# ADNP syndrom / Helsmoortel-Van Der Aa syndrom

## Průvodce pro zdravotníky

Děti s ADNP syndromem vykazují značnou variabilitu v chování i zdravotních obtížích, což vyžaduje individuální přístup při vyšetřeních a terapiích. Doporučuje se vyhradit dostatek času na vyšetření a přizpůsobit jeho tempo doporučením rodičů, kteří mají nejlepší přehled o potřebách a aktuálním stavu dítěte. Vzhledem k závažnosti syndromu bývají rodiče velmi dobře informovaní o diagnóze, dostupné péči i specifických potřebách svého dítěte a mohou poskytnout cenné informace pro zajištění efektivní léčby. Tento přístup je klíčový pro optimalizaci výsledků a podporu rodiny.

**Autor**
Ing. Miroslav Holec
https://adnpasociace.cz
info@adnpasociace.cz

**Datum poslední aktualizace**
5. května 2025

Tento průvodce je průběžně aktualizován. Sledujte webové stránky ADNP asociace.

**Důležité**

Tento dokument byl vytvořen za účelem poskytování informací o ADNP syndromu a vychází z různých dostupných zdrojů, které jsou uvedeny v průběhu textu. Autor není zdravotním specialistou a informace v tomto dokumentu by neměly být používány jako náhrada odborné lékařské rady, diagnostiky nebo léčby. Vždy se obracejte na kvalifikovaného zdravotnického pracovníka, pokud máte jakékoliv otázky týkající se zdraví nebo lékařské péče. Autor nenese odpovědnost za jakékoliv následky plynoucí z použití informací obsažených v tomto dokumentu. Cílem je poskytnout podpůrné informace, které mohou pomoci k lepšímu pochopení tématu.

**Pokud jste zdravotním specialistou v oblasti klinické genetiky a máte zájem tento dokument recenzovat nebo poskytnout zpětnou vazbu, neváhejte mě kontaktovat na info@adnpasociace.cz. Vaše odborné připomínky jsou vítány a mohou přispět k dalšímu zlepšení obsahu tohoto materiálu.**

