

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A BIOCHEMICKÝCH VĚD

EDWARDSŮV SYNDROM

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Kateřina Škvorová

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL SCIENCE

EDWARDS SYNDROME
BACHELOR THESIS

2021

Kateřina Škvorová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Škvorová**
Osobní číslo: **C18286**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Edwardsův syndrom**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Edwardsova syndromu.
2. V úvodu krátce charakterizovat chromozomální aberace.
3. V dalších kapitolách se zaměřit na podstatu onemocnění, vývoj jedince s tímto onemocněním, klinické projevy Edwardsova syndromu.
4. V závěru zmínit prognózu a četnost výskytu tohoto onemocnění v populaci.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Kateřina Škvorová

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala Mgr. Šárce Štěpánkové Ph.D. za odborné rady, cenné připomínky, ochotu, vstřícnost a čas strávený nad čtením mé bakalářské práce.

ANOTACE

Edwardsův syndrom je závažné onemocnění, způsobené přítomností nadbytečného chromozomu 18. Může postihnout obě pohlaví, u postižených jedinců se objevují mnohočetné abnormality. Pravděpodobnost vzniku je ovlivněna věkem matky. Tato práce popisuje metody diagnostiky a charakteristické rysy, včetně vnitřních a vnějších malformací. Zahrnuje také možné chirurgické zákroky a péči o tyto pacienty.

KLÍČOVÁ SLOVA

Edwardsův syndrom, trizomie 18, aneuploidie, genetická porucha

TITLE

Edwards syndrome

ANNOTATION

Edwards syndrome is a serious disease caused by the presence of an extra chromosome 18. It can affect both sexes. Affected individuals develop multiple abnormalities. The likelihood of this occurring is affected by maternal age. This work describes diagnostic methods and characteristic features, including internal and external malformations. It also describes possible surgical interventions and care for these patients.

KEY WORDS

Edwards syndrome, trisomy 18, aneuploidy, genetic disorder

SEZNAM ZKRATEK

AFC	kmenové buňky plodové vody (amniotic fluid cells)
AFP	alfa-fetoprotein (alpha-fetoprotein)
cfDNA	volná cirkulující deoxyribonukleová kyselina (circulating free deoxyribonucleic acid)
CNS	centrální nervová soustava
CVS	odběr choriových klků (chorionic villus sampling)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
ES	Edwardsův syndrom
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (fluorescent <i>in situ</i> hybridization)
hCG	choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
HMV	domácí mechanická ventilace (home mechanical ventilation)
HOT	domácí kyslíková terapie (home oxygen therapy)
iPSC	indukované pluripotentní kmenové buňky (induced pluripotent stem cells)
NDSCR	národní cytogenetický registr pro Downův syndrom (National Down Syndrome Cytogenetic Register)
NT	nuchální translucence
NTD	defekt neurální trubice (neural tube defects)
OSA	obstrukční spánková apnoe
PDA	otevřená Botallova dučej (patent ductus arteriosus)
SBD	syndrom spánkové apnoe (sleep disordered breathing)
T18	trizomie 18
uE3	nekonjugovaný estriol (unconjugated estriol)
VSD	ventrikulární defekty septa

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Karyotyp trizomie 18	18
Obrázek 2: Charakterizace trizomie 18 pomocí AFC.....	20
Obrázek 3: Charakteristické postavení prstů u dětí s ES	36
Obrázek 4: Charakteristické postavení prstů na rukou a nohou u dětí s ES	36
Obrázek 5: Desetiletá dívka s ES a Dandy-Walker syndromem.....	39
Obrázek 6: Dívka s úplnou trizomií 18.....	42
Obrázek 7: Dívka s T18	42

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Závislost pravděpodobnosti vzniku aneuploidie na věku matky	16
Tabulka 2: Prenatální faktory	40
Tabulka 3: Přehled pacientů s T18 na základě věku, rasy a provedeného zákroku	41
Tabulka 4: Počet těhotenství s T18 diagnostikovaný prenatálně	44

OBSAH

ÚVOD.....	13
1 Lidské chromozomy	14
1.1 Struktura	14
1.2 Vyšetření chromozomů	14
1.3 Chromozomální abnormality	15
1.3.1 Aneuploidie.....	15
1.3.2 Triploidie a tetraploidie.....	17
2 Karyotyp	18
2.1 Diagnostika karyotypu	18
2.1.1 Metody pruhování.....	19
2.1.2 Metoda FISH	19
3 Autozomální poruchy	21
3.1 Downův syndrom.....	21
3.2 Patauův syndrom.....	21
4 Další abnormality chromozomu 18	22
4.1 De Grouchy syndrom I.....	22
4.2 De Grouchy syndrom II.....	22
4.3 Tetrazomie 18 p	22
4.4 Trizomie 18 p → q1	22
5 Vyšetření plodu	23
5.1 Prenatální diagnostika	23
5.1.1 Invazivní prenatální diagnostika.....	24
5.1.2 Neinvazivní vyšetření.....	27
5.1.3 Fetální buňky v krvi matky.....	29
5.2 Vyšetření matky	29
6 Postnatální vývoj jedince s ES	31

6.1	Vnitřní vady	31
6.1.1	Srdce a cévy	32
6.1.2	Respirační systém	33
6.1.3	Urogenitální systém	33
6.1.4	Trávicí systém.....	33
6.1.5	Nervový systém	34
6.1.6	Nádory.....	34
6.1.7	Hematologické abnormality.....	35
6.2	Vnější vady	35
6.2.1	Hlava	35
6.2.2	Skelet.....	35
6.2.3	Otolaryngologie	36
6.3	Ostatní poruchy.....	37
7	Život s Edwardsovým syndromem.....	38
7.1.1	Žena s trizomií 18	38
7.1.2	Dívka s mozaikovou trizomií 18.....	38
7.1.3	Dívka s ES a Dandy-Walker syndromem.....	39
7.1.4	Hospitalizace dětí s ES.....	39
7.1.5	Sledování faktorů u dětí s ES.....	40
7.1.6	Chirurgické zákroky.....	41
7.1.7	Paliativní péče.....	42
7.1.8	Další děti trpící ES	42
8	Prognóza	43
9	Výskyt.....	45
10	Genetické poradenství.....	46
	ZÁVĚR.....	47
	POUŽITÁ LITERATURA	48

ÚVOD

Edwardsův syndrom (ES), nazývaný také jako trizomie 18 (T18), je chromozomální vada, způsobená nadbytečnou přítomností jednoho chromozomu 18. Jedná se o druhou nejčastější aneuploidii, hned po Downově syndromu. Existuje ve 3 možných formách – úplná, částečná a mozaiková, kdy nejčastějším typem je trizomie úplná, při které se extra chromozom vyskytuje ve všech buňkách těla. (Roberts a kol., 2016; Žižka, 1994; Akinmoladun a Adebayo, 2021; Soukupová a Soukup, 1998)

Edwardsův syndrom byl poprvé popsán v roce 1960 objevitelem Johnem H. Edwardsem a jeho spolupracovníky, kteří představili „syndrom nové trizomie“, jehož původní název byl „trizomie 17-18“, kvůli obtížné diferenciaci párů autozomálních chromozomů. (Rosa a kol., 2013)

Jedná se o těžký syndrom, s vysokým počtem úmrtí. Péče o postiženého je obvykle náročná. Vzhledem k multisystémovým defektům, s mnohočetnými a těžkými vrozenými vadami, má ES špatnou prognózu. Pravděpodobnost přežití se odhaduje na 50 % po dobu jednoho týdne a 10 % po dobu jednoho roku. Tato prognóza však byla zpochybněna, zavedením chirurgických zákroků a terapií. Ve většině případů nejsou jedinci schopni pozřít stravu, proto jim je podávána enterální výživa, pomocí sondy zavedené do žaludku. (Cereda a Carey, 2012; Roberts a kol., 2016; Chiaradia, Yanai, Silva, 2021; Akinmoladun a Adebayo, 2021)

I když kterýkoli ze systémů může být postižen, velmi často jsou postiženy oblasti muskuloskeletálního systému, kardiovaskulární, gastrointestinální nebo nervový systém. Časté jsou také anomálie v oblasti ledvin. Pozornost je věnována především srdečnímu defektu, protože chirurgické opravy těchto defektů prokázaly zvýšenou šanci na přežití. (Cereda a Carey, 2012; Roberts a kol., 2016; Sragé a kol., 2016)

Mezi nejvýznamnější charakteristické rysy patří: nízko posazené uši, pata ve tvaru kolébky, zaťaté pěsti, nedostatečně vyvinuté palce, defekt komorového septa, kraniofaciální rysy, krátká hrudní kost... existuje ale nesčetně dalších znaků. (Cereda a Carey, 2012; Roberts a kol., 2016; Farmakis a kol., 2019)

1 LIDSKÉ CHROMOZOMY

1.1 Struktura

Lidské chromozomy jsou složeny z DNA obalené kolem nukleozomu, vzniklého z 8 histonových proteinů. Tento komplex, nazývaný jako chromatinové vlákno, je připojen k nehistonovým proteinům. Histony (zásadité chromozomální bílkoviny) mají rozhodující roli pro správné sbalení chromatinového vlákna. Struktura chromozomu se mění v závislosti na fyzikálním a chemickém stavu chromatinu a na jeho zhuštění (kondenzovaný nebo dekonenzovaný stav). (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Vojtíšková, 1999; Jackson a kol., 2018; Deakin a kol., 2019)

Celkem existuje 5 základních typů histonů, kdy dvě kopie každého ze čtyř typů histonů vytvářejí, spolu s obtáčením DNA kolem nich, oktamer. Jednotlivé oktamery jsou propojeny mezerníkovou sekvencí DNA a celkový vzhled chromatinu připomíná korálky navlečené na niti. Pátý typ histonu poté DNA váže mezi jednotlivými nukleozomy. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Samotná DNA se skládá z cukerné složky, nukleové báze a fosfátové skupiny, kdy na 1' atomu uhlíku deoxyribózy je připojena báze a na 5' atomu uhlíku fosfátová skupina. Tyto tři složky tvoří strukturu zvanou nukleotid. Strukturu DNA si lze představit jako dlouhý, pravotočivě se ovíjející žebřík, kde se mezi purinovými (adenin, guanin) a pyrimidinovými (cytosin, thymin) bázemi vytváří vodíkové vazby. Tím dochází ke spojení dvou řetězců nukleotidů a vzniká tak dvoušroubovice DNA s větším a menším žlábkem. (Pritchard a Korf, 2007)

1.2 Vyšetření chromozomů

Cytogenetické testování slouží k určení případných abnormalit chromozomů, jako je aneuploidie nebo strukturní abnormality. Provádí se například po biochemickém screeningu nebo ultrazvuku s abnormálními nálezy. (Ozkan a Lacerda, 2020)

Tato vyšetření se dále provádí, pokud jsou na dítěti pozorovány problémy časného růstu a vývoje, jako je opoždění vývoje, malá postava či mentální retardace. Uplatňují se i pokud matka porodí mrtvý plod nebo dojde k úmrtí novorozence. Výskyt chromozomálních abnormalit je mnohem vyšší u narození mrtvého plodu (jedná se zhruba o 10 %), než u živě narozených dětí (přibližně 0,7 %). Vyšetření je aplikováno i v případě, že má daný pár problém s infertilitou, nebo dochází k opakovaným spontánním potratům. Standartně se chromozomální

vyšetření provádí u žen vyššího věku, kdy je zvýšený výskyt abnormalit chromozomů. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

1.3 Chromozomální abnormality

Chromozomální abnormality embrya mohou vznikat díky neúplné či nerovnoměrné segregaci chromozomů při meióze. Tyto abnormality jsou děleny na numerické a strukturní. Mohou zahrnovat pouze autozomy, nebo autozomy i gonozomy současně. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Pritchard a Korf, 2007)

Za normálních podmínek má člověk diploidní sadu chromozomů. Může se ale stát, že se počet chromozomů v důsledku dané poruchy změní. Pokud je počet chromozomů více či méně než 46, je tento stav označován jako heteroploidní sada. V případě, kdy je počet chromozomů na jednu buňku celým násobkem haploidní sady, se jedná o euploidii, a pokud je znásobena celá haploidní sada, mluvíme o polyploidii. Jiný počet chromozomů (než celý násobek) se nazývá aneuploidie. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Pritchard a Korf, 2007)

1.3.1 Aneuploidie

Nejčastější genetickou abnormalitou u lidí je aneuploidie, kdy je počet chromozomů způsoben nepřítomností nebo naopak nadbytečnou přítomností daného chromozomu, liší se tedy od násobku 23. Příkladem je trizomie nebo monozomie. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Viotti, 2020)

