powinny być oferowane każdej osobie dorosłej z PTHS. Jeśli są one dostępne, należy stosować specjalne standardy dla ogółu osób z niepełnosprawnością intelektualną. Jeżeli nie są one dostępne, można wykorzystać informacje dotyczące całej populacji.*

**13 | ZDOLNOŚCI POZNACZE I ZACHOWANIE**

**13.1 | Zdolności poznawcze**

TCF4 jest niezbędny dla rozwoju układu nerwowego i odgrywa ważną rolę w poznawaniu (uczeniu się) i zachowaniu. Dzieci i dorośli z PTHS często mają problemy z identyfikowaniem i przesiewem bodźców pochodzących z zewnątrz i wewnątrz ich organizmu. Jeśli rodzicom i opiekunom uda się wyciszyć otoczenie, dzieci i dorośli nie będą przeciążeni bodźcami z zewnątrz, będą mieli mniej problemów z zachowaniem.

Określenie odpowiednich narzędzi oceny zdolności poznawczych dla populacji PTHS jest trudne. Jednak wszystkie publikacje o osobach z PTHS przedstawiają osoby z umiarkowaną i znaczną niepełnosprawność intelektualną. W niektórych przypadkach odnotowano łagodne opóźnienie poznawcze, ale u osób tych w genie *TCF4* występowały nietypowe warianty, a przy dokładniejszej ocenie klinicznej wykluczono rozpoznanie PTHS.

Osoby z PTHS mają problemy w rozwoju ruchowym (od stopnia lekkiego do ciężkiego). Często wykonują powtarzające się ruchy (w sensie medycznym: stereotypia), takie jak klaskanie i klapanie ręką, wkładanie rak do ust, drżenie głową, uderzanie głową, kołysanie ciałem, mycie rąk, krzyżowanie palców i pocieranie palcami. Umiejętności motoryczne i uzyskiwanie samodzielności w jedzeniu są opóźnione (patrz sekcja 10). Bardzo niewiele osób może nauczyć się ubierać lub samodzielnie korzystać z toalety. Zaobserwowano, że wielu osobom trzeba pomagać w ubieraniu się, jak np.: przy zapinaniu guzików. Jednak umiejętności te mogą się rozwijać wraz z wiekiem. Natomiast część starszych osób z PTHS z upływem czasu traci te umiejętności. Po zdiagnozowaniu PTHS u każdej osoby należy przeprowadzić ocenę rozwojową w celu identyfikacji jej potrzeb i wypracowania odpowiedniego wsparcia (patrz również sekcja 10; **R33**).

**13.2 | Język i komunikacja**

Dzieci i dorośli z PTHS mają zazwyczaj problemy z rozwojem mowy i z zapamiętywaniem słów. Większość osób wcale nie nauczy się mówić. Nieco ponad połowa osób mówi jedynie pojedyncze słowa przed 10 rokiem życia (**R34**). Każda osoba z PTHS powinna zostać oceniona pod kątem możliwości komunikacyjnych (**R35**). Należy rozważyć zastosowanie komunikacji alternatywnej. Inne obszary, które wymagają wsparcia, to edukacja koncentrująca się na rozwijaniu samodzielności w czynnościach życia codziennego i pomocy w zmianie zachowań, takich jak np.: samookaleczanie i lęki (**R36**). Fizjoterapia i terapia zajęciowa są zalecane dla rozwoju koordynacji ruchowej, w celu umożliwienia dziecku wykonywania zamierzonego ruchu, jak np. wzięcie zabawki. Podczas oceny umiejętności komunikacyjnych i językowych dziecka należy wziąć pod uwagę wszystkie aspekty, w tym zdolności motoryczne.