# Obsah

**GENETICKÁ ETIOLOGIE** ..... **3**

**KLINICKÝ OBRAZ** ..... **4**

Neurovývojové poruchy ..... 4

**DIAGNOSTIKA** ..... **5**

Dysmorfické rysy obličeje ..... 6

Diferenciální diagnostika ..... 6

**FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA** ..... **7**

Spánek ..... 7

Podpůrná a suplementační léčba ..... 7

**ZDRAVOTNÍ LÉČBA** ..... **8**

Další pozorované komplikace ..... 8

**DOPORUČENÍ PRO PRÁCI S DĚTMI** ..... **9**

Pediatr ..... 9

Dětský neurolog ..... 9

Dětský psychiatr ..... 10

*Z případové studie* ..... *10*

Behaviorální terapeut ..... 10

Ergoterapeut ..... 10

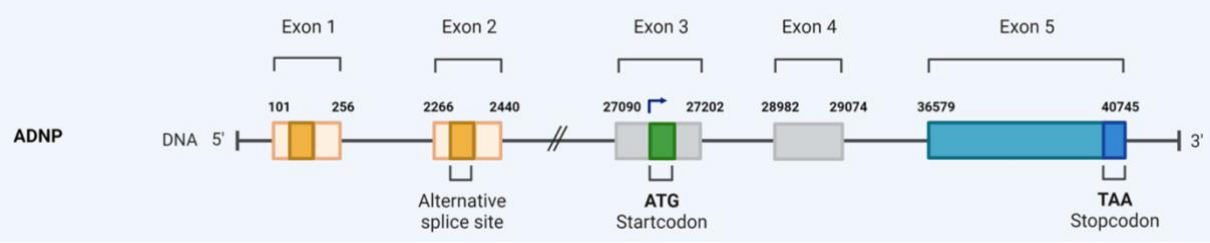
Logoped ..... 10

**VÝZKUM A ZAPOJENÍ DO VÝZKUMU** ..... **10**

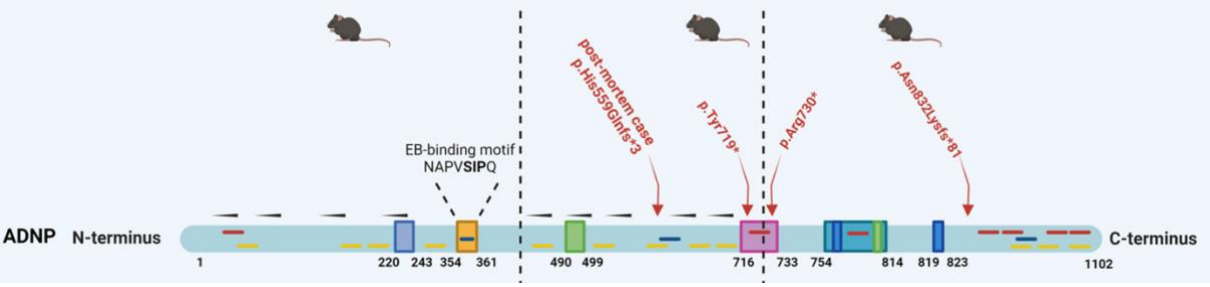
# Genetická etiologie

ADNP syndrom (též Helsmoortel–Van der Aa syndrom) je vzácné genetické onemocnění způsobené patogenními mutacemi v genu ADNP. Je lokalizován na chromozomální pozici 20q13.13 a rozkládá se přibližně na 40.6 kb DNA. Tento gen kóduje Activity-Dependent Neuroprotective Protein (ADNP), jenž se jako součást komplexu BAF podílí na organizaci chromatinu a hraje důležitou roli v regulaci genové exprese. Gen ADNP je široce exprimován v různých buňkách, včetně centrálního nervového systému.

Většina patogenních mutací v genu ADNP je typu nonsense nebo způsobuje posun čtecího rámce, což vede ke vzniku předčasného stop kodonu. Důsledkem je produkce zkráceného a nefunkčního ADNP proteinu, což narušuje jeho roli v epigenetické regulaci a vývoji. ADNP protein, který je tvořen 1102 aminokyselinami je charakterizován přítomností devíti zinkových prstů a několika funkčních domén včetně neuroprotektivního oktapeptidu NAP (NAPVSIPQ), který prokazatelně přispívá k ochraně neuronů a ovlivňuje cytoskeletální funkce (Kooy et al., 2023).




Mutace v genu ADNP vedou k narušení funkce tohoto proteinu, což má za následek široké spektrum klinických projevů, včetně opožděného vývoje, intelektuálního postižení a poruch autistického spektra. ADNP syndrom je považován za nejčastější příčinu poruchy autistického spektra způsobenou jedním genem (Arnett et al., 2018).



