

ADNP syndrom

Klinické indikační markery pro cílené genetické testování

Miroslav Holec, ADNP asociace, z.s.

ÚVOD

ADNP syndrom (ORPHA: 404448, OMIM: 615873) představuje vzácné neurovývojové onemocnění způsobené heterozygotními mutacemi v genu ADNP na chromozomu 20q13.13 s prevalencí 1-2/100000 jedinců.

Navzdory tomu, že jde o nejčastější známou monogenní příčinu poruch autistického spektra s odhadovanou prevalencí 0,17 % všech PAS, zůstává v klinické praxi značně poddiagnostikován. Definitivní potvrzení diagnózy ADNP syndromu je založeno na identifikaci patogenních variant v genu ADNP prostřednictvím sekvenačních metod, nejčastěji celoxomového sekvenování nebo cíleného sekvenování genového panelu.

METODIKA

Četnost klinických projevů byla stanovena na základě analýzy studií publikovaných v letech 2014–2024. Údaje vycházejí ze součtů uvedených ve všech dostupných studiích, s celkovým počtem 131 jedinců a rovnoměrným zastoupením chlapců a dívek. **Faciální dysmorfie** jsou čerpány ze studie Dijck et al. (2019), která zahrnovala 78 jedinců. Výsledky kvalitativního šetření vycházejí z **vlastního průzkumu provedeného v březnu roku 2025**, kterého se zúčastnilo 22 pečujících osob dětí z minimálně 8 zemí, převážně z Evropské unie. Pro výsledky části **pacienti v ČR** byla využita retrospektivní kvalitativní analýza anamnézy pacientů v ADNP asociaci.

VÝSLEDKY

ATYPICKÝ AUTISMUS

Dle Arnett et al. (2018) je u dětí s ADNP syndromem větší **snaha o komunikaci, navazování očního kontaktu a sociální interakce**. Pozorována tendence stát v blízkosti dospělých a dotýkat se jich

JEDINEČNÝ BIOMARKER

Na základě analýzy tří studií z let 2017–2020 bylo zjištěno, že u 91 ze 130 dětí došlo k téměř kompletnímu **prořezení zubů již v prvním roce života**



KLINICKÉ PROJEVY

Klinický projev	%
1 Opoždění a poruchy řeči	98.2
2 Intelektuální postižení	97.6
3 Motorické vývojové op.	95.7
4 PAS (autismus vč. rysů)	81.1
5 Hypotonie	79.1
6 Poruchy chování	76.8
7 Potíže se zrakem	76.0
8 Předčasná erupce zubů	69.5
9 Posunutý práh bolesti	67.4
10 Spánkové obtíže	67.3

DYSMORFISMY



min. 65 % případů tenký horní vermillion rtu a výrazné čelo

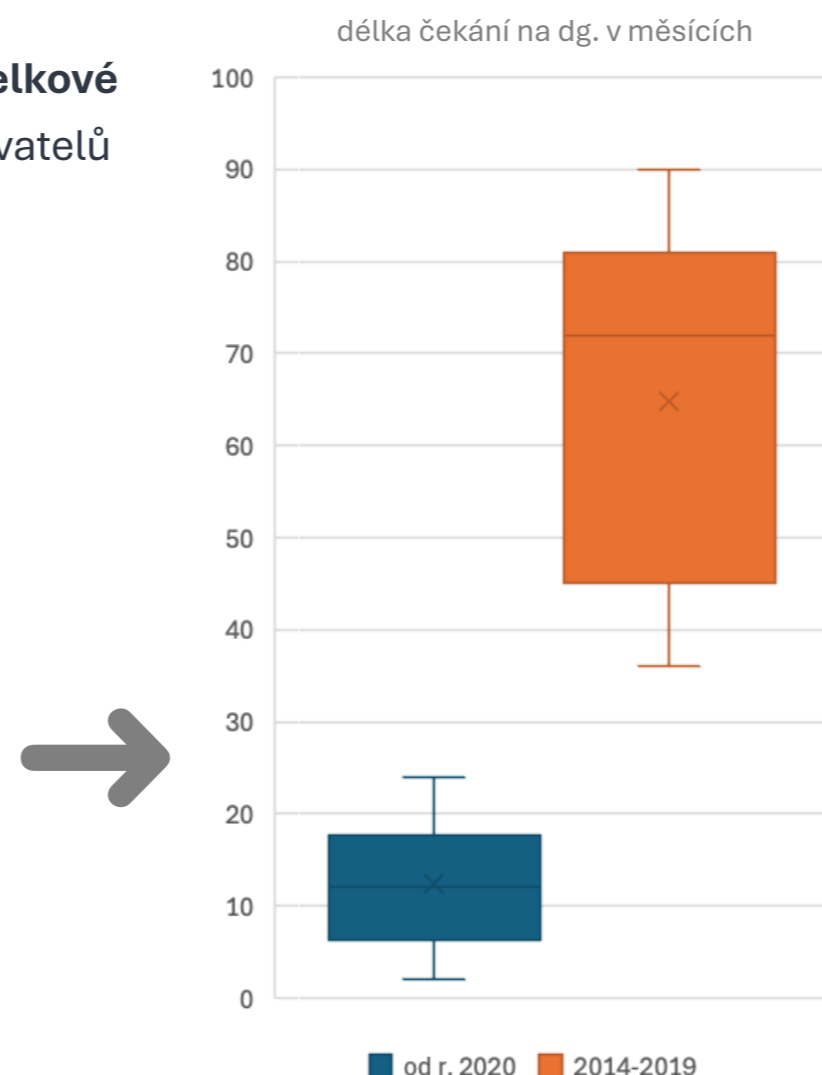
~ 50% široký kořen nosu, krátký nos, vysoká vlasová linie a abnormální tvar uší, otočená špička nosu