Jedná se o běžný druh genetické vady, pojící se s fyzickou nebo mentální poruchou vývoje, někdy může jí o kombinaci obou postižení. Nejčastějším vznikem aneuploidie jsou chyby v segregaci chromozomů při meióze. Tyto mechanismy lze dělit na nondisjunkční chyby a předčasné separace. Při meiotické nondisjunkci dochází k poruše rozdělení párů chromozomů během jednoho (většinou prvního) meiotického dělení. U prvního meiotického dělení vzniká gameta s 24 chromozomy, kde je pár tvořen jedním maternálním a druhým paternálním chromozomem. Pokud chyba nastane u druhého meiotického dělení, gameta s nadbytečným chromozomem obsahuje obě kopie pouze maternálního nebo paternálního původu, i když je méně pravděpodobné, že aneuploidie pochází od otce (1–10 %). U předčasných separací se homologní chromozomy nebo sesterské chromatidy oddělují dříve. (Li a kol., 2017; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Viotti, 2020; Ozkan a Lacerda, 2020)

Aneuploidie je hlavní příčinou potratu a vrozených vad u lidí, jejímž důsledkem může být mentálního postižení a mnohočetné vrozené anomálie. Kvůli úmrtnosti zůstávají patogenní

mechanismy syndromu 18 do značné míry neznámé. (Qiu a kol., 2021; Kojima a Cimini, 2019; Tobin a kol., 2019)

Do jedné ze studií, která sledovala nárůst aneuploidií u žen v pokročilém věku, bylo zahrnuto 15 381 těhotných žen, ve věku 19–52 let. U 563 případů byla zjištěna abnormalita plodu, kdy 206 případů mělo chromozomální abnormality. Trizomie 18 byla nalezena v 72 případech. (Kim a kol., 2013) Tabulka 1 znázorňuje závislost pravděpodobnosti vzniku aneuploidie na věku matky. Je patrné, že se zvyšujícím věkem dochází k prudkému nárůstu ES. (Kim a kol., 2013)

Tabulka 1: Závislost pravděpodobnosti vzniku aneuploidie na věku matky (Kim a kol., 2013)

Věk matky při porodu	Riziko postižení plodu aneuploidií
35	1,89 z 1000
40	5,14 z 1000
45	37,04 z 1000

1.3.1.1 Trizomie

Trizomie je stav, kdy jsou v karyotypu přítomny tři kopie daného chromozomu. Řadí se mezi běžné chromozomové aneuploidie, vyskytující se v jakékoliv části genomu. Pokud vznikne trizomie celého chromozomu, má u většiny případů letální následky. Výjimku tvoří Downův, Edwardsův nebo Patauův syndrom. (Ke a kol., 2015; Li a kol., 2017; Pritchard a Korf, 2007)

Existují 3 typy trizomie 18 - úplný, částečný a mozaikový. Nejběžnějším typem je trizomie úplná, kdy se vyskytují tři kopie chromozomu 18, vznikající pravděpodobně v důsledku nondisjunkční změny v meióze. Tato chyba se vyskytuje převážně v oogenezi a je rovnoměrně rozložena mezi meiózu I a II. Díky tomu se tato trizomie odlišuje od ostatních lidských trizomií, kde chyba obvykle bývá v mateřské meióze I. Představuje asi 90–95 % případů. (Carey, 2013; Tobin a kol., 2019)

V částečné trizomii má každá buňka dvě kopie chromozomu 18 a navíc část segmentu z extra materiálu z chromozomu 18. V triplikátu je přítomen pouze segment dlouhého ramene chromozomu 18, který často vzniká z balancované translokace nebo inverze přenášené jedním rodičem. Tento typ trizomie představuje přibližně 2 % případů s Edwardsovým syndromem. (Cereda a Carey, 2012)

U jedinců nesoucích mozaikovou trizomii 18 existuje jak úplná trizomie 18, tak normální buněčná linie. To znamená, že je extra chromozom přítomen pouze v některých buňkách těla. Fenotyp bývá velmi variabilní – může nastat úplná T18, mající za následek časnou úmrtnost, mohou se ale vyskytovat i fenotypicky normální jedinci, u nichž je mozaika zjištěna až po narození. Tuto formu má přibližně 8 % případů. (Cereda a Carey, 2012; Fitas a kol., 2013; Tobin a kol., 2019)

1.3.2 Triploidie a tetraploidie

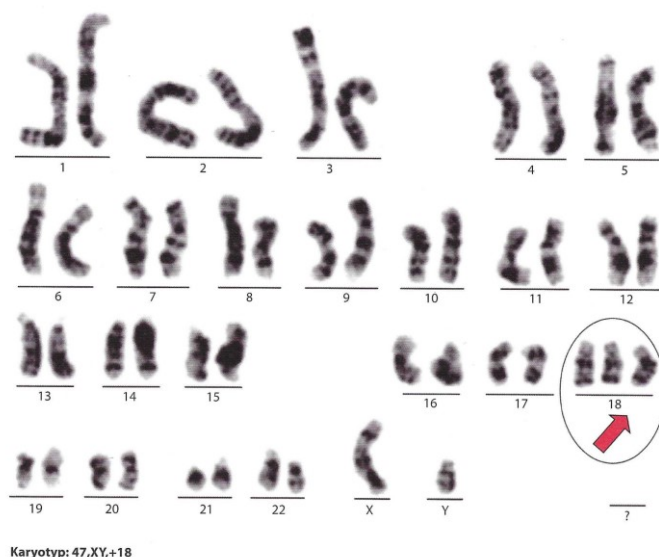
Triploidie je stav, kdy má jedinec ztrojnásobenou chromozomovou sadu (69 chromozomů). Může vzniknout několika způsoby, kdy prvním je porucha jednoho z meiotických dělení (vzniká diploidní vajíčko nebo spermie), další porucha nastává při oplození vajíčka tzv. dispermií. Tetraploidie má zčtyřnásobenou sadu (92 chromozomů). Vzniká následkem poruchy při konci rýhovacího dělení zygoty. Obě tyto abnormality byly doposud zjištěny pouze u plodů. Existují případy plodů, u kterých byla diagnostikována triploidie a narodily se živí, po porodu ale velmi brzy zemřeli. (Nussbaum, Roderick, Willard., 2004)

2 KARYOTYP

Za karyotyp je označován soubor jaderných chromozomů daného jedince, ve kterém je značen celkový počet a typ pohlavních chromozomů, případně nalezené aberace. Zápis karyotypu se řídí pravidly určenými Mezinárodním systémem lidské cytogenetické nomenklatury. (Procházka a kol., 2018)

Karyotyp člověka se skládá z 46 chromozomů – 22 párů tvoří autozomy (nepohlavní chromozomy), zbylý 1 pár tvoří gonozomy (pohlavní chromozomy). Každý chromozomový pár je tvořen homologními chromozomy, kdy jeden je předán od matky a druhý od otce. (Procházka a kol., 2018)

U Edwardsova syndromu se karyotyp (obr. 1) pro ženské pohlaví zapisuje ve tvaru 47, XX, +18, pro mužské pohlaví pak 47, XY, +18. (Pritchard a Korf, 2007)



Obrázek 1: Karyotyp trizomie 18 (Procházka a kol., 2018)

Pro vizuální hodnocení karyotypu je nutné zastavit dělení buněk v metafázi. To je umožněno přidáním inhibitoru dělicího vřeténka, např. kolchicinu. Poté se buňky v suspenzi nakapou na podložní sklo a obarví Giemsovým barvivem. (Pritchard a Korf, 2007)

2.1 Diagnostika karyotypu

Díky ideogramu uspořádání jednotlivých pruhů, které mají na daném chromozomu své číslo (vzestupně od centromery k telomeře), lze přesně lokalizovat jednotlivé pruhy včetně sekvencí DNA, které se na nich nacházejí. Tím lze uvést přesný rozsah a lokalizaci chromozomální abnormality. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

2.1.1 Metody pruhování

Identifikace chromozomů je prováděna různými specifickými barvicími postupy. K vizualizaci chromozomů se nejčastěji používají barvicí metody, jako je barvení roztokem Giemsa, Q-pruhování nebo R-pruhování. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

V lidských chromozomech jsou tzv. C-pásky umístěny v centromere a dlouhém rameni chromozomu Y. C-pruhování je metodou, používanou k identifikaci heterochromatinu, přeskupení chromozomů v blízkosti centromer a ke zkoumání polymorfismů. Nejprve je provedena denaturace chromozomů v nasyceném alkalickém roztoku, poté se vzorek obarví roztokem dle Giemsy. (Huang a Chen, 2017; Tan a kol., 2001)

Při Q-pruhování jsou chromozomy barveny roztokem chinakrinu a výsledek je detekován pod fluorescenčním mikroskopem, kde jsou viditelné průhledné a neprůhledné pruhy. Průhledné odpovídají G-pruhům, neprůhledné Q-pruhům. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

U metody R-pruhování jsou chromozomy před obarvením vystaveny specifickým vlivům, jako je zahřátí. Po obarvení vykazují tmavé a světlé pruhy. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

2.1.2 Metoda FISH

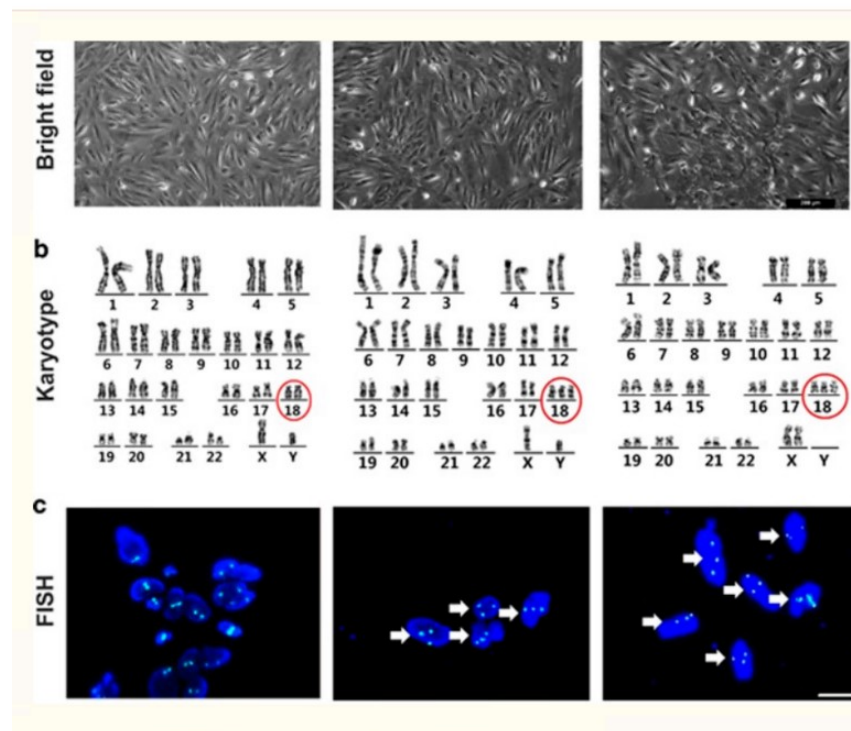
Často používaným vyšetřením chromozomů je metoda FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace). Jedná se o molekulárně-cytogenetickou metodu, používanou v prenatalní i postnatalní diagnostice. Využívá se k určení chromozomálních aberací (numerických, strukturních) a mozaik, k určení přítomnosti určité sekvence DNA, počtu a uspořádání jednotlivých chromozomů. Umožňuje také specifickou lokaci genů a screening interfázních jader fetálních buněk na aneuploidie chromozomů 13, 18, 21, X a Y. Výhodou této metody je používání sond, které jsou specifické pro jednotlivé chromozomy, jejich oblasti nebo geny. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Pritchard a Korf, 2007; Procházka a kol., 2018)

Principem je schopnost jednořetězcové DNA sondy se navázat (hybridizovat) s komplementárními úseky vyšetřované DNA. Po vazbě se nespecificky vázané zbytky sondy omyjí a obarví se pozadí preparátu. Zhodnocení probíhá ve fluorescenčním mikroskopu. (Procházka a kol., 2018)

Při standardní aplikaci se nejprve značená sonda denaturuje ohřevem na vysokou teplotu. Po denuraci je aplikována na chromozomový preparát na podložním sklíčku, kdy se nechá

přes noc inkubovat v termostatu, aby došlo k hybridizaci sondy se specifickými sekvencemi. Nadbytečná sonda je odmyvána a navázaná sonda je lokalizována roztokem obsahujícím fluorescenční molekuly, kterým se pokryje celá hybridizační plocha s chromozomy. Nenavázaný roztok se opět odmyje a nakonec se aplikuje roztok jiného fluorescenčního barviva, tzv. podbarvený roztok, sloužící k vizualizaci chromozomů a interfázních jader. Navázaný reportér (a tudíž i místo kde je studovaný gen umístěn) lze lokalizovat na základě fluorescence při ozáření ultrafialovým světlem. (Pritchard a Korf, 2007)