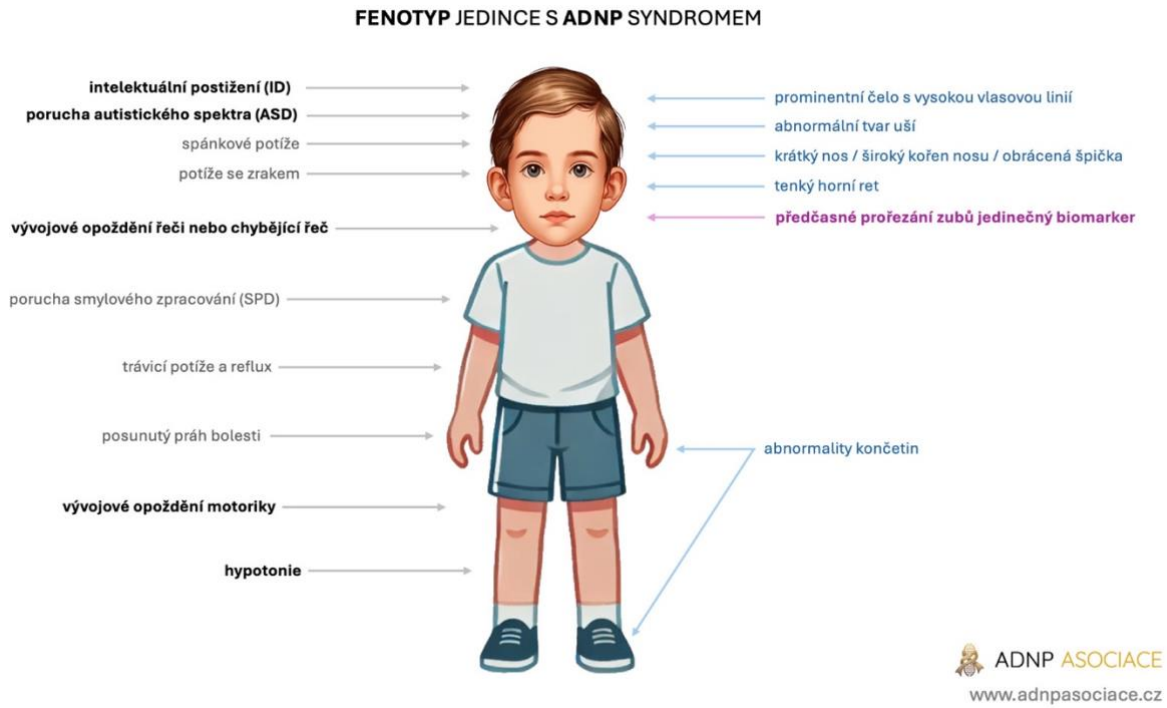

Studie naznačují, že pacienti s mutacemi nacházejícími se mezi nukleotidy 2000 a 2340 mají významně delší vývojové zpoždění při první samostatné chůzi, vyšší výskyt poruch autistického spektra a tendenci ke zvýšenému sebepoškozujícímu chování (Breen et al., 2020). Celkově horší projevy syndromu jsou pozorovány u časté mutace Tyr718*/719* (Ganaiem et al., 2022).

# Klinický obraz

V neonatálním období se kojenci s ADNP syndromem často prezentují hypotonií, která bývá doprovázena obtížemi s krmením a příjmem potravy. V této fázi mohou být také diagnostikovány vrozené srdeční vady či poruchy endokrinního systému.

Během prvního roku života se u dítěte začínají projevovat opoždění ve vývojových milnících, která jsou patrná zejména v oblasti motoriky. Lezení je často zpožděné a též chůze nastupuje průměrně až ve věku 2,5 let. Rodiče mohou v tomto období zaznamenat také obtíže s krmením nebo gastrointestinální potíže, mezi které nejčastěji patří gastroezofageální reflux a chronická zácpa. V oblasti chování bývají pozorovány epizody agrese, záchvaty vzteku a poruchy nálad, včetně úzkostných stavů. Navzdory těmto obtížím však naprostá většina rodičů popisuje své děti jako přátelské a pozitivně laděné po většinu času. (Dijck et al., 2019)

U většiny jedinců s ADNP syndromem jsou přítomny spánkové potíže, poruchy senzorického zpracování a změněný práh vnímání bolesti. Zrakové problémy se objevují přibližně u tří čtvrtin pacientů, přičemž jejich charakter je variabilní a závisí na individuálním fenotypu (Dijck et al., 2019). Rodiče dětí často popisují výrazné obsese spojené s vodou a specifickými zvukovými podněty.




## Neurovývojové poruchy

Kolem druhého roku života bývá u dítěte vysloveno podezření na neurovývojovou poruchu, často na základě výsledků screeningového dotazníku M-CHAT-R/F. Klinický obraz obvykle zahrnuje znaky intelektuálního postižení a poruchy autistického spektra. Vývoj řeči je výrazně opožděn,

přičemž první slovo dítě obvykle vyřkne až kolem věku 2,5 let. U značné části dětí však řečový vývoj zůstává omezený a mnoho z nich zůstává neverbálních i v dospělosti.

Dosud poslední studie zaměřená na porovnání jedinců s autismem bez známé genetické příčiny a jedinců s ADNP syndromem, kteří mají diagnostikovaný autismus dle manuálu ADOS-2 prokázala několik významných odlišností. Především u jedinců s ADNP syndromem bylo odhaleno vždy nižší IQ skóre. Z hlediska sociální komunikace děti s ADNP syndromem více používali znakový jazyk nebo úsměv a mimiku za účelem komunikace. Na druhou stranu se u jedinců s ADNP syndromem vyskytovalo shodně zvláštní sociální chování, při kterém se děti stranily svých vrstevníků, zatímco u dospělých měly tendenci stát v těsné blízkosti a dotýkat se jich. Děti s ADNP syndromem, které se nevešly dle diagnostického manuálu mezi jedince s autismem pak vykazovali pravidelnější oční kontakt, radost během interakcí a snažili se získat pozornost navazováním očního kontaktu. (Arnett et al., 2018)