POZNATKY Z KVALITATIVNÍHO ŠETŘENÍ

U dětí do 5 let označilo 58 % pečujících osob jako hlavní projev **celkové vývojové opoždění**. Naproti tomu ve starší skupině **nikdo** z pečovatelů neuváděl vývojové opoždění jako charakteristický znak

U **faciálních abnormalit** se objevil zrcadlově obrácený trend. U dětí do 5 let **nikdo** z pečovatelů nepovažoval odlišnosti v obličejí za signifikantní, u starších dětí je jako typický znak ADNP syndromu vnímalo **50 % pečujících osob**.

Diagnostická odyssea u dětí se zkracuje. U dětí narozených po roce 2020 stanovení diagnózy netrvalo v žádném případě déle než 24 měsíců. U starších dětí se na diagnózu čekalo vždy minimálně 36 měsíců.



PACIENTI V ČR

ANGELMAN SYNDROM V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE

U **4 z 5 dětí v ČR** bylo před stanovením diagnózy ADNP syndromu indikováno cílené genetické vyšetření genu UBE3A s **podezřením na Angelmanův syndrom**. Ve všech čtyřech případech šlo o ženy.

věk	20:9	14:1	4:11	3:6	3:2	let
pohlaví	ž	ž	ž	ž	M	
čekání na dg. *	15:6	7:10	3:1	2:6	2:5	let
s. angelman s.	ano	ano	ano	ano	ne	

* Doba stanovení diagnózy se může lišit až o 5 měsíců v závislosti na dostupnosti a interpretaci genetického nálezu.

INDIKAČNÍ MARKERY

VÝCHOZÍ KLINICKÉ MARKERY

- motorické vývojové opoždění - chůze ve 20 měs. a později
- opoždění řeči – první samostatná slova ve 2 - 4 letech
- intelektuální postižení nebo podezření
- dysmorfické rysy naznačující genetickou etiologii

WES nebo panely pro mentální postižení a vzácná onemocnění

SPECIFICKÉ MARKERY

- autistické rysy / atypický autismus (F84.1)
- centrální svalová hypotonie (P94.2)
- téměř kompletní prořezení zubů v 1. roce (K00.6)
- podezření na Angelmanův syndrom (ORPHA:72)



cílené vyšetření ADNP genu nebo panel zahrnující ADNP

DISKUSE

V posledních letech došlo k výraznému pokroku ve výzkumu ADNP syndromu, který přispěl k lepšímu porozumění jeho genetickým příčinám a fenotypovým projevům. Kromě běžně popisovaných znaků, jako je globální vývojové opoždění, opoždění řeči a intelektuální postižení, **byly identifikovány specifické projevy, jejichž současný výskyt může nasměrovat pozornost právě k mutaci v ADNP genu.**

Za významný přínos výzkumu lze považovat identifikaci unikátního biomarkeru – **předčasně erupce zubů, která se vyskytuje u přibližně 70 % pacientů s ADNP syndromem**. Dále kvalitativní analýza poukazuje na častou počáteční klinickou **suspekci na Angelmanův syndrom** u dětí, které byly následně diagnostikovány s ADNP syndromem. Tyto poznatky umožňují lépe definovat specifické indikační markery, které mohou zefektivnit rozhodování o genetickém testování.

Uplatnění navržených indikačních kritérií však v českém zdravotnickém systému naráží na určitá omezení. **ADNP gen často chybí v genetických panelech zaměřených na neurovývojové poruchy**, případně je zařazen do panelů orientovaných na méně běžné klinické projevy, například epilepsii. Také **předčasná erupce zubů vyžaduje znalost fenotypových souvislostí, které nemusí být klinickým genetikem vždy rozpoznány**, protože se běžně nevyskytuje u jiných známých syndromů.

ZÁVĚR

Přestože se délka diagnostické odyssey u pacientů s ADNP syndromem postupně zkracuje, stále se jedná o poddiagnostikovanou příčinu globálního vývojového opoždění a intelektuálního postižení. Na základě dostupných dat a kvalitativní analýzy byly navrženy specifické indikační markery, které mohou napomoci včasné indikaci genetického vyšetření se zaměřením na gen ADNP. **Z klinického pohledu je zásadní zohlednit přítomnost předčasně erupce zubů, hypotonie a atypických projevů autismu nebo počáteční suspekci na Angelmanův syndrom.**

V podmínkách českého zdravotnictví je nadále nezbytné zařazení **ADNP genu do genetických panelů pro neurovývojové poruchy a zvyšování povědomí o charakteristických fenotypových znacích mezi klinickými genetiky**. Včasná diagnostika je klíčová pro cílenou multidisciplinární podporu.

REFERENCE / DOI

- 10.1038/tp.2017.27 Gozes I et al. (2017)
- 10.1002/aur.1980 Arnett AB et al. (2018)
- 10.1038/ng.2899 Helsmoortel C et al. (2014)
- 10.1016/j.ajhg.2020.07.003 Breen MS et al. (2020)
- 10.1016/j.biopsych.2018.02.1173 Dijck et al. (2019)

