

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2023**

**Ivana Bencová**

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**

**Katedra biologických a biochemických věd**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**Patauův syndrom**

**2023**

**Ivana Bencová**

**THE UNIVERSITY OF PARDUBICE**  
**FACULTY OF CHEMICAL-TECHNOLOGY**

**Department of Biological and Biochemical Sciences**

**Bachelor thesis**

**Patau's syndrome**

**2023**

**Ivana Bencová**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Ivana Bencová**  
Osobní číslo: **C20201**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Patauův syndrom**  
Téma práce anglicky: **Patau Syndrome**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma Patauův syndrom.
2. Definujte téma z hlediska genetického, klinického a lékařského. Charakteristika onemocnění, historie, příčiny, diagnostika, léčebné přístupy, kazuistika.
3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

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

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.**  
děkan

L.S.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

## **Prohlašuji:**

Práci s názvem **Patauův syndrom** 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 mě 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 odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

## **Poděkování:**

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce paní Ing. Martině Špryncové, Ph.D. a paní konzultantce Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za cenné rady, přátelský přístup a ochotu, které mi poskytovaly během psaní bakalářské práce. Velké poděkování patří Katie Malone, která mi poskytla cenné informace o trizomii 13. a o umožnění použití fotek její dcery Nory do své práce. Další poděkování patří mé rodině, která mi umožnila studovat na vysoké škole a taky za to, že mě finančně, ale hlavně i psychicky podporovala. Nakonec bych chtěla poděkovat všem přátelům, kteří mě během studia také velice podporovali.

## **Anotace**

Tato bakalářská práce je věnována syndromu s názvem Patauův. Řadí se mezi genetická onemocnění, které se projevuje trizomií na 13. chromozómu. Práce se zabývá charakteristikou tohoto onemocnění, historií, dále diagnostikou a následnou terapií.

## **Klíčová slova**

Patauův syndrom, trizomie, chromozóm

## **Title**

Patau's syndrome

## **Annotation**

This bachelor thesis is dedicated to a syndrome called Patau's. It is one of genetic diseases that manifests itself in trisomy on chromosome 13. The thesis deals with the characteristics of this disease, history, diagnostics, and subsequent therapies.

## **Keywords**

Patau's syndrome, trisomy, chromosome



# **OBSAH**

<b>SEZNAM ILUSTRACÍ, TABULEK A PŘÍLOH.....</b>	<b>12</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....</b>	<b>13</b>
<b>TERMINOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
<b>ÚVOD.....</b>	<b>17</b>
<b>1 LIDSKÉ CHROMOZÓMY .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1. Karyotyp .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2. Struktura chromozómů .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3. Vyšetření karyotypu .....</b>	<b>19</b>
<b>1.4. Genetická onemocnění.....</b>	<b>20</b>
<b>1.5. Chromozomální abnormality.....</b>	<b>20</b>
1.5.1. Aneuploidie.....	21
1.5.2. Polyploidie .....	21
<b>2 PODOBNOST MEZI SYNDROMY .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Downův syndrom .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2. Edwardsův syndrom.....</b>	<b>23</b>
<b>3 PATAUŮV SYNDROM.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Historie.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Příčiny vzniku .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3. Klinické projevy – obecně .....</b>	<b>26</b>
3.3.1. Operace srdce ano či ne? .....	27
<b>3.4. Klinické projevy po narození – kazuistika .....</b>	<b>27</b>
<b>4 DIAGNOSTIKA .....</b>	<b>30</b>

<b>4.1.</b>	<b>Prenatální diagnostika.....</b>	<b>31</b>
4.1.1.	Prenatální genetická diagnostika .....	31
4.1.2.	Ultrazvukové vyšetření .....	31
4.1.2.1.	Ultrazvukové vyšetření v 7. až 10. týdnu těhotenství .....	32
4.1.2.2.	Ultrazvukové vyšetření v 11. až 14. týdnu těhotenství .....	32
4.1.3.	Biochemický screening .....	32
4.1.3.1.	Plazmatický protein A .....	33
4.1.3.2.	Volný $\beta$ -lidský choriový gonadotropin .....	33
4.1.4.	Alfa-fetoprotein .....	34
4.1.5.	Nekonjugovaný estriol .....	34
4.1.6.	Choriová biopsie .....	34
4.1.7.	Aminocentéza .....	35
4.1.8.	Kordocentéza .....	36
<b>4.2.</b>	<b>Postnatální diagnostika .....</b>	<b>36</b>
4.2.1.	Prognóza, léčba a komplikace .....	37
4.2.1.1.	Respirační komplikace .....	37
4.2.1.2.	Neurologické komplikace.....	38
4.2.1.3.	Hematologické komplikace .....	39
4.2.1.4.	Trávicí systém .....	39
4.2.1.5.	Urogenitální systém.....	39
4.2.1.6.	Otolaryngologické komplikace .....	40
<b>5</b>	<b>STATISTICKÉ HLEDISKO.....</b>	<b>41</b>

5.1.	Zahraníční studie .....	43
6	ZÁVĚR .....	46
7	PŘEHLED CITOVANÉ LITERATURY .....	47
8	ZDROJE OBRÁZKŮ .....	52
9	PŘÍLOHY .....	53

## SEZNAM ILUSTRACÍ, TABULEK A PŘÍLOH

<b>Obrázek 1:</b> Struktura chromozómu .....	19
<b>Obrázek 2:</b> Závislost věku matky na vzniku syndromu .....	21
<b>Obrázek 3:</b> Nora po narození (2016) .....	29
<b>Obrázek 4:</b> Nora 6 let (2022) .....	29
<b>Obrázek 5:</b> Schéma odběru choriové biopsie .....	35
<b>Obrázek 6:</b> Nora v chodítku .....	39
<b>Obrázek 7:</b> Patauův syndrom: míry úmrtnosti – mrtvorozenost, časná neonatální úmrtnost a perinatální úmrtnost .....	42
<b>Obrázek 8:</b> Kojenecká úmrtnost – Downův syndrom (DS), Edwardsův syndrom (ES) a Patauův syndrom (PS) .....	42
<b>Tabulka 1:</b> Nejčastější defekty trizomie 13 (Studie, Texas, USA 1999-2014) .....	44
<b>Příloha 1:</b> Souhlas se zveřejněním Nory .....	53

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

<b>AFP</b>	alfa-fetoprotein
<b>AMK</b>	aminokyseliny
<b>ASD</b>	defekt síňového septa (z angl. atrial septal defect)
<b>APGAR</b>	vzhled, puls, výraz, aktivita, dýchání (z angl. Appearance, pulse, grimace, activity, respiration)
<b>CNS</b>	centrální nervová soustava
<b>ČNÚ</b>	časná novorozenecká úmrtnost
<b>ČR</b>	Česká republika
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina
<b>DS</b>	Downův syndrom
<b>ES</b>	Edwardsův syndrom
<b>HCG</b>	lidský choriogonadotropin
<b>ISCN</b>	International System for Human Cytogenomic Nomenclature
<b>KÚ</b>	kojenecká úmrtnost
<b>NICU</b>	novorozenecká jednotka intenzivní péče (z angl. Neonatal intensive care unit)
<b>PAPP-A</b>	plazmatický protein A (z angl. Pregnancy associated plasma protein-A)

<b>PÚ</b>	perinatální úmrtnost
<b>PS</b>	Patauův syndrom
<b>SIDS</b>	syndrom náhlého úmrtí kojence
<b>VSD</b>	defekt komorového septa (z angl. ventricular septal defect)
<b>VVV</b>	vrozené vývojové vady

## TERMINOLOGIE

<b>Abort</b>	potrat
<b>Abnormalita</b>	odlišnost od normy, výjimečnost, mimořádnost
<b>Allopolyploid</b>	jedinec, který má ve svém genomu více než dvě sady chromozómu, které pocházejí ze dvou či více druhů
<b>Aneuploidie</b>	změna počtu chromozómu, kdy je jeden chromozóm navíc, nebo jeden chybí
<b>APGAR skóre</b>	metoda umožňující rychlé a srovnatelné zhodnocení stavu novorozence těsně po porodu
<b>Autismus</b>	těžká psychická porucha v raném dětství
<b>Behaviorální</b>	vázající se k chování, např. ovlivňující genotyp
<b>Centromera</b>	primární zaškrvení chromozómu
<b>Crossing-over</b>	překřížení odpovídající části chromatid během meiózy
<b>Delece</b>	ztráta oblasti chromozómu
<b>Enviromentální</b>	týkající se životního prostředí
<b>Epikantus</b>	kožní řasa ve vnitřním koutku, např. u Downova syndromu
<b>Gen</b>	základní jednotka dědičnosti
<b>Chromozóm</b>	vláknitá struktura buněčného jádra, v níž je v podobě DNA obsažena dědičná informace
<b>Chromozomální aberace</b>	mutace, která zasahuje do chromozómu a mění tvar a strukturu
<b>Karyotyp</b>	soubor všech chromozómů v jádře buňky
<b>Kognitivní</b>	rozpoznávající, týkající se vnímání a myšlení
<b>Malformace</b>	znetvoření, vrozená úchylnka tvaru vzniklá za nitroděložního vývoje