**13.3 | Zachowanie**

Większość dzieci z PTHS jest opisana jako przyjazna i wykazuje miłe zachowania, ale często pojawiają się zachowania trudne, jak ciągnięcie za włosy innych dzieci, napady złości, nagłe wyrzucanie rąk i nóg, a także uderzanie, rzucanie lub kopanie przedmiotów. Połowa dzieci z PTHS jest z reguły uśmiechnięta, jednak obserwuje się samookaleczenia, takie jak szczypanie, naciskanie i uderzanie. Inne zachowania to lęk, niepokój, powtarzalność działań i spektrum zaburzeń autystycznych (ASD). Problemy z przyjmowaniem i przetwarzaniem sygnałów sensorycznych, takich jak ostre światło, zwiększają ryzyko niedostymulowania lub nadmiernej stymulacji i mogą prowadzić do niewłaściwych zachowań i objawów np. drżenie głowy. Badania wskazują , że nastrój niektórych dzieci poprawia się dzięki muzyce, która im się podoba. Dzieci i dorośli cierpiący na PTHS potrzebują wsparcia w radzeniu sobie z zaburzeniami przetwarzania bodźców sensorycznych. Pomaga w tym ustalenie, czego należy unikać lub co należy wprowadzić, aby zapobiec niedostatecznej stymulacji i/lub nadmiernej stymulacji (**R37**).

**13.4 | Lęk i pobudzenie**

Ponad jedna trzecia osób z PTHS prezentuje niepokój, nadmierne wzburzenie z lub bez agresji. Może to być spowodowane frustracją z powodu braku możliwości skutecznej komunikacji (**R38**). Nierozpoznany ból lub inne problemy sensoryczne, czy somatyczne mogą prowokować takie zachowania. Występująca agresja i krzyki są często związane ze zmianami w rutynie dnia codziennego. Początek dojrzewania może nasilić takie zachowania.

**13.5 | Powtarzające się zachowania - stereotypy**

Większość z badanych osób z PTHS wykazuje powtarzające się ruchy, np. klapanie, skręcanie ciała lub machanie dłońmi lub palcami. Charakterystyczne jest, jak trzymają w ręku przedmioty takie jak zabawki, np. przekładają je z dłoni do dłoni i jak są zafascynowane pewnymi przedmiotami. Te powtarzające się zachowania mogą się nasilać, gdy osoby czują niepokój lub są narażone na głośną muzykę.

**13.6 | Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD)**

Często zdarza się, że dzieci z PTHS wykazują brak lub ograniczone umiejętności w zakresie interakcji społecznych i komunikacyjnych oraz powtarzające się wzorce zachowań, takie jak klaskanie i klapanie ręką, uderzanie głową, kołysanie ciałem lub ruchy palców. Często brak umiejętności społecznych i komunikacyjnych nie może być tłumaczony tylko stopniem ich niepełnosprawności intelektualnej. Dlatego uzasadnione jest uważne obserwowanie zachowań w kierunku autyzmu. Jeśli osoba z PTHS ma postawione także rozpoznanie ASD, to pomocne jest dla niej na przykład zapobieganie nadmiernej i/lub niedostatecznej stymulacji (**R39**).

**13.7 | Farmakoterapia (stosowanie leków)**

Utrzymujące się problematyczne zachowania, takie jak samookaleczanie, mogą być bardzo niepokojące i dlatego wymagają interwencji. Należy rozważyć, czy istnieją pewne problemy somatyczne, psychiczne i środowiskowe, które prowadzą do niepokojących zachowań. W pierwszej kolejności należy poszukiwać rozwiązań poprzez zmiany w środowisku (np.: łagodniejsze oświetlenie) czy stosując terapię behawioralną. Jeśli te rozwiązania nie są wystarczające, należy rozważyć zastosowanie leków. Nie ma zbyt wielu dowodów naukowych na to, że leki psychotropowe są skuteczne u dzieci z PTHS i nie było żadnych badań kontrolowanych. Mimo to, w ankiecie na temat leków podczas światowej konferencji PTHS, 28 rodzin przedstawiło swoje doświadczenia na temat różnych rodzajów leków oraz ich skutków i efektów ubocznych. Melatoninę i/lub gabapentynę stosowano w przypadku problemów ze snem, metylofenidat i klonidynę w przypadku nadmiernej drażliwości, pobudzenia i nadpobudliwości, a lorazepam w przypadku nadpobudliwości. Środki przeciwpsychotyczne, pipamperon i prometazyna, zostały użyte przy trudnych zachowaniach. Te leki przeciwpsychotyczne powinny być dokładnie monitorowane, dowody na ich skuteczność są ograniczone, a długotrwałe stosowanie może powodować znaczące szkodliwe skutki, takie jak nadmierny przyrost masy ciała, zwiększenie ciśnienia krwi i cukrzycę. Ogólnie rodzice wskazywali na skuteczność stosowanych leków, odnotowali jedynie kilka istotnych efektów ubocznych, ale nie stwierdzono, aby jeden konkretny lek był wyjątkowo skuteczny. Na ogół leki na początku powinny być stosowane w niskich dawkach i stopniowo zwiększane, aby uzyskać najlepszą skuteczność. Należy monitorować stan zdrowia przed rozpoczęciem i podczas podawania leków, a także kontrolnie rozważyć, czy można zaprzestać dalszego przyjmowania leków po ustąpieniu objawów. Należy zawsze pytać o opinie opiekunów na temat skuteczności działania leków (**R40**).