V nemocnici v Číně (International Peace Maternity and Child Health Hospital) byly u dvou normálních těhotenství a u dvou těhotenství s trizomií 18 z buněk plodové vody (AFC) získány indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSC). Počet chromozomů každého ze vzorků byl přezkoumán karyotypovou analýzou a fluorescenční *in situ* hybridizací (obr. 2). Ke generování iPSC byla použita metoda bez interakce s epizomálními plazmidovými vektory. Po 20–30 dnech se z každého vzorku AFC odebralo několik kolonií. Zdravé (kontrolní) AFC produkovaly desítky kolonií, zatímco u trizomie 18 byly generovány pouze 3–4 kolonie. (Li a kol., 2017)



Obrázek 2: Charakterizace trizomie 18 pomocí AFC (Li a kol., 2017)

Na prvním řádku je AFC ve fázovém kontrastu, kdy první snímek náleží zdravému plodu a zbylé dva snímky těhotenství s T18. Řádek b) zastupuje karyotypovou analýzu a řádek c) analýzu pomocí metody FISH. (Li a kol., 2017)

3 AUTOZOMÁLNÍ PORUCHY

Autozomální poruchy jsou poškození vzniklá u nepohlavních chromozomů (autozomů). Mezi tyto poruchy slučitelné se životem se řadí Edwardsův, Downův a Patauův syndrom. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

3.1 Downův syndrom

Downův syndrom, neboli trizomie 21, je jednou z nejčastějších a nejznámějších chromozomálních poruch, kdy postižený jedinec získá o jeden chromozom 21 navíc. Jedná se o nejčastější aneuploidii, u které je zároveň nejvyšší šance na přežití. Vyskytuje se v poměru 1:1000 jedinců. (Ke, Zhao, Wang, 2015; Antonarakis a kol., 2020; Crawford a Dearmun, 2016)

Ve většině případů (95 %) se jedná o úplnou trizomii, může se ale vyskytnout i částečná trizomie nebo mozaiková forma. (Coppede, 2016)

Mezi charakteristické rysy patří například ploché záhlaví a nosní hřeben, typicky tvarované nízko nasedající ušní boltce, otevřená ústa nebo vzhůru směřující oční štěrby. Ruce jsou krátké a široké, na dlani je pouze jedna příčná rýha. Jde o trizomii, která tvoří přibližně polovinu prenatalně zjištěných abnormalit. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

3.2 Patauův syndrom

Patauův syndrom, označovaný také jako trizomie 13, byl v roce 1960 popsán Dr. Patauem s kolektivem. Diagnostikuje se prenatalně nebo při narození, rizikem vzniku je pokročilý věk matky, kvůli zvýšené frekvenci nondisjunkce. Medián přežití se odhaduje mezi 7 a 10 dny, 90 % zemře během prvního roku života. Vyskytuje se v poměru 1/10 000 – 1/20 000. Taktéž existují 3 formy – úplná, částečná a mozaicismus. (Williams, Brady, 2020; Cammarata-Scalisi a kol., 2019)

Daný jedinec má mentální i růstovou retardaci, typickými znaky jsou: vystouplé čelo, široké otevřené švy, malformace ušních boltců, rozštěp rtu nebo patra. Druhý a pátý prst bývají překříženy přes třetí a čtvrtý. Chodidlo má tvar „houpací židle“, velmi často také dochází k malformacím orgánů. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

4 DALŠÍ ABNORMALITY CHROMOZOMU 18

Kromě Edwardsova syndromu existují i jiné syndromy, související s tímto chromozomem. (Žižka, 1994)

4.1 De Grouchy syndrom I

Jednou z dalších abnormalit chromozomu 18 je De Grouchy syndrom, označovaný také jako monozomie 18p. Tento syndrom byl pojmenován po jeho objeviteli v roce 1963. Ve většině případů vzniká *de novo*, v malém počtu se dají prokázat i mozaikové formy nebo familiární vyvážená translokace. Jedinci jsou malého vzrůstu, mají kulatý obličej, prominující ušní boltce, široký nos s plochým kořenem, antimongoloidní postavení očních štěrbin, široký hrudník a krk nebo luxaci kyčlí. Často mají opožděný vývoj řeči, psychické poruchy, nízkou vlasovou hranici a vyšší výskyt autoimunitních onemocnění. (Žižka, 1994)

4.2 De Grouchy syndrom II

Jedná se o monozomii 18q, popsanou o rok déle než monozomie 18p. Mezi znaky patří hypoplazie střední části obličeje, „kapří“ ústa, prominující boltce, dlouhé kónické prsty, krátký nos, hluboce posazené oční bulby, nepravidelné postavení 2. prstu na noze, řídké ochlupení či těžká mentální retardace. Z 80 % vzniká *de novo*, ze zbylých 20 % se jedná o vyváženou translokaci, pericentrickou inverzi nebo mozaiku. Místo zlomu je nejčastěji v úseku 18q21.2-q21.3. (Žižka, 1994)

4.3 Tetrazomie 18 p

Další abnormalitou chromozomu 18 je tetrazomie 18p neboli Izochromozom 18p syndrom. Jedinci mají dlouhý asymetrický obličej, malá „trojúhelníková“ ústa, dlouhý nos, zešíkmení očních štěrbin, rozštěpem patra nebo mikrogenií. Vyskytuje se jak mentální, tak i prenatální růstová retardace. (Žižka, 1994)

4.4 Trizomie 18 p → q1

Výskyt tohoto syndromu je velmi vzácný. Byl popsán v roce 1975 Sternem a Murchem. Vzniká zlomem v oblasti 18q11-18q21.2, vyskytuje se sporadicky i familiárně. Postižení mají „ptačí“ obličej, prominující záhlaví, mikrogenii, malý nos a nostrily, šikmé oční štěrby, malá ústa s úzkým patrem, zúžený zvukovod, anomálie obratlů, hypoplazii 1. žebra, krátké sternum. Palec na noze je krátký s dorzální flexí, mohou se vyskytnout i příčné dlaňové rýhy nebo hypoplastické nehty. (Žižka, 1994)

5 VYŠETŘENÍ PLODU

Těhotenství s trizomií 18 mají vysoké riziko ztráty plodu a porodu mrtvého dítěte. V současné době je většina diagnóz stanovena v prenatalním období, na základě screeningu podle věku matky nebo screeningu mateřských sérových markerů a amniocentézy, kdy ve velké části případů následuje ukončení těhotenství. Z tohoto důvodu lze očekávat, že celková prevalence trizomie 18 (s ohledem na mrtvě narozené děti, ukončená těhotenství a živě narozené děti) bude vyšší než prevalence živého porodu. (Cereda a Carey, 2012)

U ES je extra chromozom nejčastěji mateřského původu, kdy tato chyba nastává během segregace chromozomů v meióze nebo postzygotické mitóze. Asi 50 % nondisjunkčních chyb v oogenezi se vyskytuje u meiózy II, na rozdíl od jiných lidských trizomií, kde je několikanásobná segregace častější u meiózy I. V menšině případů, kdy má extra chromozom otcovský původ, jde o výsledek postzygotické chyby. Příčina nondisjunkce není zatím známa. (Cereda a Carey, 2012)

Více než 30 % plodů s ES vykazuje na ultrazvuku abnormality rukou. Zpoždění růstu začíná v prenatalním období, pokračuje po narození, a většinou je spojeno s problémy s krmením, vyžadující enterální výživu. (Cereda a Carey, 2012; Ferreira De Souza a kol., 2019)

Přibližně tři čtvrtiny těhotenství s plodem, kterému byla diagnostikována trizomie 18, vedou k potratu nebo mrtvému porodu již mezi 12. týdnem těhotenství a termínem porodu. (Niknejadi a kol., 2014)

5.1 Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostikou se rozumí diagnostika genetických chorob v průběhu těhotenství. Podstatou je vyloučení či potvrzení daného onemocnění, syndromu nebo malformací. Je rozdělována na invazivní a neinvazivní. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Pritchard a Korf, 2007)

Nejčastější indikací pro prenatální diagnostiku je pokročilý věk matky. U mladších žen běžné vyšetření nezahrnuje aminocentézu ani odběr klků choria, používají se především neinvazivní vyšetření, kvůli nižšímu riziku poškození plodu, mezi která patří především screening maternálního séra a ultrazvukové vyšetření. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Jedinými přesnými metodami pro stanovení diagnózy trizomie 18 jsou ultrazvuková zobrazování (zejména během prvního a druhého trimestru), triple testy a invazivní testování jako je amniocentéza nebo odběr choriových klků. Pro detekci trizomie 18 se ultrazvukové

nálezů v prvním a druhém trimestru trizomie 18 zdají být účinnější než biochemický screening. K dosažení přesnější diagnózy se často kombinuje sonografie, triple test a amniocentéza. Citlivost ultrazvukového screeningu na trizomii 18 byla hlášena 70 %, zatímco test s více markery byl abnormální pouze u 43 % případů. (Niknejadi a kol., 2014)

Podezření, že je plod postižen trizomií 18, je buď kvůli prenatalním nálezům na ultrazvuku nebo podle charakteristických fyzických rysů, detekovaných po narození. Včasná diagnóza je velmi důležitá, především kvůli předejití život ohrožujícím stavům, jako je přítomnost kardiovaskulárních anomálií. U trizomie 18 neexistuje žádná prenatalní léčba ani fetální intervence. Z toho důvodu je těhotné ženě nabídnuto ukončení těhotenství, neboť je tento syndrom považován za smrtelný stav. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021; Gaw a Platt, 2018)

Nevýhodou prenatalní diagnostiky je neschopnost zcela vyloučit všechny abnormality plodu. Sleduje pouze postižení plodu, pro které je předpokládáno vyšší riziko, dané dědičnými faktory či vyšším věkem matky. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

5.1.1 Invazivní prenatalní diagnostika

Invazivní vyšetření se aplikuje v případě, kdy je riziko postižení plodu vyšší než riziko vyvolání potratu provedené tímto výkonem. Provedení diagnostiky se uplatňuje z několika důvodů. Jedná se především o pokročilý věk matky, která v době porodu dosahuje 35 let a více, nebo bylo-li její předešlé těhotenství s plodem s *de novo* vzniklou chromozomovou vadou. Dále je uplatňováno, pokud je přítomna strukturální vada chromozomu u jednoho z rodičů nebo se v rodinné anamnéze vyskytuje dědičné onemocnění, které lze identifikovat DNA vyšetřením. Mezi hlavní důvody provedení invazivního vyšetření patří taktéž abnormality plodu, zjištěné při ultrazvukovém vyšetření nebo sérovém screeningu. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Pritchard a Korf, 2007)

Dosud neexistuje účinná léčba chromozomálních aneuploidií, proto je velmi důležité detekovat plody s tímto postižením již v prenatalním období. K identifikaci chromozomálních aneuploidií (jako je Downův, Patauův a Edwardsův syndrom) se používají invazivní metody, jako je odběr choriových klků, pupečnickové krve nebo amniocentéza. (Ke, Zhao, Wang, 2015)

Invazivními metodami je získán přímo vzorek buněk, resp. tkání plodu, které se následně vyšetřují různými metodami – cytogenetickými, hematologickými, biochemickými či molekulárně genetickými. Získané buňky Villus nebo aminotické buňky jsou kultivovány a používány k definitivní diagnostice karyotypovou analýzou. Diagnóza karyotypové analýzy

je velmi přesná, může ale způsobit nežádoucí následky, jako je nitroděložní infekce a potrat. Z toho důvodu nejsou tyto výkony standartně prováděny u všech těhotných žen. Existuje také riziko, že přesné výsledky analýzy karyotypů nemusí být získány, kvůli špatné kvalitě odběru vzorků a kontaminaci buněk. (Ke, Zhao, Wang, 2015; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Šmarda, 1999)

5.1.1.1 Amniocentéza

Jedná se o invazivní prenatální výkon, při kterém se jehlou přes stěnu břišní a děložní nabodne vak plodových blan a odebírá se plodová voda. Vše se provádí pod ultrazvukovou kontrolou, která ukazuje polohu jehly vzhledem k poloze plodu v děloze. Kontrola je nezbytná, neboť by bez ní mohlo dojít k poškození plodu. Punkcí a nasátím se získá vzorek plodové vody (odebírá se přibližně 10–20 ml), který obsahuje buňky pocházející z plodu (buňky krycích epitelů kůže, koncových částí dýchací, trávicí a urogenitální soustavy, buňky amniové plodové blány), potřebné pro kultivaci. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Šmarda, 1999; Pritchard a Korf, 2007)