<b>Mikrocefalie</b>	zmenšení hlavy
<b>Mikroftalmie</b>	výrazné zmenšení celého oka
<b>Monozomie</b>	ztráta jednoho chromozómu z páru
<b>Mozaikový karyotyp</b>	přítomnost dvou nebo více buněčných linií s rozdílným karyotypem
<b>Nondisjunkce</b>	proces chybného rozestupu chromozómů při mitóze
<b>Polydaktylie</b>	onemocnění vyznačující se nadpočetnými prsty (na ruce, příp. na nohou)
<b>Polyploidie</b>	stav, kdy dochází ke zmnožení celé sady
<b>Preeklampsie</b>	těhotenské onemocnění s otoky, bílkovinou v moči a vysokým krevním tlakem
<b>Prenatální</b>	dobu mezi početím a narozením jedince
<b>Postnatální</b>	po narození
<b>Screening</b>	použití diagnostických testů k vyhledávání rizikových nebo nemocných osob
<b>Skolióza</b>	vychýlení páteře do strany
<b>Syndrom</b>	soubor příznaků charakteristických pro určitou nemoc
<b>Telomera</b>	koncová část chromozómu
<b>Trizomie</b>	určitý chromozóm je v buňce v počtu tří (místo normálního počtu dvou) [1]



## ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá tématem – Patauův syndrom. Jedná se o genetické onemocnění, které má svůj genetický podklad v numerické chromozomální aberaci, konkrétně v trizomii. Mezi další trizomie patří Edwardsův a Downův syndrom. Tyto syndromy jsou způsobeny chromozomální aberací, konkrétně zmnožením vždy jednoho z chromozómů, tzn., že jedinec má ve své genetické výbavě jeden nadpočetný chromozóm. V těchto třech výše uvedených syndromech je nadpočetný chromozóm lokalizován v autozómech.

Patauův syndrom, známý také jako trizomie 13, je vzácné genetické onemocnění. Většina případů je spojena s náhodnými genetickými mutacemi, které nejsou dědičné. Genetickým podtextem syndromu je přítomnost třetího chromozómu 13 namísto obvyklých dvou chromozómů.

Tento extra chromozóm způsobuje různé fyzické a duševní vývojové vady. Děti s Patauovým syndromem mají často různé vrozené vady a abnormality. Mezi ně patří vývojové malformace mozku, očí, uší, srdce, plic, ledvin, pohlavních orgánů a dalších částí těla. Tyto vady mohou způsobovat vážné zdravotní problémy a ovlivňovat délku života daného jedince. Kognitivní a mentální schopnosti jedinců s Patauovým syndromem jsou obvykle výrazně omezené. Mnoho dětí s tímto syndromem má vážné intelektuální postižení a potřebují zvláštní péči a podporu ve všech oblastech života.

Bohužel Patauův syndrom je spojen s vysokou úmrtností. Většina dětí s touto chromozomální poruchou nepřežije první rok života. Některé závažné vrozené vady jsou neslučitelné se životem a mnoho dalších zdravotních komplikací může způsobit vážné zdravotní a jiné problémy.

V bakalářské práci je zahrnuta i kazuistika konkrétního případu holčičky s tímto syndromem, a to se souhlasem její rodiny. Na jejím příkladu je ukázáno, jak komplikované a rozsáhlé genetické onemocnění Patauův syndrom je, nicméně je popsána i velká snaha rodiny a lékařů co nejvíce eliminovat fenotypové dopady na život tohoto děvčete.

# 1 LIDSKÉ CHROMOZÓMY

## 1.1. Karyotyp

Karyotyp je soubor chromozómů v jádře buňky, který je uspořádán a lze ho vizualizovat mikroskopem. Chromozómy jsou při genetickém vyšetření následně pomocí speciálních programů uspořádány podle velikosti, struktury a jsou označovány čísly od 1 do 22. Lidský karyotyp se skládá z 23 párů chromozómů, tedy obsahuje dvě sady chromozómů, celkem 46 chromozómů. Chromozómy dělíme na pohlavní a nepohlavní. Nepohlavních chromozómů se vyskytuje u člověka 22 párů (autozómy). Poslední pár je pohlavní (gonozomy X a Y), ten určuje pohlaví jedince. Písmena XX označují karyotyp ženy a písmena XY označují karyotyp muže. Karyotyp se používá k diagnostice chromozomálních abnormalit, jako např. Downův, Edwardsův, Patauův, Turnerův nebo Klinefelterův syndrom. Pokud je karyotyp abnormální, může to znamenat, že buňky obsahují neobvyklý počet nebo odlišnou strukturu některého z chromozómů. To může mít vliv na zdraví jedince a může vést k různým zdravotním problémům. Karyotyp se obvykle získává z krve, z kostní dřeně nebo tkáně z choriové biopsie nebo aminocentézy, vždy tedy z buněk, které obsahují jádro. [4]

Zápis karyotypu se řídí pravidly, které určuje ISCN. [4]

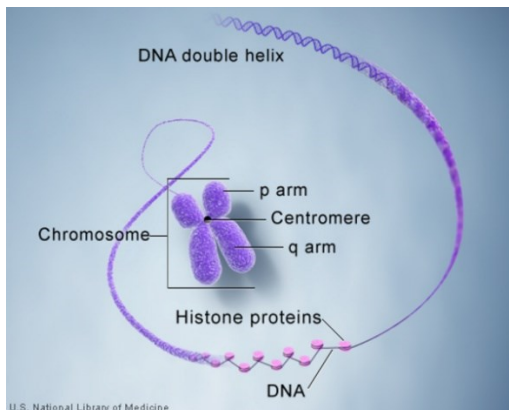
Karyotyp ženy se zapisuje 46, XX a muže 46, XY. Číslo 46 určuje počet chromozómů a písmena přítomnost určitých gonozómů. Další chromozómové přestavby se uvádí na konci zápisu. Zápis karyotypu Patauova syndromu je: 47, XX, +13 u ženy a u muže 47, XY, +13.

## 1.2. Struktura chromozómů

Chromozómy jsou tvořeny DNA, která je pevně stočená kolem proteinů, v tzv. nukleohistonovém komplexu. V buněčném jádře chromozómy nejsou viditelné ani pod mikroskopem. Viditelnými se stávají až při buněčném dělení, kdy získávají svůj typický tvar.

Typický tvar chromozómu můžeme přirovnat k písmenu X (viz Obr. 1). Zúžený bod chromozómu nazýváme centromera – primární zaškrcení, která rozděluje chromozóm na dvě části (raménka). Raménka se dělí na krátké a dlouhé. Krátké raménko je označováno jako „raménko p“ a dlouhé raménko jako „raménko q“. Podle umístění centromery na

chromozómu rozlišujeme 4 základní tvary chromozómů: akrocentrický, submetacentrický, metacentrický a telocentrický. [5]



**Obrázek 1:** Struktura chromozómu (Upraveno podle: zdroj:[1])

*DNA double helix – dvoušroubovice DNA, Chromosome – chromozóm, p arm – p raménko (krátké raménko), Centromere – centromera, q arm – q raménko (dlouhé raménko), Histone proteins – histonové proteiny*

Telocentrický chromozóm se u lidí nevyskytuje, má dvě malá raménka a chybí mu dlouhá raménka. Metacentrický chromozóm má přibližně stejně dlouhá raménka. Submetacentrický chromozóm má dvě raménka mírně kratší. Akrocentrický chromozóm má dvě raménka extrémně kratší.

### 1.3. Vyšetření karyotypu

Vyšetření karyotypu se provádí z jakékoliv dělicí buňky. U člověka se toto vyšetření provádí nejčastěji z periferní krve. Jako další možnosti jsou analýzy z buněk choria, plodové vody, pupečnickové krve nebo z buněk potraceného plodu.

Cytogenetické vyšetření je v podstatě diagnostický test používaný k určení chromozomálních abnormalit, jako je např. aneuploidie, polyploidie či strukturní abnormality. Vyšetření může být prováděno prenatálně po biochemickém screeningu nebo ultrazvuku s abnormálními nálezy. V postnatálním období se vyšetření provádí pro rozlišení pacientů s mozaicismem, mentálním postižením, autismem nebo vývojovým zpožděním. Výše uvedené vyšetření se provádí u rodičů, u kterých se vyskytlo více potratů, nebo mají významné nálezy v rodokmenové analýze. Standardně se vyšetření karyotypu provádí u žen vyššího věku, tedy nad 35 let, kdy je zvýšené riziko výskytu abnormalit chromozómů. [6]

## 1.4. Genetická onemocnění

Genetická onemocnění lze z hlediska rozsáhlosti postiženého genotypu rozdělit do tří hlavních skupin: bodové mutace, chromozomální a multifaktoriální.