*Zalecenia*

***R33*** *Każda osoba z PTHS powinna mieć wykonaną oceną rozwoju poznawczego, społeczno-emocjonalnego i komunikacji.*

***R34*** *Większość osób z PTHS nie mówi. Należy podjąć wszelkie wysiłki w celu zastosowania innych metod komunikacji alternatywnej.*

***R35*** *Należy zapewnić dodatkowe wsparcie rozwoju i edukacji, aby najlepiej wykorzystać potencjał poznawczy, biorąc pod uwagę sposób, w jaki dzieci i dorośli mogą się komunikować.*

***R36*** *Specjalne strategie edukacyjne powinny koncentrować się na nauce usamodzielniania się w czynnościach życia codziennego oraz modyfikowaniu niepokojących i/lub szkodliwych zachowań.*

***R37*** *Ocena odbioru i przetwarzania bodźców sensorycznych u dzieci i dorosłych z PTHS pomaga w opiece, zwłaszcza w zapobieganiu niewystarczającej i/lub nadmiernej stymulacji.*

***R38*** *Pierwsze oznaki lęku, pobudzenia lub agresji mogą być trudne do rozpoznania u osób z PTHS z uwagi na trudności w komunikacji. Potrzebne są szczegółowe obserwacje danej osoby w jej środowisku.*

***R39*** *Niezależne rozpoznanie ASD powinno być rozważane u wszystkich osób z PTHS. Jeśli taka diagnoza zostanie postawiona, pomocne będą terapie specyficzne dla ASD.*

***R40*** *Nie są znane żadne konkretne leki, które są ogólnie skuteczne w problematycznych zachowaniach dzieci lub dorosłych z PTHS i należy przestrzegać rekomendowanych procedur stosowania leków, tak jak w całej populacji.*

**14 WNIOSKI**

Celem obecnych rekomendacji jest ułatwienie oceny objawów u osób z PTHS, aby lepiej służyć opiekunom i rodzinom w opiece nad dzieckiem lub dorosłym z PTHS.

Ścieżki diagnostyczne zostały ustalone przez grupę ekspertów w taki sposób, aby ocena kliniczna mogła być dokonana uniwersalnie, a więc z dostępem lub bez dostępu do nowoczesnej technologii, a proponowane zalecenia są efektywne i unikają wszelkich zbędnych procedur.

Zdajemy sobie sprawę, że lokalne uwarunkowania, takie jak środowisko medyczno-prawne (systemy prawne związane z medycyną w danym kraju) mogą modyfikować zalecenia. Wspólnie z różnymi krajowymi grupami wsparcia PTHS staramy się kontynuować i doskonalić zalecenia i wytyczne.

**Podziękowania**

Autorzy są bardzo wdzięczni wszystkim osobom z PTHS, ich rodzicom i innym opiekunom, którzy uczestniczyli w Międzynarodowej Konferencji Światowej PTHS w 2018 roku. Autorzy są szczególnie wdzięczni Pietowi Papavoine, Johnowi van Heukelingenowi i Sue Routledge z holenderskiej fundacji Pitt-Hopkins Syndrome. Autorzy przepraszają pozostałych autorów, których nie byli w stanie zacytować z powodu ograniczeń przestrzennych. Prace w Massachusetts General Hospital Pitt-Hopkins Clinic w Bostonie były wspierane przez Waltera Herlihy i Nancy LeGendre. Praca doktora Hennekama została wykonana w ramach Europejskiej Sieci Referencyjnej Ithaca. Prace na Uniwersytecie Katolickim w Rzymie były wspierane przez Telethon, Projekt GEP14089.