Před indikací je nejprve nutné provést vyšetření ultrazvukem, potvrzující vitalitu plodu, případně počet plodů, gestační stáří, absenci malformací a optimální pozici vpichu, podle dané polohy plodu a placenty. Obvykle se provádí mezi 15. a 16. týdnem těhotenství. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Amniocentézou se stanovuje několik parametrů, především koncentrace alfa-fetoproteinu (AFP) v plodové vodě, karyotyp (posuzovaný pro případné vyloučení chromozomálních vad) a koncentrace acetylcholintransferázové aktivity, u těhotenství s rizikem NTD (defekt neurální trubice). (Pritchard a Korf, 2007)

Alfa-fetoprotein je fetální glykoprotein tvořený především játry, ze kterých je následně vylučován do krevního oběhu plodu. Do plodové vody se vylučuje ve fetální moči, do oběhu matky se dostává přes placentu, amniové obaly a materno-fetální cirkulaci. Díky tomu ho lze stanovit jak v plodové vodě, tak v séru matky. Koncentrace je stanovována imunoesejí. Je důležité znát normální rozmezí hodnot vůči gestačnímu stáří a jiným faktorům, které mohou hodnotu AFP zvýšit. Určení gestačního stáří je důležité, jelikož mezi 12. – 14. týdnem těhotenství je koncentrace AFP vyšší než v 16. týdnu, kdy se vyšetření standartně provádí. K dalším faktorům patří kontaminace krví plodu nebo odumření plodu. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Amniocentéza je spojována se zvýšeným rizikem potratu, které činí přibližně 0,5–2 %, pokud je ale hladina AFP vysoká, zvyšuje se s ní riziko až na 7 %. Proto je nabízena především vysoce rizikovým pacientům. (Niknejadi a kol., 2014; Procházka a kol., 2018)

5.1.1.2 Biopsie choriových klků

Odběr choriových klků (CVS) je invazivní výkon, uplatňovaný v prvním trimestru těhotenství, mezi 10. – 12. týdnem. Odběr je prováděn zavedením katétru přes děložní krček, nebo punkcí v jakémkoliv termínu až do termínu porodu. Pokud je zákrok proveden přes stěnu břišní, jsou odebírány choriové klky (prstíčkovité výběžky povrchu choria). Stejně jako u předchozího vyšetření, i zde je nutná kontrola ultrazvukem. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Šmarda, 1999; Pritchard a Korf, 2007)

Výhodou CVS je nižší gestační stáří plodu v době oděru, díky kterému se získávají časnější výsledky. Nevýhodou je pak kontaminace plodu mateřskou tkání, riziko abnormalit končetin nebo obličeje plodu, nebo potracení plodu, které činí 0,5–1 %. (Procházka a kol., 2018)

5.1.1.3 Kordocentéza

Odběr pupečnickové krve slouží k získání fetální krve. Lze ho provést od 12. týdne těhotenství, většinou je ale prováděn okolo 16. týdne. Opět je nutno tento výkon sledovat ultrazvukovou kontrolou. Prováděn je spinální jehlou, vpíchnutou do pupečnicku v místě odstupu z placenty. Odebírá se přibližně 1–3 ml krve, standardně odběr trvá 10 minut. Vyhodnocení lze provést za 2–3 dny po odběru, při kterém se vyšetřují leukocyty. Výhodou je přímý vstup k plodu, nevýhodou krvácení z místa vpichu nebo fetální bradykardie. (Šmarda, 1999; Pritchard a Korf, 2007; Procházka a kol., 2018)

Tato metoda je volena jen v nezbytných případech, kdy je nutné zjistit karyotyp, ověřit chromozomovou mozaiku jiným postupem nebo zjistit Rh faktor při podezření, že plod zdědil po otci faktor Rh pozitivní, zatímco matka je negativní. (Šmarda, 1999)

5.1.1.4 Fetoskopie

Fetoskopie, neboli přímé pozorování plodu fetoskopem (optický přístroj), se užívá v ojedinělých případech. Jde o endoskopickou metodu, která je dnes používána k prenatalní terapii plodu. Fetoskop je zaveden až do vaku blan, kdy se sleduje přímé zobrazení plodu v děloze. Provádí se mezi 18. a 20. týdnem těhotenství, riziko potratu je poměrně vysoké (3–10 %). Fetoskopie umožňuje bioptický odběr pro prenatalní diagnózu kožních a jaterních

poruch. Používá se také při fetální biopsii nebo vyšetření obstrukčních poruch močového měchýře. (Šmarda, 1999; Pritchard a Korf, 2007; Procházka a kol., 2018)

5.1.2 Neinvazivní vyšetření

V současnosti se v době těhotenství doporučuje screening u řady genetických poruch, chromozomálních aneuploidií a strukturálních vrozených vad plodu, bez ohledu na věk matky nebo rodinnou anamnézu. Po proběhlém vyšetření by měl být pacient informován o výsledku testu a měl by být obeznámen s faktem, že ačkoli výsledek vyšel negativní, není zaručeno, že jeho dítě bude zdravé, a naopak pokud test vyšel pozitivní, nemusí to ihned znamenat postižení plodu danou chorobou. (Rink a Norton, 2016)

Mezi neinvazivní vyšetření patří screening maternálního séra, triple test nebo ultrasonografie. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

5.1.2.1 Ultrasonografie

Ultrazvukové vyšetření patří mezi důležitou prenatalní diagnostiku. Poskytuje velmi podrobnou a přesnou morfologickou dokumentaci o plodu po celou dobu těhotenství. Dokáže přesně určit stáří plodu, počet plodů v děloze nebo potvrdit životaschopnost plodu. Některé strukturální anomálie, jako je omfalokéla, megacystis, abnormální držení rukou nebo abnormální čtyřkomorový pohled na srdce, mohou být detekovány ultrazvukovým screeninem během prvního trimestru. (Cereda a Carey, 2012; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Šmarda, 1999)

Principem tohoto vyšetření je přeměna ozvěn, odrážených od rozhraní orgánů, na obraz v monitoru. Díky tomu lze identifikovat přibližně 300 různých malformací, bez jakýchkoliv negativních faktorů pro plod i matku. (Pritchard a Korf, 2007)

Samotné vyšetření by mělo probíhat třífázově, ve třech obdobích těhotenství. První ultrazvuk se provádí mezi 12. a 14. týdnem, kdy se stanovuje doba trvání těhotenství, určuje se počet plodů a detekují se některé vývojové vady plodu. Určení délky těhotenství je důležité pro 16. týden, kdy se odebírá krev matky pro biochemické vyšetření séra. Ve 20. týdnu se pomocí ultrasonografie zjišťují menší vývojové vady a případné chromozomové aberace. Ve 33. týdnu lze určit pohlaví plodu, stav jeho výživy a polohu v děloze. (Šmarda, 1999; Procházka a kol., 2018)

Detekce anomálií, jako je chromozomová aneuploidie, je zjišťována pomocí ultrazvukových markerů, mezi které patří měření nuchální translucence (NT), u které se zkoumá

podkožní projasnění mezi kůží a měkkými tkáněmi, překrývajícími krční páteř. Zesílení NT může značit chromozomální aneuploidii, dokáže ale také upozornit na genetický syndrom nebo srdeční vadu. K potvrzení aneuploidie se poté používá vyšetření chromozomů plodu. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Plody s trizomií 18 mají vysokou míru strukturálních abnormalit, z nichž jsou mnohé detekovatelné na prenatálním ultrazvuku. Míra detekce se pohybuje od 53 % do 100 %. Systematický přehled z roku 2009 uvádí, že přesnost genetického vyšetření ultrazvukovým skenováním pro detekci této trizomie byla 86 %. (Gaw a Platt, 2018)

Roli také hraje gestační věkové rozmezí, ve kterém je genetické skenování ultrazvukem prováděno. Podle výzkumu se detekce trizomie 18 u 49 plodů zvýšila z 67 % v 15. a 16. týdnu těhotenství na 100 % v 19. až 24. týdnu, z toho 81 % mělo srdeční vadu. Také se zvýšil výskyt nalezených anomálií z průměrných 2,8 (v 15. a 16. týdnu) na 4 s postupujícím gestačním věkem (většina plodů s T18 má minimálně tři až čtyři anomálie). Abnormality CNS (centrální nervová soustava) se dají ultrazvukem pozorovat přibližně u 80 % plodů. Asi v 50 % případech lze zaznamenat omezení růstu plodu na začátku těhotenství. (Gaw a Platt, 2018)

Pokud nálezy na ultrazvuku nebo screeningový test naznačují možnou přítomnost trizomie 18, měla by být těhotné nabídnuta karyotypová analýza, odběrem choriových klků nebo aminocentézou. (Gaw a Platt, 2018)

Během 7 let (2011–2017) bylo v Číně v lékařském centru pro ženy a děti v Guangzhou identifikováno 89 případů úplné trizomie 18 v prvním trimestru těhotenství. 85 těhotenství (95,5 %) mělo v prvním trimestru abnormální sonografické nálezy, kdy nejběžnějším nálezem byla zvýšení nuchální translucence (nahromadění malého množství tekutiny v měkkých tkáních v záhlaví plodu), cystický hygrom (cystický útvar lokalizovaný vzadu a po stranách krku, vrozená malformace lymfatického systému), omfalokéla a hydrops plodu (patologická akumulace tekutin v serózních dutinách s generalizovaným edémem měkkých tkání). U 4 případů nebyl diagnostikován žádný sonografický nález, a to kvůli pozitivním výsledkům screeningu na trizomii 18, 1 případ byl diagnostikován pomocí pozitivních výsledků cfDNA. Výsledky ukazovaly, že velký část případů s touto trizomií měla v prvním trimestru abnormální sonografické nálezy. (Zhen a kol., 2020)

5.1.2.2 Triple test

Tento test, nazýván také jako screening maternálního séra, slouží ke zjištění Edwardsova a Downova syndromu a k prokázání NTD. Provádí se ve druhém trimestru, mezi 15. a 20.

týdnem těhotenství, ideální je 16. – 18. týden. V krvi matky jsou stanovovány hladiny tří markerů – AFP, nekonjugovaný estriol (uE3) a choriový gonadotropin (hCG). (Cereda a kol., 2012; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Procházka a kol., 2018)

α_1 -fetoprotein je protein, syntetizovaný některými buňkami plodu (buňkami žloutkového váčku, játry, střevy). Pokud je hladina zvýšená, může jít o postižení plodu těžkými rozštěpovými nebo jinými vadami plodu nekryté kůží. U těhotenství s Edwardsovým syndromem jsou hladiny těchto markerů významně nižší, ve srovnání s normálním těhotenstvím. (Cereda a Carey, 2012; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Šmarda, 1999; Procházka a kol., 2018)

Choriový gonadotropin je specifický těhotenský protein, produkováný trofoblastem embrya. Lze jej prokázat již od 8. dne těhotenství. Nejvyšší hladiny dosahuje v 10. týdnu, poté klesá a udržuje stálost hladiny až do porodu. Pomocí screeningu se vyšetřuje především hladina volné podjednotky β . Vysoká hladina signalizuje především trizomii 21 (Šmarda, 1999)

Trofoblast-specifický β -globulin se řadí mezi choriové proteiny. Lze ho prokázat již mezi 6. a 14. dnem. Nízká hladina značí růstové opoždění plodu, vysoká chromozomální aberaci. (Šmarda, 1999)

Dnes by již tento test neměl být primárním vyšetřením, neboť má nízkou senzitivitu a dochází i k falešně pozitivním výsledkům. (Procházka a kol., 2018)

5.1.3 Fetální buňky v krvi matky

Některé typy fetálních buněk lze získat i z krve matky. Tyto buňky jsou separovány za použití monoklonálních protilátek a následně slouží například k vyšetření karyotypu, pro molekulárně genetickou diagnostiku monogenních onemocnění nebo k určení pohlaví. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