U jednobodových mutací se jedná o změnu v sekvenci DNA jednotlivých genů. Gen může mutovat mnoha způsoby, kdy pak není schopen vykonávat svojí funkci, nebo získá novou funkci, ale s chybovým dopadem na fenotyp jedince. Nejčastěji se genové mutace rozdělují podle jejich vzniku na delece, duplikace, translokace a inverze. Při deleci dochází k tomu, že část chromozómu chybí. Deletován může být konec raménka, nebo jeho střední část na chromozómu. Duplikace je znásobení určitého úseku na chromozómu. Toho může být dosaženo při nerovnoměrném crossing-overu, kdy na jednom raménku dojde k duplikaci a na druhém k deleci. U translokace dochází ke zlomení části chromozómu, který je následně připojen k jinému chromozómu. Translokace mohou být balancované nebo nebalancované. Při balancovaných translokacích dochází k tomu, že je zachované stejné množství genetického materiálu, zatím co u nebalancovaných není zachované shodné množství genetického materiálu. Při inverzi dochází ke zlomu části chromozómu a k jeho následnému přetočení a vrácení zpět do sekvence chromozómu.

Multifaktoriální onemocnění jsou ovlivněna několika faktory. Jedná se o složité kombinace genetických, behaviorálních a environmentálních faktorů. Do těchto onemocnění spadají vrozená genetická onemocnění, jako jsou *spina bifida*, *diabetes mellitus*, vývojové vady srdce a dalších orgánů. Mohou se v rodinách opakovat, ale mohou vzniknout v průběhu života jedince, pak jsou označovány jako tzv. pozdně manifestující genetická onemocnění. Změny vnějšího prostředí mohou výrazně ovlivnit exprese daného genu. [7]

## 1.5. Chromozomální abnormality

Jedná se o rozsáhlejší mutace v chromozómech. Mutace je stav, který se projevuje odchylkou od standartního počtu chromozómů. Chromozomální abnormality mohou být dědičné nebo vzniknout následně během buněčného dělení. Nejběžnějším typem chromozomální aberace je aneuploidie. Dalším typem je polyploidie.

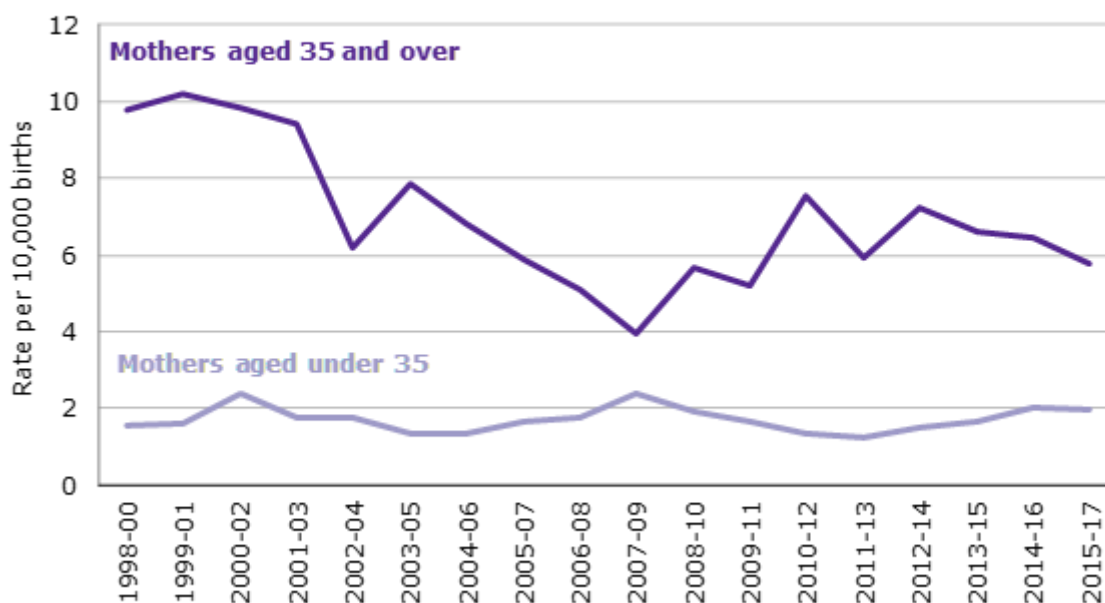
### 1.5.1. Aneuploidie

Aneuploidie je stav, kdy buňka má o jeden či více chromozómů více nebo méně. Jedná se o známý druh genetické vady. Týká se chyb v segregaci chromozómů při meióze. Může se vyskytnout jak na pohlavních, tak i na nepohlavních chromozómech.

Aneuploidie vzniká v důsledku nondisjunkce v I. nebo II. meiotickém dělení u jednoho z rodičů. Výsledkem tohoto dělení může být monosomie (místo páru je přítomný jenom jeden chromozóm) nebo trizomie. Riziko vzniku nondisjunkce roste s přibývajícím věkem matky (viz Obr. 2). K nondiskunkci může dojít až po oplození, tento jev se označuje jako mitotická nondisjunkce. Vzniká tak mozaikový karyotyp. [8]

#### **Patau syndrome cases by maternal age, 3-year rolling rates per 10,000 births, Wales, 1998-2017**

Produced by Public Health Wales Observatory, using CARIS & NCCHD (NWIS)



**Obrázek 2:** Závislost věku matky na vzniku syndromu (Upraveno podle: zdroj: [2])

Závislost Patauova syndromu na věku matky v rozmezí tří let na 10 000 porodů. Vyrobeno Public Health Wales observator, Mothers aged 35 and over – matky ve věku 35 a více, Mothers aged under 35 – matky do 35 let, - Rate per 10,000 births – počet dětí na 10 000 porodů

### 1.5.2. Polyploidie

Polyploidie je stav, kdy buňka obsahuje více než dvě sady chromozómů. Polyploidie je u člověka vzácná, pokud se vyskytne, pak je většinou letální ještě v prenatálním období.

Vyskytuje se např. u rostlin a zvířat. U některých rostlin a zvířat může polyploidie vést k většímu růstu, větší odolnosti vůči stresu a větší odolnosti vůči chorobám.

Rostlinným druhům polyploidie poskytuje variabilitu genů a alel oproti diploidním druhům. Umožňuje jim přizpůsobit se lépe a rychleji vnějším podmínkám života. Polyploidie je považována za významnou součást evoluce rostlin. Tato evoluce nastala už u 80 % krytosemenných rostlin. Dnes zatím není zcela objasněno, jak je polyploidie regulována. Mezi nejčastější polyploidní rody patří: *Triticum*, *Gossypium*, *Zea*, *Oryza*, *Solanum* a *Glycine*. U pšenice, která se řadí mezi rod *Triticum*, se vyskytuje, jak diploidní, tetraploidní, ale i hexaploidní druhy. Je všeobecně známo, že tetraploidní a hexaploidní druhy pšenice jsou přirozené allopolyploidy, které vznikly mezidruhovým křížením a následovaným spontánním chromozómovým zdvojením. [9, 10]

## 2 PODOBNOST MEZI SYNDROMY

Mezi aneuploidie pohlavních chromozómů spadá Turnerův syndrom, Klinefelterův syndrom, syndrom superfemale (XXX) nebo supermale (XYY). Mezi nejčastější syndromy somatických chromozómů řadíme Downův, Edwardsův a Patauův syndrom.

### 2.1. Downův syndrom

Tento syndrom se vyznačuje trizomií 21. chromozómu. Jde o nejčastější a nejznámější chromozomální aberaci. Vyskytuje se s četností 1 /700 narozených dětí. Zápis karyotypu je 47, XX, +21 u dívky a muže 47, XY, +21 u muže. Dále tento syndrom můžeme nacházet, jako translokační formu (Robertsonova translokace mezi chromozómem 21 a dalším akrocentrickým chromozómem) nebo mozaikovou formu tohoto syndromu. [8]

Toto onemocnění je pojmenováno po Johnu Langdonu Downovi, který ho popsal v roce 1866. Avšak objev spojený s nadpočetným chromozómem 21 a fenotypem Downova syndromu byl poprvé oznámen až v roce 1959. Tento rok byl mezníkem pro rozvoj genetické medicíny. [11]

Závažnost projevů se u každého jedince vysoce variabilní. Mezi fenotypové projevy syndromu řadíme plochou tvář, šikmé postavení očí s epikanty, krátké a široké ruce s jedinou výraznější rýhou na dlani (tzv. opičí rýha). Dalšími průvodními symptomy jsou vrozené vady srdce a dalších orgánů. Právě zmíněné srdeční vady jsou častou příčinou brzkých úmrtí. Jedinci tímto syndromem jsou náchylní k různým infekcím, leukémiím. Tito lidé se průměrně dožívají věku okolo 50 let. Často u nich nastupuje Alzheimerova choroba už okolo 40 let. [8]

### 2.2. Edwardsův syndrom

Edwardsův syndrom má ve svém genetickém podkladu trizomie 18. chromozómu. Tento syndrom se vyskytuje s četností 1 :5000 narozených dětí. Karyotyp se zapisuje 47, XX, +18 nebo 47, XY, +18.