U jedinců s ADNP syndromem se ve velké míře vyskytuje vyhledávání senzorických podnětů. Velmi oblíbená je u dětí s ADNP syndromem voda. Pozorováno je i její nadměrné pití. Děti s ADNP syndromem si pravidelně strkají nejedlé předměty do úst a olizují je. Pozorováno je též časté olizování rukou. V rámci repetetivního chování bylo nejčastěji pozorováno mávání rukama. Též velmi časté je vyhledávání zvukových podnětů. (Arnett et al., 2018)

## Diagnostika

Diagnóza ADNP syndromu se v současnosti stanovuje výhradně prostřednictvím cíleného sekvenování genu ADNP. Není-li gen ADNP ve virtuálním panelu vzácných genetických onemocnění, bývá diagnóza v ČR stanovena obvykle až po provedení celoexomového sekvenování. Nedávné studie naznačují, že specifické metylační procesy mohou též sloužit jako biomarkery pro identifikaci tohoto syndromu, což by mohlo v budoucnu rozšířit diagnostické možnosti.

Genetické testování lze doporučit zejména v případech, kdy se u jedince objevují následující klíčové indikátory, které mohou poukazovat na ADNP syndrom:

- poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku
- opoždění, poruchy nebo absence vývoje řeči
- mírná až těžká intelektuální postižení
- motorické vývojové opoždění (plazení, sezení, chůze)
- porucha autistického spektra (často atypický autismus)
- hypotonie (manifestující se již v kojeneckém věku)
- poruchy chování, spánkové obtíže
- potíže se zrakem
- předčasná erupce dentice u dětí, nezřídka již ve 12 měsících (Gozes et al., 2017)
- posunutý práh bolesti
- podezření na Angelmanův syndrom (Holec, 2025)

Zobrazovací techniky, jako je magnetická rezonance, mohou být použity k identifikaci mozkových abnormalit a další specializované testy mohou být provedeny ke kontrole srdečních vad nebo očních problémů.

## Dysmorfické rysy obličeje

U dětí s ADNP syndromem se často vyskytují charakteristické faciální rysy, které zahrnují:

- tenký horní vermillion rtu
- výrazné čelo s vysokou přední vlasovou linií
- nízko posazené uši s atypickou morfologií
- široký kořen nosu
- krátký nos s obrácenou špičkou

U přibližně třetiny pacientů bývají dále patrné pokleslé palpebrální štěrbiny a dlouhé řasy. Charakteristické může být také větší rozestoupení zubů související s předčasnou erupcí dentice.

## Diferenciální diagnostika

Do diferenciální diagnostiky je doporučeno zahrnout všechny geny asociované s intelektuálním postižením (Dijck et al., 2016, rev. 2022). Mezi vzácná onemocnění s podobnými symptomy patří

- Angelmanův syndrom
- Phelan-McDermidův syndrom
- Smith-Magenisové syndrom
- Coffin-Sirisův syndrom
- Rettův syndrom

Retrospektivní analýza klinických dat ukázala, že u 4 z 5 pacientů s potvrzeným ADNP syndromem v ČR byla provedena molekulárně genetická diagnostika Angelmanova syndromu s negativním výsledkem před stanovením správné diagnózy. (Holec, 2025)

# Farmakologická léčba

V současné době neexistuje kauzální léčba ADNP syndromu. Farmakologická léčba se zaměřuje na zvládání přidružených symptomů. Tato část uvádí obecně používané léky a doplňky stravy, které jsou často využívány napříč různými oblastmi péče. Konkrétní farmakologické přístupy zaměřené na specifické obtíže jsou podrobně popsány v sekcích věnovaných jednotlivým odborným specializacím.

## Spánek

Spánkové obtíže jsou pozorovány přibližně u dvou třetin pacientů s ADNP syndromem. Někteří jedinci trpí extrémní úzkostí spojenou se spánkem a častým nočním buzením, přičemž je také typická nadměrná denní spavost. (Dijck et al., 2019). V současné době neexistují specifické studie zaměřené na spánek u dětí s ADNP syndromem, proto je přístup k těmto obtížím obdobný jako u dětí s poruchami autistického spektra. Obvykle se podává melatonin nebo melatonin s postupným uvolňováním v případě nočního buzení (Nevšímalová, 2010).