**Niektóre ważne odniesienia literaturowe dotyczące PTHS**

*1. Pitt D, Hopkins I. Syndrom upośledzenia umysłowego, szerokie usta i przerywane oddychanie. Australian Paediatr 1978;14:182-184.*

*2. Marangi G, Ricciardi S, Orteschi D, et al. The Pitt-Hopkins syndrome: raport 16 nowych pacjentów i kliniczne kryteria diagnostyczne. Am J Med Genet 2011;155A:1536-1545, 155.*

*3. Whalen S, Heron D, Gaillon T, et al. Nowa kompleksowa strategia diagnostyczna w zespole Pitt-Hopkinsa: ocena kliniczna i dalsze określenie spektrum mutacyjnego TCF4. Hum Mutat 2012;33:64-72.*

*4. De Winter CF, Baas M, Bijlsma EK, et al. Fenotyp i historia naturalna u 101 osób z zespołem Pitt-Hopkins'a poprzez internetowy system ankiet. Orphanet J Rare Dis 2016;11:37.*

*5. Van Balkom IDC, Vuijk PJ, Franssens M, et al. Development, cognition, and behaviour in Pitt-Hopkins syndrome. Develop Med Child Neurol 2012;54:925-931.*

**Główne zagadnienia badawcze w PTHS poruszane na Światowej Konferencji PTHS**

- Jaka jest naturalna historia zespołu Pitta i Hopkinsa u osób dorosłych i starszych?

- Nieprawidłowości w oddychaniu: jakie są długofalowe konsekwencje zaburzeń w oddychaniu, zarówno fizyczne, jak i poznawcze? Jaka jest częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego? Czy można zmniejszyć zaburzenia oddychania w razie potrzeby?

- Napady padaczkowe: czy napady są pierwotne, czy też wynikają z zaburzeń oddechowych?

- Inne objawy powodowane przez dysregulację autonomicznego układu nerwowego: jaka jest dokładna patogeneza? Ponadto, czy na te objawy (zwłaszcza ślinienie się i zaparcia) można wpływać?

- Układ odpornościowy: jakie są konsekwencje wariantów PTHS wywołujących zespół Pitta i Hopkinsa dla funkcjonowania immunologicznego, w tym reakcji na szczepienia?

- Funkcjonowanie motoryki: jaka jest patogeneza anomalii położenia stóp? Czy fizykoterapia, leki lub zabiegi chirurgiczne mogą skutecznie wpływać na te zaburzenia?

- Komunikacja: jakie są zdolności komunikacyjne? Czy istnieją biomarkery, które przewidują te zdolności? Które podejście najlepiej zwiększa zdolności komunikacyjne?

- Zachowanie: jakie cechy autyzmu lub spektrum zaburzeń autystycznych są szczególne charakterystyczne u osób z zespołem Pitta i Hopkinsa? W jaki sposób czynniki takie jak dysregulacje autonomiczne, żywienie lub inne czynniki środowiskowe wpływają na zachowanie?

Czy możliwe jest skuteczne rozwiązywanie problemów behawioralnych poprzez psychoterapię, inne terapie i/lub leki, jeśli to konieczne?

- Jakie są korelacje genotypowo-fenotypowe?

- Charakterystyka molekularna: czy można opracować badanie funkcjonalne, które z wystarczającą pewnością wskaże przyczynę fenotypu Pitta i Hopkinsa? Czy mRNA pochodzące z alleli typu dzikiego (prawidłowego) może być stabilizowane in vitro? Czy prowadzi to do zwiększenia tworzenia się białka, a jeśli tak, to czy ma to wpływ na konsekwencje niedoboru haplotypu dla TCF4 w modelach zwierzęcych?