5.2 Vyšetření matky

Se zvyšujícím se věkem matky je spojen pokles produkce zdravých oocytů, jejímž následkem je snížení plodnosti, a to především u žen starších 35 let. Častější chyby nastávají v segregaci chromozomů během meiotického dělení, které pak vedou k produkci oocytů s nesprávným počtem chromozomů. Díky tomu vznikají různé aneuploidie. I přesto, že je tento aneuploidní oocyt oplodněn spermatem, vzniká aneuploidní embryo, které až na vzácné případy vede převážně ke spontánnímu potratu. Hlavními příčinami aneuploidie oocytů, spojené se zvyšujícím se věkem matky, jsou: selhání rekombinace,

zhoršení kohezinu, abnormality v posttranslační modifikaci histonů a tubulinu či mitochondriální dysfunkce. (Mikwar, MacFarlane, Marchtti, 2020)

Výskyt Edwardsova syndromu se zvyšuje u žen v pokročilém věku, kdy je většina případů (více než 90 %) výsledkem maternální meiotické nondisjunkce. Jak již bylo uvedeno, může se objevit i otcovská meiotická nondisjunkce, ta je ale vzácnější (5 %). (Gaw a Platt, 2018)

V současné době se těhotným ženám nejprve provádí prenatální screening. Podle výsledku screeningu se rozhodne, zda je nutné provádět invazivní vyšetření. Tato vyšetření jsou doporučena ženám s vysokým rizikem chromozomálních aneuploidií, která se často používají i u těhotných žen s pokročilým věkem (≥ 35 let). Mezi rizikové faktory vzniku trizomie 18 patří nejen zvyšující se věk matky, ale také anamnéza. (Ke, Zhao, Wang, 2015; Akinmoladun a Adebayo, 2021)

6 POSTNATÁLNÍ VÝVOJ JEDINCE S ES

Rodiče, kteří se rozhodnou si dítě ponechat, ačkoliv plodu byla diagnostikována trizomie 18, musí učinit rozhodnutí ohledně průběhu porodu a poporodní léčby dítěte. (Gaw a Platt, 2018)

Trizomie 18 je téměř vždy smrtelná. Většina studií ukazuje, že přibližně 50 % postižených kojenců zemře během prvního týdne života a zhruba 3–10 % přežije první rok. Chirurgické zákroky sice mohou zvýšit životnost jedince (až 70 % pacientů přežije první operaci), ovšem to nemění nic na faktu, že přeživší novorozenec má ve většině případů závažnou mentální retardaci a fyzické poruchy. Existují ale případy, u kterých byla pacientovi diagnostikována mozaiková forma této trizomie, a přesto vykazoval normální inteligenci. (Gaw a Platt, 2018; Pallotto a Lantor, 2017)

Příčin úmrtí novorozence existuje mnoho. Mezi hlavní příčiny se řadí: náhlá smrt v důsledku centrální apnoe, srdeční selhání způsobené srdeční malformací, či respirační nedostatečnost zapříčiněná hypoventilací, aspirací, nebo obstrukcí horních cest dýchacích. (Cereda a Carey, 2012)

V novorozeneckém období může být diagnostikována hypotonie, která časem přechází v hypertonii. Výkřiky dítěte jsou slabé a odezva zvuku snižena. Většina dětí má potíže s krmením, proto je potrava podávána pomocí sondy (v novorozeneckém období) nebo zavedení gastrostomie (u starších dětí). (Cereda a Carey, 2012; Pallotto a Lantor, 2017)

Jelikož je novorozenecká a kojenecká úmrtnost vysoká a klinický obraz složitý, perinatální a neonatální péče o děti mající syndrom s mnohočetnými vrozenými anomáliemi se tak stává obzvláště náročnou, kontroverzní a individuální. Zdravotní dohled by měl být pečlivý, zejména v prvních 12 měsících života, kdy může vyžadovat i vícenásobné pediatrické či jiné odborné vyšetření. (Cereda a Carey, 2012)

6.1 Vnitřní vady

Vnitřní malformace bývají u ES běžné. Může dojít k postižení jakéhokoliv orgánu nebo systému. (Cereda a Carey., 2012)

Mezi nejčastější malformace patří poruchy vyskytující se v oblasti kardiovaskulárního systému, zahrnující vrozené srdeční onemocnění, především defekt komorového septa. (Niknejadi a kol., 2014)

Časté nálezy jsou dále v oblasti vylučovacího systému, u kterých mají přibližně dvě třetiny pacientů podkovovitou ledvinu. Může být zvýšená frekvence infekcí močových cest způsobená pravděpodobně v důsledku strukturálních vad. (Cereda a Carey, 2012)

K postižení dochází i v oblasti mozku, kde vznikají cysty choroidního plexu, lze zaznamenat i přítomnost mikrocefalie nebo gastrointestinální onemocnění (brániční kýla). Plod může trpět i nitroděložní růstovou retardací a hypertonií (Kitanovski, Ovcak, Jezbec, 2009; Niknejadi a kol., 2014)

Špatnou zprávou pro rodiče je skutečnost, že tento syndrom nese vysokou úmrtnost během prenatalního a raného postnatálního života, a u některých kojenců, kteří přežijí první měsíce, se mohou objevit benigní i maligní nádory. (Sragé a kol., 2016)

6.1.1 Srdce a cévy

U dětí s Edwardsovým syndromem je vysoké riziko vrozeného srdečního onemocnění, kdy se u více než 98 % pacientů vyskytují srdeční vady. Nejčastějšími srdečními problémy jsou ventrikulární defekty septa (VSD) a defekty síňového septa. Mezi méně časně srdeční malformace patří zúžení aorty nebo defekty atrioventrikulárního septa. Vzhledem k vysoké prevalenci srdečních malformací se u kojenců doporučuje brzy po narození srdeční vyšetření pomocí echokardiogramu. (Birmingham, Stucke, Diaz, 2021; Kepple, Fishler, Peeples, 2021; Domingo a kol., 2018)

Mezi nejčastější vrozené srdeční vady je také řazena otevřená Bottalova dučej (PDA), jež představuje 5–10 % všech srdečních poruch u novorozenců. Bottalova dučej tvoří spoj mezi kmenem plicní cévy a hrudní aortou. Za normálních okolností se po narození zúží. Pokud zůstane otevřená, dochází ke zvýšenému průtoku plicní krve a redistribuce průtoku do jiných orgánů. To může mít za následek úmrtí. Mezi klinické příznaky se řadí šelest či tachykardie, nemusí být ale vždy přítomny. (Dice a Bhatia, 2007; Hermes-Desantis a Clyman, 2006)

Ve Spojených státech amerických byly mezi lety 2010–2017 sledovány počty operací u pacientů s trizomií 18 jejich výsledky. Z celkového počtu 270 operací byl poměr žen a mužů 3:1, předčasná porodnost byla celkem u 64 pacientů. Přibližně polovinu pacientů tvořili běloši, s celkovým středním věkem 3,7 měsíce. Předchozí operace byly provedeny u 44 pacientů a téměř třetina vyžadovala před operací umělou plicní ventilaci. Celková chirurgická úmrtnost činila 15,6 %. Pooperační komplikace byly identifikovány u více než poloviny pacientů a z celkového počtu operovaných se vyskytlo 6 případů arytmií, vyžadující trvalý

kardiostimulátor, 6 případů pooperační mechanické podpory oběhu a 18 pooperačních zástav. (Cooper a kol., 2019)

Téměř 25 % kojenců s ES má srdeční anomálie, díky chirurgickým zákrokům ale postupně dochází ke zvyšování přežití. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

6.1.2 Respirační systém

Kromě srdečních komplikací patří i respirační komplikace mezi hlavní příčiny úmrtí pacientů s trizomií 18. Mezi nejčastější respirační poruchy patří apnoe a respirační nedostatečnost. Téměř 80 % kojenců s tímto syndromem trpí jednou i více dýchacími komplikacemi, jako je například obstrukce horních cest dýchacích nebo plicní hypertenze. Kromě akutních respiračních komplikací mohou být přítomny i chronické dýchací potíže, například pneumonie. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Při zkoumání poruch dýchání při spánku byla provedena studie, odhalující, že z celkového počtu 47 pacientů s Edwardsovým syndromem (rozmezí věku 4 měsíce – 21 let) mělo 21 (13 žen a 8 mužů) příznaky spánkové poruchy dýchání, 7 vykazovalo klinický syndrom spánkové apnoe (SDB) a u 3 pacientů byla diagnostikována obstrukční spánkovou apnoe (OSA). (Kettler a kol., 2020)

6.1.3 Urogenitální systém

Pacienty s ES často provází anomálie močových cest, mezi hlavní anomálie patří podkovovitá ledvina. Může se vyskytnout i hydronefróza (rozšíření pánvičky a kalichů ledviny). U dívek může vzniknout hypoplazie ovarií, u chlapců hypospadiie (rozštěp močové trubice) nebo kryptorchismus (porucha sestupu varlat). (Žižka, 1994)

Dále mohou být přítomny mnohočetné renální komplikace, jako je zdvojení močových cest, cystické onemocnění ledvin nebo renální dysplazie (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

6.1.4 Trávicí systém

Mezi anomálie trávicí soustavy patří zúžení vrátníku, vyhřeznutí bránice, omfalokéla (pupečnicková kýla) nebo atrézie anu. Známý je i Meckelův divertikl (výčlipka v tenkém střevě) nebo tracheozofageální píštěl (abnormální spojení mezi jícnem a průdušnicí). (Žižka, 1994; Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Většina pacientů s touto trizomií má potíže s normálním příjmem potravy, proto jim je zavedena gastrostomická sonda. Kromě gastrointestinálních komplikací se uvádí i jaterní komplikace, jako jsou abnormality žlučových cest (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

6.1.5 Nervový systém

ES se pojí i s řadou anomálií centrálního nervového systému. Nejčastější odchylky jsou cysty choroidálního plexu, hypoplazie mozečku, defekty neurální trubice nebo anencefalie (absence hlavní části mozku). Mohou se vyskytnout i anomálie kalózního tělesa, hydrocefalus (zvýšená akumulace mozkomíšního moku v mozkových komorách), encefalokéla (defekt kraniálního uzávěru neurální trubice) a meningokéla (typ rozštěpu páteře s poruchou obratlového oblouku, kdy vzniklým otvorem vyhřezávají míšní pleny ven z páteřního kanálu). (Žižka, 1994; Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Vzhledem k neschopnosti prenatalního screeningu plně detekovat všechny anomálie CNS by měl být u kojenců s touto trizomií proveden postnatální kraniální ultrazvuk nebo magnetická rezonance. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

6.1.6 Nádory

Díky skutečnosti, že je pacientům s ES poskytnuta paliativní péče a chirurgické zákroky, se dožívají vyššího věku. To je i důvod, proč se začaly objevovat nádory. (Sragé a kol., 2016)

Nejběžnějším nádorem je hepatoblastom (maligní nádor jater), jehož výskyt je u pacientů s tímto syndromem poměrně vysoký (tvoří 66 % malignit), proto by na něj měl být prováděn screening pomocí břišních ultrazvuků a měření sérového alfa-fetoproteinu každé tři měsíce od narození dítěte, do věku čtyř let. Mezi další, méně časté nádory, patří například Wilmsův tumor, nádory ledvin, nebo nádory aortální chlopně. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021; Farmakis a kol., 2019)

V jedné ze studií bylo zahrnuto celkem 29 zpráv dětí (25 dívek, 4 chlapci) ve věku 3 měsíce až 10 let, kde 26 z nich obsahovalo histologicky dokumentované hepatoblastomy (nádory ledvin), jež jsou druhou nejčastější malignitou u této trizomie. V této studii bylo nahlášeno 12 případů. 9 dětí byly dívky, u kterých byl nádor na rozdíl od chlapců diagnostikován v poměrně vysokém průměrném věku – 8 měsíců a 2 dny. Chlapcům byl nádor diagnostikován průměrně na 11 měsících. Je ale možné, že se jednalo o náhodu, protože v obecné populaci činí průměrný věk při diagnóze renálních nádorů rozdíl značně menší – u dívek 47 měsíců a u chlapců 42 měsíců. Také byla popsána nefroblastomatóza, která je uváděna jako společný rys u ledvin dětí s touto trizomií. U tří kojenců a jednoho plodu byly popsány 4 intrakardiální papilární nádory, které jsou v dětství v běžné populaci velmi vzácné, pravděpodobně se jeví jako specifické pro trizomii 18. (Sragé a kol., 2016)

6.1.7 Hematologické abnormality

Hematologické abnormality jsou u pacientů s ES stále nejasné. Mezi nejčastější hematologické poruchy patří trombocytopenie, neutrofilie, lymfom a anémie. Vzhledem k vysoké míře hematologických odchylek by měl být u kojenců proveden kompletní krevní obraz. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021; Sugiyama a kol., 2020)