Charakteristické fenotypové projevy syndromu jsou mentální retardace, vrozené vady srdce. Mezi další fenotypové rysy patří vystouplé záhlaví, ustupující čelist a nízko posazené malformované uši. Děti také mívají malou hlavu, malou bradu a ústa, naopak mají dlouhé

prsty na rukou. Většinu postižených jedinců zahrnují dívky. Mnoho dětí s tímto syndromem se rodí mrtvé anebo umírají v prvních dnech nebo měsících života. U těch, kteří přežijí, je často nutná dlouhodobá zvláštní zdravotní péče a rehabilitace. [8]

Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1960 Johnem H. Edwarsem a jeho kolektivem, kteří hlásili novorozence s mnohočetnými vrozenými malformacemi a kognitivním deficitem. Opět u tohoto syndromu existují tři typy: úplná, částečná a mozaiková trizomie. Úplná trizomie je nejčastější formou, a to až v 94 %. U tohoto typu má každá buňka extra kompletní kopii chromozómu 18. Mozaiková trizomie je druhým nejčastějším typem. Vyskytuje se méně než 5 %. Poslední je částečná trizomie, a ta se vyskytuje méně než 2 %. U tohoto typu je přítomný pouze částečný segment chromozómu 18. [12]



### 3 PATAUŮV SYNDROM

Patauův syndrom můžeme také nazývat jako trizomie 13. Tento syndrom se řadí mezi vzácná genetická onemocnění. Syndrom se nachází asi u jednoho z 10 000 živě narozených dětí. Celková četnost může být ovšem vyšší z důvodu, že tato těhotenství končí předčasně spontánním potratem a nelze je všechna tedy spolehlivě detekovat. Genetickou příčinou vzniku syndromu je nadpočetný 13. chromozóm v celkové chromozomální výbavě jedince. Důvodem je chromozomální porucha v pohlavních buňkách muže (spermie) nebo ženy (vajíčka). [13]

Trizomie 13. chromozómu má širokou škálu klinických projevů. Může být tzv. čistá trizomie 13. chromozómu, nebo kombinovaná trizomie způsobená translokací nebo chromozomální mozaikou. Nejlehčí forma ve fenotypovém projevu je právě zmíněná mozaika. [14]

Tři kopie chromozómu v těle výrazně narušují normální vývoj jedince a často vedou k potratu nebo narození mrtvého jedince, či k úmrtí dítěte krátce po narození. Děti v děloze matky rostou pomalu, a tak i při porodu mají nízkou porodní hmotnost. Již při narození mají mnoho dalších vážných zdravotních problémů.

Podle statistik více než 9 z 10 narozených dětí s Patauovým syndromem umírá během prvního roku. Asi 1 z 10 dětí, kteří mají méně závažnou formu syndromu, jako je mozaiková nebo translokační forma trizomie 13, žijí déle než 1 rok. [15]

#### 3.1. Historie

Trizomie 13. chromozómu byla poprvé popsána Dr. Patauem. Zpočátku byl charakterizován jen jako syndrom zahrnující tzv. mozaikové defekty, zaječí ret, opičí záhyby a polydaktylie. [16]

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1960 a poté klasifikován jako cytogenetický syndrom.

#### 3.2. Příčiny vzniku

Jak bylo již v práci výše zmíněno, jedná se o genetické onemocnění čistě podmíněné genetickými faktory, a tudíž vliv prostředí a životospráva rodičů nemá žádný vliv na vznik tohoto syndromu. Znamená to také, že syndrom se nedědí, vzniká samovolně mutací.

Vyskytuje se náhodně během splynutí vajíčka se spermií a plod se začne vyvíjet. Ke vzniku syndromu tedy dochází, až když se buňky dělí. Vzniká tak další nadbytečná kopie nebo část kopie chromozómu 13. Nadbytečná kopie nepříznivě ovlivňuje další vývoj dítěte v děloze.

Nejčastěji dochází k tomu, že v buňkách dítěte je celá kopie chromozómu 13. Někdy je také označovaná jako trizomie 13. nebo jednoduchá či čistá. V dalším případě může dojít k tomu, že genetický materiál je přeskupen mezi chromozómem 13. a jiným chromozómem. Tento jev se nazývá chromozomální translokace. Třetím případem vzniku syndromu je tzv. mozaicizmus, kdy pouze některé somatické buňky mají extra kopii chromozómu 13.

Výše uvedený druhý a třetí příklad vykazuje méně závažnější postižení než jednoduchá trizomie 13. Proto děti s mozaikou nebo částečnou trizomií žijí déle. [15]

### **3.3. Klinické projevy – obecně**

Syndrom se může projevovat jak fyzickými, tak duševními abnormalitami, ale také neurologickým poškozením, změnou tvaru obličeje, srdečními vadami a mentální retardací. [16]

Na kůži pacienta se mohou vyskytovat kožní kapilární hemangiomy a hypoplastické nehty. Patauův syndrom postihuje i další orgány, jako jsou abnormality plic, jater, ledvin, urogenitální cesty či trávicí trakt. [17]

Jako deformace obličeje se uvádějí rozštěp rtu nebo patra, mikrocefalie, šikmé čelo, malé deformované uši, zvětšená fontanela. Dále se projevují defekty ve skeletu jako je krátký krk, skolióza nebo polydaktylie. [18]

Mezi časté příznaky také spadají srdeční onemocnění. Nejčastější abnormality jsou uváděny defekty komorového (VSD) či síňového septa (ASD). U komorového defektu se jedná o otvor mezi levou a pravou stranou komor, kdy se jedná o riziko přetížení pravé poloviny srdce. Když je přítomný otvor v septu mezi levou a pravou síní, dochází ke zkratovému proudění krve a okysličená krev z levé síně se míchá s neokysličenou krví v pravé síní. [19]

### **3.3.1. Operace srdce ano či ne?**

Srdeční chirurgie významně snižuje úmrtnost kojenců. Proč tedy nemocnice nenabízejí operaci srdce dětem s trizomií 13? Pokud se narodí např. dítě s Downovým syndromem a s vadou srdce, jde na operaci, má velkou pravděpodobnost přežití. Děti s trizomií 13. a 18. jsou pouze léčeny standardní lékařskou péčí, která zahrnuje léky na krevní tlak, ventilátory a intravenózní tekutiny, ale ne chirurgický zákrok, který by jim mohl zachránit život. Podle studie Thomase Collinse (2017), ve které analyzoval výsledky 100 dětí s trizomií 13. a 18., které podstoupily operaci srdce, byl u nich zaznamenán významný pokles úmrtnosti a zároveň prodloužení života o dva i více let. [20]

### **3.4. Klinické projevy po narození – kazuistika**

Tato kapitola práce se seznamuje s projevy Patauova syndromu u děvčátka jménem Nora Rose Malone, a to se souhlasem její matky – viz Příloha 1. Nora se narodila 14. října 2016. Žije se svými rodiči ve státě Alabama. Matka Katie během těhotenství zjistila, že Nora má velkou pravděpodobnost, že se narodí s trizomií 13. chromozómu. Matce byla odebrána krev a výsledky krve jasně prokázovaly na 99 % trizomii 13. Je opravdu velký zázrak, že Nora je stále mezi námi. Podle lékařů má úplnou trizomii 13 chromozómu.

Dle studie z roku 2013 až 90 % těhotných žen v Evropě v případě, že zjistí tuto diagnózu, volí potrat, zatímco v USA je to pouze 75 % těhotných žen, a to pouze tehdy, pokud je syndrom diagnostikován ve 24. týdnu. [18, 19]

Ve Spojených státech amerických se počet umělých přerušení těhotenství od roku 1990 snižuje, hlavním důvodem je, že ukončení těhotenství si musejí hradit sami. Mnoho lidí si může mylně myslet, že snížení umělých přerušení těhotenství, je z náboženského hlediska. Avšak 65 % žen, které podstoupily umělé přerušení těhotenství a uvedlo svoji náboženskou příslušnost, která neměla vliv na rozhodnutí o přerušení těhotenství. Umělé ukončení těhotenství je stále velmi diskutovaným tématem. Ve volebním období prezidenta D. Trumpa bylo na toto téma velmi diskutováno. Sám prezident Trump se veřejně vyjádřil k zákazu umělého přerušení těhotenství, a dokonce i k soudnímu stíhání žen, které by tento zákrok podstoupily. Jeho tým později zákon upravil, a to tak, že zákon povoluje umělá přerušení těhotenství, pokud by byla žena znásilněná nebo pokud by těhotenství přímo ohrožovalo život matky. Krátce po prezidentských volbách Trump podepsal dekret týkající

se uměle ukončených těhotenství. Jedná se o dokument, díky kterému může USA rozhodnout o finanční podpoře v zahraničí nebo v dané organizaci či instituci podle toho, jak se staví k umělému ukončení těhotenství. [21]

Až 44 států určitým způsobem zakazuje v určité fázi umělé přerušování těhotenství. Z toho 13 států umělé ukončení těhotenství zakazuje v jakémkoliv stupni těhotenství. Mezi tyto státy spadá Alabama, Arkansas, Idaho, Kentucky, Louisiana, Mississippi, Missouri, Oklahoma, Jižní Dakota, Tennessee, Texas, Západní Virginie a Wyoming. V některých z těchto států je však povoleno umělé ukončení těhotenství, pokud se prokáže, že žena byla znásilněná. V dalších státech jsou umělá přerušování těhotenství povolena jen do určitého stupně těhotenství. [22]