## Podpůrná a suplementační léčba

Na základě dostupných vědeckých poznatků lze u pacientů s ADNP syndromem, stejně jako u zdravé populace, doporučit suplementaci omega-3 mastnými kyselinami s vysokým obsahem DHA. Zvážit lze také suplementaci vitamínem D3 a antioxidanty, které mohou vykazovat neuroprotektivní účinky a podporovat celkové zdraví nervového systému. Mezi doporučené antioxidanty patří například koenzym Q10. Způsob podání suplementů by měl být individuálně přizpůsoben konkrétním potřebám dítěte.

Při podávání těchto látek je nutné zvážit možné kontraindikace a individuální citlivost pacienta. Zejména se může jednat o vliv omega-3 na srážlivost krve nebo koenzymu Q10 na krevní tlak. V případě omega-3 je též nutné vyloučit případné alergie na ryby, korýše či mořské plody. Lze též zvážit alternativní zdroje, například DHA získanou z mikrořas.

# Zdravotní léčba

Multidisciplinární přístup v léčbě ADNP syndromu se zaměřuje na individuální péči odpovídající specifickým potřebám každého pacienta. Vzhledem k variabilitě klinického obrazu je vhodné zvážit vstupní vyšetření u relevantních specialistů, kteří mohou identifikovat a cíleně řešit nejčastější obtíže. Na základě dosavadních poznatků a zkušeností lze doporučit následující vyšetření, terapie a sledování. (Dijck et al., 2016, rev. 2022)

- vyšetření motoriky, adaptivních dovedností, kognitivních funkcí a logopedické intervence
- testování na neurovývojové poruchy včetně ADOS-2
- psychiatrické vyšetření zahrnující analýzu poruch chování, spánkové obtíže, ADHD
- posouzení rizika aspirace, sledování nutričního stavu
- oftalmologické vyšetření zahrnující hodnocení zraku a funkce zrakového nervu
- fyzioterapeutické vyšetření, vyšetření hypermobility a doporučení pomůcek
- pravidelné sledování růstu
- endokrinologické vyšetření zaměřené na funkci štítné žlázy a zhodnocení potřeby růstového hormonu u dětí malého vzrůstu.
- vyšetření srdeční aktivity pomocí EKG
- vyšetření sluchu včetně audiologického vyšetření, např. otoakustických emisí
- neurologické vyšetření doplněné o EEG a MRI pro detekci mozkových abnormalit
- posouzení výskytu častých infekcí močových cest nebo jiných opakujících se onemocnění

Nedílnou součástí je podpora rodiny prostřednictvím sociálního poradenství, psychologické pomoci nebo pacientských organizací, které mohou pečujícím osobám nabídnout praktickou i emoční podporu. V ČR lze též využít podporu služby rané péče, která je dostupná zdarma rodičům dětí ve věku do 7 let (Zákon o zdr. sl., § 54).

## Další pozorované komplikace

Italská studie zaznamenala u pacientů s ADNP syndromem četné dermatologické obtíže. U více než poloviny pozorovaných pacientů byly pozorovány abnormální (malé, silné, loupající se a konkávní) nehty na končetinách (Pascolini et al., 2024). U 13 leté pacientky ze Saúdské arábie byla diagnostikována pravostranná solitární ledvina a polycystické vaječníky (Al-Enezi et al., 2024). U chlapce z ČR byl dále diagnostikován defekt komorového septa a hraniční trigonocefalie (Holec, Gozes, 2025).

# Doporučení pro práci s dětmi

Projevy ADNP syndromu se mohou prolínat s řadou jiných genetických onemocnění. Je rovněž nezbytné zdůraznit, že spektrum symptomů se dynamicky mění s věkem pacienta. S ohledem na tuto variabilitu uvádíme níže doporučení pro práci s dětmi rozčleněná podle odborných specializací.

## Pediatr

**Doporučuje se dodržovat pravidelný harmonogram kontrol zaměřených na sledování tempa růstu dítěte, výskyt častých infekcí a celkový zdravotní stav.** U dětí s opožděným růstem by mělo být zváženo doplňující endokrinologické vyšetření. V případě zvyšující se agresivity, častých záchvatů vzteku nebo významných změn v chování je vhodné dítě co nejdříve odeslat k dětskému psychiatrovi, aby bylo možné zahájit cílenou terapii. U dětí s ADNP syndromem byl zaznamenán rychlý nástup horečky v souvislosti s infekcemi.