6.2 Vnější vady

Jedinci postižení T18 mají i velké množství vnějších vad, postihující prakticky jakoukoliv oblast těla. Charakteristickými klinickými nálezy jsou zařtá pěst s převažujícími prsty (ukazováček překrývající třetí a pátý prst překrývající 4.), malé nehty, nedostatečně vyvinuté palce, kraniovaskulární abnormality a krátká hrudní kost. (Cereda a Carey, 2012)

6.2.1 Hlava

ES má riziko kraniofaciálních malformací vyšší jak 50 %. Mezi tyto abnormality patří malý „trojúhelníkový“ obličej, vysoké a široké čelo, nápadně vystouplé záhlaví, zmenšená dolní čelist, malá ústa a nos, krátký horní ret, rozštěpy rtu a patra nebo palpebrální trhliny. Někdy je patrná mikrocefalie, dolichocefalie, abnormality epifýzy. Téměř u poloviny pacientů v 11.–13. týdnu těhotenství chybí nosní kost. (Kitanovski a kol., 2009; Niknejadi a kol., 2014; Žižka, 1994; Nussbaum a kol., 2004; Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

Kvůli prodlužující se délce života jedinců s touto trizomií se v poslední době častěji vyšetřují a léčí oči. Mezi časté vrozené anomálie patří anoftalmus (chybění očí), mikroftalmus (výrazné zmenšení celého oka), bilaterální dysplazie sítnice, hypoplazie zrakového nervu nebo vrozené katarakty (zakalení čočky) (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Postižení jedinci mívají zákal rohovky, modré skléry, anomálie duhovky, pigmentové změny v sítnici, šilhání, hypertelorismus, epikantus, ptóza. (Niknejadi, Ovcak, Jezbec, 2014; Žižka, 1994; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

6.2.2 Skelet

Většina pacientů není schopna samostatně chodit, kvůli motorickým opožděním a muskuloskeletálním abnormalitám. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Na první pohled bývá patrný krátký krk a sternum. Mohou se objevit anomálie žeber a obratlů, úzká pánev, hypoplazie palce, kloubní kontraktury. (Žižka, 1994; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Postiženy bývají i končetiny. U horních končetin je typické držení ruky, kdy je palec sevřen v pěst a 2. – 5. prst jsou deviovány mediálním směrem (obr. 3). Někdy se může vyskytovat i syndaktylie, polydaktylie nebo aplazie rádia. Na dlaních je patrná příčná „opičí“ rýha (obr. 4), na prstech naopak chybí distální flekční rýha. Mohou vznikat i deformity dolních končetin či abnormality polohy chodidla, což má za následek neschopnost samostatné chůze (obr. 4). V některých případech může být absence lýtkové kosti. Chodidla mají typický vzhled tzv. „houpacího křesla“ s nápadně vystouplou patní kostí, dále pak může být viditelné zkrácení palce na noze. Také bývá omezená abdukce v kyčelních kloubech. (Kitanovski, Ovcak, Jezbec, 2009; Žižka, 1994; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Kepple, Fishler, Peeples, 2021)



Obrázek 3: Charakteristické postavení prstů u dětí s ES (Witters a kol., 2011)



Obrázek 4: Charakteristické postavení prstů na rukou a nohou u dětí s ES (Pruszewicz a kol., 2014)

U velké části pacientů se vyskytuje skolióza způsobená abnormálním svalovým tonusem, který ovlivňuje normální vývoj pohybového aparátu. Kvůli zvýšené míře skoliózy by mělo být provedeno rentgenové vyšetření u pacientů starších dva roky. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

6.2.3 Otolaryngologie

Otolaryngologické operace tvoří přibližně 17 % všech operací, prováděných u pacientů s trizomií 18. Zahrnují tympanostomii (zavedení ventilačních trubiček skrz bubínek, aby se

zajistilo trvalé provzdušňování středoušní dutiny), tracheostomii, nebo opravy rozštěpu rtu a patra. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Postižené mohou být i uši, kdy ušní boltce bývají dysplastické a nízko posazené. V některých případech je i přítomna atrézie zvukovodů. (Niknejadi, Ovcak, Jezbec, 2014; Žižka, 1994; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

Abnormality sluchu byly dokumentovány přibližně u poloviny pacientů, u kterých je zároveň charakteristické malé ucho s malým lalůčkem. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

6.3 Ostatní poruchy

Mezi další poruchy patří hypoplazie plic, přítomnost pouze jedné pupeční arterie, lipoatrofie (ohraničená ztráta podkožního tuku), volná kůže na krku, hirsutismus (nadměrné ochlupení i ženy na neobvyklých místech – tváře, oblast horního rtu, brada, trup), růstová retardace, obtíže při polykání a pití, hypoplazie kosterních svalů. Typická je přítomnost mentální retardace, neprospívání a hypotonie, později přecházející v hypertonii. (Žižka, 1994; Nussbaum, Roderick, Willard, 2004)

7 ŽIVOT S EDWARDSOVÝM SYNDROMEM

Do nedávné doby byla trizomie 18 považována za onemocnění neslučitelné se životem. I když velká část dětí s ES nepřežije první rok života, existují i případy (hlavně ženského pohlaví), které se dožívají vyššího věku (i několika let), hlavně díky lékařským zákrokům. Při lékařském zásahu je ve věku 5 let zvýšená šance přežití až na 23 %. (Silberberg a kol., 2020; Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

Stále se diskutuje o tom, zda v minulosti nesouviselo špatné přežití kojenců s trizomií 18 s omezenou léčbou, která byla nabízela rodičům a také, zda současná podpůrná péče (včetně chirurgických zákroků) může v budoucnu prodloužit přežití. (Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

V Alabamě ve Spojených státech byl proveden průzkum, při kterém byl poskytovatelům péče o novorozence zaslán dotazník, který kompletně vyplnilo 409 respondentů. Podle výzkumu byly respondenti bílí (86 %), ženatí (88 %), křesťané (54 %), měli děti (86 %) a měli za sebou potrat (68 %). Většina odpověděla, že trizomie 18 je smrtelný stav (83 %), a že léčba dítěte postiženého ES je marná (60 %). 75 % očekávalo, že pokud kojeneček přežije, bude mít hluboké mentální postižení. 80 % očekávalo, že alespoň polovina novorozenců přežije s léčbou déle než 1 týden a 95 % by doporučilo paliativní péči. Z tohoto výzkumu vyplývá, že většina poskytovatelů péče o novorozence věří, že T18 je smrtelný stav a aktivní léčba je marná. (Jacobs a kol., 2016)

Mezi běžné postižení u přežívajících dětí patří závažné mentální opoždění, neschopnost komunikace, minimální samostatná pohyblivost, potíže s krmením, chronické plicní onemocnění, obstrukční spánková apnoe nebo závislost na kyslíku. (Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

7.1.1 Žena s trizomií 18

Jedním z případů byla žena (26 let), hospitalizována kvůli aspirační pneumonii. Pomocí *in situ* hybridizace a G-pruhování jí byl stanoven ES. Měla opakované infekce dýchacího systému a byl jí detekován defekt komorového septa. (Alshami a kol., 2020)

7.1.2 Dívka s mozaikovou trizomií 18

Ženě ve věku 38 let se na Kapverdských ostrovech ve 41. týdnu těhotenství narodila dívka s normální porodní hmotností a délkou. V novorozeneckém období nebyly zaznamenány žádné komplikace, teprve od druhého měsíce se začaly u dívky objevovat opakované infekce horních

dýchacích cest a namáhavé dýchání. Po převozu do nemocnice jí byla zjištěna srdeční vada. Teprve po provedení cytogenetického vyšetření periferních lymfocytů byla odhalena mozaiková trizomie 18. Hlavním problémem bylo krmení, kdy byla zavedena enterální výživa. (Fitas a kol., 2013)

7.1.3 Dívka s ES a Dandy-Walker syndromem

Dalším příkladem byla dívka (obr. 5), narozená jako 4. dítě po 36 týdnech těhotenství 39ti leté ženě s gestační hypertenzí. Matka neměla žádný předchozí potrat, sourozenci dívky byli fenotypicky normální, v rodině se vyskytoval příbuzný s Downovým syndromem. Porodní hmotnost byla 2 kg, délka 44 cm. Narodila se s několika malformacemi, včetně respirační tísně, kvůli které byla poskytnuta plicní ventilace. Pomocí G-pruhování byl Edwardsův syndrom potvrzen. Kromě tohoto syndromu byl zjištěn i Dandy-Walker syndrom. V devíti měsících byla zjištěna srdeční šelest a echokardiogram ukázal dvojitý vývod v pravé komoře, komorovou septální vadu a plicní stenózu. Po operaci srdce, byly výsledky echokardiogramu dobré, s minimální interventrikulární komunikací. Dále byl diagnostikován častý zánět močových cest, podkovovitá ledvina, mírná hydronefróza. U neurologického vyšetření bylo dívce detekováno opoždění neuropsychomotorického vývoje. Kolem dvou let se u dívky začaly vyskytovat sporadické záchvaty. Kromě malformací vykazovala žvýkací neschopnost, vyžadující zkapalňování jídla, proto byla nabídnuta gastrostomie, to však matka dítěte odmítla. Ačkoli měla pacientka úplnou trizomii 18, u které je šance na přežití velmi malá, dožila se věku 12 let. (Ferreira De Souza kol., 2019)



Obrázek 5: Desetiletá dívka s ES a Dandy-Walker syndromem (Ferreira De Souza a kol., 2019)

7.1.4 Hospitalizace dětí s ES

Z databáze dětských hospitalizací byla získána data o dětech hospitalizovaných v nemocnicích napříč Spojenými státy. Databáze obsahovala údaje o propuštění, diagnózách, postupech, věku, pohlaví, rase i délce pobytu v nemocnici. Bylo identifikováno 3945 přijatých dětí s T18, z toho 50 % mělo vrozenou srdeční vadu. Po provedených operacích bylo zjištěno,

že u 34 % pacientů byla přítomna nekardiální strukturální anomálie. Po provedených operacích přežilo 88 % pacientů. (Ma, He, Benavidez, 2019)

7.1.5 Sledování faktorů u dětí s ES

V několika japonských nemocnicích byly sledovány děti s trizomií 18. Ze 113 novorozenců přežilo 52 propuštění z nemocnice, 62 zemřelo během pobytu. Mezi těmito dvěma skupinami bylo studováno několik faktorů – perinatální (abnormálie plodu, čas diagnózy, způsob porodu), neonatální (gestační věk, váha a délka při narození, obvod hlavy, vady), terapeutické (paliativní nebo intenzivní léčba) a mateřské (věk matky, prvopara / multipara, případná léčba neplodnosti). U 90 % plodů byly pomocí ultrasonografie zjištěny abnormality, jako je zpomalení růstu, srdeční onemocnění, hydramnion. Většina dětí byla porozena císařským řezem. 69 % novorozenců podstoupilo tracheální intubaci, 12 % kardiovaskulární operaci a 29 % operaci gastrointestinálního traktu. Tabulka 2 znázorňuje prenatální faktory těchto dětí. (Kato a kol., 2019)

Tabulka 2: Prenatální faktory (Kato a kol., 2019)

	Všichni pacienti	Děti, které byly propuštěny	Děti, které zemřeli v nemocnici
Věk matky	33	34	33
Prvorodička	43	17	26
Léčba neplodnosti	9	5	4
Abnormality pozorované ultrazvukem	105	44	56
Prenatální diagnóza	37	13	20
Přirozený porod	85	36	45
Císařský řez	62	26	32

Výsledky výzkumu ukazovaly, že při srovnání skupiny, která přežila propuštění z nemocnice (skupina 1) se skupinou novorozenců, kteří v nemocnici zemřeli (skupina 2), byl gestační věk ve skupině 1 delší a výrazně u této skupiny převyšoval počet kardiovaskulárních operací. Skupina 2 měla vyšší poměr kojenců s extrémně nízkou porodní hmotností. Míra přežití se postupně snižovala: první měsíc (72 %), tři měsíce (64 %), půl roku (43 %), rok (29 %). Přežití bylo významně delší u pacientů skupiny 1. (Kato a kol., 2019)

Všech 52 pacientů (skupina 1), kteří byli propuštěni z nemocnice domů, potřebovali domácí zdravotní péči a všichni vyžadovaly sondu na výživu. Domácí kyslíková terapie (HOT) byla nutná ve 31 % případů, stejně tak i domácí mechanická ventilace (HMV). 62 % dětí bylo až dvakrát do roka znovu hospitalizováno, kvůli infekci dýchacích cest, respiračnímu

nebo srdečnímu selhání či kvůli gastroenteritidě. Ačkoli byli tito pacienti propuštěni domů, doba přežití nebyla dlouhá – 75 % zemřelo na jednom roce života, kdy příčinou byla ve většině případů respirační porucha. (Kato a kol., 2019)