Cena umělých přerušování těhotenství závisí, v jakém stupni těhotenství se těhotná žena rozhodne zákrok podstoupit. Cena v I. trimestru těhotenství se pohybuje okolo 508 dolarů (přepočteno 11 100 Kč). Cena ve II. trimestru těhotenství je 1 195 dolarů (přepočteno 26 113 Kč) a ve III. trimestru je cena 3 000 dolarů (přepočteno 65 556 Kč). Ceny mohou být i vyšší, vše záleží na velikosti dítěte a na náročnosti chirurgického zákroku. [23]

Myšlenka Nořiny matky: (Katie Malone)

*„Po telefonátu se mi v hlavě honilo tolik myšlenek, ale první myšlenka byla, zda důvěřovat doktorovi a truchlit nad svým dítětem, které ve mně žilo a kopalo. Bylo to jako dostat trest smrti bez jakéhokoliv důvodu“.* [24]

Manželé se ale rozhodli, kvůli své víře potrat nepodstoupit. Během tohoto rozhodnutí oba rodiče prošli několika fázemi truchlení, popírání, ale i hněvu a deprese. Nakonec přijali, že bůh ji stvořil z nějakého důvodu. Naději na život miminka jim dávaly studie a fotografie rodin s dětmi s tímto syndromem. Byli s rodinami ve spojení a získali tak mnoho zkušených rad, jak se připravit na porod a co je potřeba zařídit, aby dostlali správnou lékařskou pomoc.

Nora se narodila ve 37. týdnu hlavní příčina brzkého narození, byl rozvoj preeklampsie. I přes svoji diagnózu měla celkem přijatelné výsledky v testu APGAR, přesto byla ihned odeslána na NICU. Po narození bylo zjištěno, že Nora trpí velkým defektem komorového septa a malým defektem síňového septa v srdci. Kvůli tomuto problému měla Nora i problém s dýcháním. Nora podstoupila otevřenou operaci srdce, jinak by ji VSD velice

zkrátilo její život. Nora se narodila s oboustranným rozštěpem rtu a patra (viz. Obr. 3). Po stabilizování jejích životních funkcí podstoupila další operaci G-trubice, která byla nezbytná pro příjem potravy. Dalším zjištěním byla mikroftalmie. Její levé oko bylo označeno jako cysta, příčinou bylo, že oko nevykazovalo žádné struktury pro vidění. Pravé oko, bylo schopné reagovat na světlo a tmu. [24]



**Obrázek 3:** Nora po narození (2016) (Převzato:[3])

Nora se svého života nevzdala, bojovala o život, jak v inkubátoru, kde strávila jeden týden, tak i později, kdy byla umístěna do normální postýlky. Boj, ale stále pokračoval dva týdny, kdy byla na oddělení NICU. Nakonec byla i s matkou propuštěna domů. První měsíce života byly velice náročné, aby přežila, nesměla onemocnět běžnými virózy, které by oslabily její imunitní systém. Rodina je jí stále na blízku a snaží se, aby se jí dostalo co nejlepší péče. Dnes již dochází do speciální školy, kde se stále zdokonaluje ve své chůzi a dalších dovednostech. Nora se i dnes těší zdraví odpovídajícímu jejímu stavu s tímto genetickým syndromem, jak lze vidět na Obr. 4. [24]



**Obrázek 4:** Nora 6 let (2022) (Převzato:[3])

## 4 DIAGNOSTIKA

Tato část práce se zabývá, jak lze odhalit syndrom v prenatálním a postnatálním období života jedince. V minulosti byla pouze jediná možnost diagnostikovat tento syndrom, a to tak, že se u dětí porovnávaly pouze typické znaky, které jsou výše zmíněné. V dnešní době existuje hned několik metod a přístupů, kterými lze odhalit chromozomální aberace. Tyto metody dokážou diagnostikovat nejen Patauův syndrom, ale i další syndromy např. Downův, Edwardsův syndrom a jiné. K diagnostice se také využívají genetické testy. Pokud tyto testy prokážou nějakou vrozenou anomálii, je na rozhodnutí těhotné ženy, zda plánuje těhotenství uměle ukončit, nebo pokračovat.

Genetické poradenství je v dnešní době součástí problematiky klinické genetiky. Jedná se o specializovaný obor, který se zabývá problematikou výskytu nebo rizikem výskytu genetické poruchy. Zabývá se především diagnostikou a prevencí genetických chorob a VVV (vrozených vývojových vad). Péči poskytuje nejen vyšetřované osobě, ale také rodině. Pomoc zajišťují vhodně vyškolení pracovníci, kteří se snaží přijít s adekvátním řešením, jak pro jednotlivce, tak i pro celou rodinu. Pracoviště lékařské genetiky dokáže stanovit karyotyp jedince a rodinných členů, rozpoznání syndromů a v některých případech je zařazeno i biochemické vyšetření. [25]

Reprodukční genetické poradenství nabízí svým klientům různé možnosti spojené s testováním, ale i s porodem nových jedinců. Odborné poradenství pomáhá klientovi se adekvátně rozhodnout včetně přijetí důsledků jeho volby. Poradenský proces napomáhá, aby klienti správně porozuměli informacím z genetického a biochemického vyšetření. Dalším cílem reprodukčního poradenství je podpořit klienta při jeho volbě v přístupu řešení problému. Toho je dosaženo díky diskusím s klientem. Je třeba na tomto místě klientům zdůraznit, že není správné vnímat ukončení života postiženého plodu jako prevenci. Pokud je k dispozici preventivní možnost, jako je např. aplikace kyseliny listové ke snížení pravděpodobnosti, že dítě bude postiženo defektem neurální trubice, pak je třeba ji klientovi, resp. klientce doporučit. Další problematikou je odvykání kouření u těhotných žen, a to z důvodu, aby se snížila pravděpodobnost ztráty plodu v průběhu vývoje, nebo zpomalení jeho růstu plodu. Reprodukční poradenství v poslední řadě konzultuje i s dalšími odborníky tyto záležitosti. Cílem poradenství je v co největší míře podpořit narození co

největšího počtu zdravých jedinců, a tím i ovlivnění celkového zdravého genofondu populace. [26]

## **4.1. Prenatální diagnostika**

Většina testů prenatální diagnostiky je určena primárně pro screening. Cílem těchto testů je identifikovat ženy, které mají vysoké riziko chromozomálních abnormalit nebo VVV. Prenatální screening trizomií je založený na analýze biochemických markerů v mateřském krevním séru. Cílem screeningových testů prováděných na mateřském krevním séru v I. trimestru je identifikovat ženy se zvýšeným rizikem narození postiženého dítěte. Základním vyšetřením je ultrazvukové vyšetření, dalším nejčastějším je aminocentéza. [27, 28]

### **4.1.1. Prenatální genetická diagnostika**

V této fázi vývoje plodu, lze nejšetrněji provést prenatální screening z hlediska prevence. Uvedená genetická diagnostika má za cíl správně interpretovat výsledky klientkám a jejich rodinám. Avšak jedna z častých otázek klientek je: „Zda tato informace pomůže jejímu dítěti?“ Mnoho těhotných žen tyto testy podstupuje především proto, že chtějí zjistit, zda jejich dítě bude zdravé či nikoliv. Výsledky, které potvrzují různé syndromy a genetické aberace, mohou pomoci rodině připravit se na narození postiženého dítěte a předem si zajistit zdravotní péči a specifické pomůcky a vybavení. Výsledky také napomáhají správně připravit porodní tým, ale i novorozenecký tým, který přistupuje k péči v prvních hodinách a prvních dnech života dítěte. U některých pacientek může prenatální genetická diagnostika znamenat, že se rozhodnou ukončit těhotenství. Jak již bylo zmíněno výše, pokud byla tedy diagnostikována některá abnormalita u plodu, začíná se s informováním pacientky pomocí genetického poradenství. To zahrnuje setkání s nejrůznějšími odborníky, jako např. genetikem, pediatrickým specialistou nebo spojení se skupinou na podporu rodiny. [29]

### **4.1.2. Ultrazvukové vyšetření**

Ultrazvukové vyšetření spadá mezi neinvazivní metody prenatální diagnostiky. V dnešní době se stal ultrazvuk, jako univerzální součást předporodní péče. S ultrazvukem souhlasí asi 97 % těhotných žen. Ultrazvuk je elektronická technologie, která využívá pulsy vysokofrekvenčního zvuku, díky kterému se vytvoří obraz. Vyšetření se provádí v I trimestru (do 12. týdne těhotenství), II. trimestru (do 27. týdne těhotenství) a ve III.

trimestru (do termínu porodu). Vyšetření může prokázat poruchy vývoje lebky, srdeční vady a další abnormality. Rutinní vyšetření zlepšuje detekci abnormalit plodu do 24. týdne těhotenství. Hlavním důvodem, proč ženy podstupují toto vyšetření je, aby se ujistily, že jejich dítě se vyvíjí v děloze správně. Dlouhodobé sledování nemá žádný škodlivý vliv na plod. [30, 31]