**Pokud dítě není pravidelně sledováno neurologem, je nezbytné zajistit konzultaci u tohoto specialisty.** Neurolog může provést podrobné hodnocení neurologického stavu, včetně EEG nebo MRI, a posoudit případná rizika, například rozvoj epilepsie nebo jiných neurologických komplikací, které jsou u dětí s ADNP syndromem relativně časté.

## Dětský neurolog

Neurolog by měl věnovat zvláštní pozornost **riziku rozvoje epilepsie**, která se u dětí s neurovývojovými poruchami může vyskytnout. Doporučuje se pravidelně monitorovat neurologický stav dítěte a v případě klinického podezření provést elektroencefalografické vyšetření (EEG) k detekci možných epileptiformních aktivit. V případě výrazných **potíží se spánkem** může neurolog zvážit předpis melatoninu s prodlouženým uvolňováním, který pomáhá zlepšit spánkový režim a kvalitu spánku.

Pokud je patrná **abnormalita tvaru lebky**, například v důsledku kraniostenózy či jiné strukturální odchylky, je vhodné doporučit další vyšetření, jako je kefalometrie, případně odeslat pacienta ke konzultaci s neurochirurgem.

Neurolog by měl být rovněž obeznámen s aktuálními pokroky v léčbě a **doporučit vhodné terapie**, které mohou zahrnovat farmakologické i nefarmakologické přístupy zaměřené na podporu neurovývoje a zmírnění symptomů. Neurolog hraje klíčovou roli ve sledování celkového neurologického vývoje dítěte a v koordinaci multidisciplinární péče zaměřené na optimalizaci jeho zdravotního stavu a kvality života.

Lze doporučit sledovat průběh klinické studie léku Davunetide a následně jeho dostupnost na trhu s vzácnými léky (orpha, NIH).

## Dětský psychiatr

Psychiatr by měl být klíčovým členem multidisciplinárního týmu při péči o pacienty s diagnózou ADNP syndromu. Jeho úkolem je **včasná identifikace neurovývojových poruch**, včetně využití diagnostických nástrojů, jako je ADOS-2, pro přesnou analýzu přítomnosti a závažnosti poruch autistického spektra. Vzhledem k rozdílům v klinickém fenotypu autismu u dětí s ADNP syndromem lze též doporučit v rámci diagnostiky využít posuzovací škálu CARS a též provést strukturovaný rozhovor ADI-R s rodiči.

Dále je nezbytné provádět detailní analýzu poruch chování, které mohou zahrnovat epizody agrese, záchvaty vzteku nebo náhlé změny nálad. U pacientů s ADNP syndromem je častý výskyt ADHD a spánkových obtíží, které významně ovlivňují kvalitu života jak dítěte, tak jeho rodiny. **Psychiatr by měl zvážit nasazení farmakologické léčby, například sedativních léků nebo léčiv zaměřených na zmírnění symptomů ADHD, pokud je to přínosné pro pacienta.**

Současně by měl psychiatr **poskytovat doporučení k nefarmakologickým intervencím**, jako je behaviorální terapie, a podporovat rodiče v jejich zapojení do terapeutického procesu. Pravidelné sledování vývoje pacienta, reakce na léčbu a případné úpravy léčebného plánu jsou nezbytné pro optimalizaci celkové péče. Spolupráce s ostatními specialisty je klíčová pro vytvoření komplexního plánu, který zohlední všechny aspekty zdravotního stavu a individuální potřeby dítěte s ADNP syndromem.

### Z případové studie

U tříleté pacientky s četnými záchvaty vzteku, nepřiměřenému pláči, změnám nálad a podrážděnosti dle škály ABC-I byla u pacientky zahájena léčba risperidonem 0.1 ml (roztok 1mg/ml) dvakrát denně. Po následném zvýšení dávky na 0.2 ml dvakrát denně bylo konstatováno vymizení příznaků (Shillington et al., 2020).

# Výzkum a zapojení do výzkumu

V současné době probíhají různé studie v pre-klinických a klinických fázích, které mohou pomoci s léčbou ADNP syndromu. Největší pozornost je v současné době zaměřena na klinickou studii synetetického oktapeptidu NAP (Gozes, 2020) a dále na terapeutickou intervenci s využitím nízkých dávek ketaminu (Kolevzon et al., 2022).