7.1.6 Chirurgické zákroky

V letech 2011–2016 byl proveden Royal College of Pediatrics and Child Health (odborný orgán pro pediatrii ve Velké Británii) retrospektivní přehled chirurgických zákroků u kojenců s potvrzenou T18. Za tuto dobu bylo identifikováno 15 dětí, z toho 12 byly mužského a 3 ženského pohlaví. Průměrný věk matky při porodu byl 36 let, kdy nejmladší rodičkou byla žena ve věku 22 a nejstarší ve věku 45 let. Průměrná porodní hmotnost novorozenců činila 1,91 kg. (Spierson a kol., 2018)

V dětské nemocnici v St. Louis v Missouri byla v letech 1990–2014 provedena studie dětí s T18. Za 25 let bylo identifikováno 75 pacientů s tímto onemocněním. V tabulce 3 je uveden přehled pacientů na základě věku, rasy a provedeného zákroku. (Josephsen a kol., 2016)

Tabulka 3: Přehled pacientů s T18 na základě věku, rasy a provedeného zákroku (Josephsen a kol., 2016)

	Trizomie 18
Pacienti	75
Věk při přijetí do nemocnice	
≤ 7 dnů	45
8–30 dnů	3
31 dnů – 1 rok	14
> 1 rok	13
Dívky	71 %
Rasa	
Afroamerická / černošská	17
Bělošská	53
Ostatní	2
Neznámá	3
Procedury	
Minoritní	101
Střední	20
Majoritní	57

Do minoritních zákroků byla řazena katetrizace pupečnickové žíly nebo intubace mechanickou ventilací. Do střední kategorie byla zahrnuta katetrizace srdce a intubace mechanickou ventilací přesahující 96 hodin. Mezi hlavní procedury patřila oprava píštěle průdušnice nebo oprava Fallotovy tetralogie. (Josephsen a kol., 2016)

Bylo provedeno 37 kardiovaskulárních výkonů. U kojenců do 1. roku života se počet hlavních výkonů od období 1 (1990–1997) do období 3 (2006–2013) zvýšil z 0,14 na 1,33 výkonů na pacienta, převažovalo ženské pohlaví. Z dětí, které podstoupily minimálně jeden hlavní zákrok, přežilo první rok života 22 %, děti s minoritním zákrokem přežilo 7 %. (Josephsen a kol., 2016)

7.1.7 Paliativní péče

V letech 2004–2015 byl proveden retrospektivní přehled dětí s trizomií 18, kterým byla umožněna pediatriká paliativní péče v Bostonské dětské nemocnici v USA a v Great Ormond Street Hospital ve Velké Británii. Do paliativní péče bylo přijato 58 dětí s T18 (38 v USA, 20 ve Velké Británii). Průměrný věk přijmutích dětí ve Spojených státech byl 19 dní (nejmladší pacient měl 2 dny, nejstarší 89) a ve Velké Británii 25 dní (nejmladší 1 den, nejstarší 463). Střední doba poskytování pediatriké paliativní péče byla ve Velké Británii 32 dnů a ve Spojených státech 67. Z výzkumu bylo zřejmé, že děti s tímto syndromem potřebují individuální dobu poskytování paliativní péče. (Mullin a kol., 2019)

7.1.8 Další děti trpící ES

Na následujících obrázcích jsou uvedené další příklady dětí, postižené ES.



Obrázek 6: Dívka s úplnou trizomií 18, věk 19 let (Cereda a Carey, 2012)



Obrázek 7: Dívka s T18, která dokázala s asistencí chodit a nakrmit se, věk 16 let (Cereda a Carey, 2012)

8 PROGNOZA

Přibližně 50 % dětí s trizomií 18 přežívá déle než 1 týden a přibližně 5–10 % dětí déle než první rok. Průměrná délka života se odhaduje na 2 měsíce, kdy zhruba 30 % dětí umírá během prvního měsíce. (Cereda a Carey, 2012; Pritchard a Korf, 2007; Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

Prevalence při narození je vyšší u žen ve srovnání s muži. To ale neplatí v případě, kdy je poměr pohlaví vypočítán u plodů volitelně ukončených. Četnost ztráty plodu je u mužů vyšší než u žen, kromě toho živě narozené ženy vykazovaly lepší přežití ve srovnání s muži. (Cereda a Carey, 2012; Donovan, Krigbaum, Bruns, 2016)

Nízká doba přežití je do značné míry způsobena vysokou prevalencí závažných vrozených anomálií. Intervence k opravení nebo zmírnění život ohrožujících anomálií se u kojenců provádějí co nejdříve, díky čemuž se zvyšuje míra přežití po prvním roce života. Z kojenců, kteří přežijí první rok života má 94 % úplnou trizomii, zbývající procenta jsou jedinci s mozaikou nebo translokací a vykazují méně anomálií než kojenci s úplnou trizomií. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

I přesto, že celková prevalence trizomie 18 není známá, kvůli variabilitě hlášení ukončení těhotenství nebo spontánního zániku plodu, prevalence živě narozených dětí se za poslední desetiletí zvýšila, především kvůli rostoucí prevalenci těhotenství u žen v pokročilém mateřském věku. (Kepple, Fishler, Peeples, 2021)

Mezi hlavní příčiny úmrtí patří centrální apnoe, srdeční selhání způsobené srdečními malformacemi, respirační nedostatečnost v důsledku hypoventilace, aspirace nebo obstrukce horních cest dýchacích a pravděpodobně kombinace těchto faktorů s dalšími. (Cereda a Carey, 2012; Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

Pokud má jedinec mozaikovou trizomii 18, má ve srovnání s dětmi s úplnou trizomií větší šanci na delší život. (Williams a Brady, 2020)

V letech 2004–2014 byla v Anglii a ve Walesu analyzována data všech těhotenství s Edwardsovým syndromem, pomocí Kaplan-Meierových odhadů přežití. Formulář pro National Down Syndrome Cytogenetic Register (NDSCR) vyplnilo pro každou diagnózu Edwardsova syndromu 20 klinických cytogenetických laboratoří v Anglii i Walesu. Analyzováno bylo 4088 těhotenství s trizomií 18, kdy ve 12 týdnu mělo 30 % plodů šanci na přežití a ve 39. týdnu se tato šance zvýšila na 67 %. Průměrný věk matky činil 35 let

(od 15–52 let). Pouze z 3–4 % prenatalně diagnostikovaných trizomií se narodily živé děti (procento bylo nízké kvůli velkému podílu ukončování těhotenství). Tabulka 4 znázorňuje počet těhotenství s trizomií 18, diagnostikovaný na základě výsledků těhotenství a gestačního věku. (Cavadino a Morris, 2017)

Tabulka 4: Počet těhotenství s T18 diagnostikovaný prenatalně dle výsledků těhotenství a gestačního věku při diagnóze (Cavadino a Morris, 2017)

Výsledek těhotenství	Trizomie 18 (%)
Živě narození	122 (3)
Potraty / mrtvě narození	346 (8)
Ukončení těhotenství	3620 (89)
Gestační věk při diagnóze, dokončené týdny	
<12	421 (10)
12–15	2260 (55)
16–19	445 (1)
20–23	790 (19)
24+	172 (4)
Pohlaví plodu	
Muž	1762 (43)
Žena	2050 (50)
Neznámé	276 (7)
Celkový počet těhotenství	4088

V Kanadě byli sledováni jedinci s trizomií 18 a z celkového počtu 254 pacientů byl medián přežití 9 dnů, procento žijících dětí starších 10 let pak odpovídalo 9,8 %. Z tohoto počtu postižených dětí, podstoupilo chirurgické zákroky celkem 35 dětí, kdy 69 % přežilo jeden rok po prvním chirurgickém zákroku. Závažnost postižení a průměrná délka života dětí, které přežily první rok života, může být ale ovlivněna mozaikovým typem trizomie 18. (Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

9 VÝSKYT

Prevalence živě narozených jedinců se v určitých studiích liší. Farmakis a kol. odhadují prevalenci na 1/6000 – 1/8000, Birmingham, Stucke a Diaz uvádějí prevalenci 1/3000 – 1/10 000. Jisté ale je, že prevalence trizomie 18 stoupá se zvyšujícím se věkem matky. Naopak věk otce na vzniku ES či jiné aneuploidie závislý není. Riziko, že se rodině znovu narodí dítě s plnou trizomií 18 je okolo 1 %. (Cereda a Carey, 2012; Farmakis a kol., 2019; Procházka a kol., 2018; Rink a Norton, 2016)

Ženské pohlaví je v porovnání s mužským touto trizomií postiženo v poměru 4:1. Pravděpodobně je tomu tak z důvodu častějšího úmrtí mužského plodu. Nebylo ale dokázáno, že by ES v nějaké rase převažoval. Přibližně u 20 % případů se vyskytuje translokace, postihující celý nebo velkou část chromozomu 18, které mohou vzniknout *de novo*, nebo jsou zděděny od rodiče, který je přenašečem balancované translokace. (Nussbaum, Roderick, Willard, 2004; Sršeň a Sršňová, 1992; Crewford a Dearmun, 2016)

Na oddělení dětské anesteziologie ve Wisconsinu v USA byl v letech 20012–2017 sledován počet narozených dětí s ES, kdy se za tuto dobu narodilo 11 dětí. Třem dětem byla prenatálně diagnostikována trizomie 18, u zbylých 9 dětí byla diagnóza stanovena postnatálně. Všechny děti měli úplnou trizomii. Dvě děti nevyžadovali anesteziologickou péči, ostatní děti absolvovaly mnoho anestezií. Jeden pacient zemřel bezprostředně po operaci. (Birmingham, Stucke, Diaz, 2021)

10 GENETICKÉ PORADENSTVÍ

Protože rodiče musí činit rozhodnutí týkající se resuscitace, chirurgického zákroku a podpory života, měly by jim být vysvětleny a uvedeny všechny možnosti v péči o novorozence. Rodiče mohou nejistotu ohledně zdravotní situace novorozence přijmout těžko, musí být také připraveni na riziko úmrtí jejich dítěte. (Cereda a Carey, 2012)

Stále se hovoří o tom, zda je vhodné poskytnout dětem s Edwardsovým syndromem se závažnými stavy, život udržující intervence. Na jedné straně jsou lidé, tvrdící, že nemá smysl poskytovat invazivní, bolestivé a nákladné postupy, protože jediným výsledkem bude buď předčasná smrt nebo přežití s těžkou kognitivní poruchou. Druhá strana pak tvrdí, že ačkoli je úmrtnost vysoká, děti s těmito stavy mají i přesto přijatelnou kvalitu života. (Pallotto a Lantor, 2017)

ZÁVĚR

Cílem této práce bylo uvést, co je zahrnuto do péče o dítě s Edwardsovým syndromem, jaké chirurgické zákroky jsou uskutečňovány, jaké nemoci či malformace může postižený jedinec získat a případně do jaké míry se dají léčit. Dále bylo cílem prokázat, že existují jedinci s Edwardsovým syndromem, a přestože jich není mnoho, mohou se dožít i vyššího věku.

Edwardsův syndrom byl dříve považován za smrtelný, s minimálním rizikem přežití. Z toho důvodu docházelo i k častějším potratům a jedinců s tímto syndromem nebylo mnoho. S vývojem medicíny se ale v poslední době daří děti s touto trizomií držet při životě co nejdéle, především díky chirurgickým zákrokům.

Péče o dítě s ES není jednoduchá, neboť potřebuje kvůli rozsáhlým vnitřním (i vnějším) poruchám neustálou lékařskou pozornost, při které jsou prováděna vyšetření hodnotící a kontrolující stav pacienta, ale také kvůli tomu, že se dané malformace nemusí projevit hned a mohou se vyvinout postupem času.

Přestože není jednoduché se rozhodnout, zda chtějí rodiče vstoupit do rizika a plod s touto trizomií si ponechat, v dnešní době již existuje šance na přežití, a pokud se povede odstranit život ohrožující prvky, dítě postižené tímto syndromem může mít i poměrně hezký život. Záleží ale na mnoha faktorech, jako je typ trizomie 18 nebo vážnost a rozsah poškození jedince různými nádory a malformacemi.

POUŽITÁ LITERATURA

AKINMOLADUN J. A., ADEBAYO B. E., 2021. Soft markers in the prenatal sonographic diagnosis of Edwards syndrome: A case report. *African Journal of Biology and Medical Research* [online]. Roč. 4, č. 1, s. 55-59.

ALSHAMI, A. a kol., 2020. Unusual Longevity od Edwards Syndrome: A Case Report. *Genes* [online]. Roč. 11, č. 12, s. 1466. DOI: 10.3390/genes11121466.