#### **4.1.2.1. Ultrazvukové vyšetření v 7. až 10. týdnu těhotenství**

V tomto období se provádí první ultrazvukové vyšetření, které zjišťuje životaschopnost plodu. Ujistiťuje se, že plod je uvnitř dělohy, nikoliv mimo dělohu. Dále se tímto vyšetřením určuje počet přítomných embryí. [32]

#### **4.1.2.2. Ultrazvukové vyšetření v 11. až 14. týdnu těhotenství**

Cílem vyšetření v tomto týdnu těhotenství je přesnější určení gestačního věku, naměřit tloušťku průsvitnosti pupku a vizualizace anatomické struktury plodu. Pro posouzení chromozomálních abnormalit byla určena, jako nejvhodnější zobrazovací metoda šíjového projasnění tzv. *nuchální translucence*. U této metody se měří průsvitná oblast pod kůží na zadní straně šíje. Z tohoto důvodu je ultrazvukové vyšetření mezi 11. a 14. týdnem těhotenství prvním důležitým vyšetřením plodu. [33]

Cílem šíjového projasnění je přesné určení počátku oplození vajíčka, a tím i vzniku zárodku, a to především u žen, které si nezaznamenaly datum své poslední menstruace. Sekundárním cílem metody je diagnostikovat vícečetné těhotenství. A v neposlední řadě je cílem diagnostikovat abnormality plodu. Avšak při zjištění některé abnormality je nutné pokračovat až ve 20týdením skenování anomálií. Šíjové projasnění kontroluje možnosti výskytu Downova, Edwardsova a Patauova syndromu. Při výpočtu se přihlédne k chronologickému věku matky, k měření srdeční frekvence plodu, měření dvou hormonálních markerů v krvi matky (volný  $\beta$ -hCG a PAPP-A) a k příp. nálezům z vyšetření tloušťky šíjového projasnění, nosní kosti, průtoku krve srdcem plodu a příp. dalších abnormalit plodu. [34]

#### **4.1.3. Biochemický screening**

Biochemický screening se provádí mezi 11. a 14. týdnem těhotenství. Během tohoto vyšetření se vyšetřuje plazmatický protein A (PAPP-A) a volný  $\beta$ -hCG. Tyto látky se tvoří



v placentě a volně přecházejí do krve matky. Tento typ screeningu řadíme mezi neinvazivní metody, které mohou včas odhalit těhotenství s aneuploidií.

Studie, u nichž byl proveden screening mateřského séra v prvním trimestru, ukázaly, že test těchto dvou markerů napomáhá identifikovat až 90 % žen s rizikem Downova syndromu, 94 % všech známých chromozomálních vad, jako je Patauův nebo Edwardsův syndrom. [27]

#### **4.1.3.1. Plazmatický protein A**

Plazmatický protein A je produkován placentárním syncytiotrofoblastem a děložní sliznicí (*decidua*). Zvyšuje biologickou propustnost inzulínu, který zprostředkovává invazi trofoblastů a moduluje transport glukózy a AMK v placentě. PAPP-A se také vyskytuje v buňkách ovariální granulózy a v nereprodukčních tkáních, jako jsou fibroblasty, osteoblasty a buňky hladkého svalstva cév.

Během těhotenství se koncentrace proteinu A v mateřském krevním oběhu zvyšuje s gestačním věkem. V I. trimestru se koncentrace exponenciálně zvyšuje. Hladina nadále roste až do porodu.

Snížené hladiny PAPP-A jsou zpravidla zjištěny v souvislosti s abnormální funkcí placenty. Nízké hladiny indukují aneuploidie, nejen trizomie 21, ale i 18 a 13. chromozómů. Komplikace při nízké hladině proteinu mohou být: předčasný porod, gestační hypertenze, nebo gestační hypertenze s proteinurií. [27]

#### **4.1.3.2. Volný $\beta$ -lidský choriový gonadotropin**

Lidský choriový gonadotropin (hCG) je glykoproteinový hormon, který se normálně nachází v krvi a v moči pouze během těhotenství. Jeho hladina v mateřském séru vrcholí mezi 8. a 10. týdnem. Poté jeho hladina klesá do 18. až 20. týdne gravidity. Nakonec zůstává konstantní až do porodu. Jeho hlavní funkcí je udržovat syntézu progesteronu v *corpus luteum*. hCG se skládá ze dvou podjednotek – alfa a beta. Právě beta podjednotka je nejdůležitější při screeningu chromozomálních vad.

Zvýšená hodnota hCG je podpořena nezralostí placenty, která nadále uvolňuje velké množství hCG jako v I. trimestru. [27]

#### 4.1.4. Alfa-fetoprotein

Alfa-fetoprotein (AFP) je glykoprotein, který patří do skupiny albuminoidů. Je produkován v časně fázi těhotenství játry a žloutkovým váčkem plodu. Syntéza AFP se zvyšuje od 20. týdne těhotenství. Po této době hodnota AFP zůstává konstantní až do 32. týdne těhotenství. AFP se vylučuje do fetální moči a je transportována do mateřského krevního séra přes placentu nebo difuzí přes fetální membrány. Jedná se o marker, kde rizikovost gravidity vzhledem k chromozomálně podmíněným VVV, je odraz poruchy metabolismu plodu a vývoje placenty. Abnormálně snížené hodnoty AFP naznačují přítomnost trizomie 21., 18. i 13. chromozómu, naopak zvýšené hladiny proteinu mohou nastat při malformacích nebo při úmrtí plodu. AFP test je součástí prenatální preventivní péče v ekonomicky vyspělých zemích. [35]

#### 4.1.5. Nekonjugovaný estriol

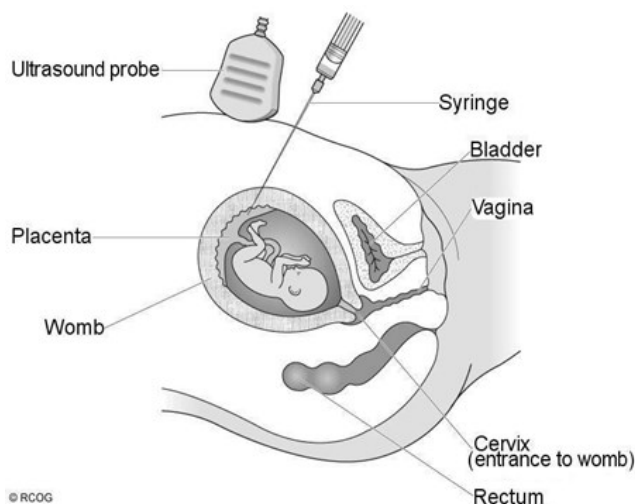
Estriol je jeden z důležitých endogenních estrogenů a konečný metabolit estradiolu v lidském těle. Je vylučován ovariálním folikulem, *corpus luteum* a také placentou u žen, které jsou těhotné více jak tři měsíce. Koncentrace estriolu je velmi nízká u mužů a netěhotných žen, ale je zvýšená v mateřském séru těhotné ženy. Existují dva typy estriolu, a to konjugovaný a nekonjugovaný estriol. Pouze nekonjugovaný estriol se považuje, jako biomarker funkce placenty.

Nekonjugovaný estriol je hormon v těle těhotných žen, tvoří se v játrech plodu a vylučuje se do plodové vody, kde se může stanovovat jako součást screeningových testů během těhotenství. Stanovení hladiny nekonjugovaného estriolu v plodové vodě se používá jako součást screeningových testů pro detekci chromozomálních abnormalit u plodu. Nízká hladina může být indikátorem rizika pro chromozomální abnormalitu u plodu. [36]

#### 4.1.6. Choriová biopsie

Tento test se původně používal pro určení pohlaví plodu a prenatální diagnostice u hemoglobinopatií pomocí analýzy DNA. Jedná se o invazivní diagnostický test, který se provádí během těhotenství. Během choriové biopsie se pomocí jehly odebírá malý vzorek tkáně z placenty (viz. Obr. 5), který se testuje na přítomnost chromozomálních abnormalit, genetických poruch a dalších zdravotních problémů u plodu. Choriová biopsie se obvykle

provádí mezi 11. a 14. týdnem těhotenství a je doporučena ženám, u kterých je vysoké riziko pro výskyt chromozomálních abnormalit u plodu. Mezi faktory, které zvyšují toto riziko, patří např. vyšší věk matky nad 35 let, rodinná anamnéza chromozomálních abnormalit, abnormální výsledky screeningových testů nebo předešlé narození dítěte s chromozomální abnormalitou. Choriová biopsie je spojena s rizikem potratu a dalších komplikací, a proto by měla být pečlivě zvážena a diskutována s lékařem nebo genetickým poradcem. [37]



**Obrázek 5:** Schéma odběru choriové biopsie (Upraveno podle: [4])

*Ultrasound probe – ultrazvuková sonda, Womb – děloha, cervix (entrance to womb) – děložní hrdlo (zakončení vaginy), Bladder – močový měchýř, Syringe – stříkačka, Vagina – pochva, Rectum – řitní otvor, placenta – placenta*

#### 4.1.7. Aminocentéza

Aminocentéza je invazivní prenatalní metoda, při které se odebere pomocí jehly vzorek plodové vody z děložní dutiny. Tento odběr se provádí obvykle mezi 15. a 20. týdnem těhotenství, ačkoliv může být proveden i později. Tato technika se provádí nejen z diagnostických a terapeutických účelů, ale také pro biochemické a mikrobiální hodnocení.