ANTONARAKIS, S. E. a kol, 2020. Down syndrome. *Nature reviews. Disease primers* [online]. Roč. 6, č. 1, s. 9. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.

BIRMINGHAM, E. E., STUCKE, A. G., DIAZ, CH. D., 2021. Anesthesia for children with complete trisomy 18 (Edwards dyndrome): A cohort reiew of 84 anesthesia encouters in nine patients. *Paediatric anaesthesia* [online]. Roč. 31. č. 4, s. 419-428. DOI: 10.1111/pan.14131.

CAMMARATA-SCALISI, F. a kol, 2019. Trisomy 13 mosaicism. *Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico* [online]. Roč. 76, č. 5, s. 246-250. DOI: 10.24875/BMHIM.19000003.

CAREY, J.C., 2013. Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition). Elsevier. ISBN: 978-0-08-096156-9.

CAVADINO, A., MORRIS, J. K., 2017. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis od trisomy 13 or trisomy 18. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 173, č. 4, s. 953-958. DOI: 10.1002/ajmg.a.38123.

CEREDA, A., CAREY, J. C., 2012. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. Roč.7, č. 83. DOI: 10.1186/1750-1172-7-81.

COOPER, D. S. a kol., 2019. Cardiac Surgery in Patients With Trisomy 13 and 18: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Journal of the American Heart Association* [online]. Roč. 8, č. 13. DOI: 10.1161/JAHA.119.012349.

COPPEDE, F., 2016. Risk factors for Down syndrome. *Archives of toxikology* [online]. Roč. 90, č. 12, s. 2917-2929. DOI: 10.1007/s00204-016-1843-3.

CRAWFORD, D., DEARMUN A., 2016. Edward's syndrome. *Nursing children and young people* [online]. Roč. 28, č. 10, s. 17. DOI: 10.7748/ncyp.28.10.17.s19.

CRAWFORD, D., DEARMUN, A., 2016. Down's syndrome. *Nursing children and young people* [online]. Roč. 28, č. 9, s. 17. DOI: 10.7748/ncyp.28.9.17.s19.

- DEAKIN, J. E. a kol., 2019. Chromosomics: Bridging the Gap between Genomes and Chromosomes. *Genes* [online]. Roč. 10, č. 8, s. 627. DOI: 10.3390/genes10080627.
- DICE, J. E., BHATIA, J., 2007. Patent ductus arteriosus: an overview. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics* [online]. Roč. 12, č.3, s. 138-146. DOI: 10.5863/1551-6776-12.3.138.
- DOMINGO, L. a kol., 2018. Mortality and Resource Use Following Cardiac Interventions in Children with Trisomy 13 and Trisomy 18 and Congenital Heart Disease. *Pediatric cardiology* [online]. Roč. 40, č. 2, s. 349-356. DOI: 10.1007/s00246-018-2001-x.
- DONOVAN, J. H., KRIGBAUM, G., BRUNS, D. A., 2016. Medical interventions and survival by gender of children with trisomy 18. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 172, č. 3, s.272-278. DOI: 10.1002/ajmg.c.31522.
- FARMAKIS, S. G. a kol, 2019. Solid tumor screening recommendations in trisomy 18. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 179, č. 3, s. 455-466. DOI: 10.1002/ajmg.a.61029.
- FERREIRA DE SOUZA, L. M. a kol., 2019. Long survival of a Patient with Trisomy 18 and Dandy-Walker Syndrome. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* [online]. Roč. 55, č. 7, s. 352. DOI: 10.3390/medicina55070352.
- FITAS, A. L. a kol., 2013. Mosaic trisomy 18 in a five-month-old infant. *Case reports in pediatrics* [online]. DOI: 10.1155/2013/929861.
- GAW, S. L., PLATT L. D., 2018. Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care. (Second Edition). Elsevier. ISBN: 978-0-323-44548-1.
- HERMES-DESANTIS, E. R., CLYMAN, R. I., 2006. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *Journal of perinatology* [online]. S. 14-23, DOI: 10.1038/sj.jp.7211465.
- HUANG, H., CHEN, J., 2017. Chromosome Bandings. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) [online]. Roč. 1541, s. 59-66. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_6.
- CHIARADIA, A. E. F., YANAI, A. L. S., SILVA, A. Z., 2021. Edwards Syndrome: Family positive effects when life survival surpasses the expectation. Case report. *Scientific Electronic Archives* [online]. Roč. 14, č. 2, s. 66-69. DOI: 10.36560/14220211291.

- JACKSON, M. a kol., 2018. The genetic basis of disease. *Essays in biochemistry* [online]. Roč. 62, č. 5, s. 643-723. DOI: 10.1042/EBC20170053.
- JACOBS, A. P. a kol., 2016. Trisomy 18: A survey of opinions, attitudes, and practices of neonatologists. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 170, č. 10, s. 2638-3643. DOI: 10.1002/ajmg.a.37807.
- JOSEPHSEN, J., B. a kol, 2016. Procedures in the 1st year of life for children with trisomy 13 and trisomy 18, a 25-year, single-center review. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 172, č. 3, s. 264-271. DOI: 10.1002/ajmg.c.31525.
- KATO, E. a kol., 2019. Factors related to survival discharge in trisomy 18: A retrospective multicenter study. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 179, č.7, s. 1253-1259. DOI: 10.1002/ajmg.a.61146.
- KE, W. L., ZHAO, W. H., WANG X. Y., 2015. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome, Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. *International journal of clinical and experimental medicine* [online]. Roč. 8, č. 6, s. 9525-9530.
- KEPPLE, J. W., FISHLER K. P., PEEPLES E. S., 2021. Surveillance guidelines for children with trisomy 18. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 185, č. 4, s. 1294-1303. DOI: 10.1002/ajmg.a.62097.
- KETTLER, E. B. a kol., 2020. Sleep disordered breathing in children with trisomy 13 and trisomy 18. *American journal of otolaryngology* [online]. Roč. 41, č. 6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102555.
- KIM, Y. J., a kol., 2013. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. *Obstetrics & gynecology science* [online]. Roč. 56, č. 3, s. 160-166. DOI: 10.5468/ogs.2013.56.3.160.
- KITANOVSKI, L., OVCAK, Z., JAZBEC, J., 2009. Multifocal hepatoblastoma in a 6-month-old girl with trisomy 18: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [online]. Roč. 3, č. 8319. DOI: 10.4076/1752-1947-3-8319.7
- KOJIMA, S., CIMINI, D., 2019. Aneuploidy and gene expression: is there dosage compensation? *Epigenomics* [online]. Roč. 11, č. 16, s. 1827-1837. DOI: 10.2217/epi-2019-0135.

- LI, T. a kol., 2017. The spontaneous differentiation and chromosome loss in iPSCs of human trisomy 18 syndrome. *Cell death & disease* [online]. Roč. 8, č. 10. DOI: 10.1038/cddis.2017.565.
- MA, M. H., HE, W., BENAVIDEZ, O. J., 2019. Congenital Heart Surgical Admissions in Patients with Trisomy 13 and 18: Frequency, Morbidity, Mortality. *Pediatric cardiology* [online]. Roč. 40, č. 3, s. 595-601. DOI: 10.1007/s00246-018-2032-3.
- MIKWAR, M., MACFARLANE, A. J., MARCHETTI, F., 2020. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutation research* [online]. DOI: 10.1016/j.mrrev.2020.108320.
- MULLIN, J. a kol., 2019. Experiences of children with trisomy 18 referred to pediatric palliative care services on two continents. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 179, č. 6, s. 903-907. DOI: 10.1002/ajmg.a.61149.
- NIKNEJADI, M. a kol., 2014. Sonographic findings in partial type of trisomy 18. *International journal of fertility & sterility* [online]. Roč. 7, č. 4, s. 349-352.
- NUSSBAUM, R. L., RODERICK R. M., WILLARD, H. F., 2004. Klinická genetika. Praha, Triton. ISBN: 80-7254-475-6.
- OZKAN, E., LACERDA, M. P., 2020. Genetics, Cytogenetic Testing And Conventional Karyotype. *In StatPearls. StatPearls Publishing* [online].
- PALLOTTO, I., LANTOR, J. D., 2017. Treatment Decisions for Babies with Trisomy 13 and 18. *HEC forum: an interdisciplinary journal on hospitals' ethical and legal issues* [online]. Roč. 29, č.3, s. 213-222. DOI: 10.1007/s10730-017-9319-2.
- PRITCHARD, D. J., KORF, B. R., 2007. Základy lékařské genetiky. Praha, Galén. ISBN: 978-80-7262-449-2.
- PROCHÁZKA, M. a kol., 2018. Základy lékařské genetiky pro studenty všeobecného lékařství. Olomouc, Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN: 978-80-244-5368-2.
- PRUSZEWICZ, A. a kol., 2014. Phenotype-genotype discordance in congenital malformations with communication disorders resembling trisomy 18 (Edwards syndrome). *The American journal of case reports* [online]. Roč. 15, s. 41-44. DOI: 10.12659/AJCR.884033.

- QIU, X. a kol., 2021. Single-Cell Chromatin Accessibility Landscape of Human Umbilical Cord Blood in Trisomy 18 Syndrome. DOI: 10.21203/rs.3.rs-327935/v1.
- RINK, B. D., NORTON, M. E., 2016. Screening for fetal aneuploidy. *Seminars in perinatology* [online]. Roč. 40, 4. 1, s. 35-43. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.11.006.
- ROBERTS, W. a kol., 2016. Anatomy of trisomy 18. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)* [online]. Roč. 29, č.5, s. 628-632. DOI: 10.1002/ca.22725
- ROSA, R. F. M. a kol., 2013. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo* [online]. Roč. 31, č. 1, s. 111-120. DOI: 10.1590/s0103-05822013000100018.
- SILBERBERG, A. a kol., 2020. Ethical issues about the paradigm shift in the treatment of children with trisomy 18. *European journal of pediatrics* [online]. Roč. 173, č.3, s. 493-497. DOI: 10.1007/s00431-019-03531-4.
- SOUKUPOVÁ, M., SOUKUP, F., 1998. Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II., Praha, Karolinum – nakladatelství Univerzity Karlovy. ISBN: 80-7184-581-7.
- SPIERSON, H. a kol., 2018. Trisomy 18: palliative surgical intervention. *Archives of disease in childhood* [online]. Roč. 103, č. 10, s. 1001. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313889.
- SRAGÉ, D. a kol., 2016. A tumor profile in Edwards syndrome (trisomy 18). *American journal of medical genetics* [online]. Roč.172, č. 3, s. 296-306. DOI: 10.1002/ajmg.c.31511
- SRŠEŇ, Š., SRŠŇOVÁ, K., 1992. Geneticky podmíněné patologické stavy. Jeseniova Lékařská fakulta Univerzity Komenského v Martine. ISBN: 80-223-0460-3.
- SUGIYAMA, M. a kol, 2020. Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* [online]. Roč. 62, č. 2, s. 240-242. DOI: 10.1111/ped.14116.
- ŠMARDA, J., 1999. Člověk v proudu dědičnosti: geny v lidském zdraví a nemoci. Praha, Grada. ISBN: 80-7169-768-0
- TAN, E. a kol., 2001. C-banding visualized by anatomic force microscopy. *Scanning* [online]. Roč. 23, č. 1, s. 32-35. DOI: 10.1002/sca.4950230105.

- TOBIN, M. a kol., 2019. A review of genetic factors underlying craniorachischisis and omphalocele: Inspired by unique trisomy 18 case. *American journal of medical genetics* [online]. Roč. 179, č. 8, s. 1642-1651. DOI: 10.1002/ajmg.a.61255.
- VIOTTI, M., 2020. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes* [online]. Roč. 11, č. 6, s. 602. DOI: 10.3390/genes11060602.
- VOJTÍŠKOVÁ, M., 1999. Klinická molekulární genetika. Brno, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. ISBN: 80-7013-292-2.
- WILLIAMS, G. M., BRADY, R., 2020. Patau syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing [online].
- WITTERS, G. a kol., 2011. Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: The 5T's. Look at the hands. *Facts, views & vision in ObGyn* [online]. Roč. 3, č. 1, s. 15-21.
- ZHEN, L. a kol., 2020. The indications for early prenatal diagnosis of trisomy 18: a 7-years experience at mainland China. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* [online]. Roč. 33, č. 12, s. 2038-2042. DOI: 10.1080/14767058.2018.1536741.
- ŽIŽKA, J., 1994. Diagnostika syndromů a malformací. Praha, Galén. ISBN: 80-85824-04-3.