Vyškolený porodník během aminocentézy pomocí tenké jehly vstupuje skrze břišní stěnu matky do dělohy a odebere malé množství plodové vody, která obklopuje plod. Vzorek plodové vody obsahuje buňky plodu, transudátu, moči plodu a sekretu plic. Buňky plodu mohou být analyzovány, včetně jejich genetického vyšetření na přítomnost chromozomálních abnormalit, jako je např. Patauův syndrom.

Vzorek plodové vody se odesílá do laboratoře, kde je analyzován. Výsledky testu jsou obvykle k dispozici po několika týdnech. Aminocentéza je relativně bezpečná invazivní metoda, a však i ta má jistá rizika, jako jsou např. krvácení či infekce. Před provedením aminocentézy jsou ženy poučeny svým lékařem o možných rizicích a přínosech této metody. Mohou se tak rozhodnout, zda chtějí proceduru podstoupit. [38]

#### **4.1.8. Kordocentéza**

Jedná se o invazivní prenatalní diagnostický test. Kordocentéza je také označována, jako pupečnicková punkce, při které se pomocí jehly odebírá krevní vzorek z pupečnicku plodu. Tato metoda se obvykle provádí po 18. týdnu, z důvodu vizualizace pupeční šňůry. V dřívějších týdnech těhotenství je pupečník úzký, považuje se za bezpečnější tuto metodu provádět až později, a to ve 20. až 28. týdnu těhotenství. Metoda se používá jen, pokud je indikována nějaká abnormalita v prenatalních testech nebo pokud existuje vysoké riziko výskytu genetických chorob.

Během kordocentézy lékař pomocí jehly vstupuje skrze břišní stěnu matky a dělohy do pupečnickového provazce a odebere malé množství krve plodu. To vše probíhá pod ultrazvukovým vyšetřením, aby se snížilo riziko poškození plodu jehlou. Vzorek se odesílá do laboratoře na hematologickou, imunologickou a biochemickou analýzu, kde jsou buňky plodu analyzovány. Výsledky testů jsou obvykle známy do 72 hodin.

Ve srovnání s jinými invazivními metodami existuje zvýšené riziko ztráty plodu. Riziko ztráty plodu je u této metody 1 až 3 %, oproti výše uvedené metodě aminocentéze je ztráta plodu 0,13 %. [38]

## **4.2. Postnatální diagnostika**

Většina onemocnění je diagnostikována během prenatalního období novorozence. Avšak některé těhotné ženy nechodí pravidelně na preventivní prohlídky, a tak jejich potomci mohou být diagnostikovány až po narození. Postnatální diagnostika je proces diagnostiky, který se provádí až po narození dítěte. Tento proces může být použit pro detekci různých zdravotních problémů, včetně chromozomálních abnormalit. Existuje několik různých testů a vyšetření, které se používají k postnatální diagnostice, včetně: krevních testů, ultrazvukového vyšetření, biopsie nebo genetických testů.

Včasná diagnóza je velice důležitá kvůli časnému screeningu život ohrožujících komplikací. Mezi život ohrožující komplikace patří přítomnost kardiovaskulárních chorob. Problém s nějakou srdeční anomálií má až 92 % pacientů s trizomií 13. Právě zmíněné srdeční abnormality mohou vést k rozvoji plicní hypertenze, což má za následek zvýšení mortality. [39]

#### **4.2.1. Prognóza, léčba a komplikace**

V dnešní době je u kojenců s PS velmi často zahrnována možnost operace srdce. Mezi nejčastěji prováděné chirurgické zákroky patří operace VSD a ASD. Tyto operace výrazně zvyšují možnosti přežití jedince. Vyšetření srdce se doporučuje echokardiogramem brzy po narození dítěte s diagnózou trizomie 13.

Rozhodnutí o doporučení chirurgického zákroku, který má relativně nízkou míru přežití, se musí vždy důkladně analyzovat a prodiskutovat. Tyto rozhovory se týkají následné kvality života dítěte, dostupné možnosti nemocničních zdrojů a vybavení. V minulosti, kvůli nízké pravděpodobnosti přežití dítěte, byla většina rodin kojenců s trizomií 13 poskytnuta možnost paliativní péče, bez diskuse o možném chirurgickém zákroku. [39]

##### **4.2.1.1. Respirační komplikace**

Jedna z hlavních příčin vysoké mortality u pacientů s trizomií 13 jsou respirační komplikace. Komplikace mohou být závažné a mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči. Kojenci s tímto syndromem mohou trpět jednou i více dýchacími komplikacemi najednou. [39]

Mezi nejčastější respirační komplikace, které se mohou vyskytnout u trizomie 13, patří:

**Apnoe**, což je zkratka pro apnoické epizody. Apnoe je definována jako opakované zastavení vlastních dýchacích pohybů. Často je doprovázena příznaky hypoxie (saturace krve kyslíkem <80 %) či bradykardií (srdeční frekvence <80 tepů/minutu) během prvního roku života. [40]

**Pneumonie** zánět plic způsobený infekcí, který častěji vyžaduje hospitalizaci. [39]

**Syndrom náhlého úmrtí kojence (SIDS)** je v současné době definován jako „náhlé a neočekávané úmrtí dítěte mladšího 1 roku,“ přičemž k této smrti častěji dochází ve spánku. [40]

#### 4.2.1.2. Neurologické komplikace

U prenatalního screeningu nelze plně detekovat všechny anomálie CNS, proto by se měl u všech kojenců s trizomií 13 provádět postnatální kraniální ultrazvuk anebo magnetická rezonance.

Mezi nejčastější vrozené anomálie očí patří microftalmie (abnormálně malé oko), *colobom* duhovky (*coloboma iridis* – klínovitý defekt v duhovce), hypoplazie zrakového nervu a další. U těchto dětí by měl být zařazen časný oftalmologický screening, aby se posoudila struktura a funkce oka. Tyto vady mohou mít různé dopady na zrak a mohou vést k různým stupňům zrakového postižení, a to od mírného defektu až po úplné oslepnutí. [39]

Dalším problémem může být holoprosencefalie, jedná se o zvláštní patologický stav, kdy mozek není rozdělen na dvě hemisféry, jako by to mělo být u zdravého jedince. Tato anomálie hemisfér způsobuje neurologické problémy (mentální retardaci).

Největší postižení jsou pozorována hlavně v komunikaci a psychomotorickém vývoji. Mnoho pacientů s trizomií 13 není schopno samostatně chodit. Problémem je právě opoždění v motorickém rozvoji. Během prvních 2-3 let života se výrazně zvyšuje rozdíl ve vývoji s kojenci s trizomií 13 a kojenci s normálním vývojem. [39]

Avšak i tyto děti mohou chodit, a to za pomoci chodítek či různých dalších pomůcek. Stejně jako Nora (viz Obr. 6).



*Obrázek 6: Nora v chodítku (Převzato [3])*

#### **4.2.1.3. Hematologické komplikace**

Nejčastějšími hematologickými abnormalitami v prvním týdnu života jsou neutrofilie (83 %) a trombocytopenie (75 %). Vzhledem k vysoké míře těchto abnormalit by měl být u kojenců po porodu proveden kompletní krevní obraz. [39]

#### **4.2.1.4. Trávicí systém**

Anomálie spojené s trávicím systémem u trizomií jsou poměrně časté. Téměř všichni pacienti s trizomií 13 mají potíže s perorálním krmením. Většinou jim je nakonec zavedena gastrostomická sonda. Problém s perorálním krmením je díky zhoršené svalové koordinaci. [39]

#### **4.2.1.5. Urogenitální systém**

Ledviny mohou být postiženy hned několika způsoby. Vrozené vady ledvin mohou zahrnovat např. nefroticko-cystické onemocnění ledvin, duplikaci ledvin, renální dysplazii. Vážné poruchy ledvin mohou vést až k chronickému selhání a kriticky ohrožovat zdravotní stav pacienta. Léčba poruchy vždy závisí na závažnosti a příčinách daného onemocnění. [39]

Pacienti s trizomií 13 mají až 33 % nejednoznačné genitálie.

#### **4.2.1.6. Otolaryngologické komplikace**

Otolaryngologické komplikace se týkají uší, nosu a krku. Co se týká sluchu, tak u novorozenců mohou být časté vrozené vady zahrnující nesprávné umístění sluchového orgánu, nekompletní nebo chybějící sluchový senzor a další. Tyto vady mohou mít různé dopady na sluch, od mírného poškození až po úplnou hluchotu.

Otolaryngologické operace zahrnují operace rozštěpu rtu nebo patra, tonzilektomii nebo tracheostomii. Ačkoliv většina operací je prováděna v raném věku, některé zákroky se provádějí později. [39]

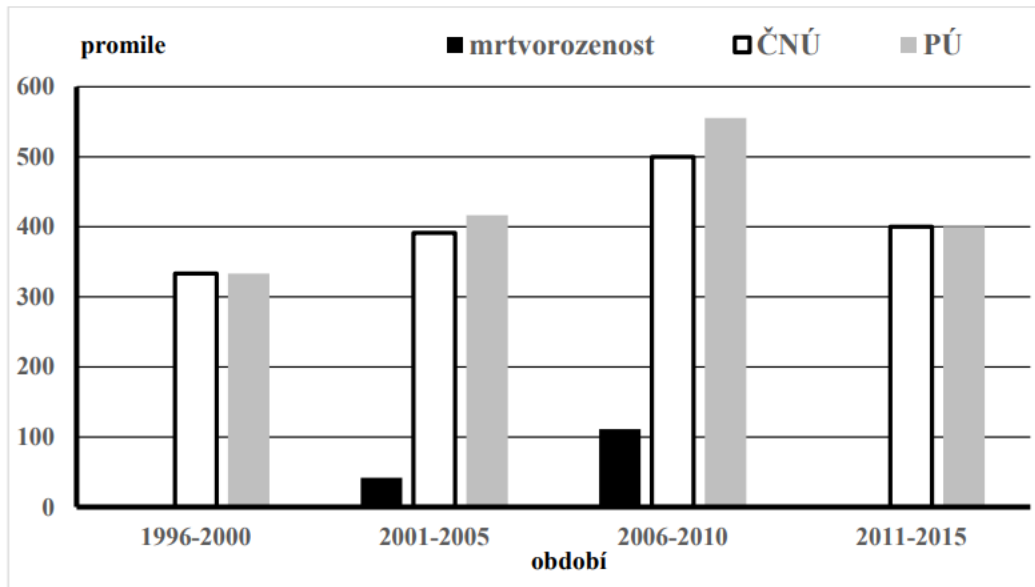


## 5 STATISTICKÉ HLEDISKO

Nejčastější chromozomální aberace v ČR, které jsou prenatalně diagnostikovány, tvoří trizomie chromozómu 13., 18. a 21. Jedná se asi o dvě třetiny všech diagnostikovaných případů. Zbývá třetina diagnostikovaných případů připadá na numerické nebo strukturní odchylky gonozómů polyploidie a ostatní odchylky autozómů. V ČR je v posledních letech prenatalně diagnostikováno asi 85-90 % Downova syndromu ze všech chromozomálních aberací. U Edwardsova a Patauova syndromu jsou počty ještě vyšší 90-95 %. Procenta představují pouze postižené děti, které jsou diagnostikovány prenatalně. Zbytek do 100 % jsou děti, kterým nebyl prenatalně diagnostikován syndrom, ale narodily se se syndromem. Většina těchto těhotenství jsou díky včasnému zachytu v prenatalním screeningu po informovaném souhlasu těhotné ženy předčasně ukončena. [42]

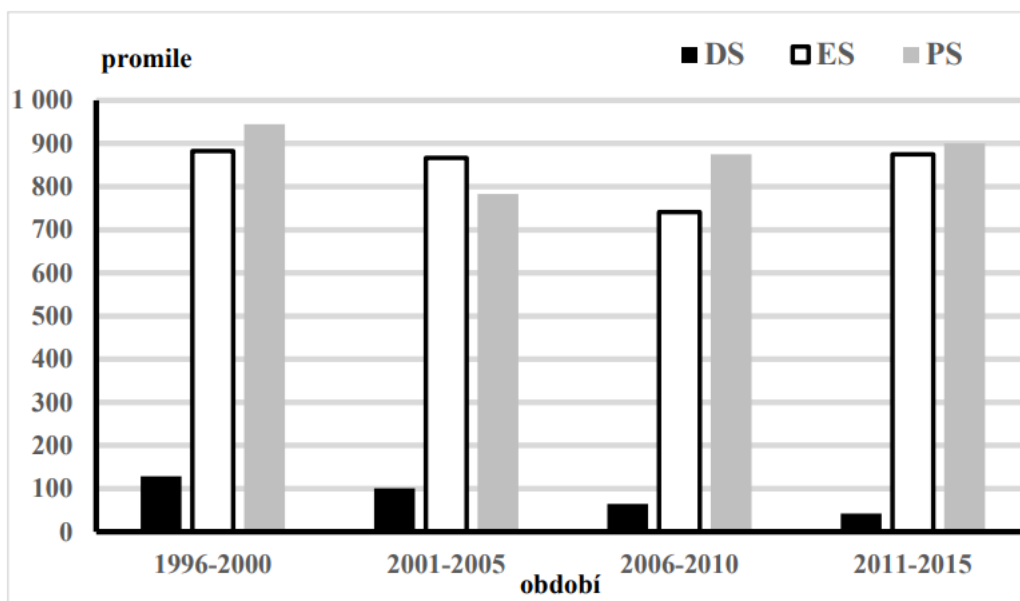
Úmrtnost neboli mortalita je ukazatel udávající podíl zemřelých z určité skupiny za určité časové období. Uvádí se v promilách, kdy se jedná o přepočet na 1000 jedinců. Mezi tři základní mezinárodně platná kritéria patří perinatální úmrtnost (PÚ), diferencovaná na mrtvorozenost a časnou novorozeneckou úmrtnost (ČNÚ). Perinatální úmrtnost je úmrtí dětí v období těsně kolem porodu. K jeho kvantifikaci slouží index perinatální úmrtnosti. Index udává součet počtu mrtvě narozených dětí a počet dětí zemřelých do 7 dnů života z 1000 celkem narozených dětí v daném kalendářním roce. [42]

Na Obr. 7 jsou znázorněny hodnoty úmrtnosti pro Patauův syndrom. Dále je zřetelné, že hodnoty ČNÚ a PÚ stoupají do roku 2010. V období mezi lety 2011-2015 je zřetelný jejich pokles.



**Obrázek 7:** Patauův syndrom: míry úmrtnosti – mrtvorozenost, časná neonatální úmrtnost a perinatální úmrtnost (Upraveno podle: [5])

Uvedený příklad zobrazení sledování mortality je méně častý. Mnohem frekventovaněji je sledovaná kojenecká úmrtnost (KÚ). Jedná se o úmrtnost dětí, které ještě nedosáhly prvního roku života. KÚ je znázorněna na Obr. 8, kde jsou sledované všechny tři nejčastější trizomie. [42]



**Obrázek 8:** Kojenecká úmrtnost – Downův syndrom (DS), Edwardsův syndrom (ES) a Patauův syndrom (PS) (Upraveno podle: [6])

Patauův syndrom se častěji vyskytuje u dívek než u chlapců. Postižené je přibližně jedno z 5 000 až 12 000 živě narozených dětí. Navíc, jak je uvedeno výše, frekvence trizomie 13 se zvyšuje s přibývajícím věkem matky. Proto hlavním rizikem vzniku syndromu je vyšší věk matky, kdy zmíněná hranice rizikovosti obecně pro zvýšený výskyt všech syndromů je nad 35 let. [43]

### **5.1. Zahraníční studie**

Americká studie, konkrétně ze státu Texas, zahrnuje sledovaná data od roku 1999 až do roku 2014. Během těchto let byla identifikovaná trizomie 13. chromozómu u 736 případů. Z těchto 736 dětí se živě narodilo 76,3 %. Mezi nejčastější vrozené defekty, které byly zaznamenány, patřila polydaktylie, rozštěp rtu nebo patra, defekty síňového a komorového septa a mikroftalmy (viz Tab. 1). [44]

**Tabulka 1:** Nejčastější defekty trizomie 13 (Studie, Texas, USA 1999-2014) (Upraveno podle: [7])

<b>Defekt</b>	<b>Počet jedinců</b>	<b>Procento [%]</b>
Polydaktylie	349	56,56
Rozštěp rtu s nebo bez rozštěpu patra	276	44,73
Defekt septa síní	157	25,45
Defekt komorového septa	156	25,28
Mikroftalmos	143	23,18
Mikrocefalus	136	22,04
Defekty poškození hlavy (např. <i>aplasia cutis</i> )	129	20,91
Holoprosencephly	113	18,31
Rozštěp patra	71	11,51
Anomálie nosu	63	10,21
Další anomálie srdce	62	10,05
Anomálie aorty	55	8,91
Omfalokéla	50	8,1
Anomálie ledvinové pánvičky a močovodu	48	7,78
Anomálie velkých žil	42	6,81

Děti s trizomií 13. chromozómu mají různé příznaky a zdravotní problémy, které ovlivňují jejich délku života. Většina dětí s tímto syndromem však nemá obvykle dlouhou dobu přežití. Podle statistik se více jak 80 % dětí s trizomií 13 dožije pouhých prvních měsíců života, přičemž průměrná délka života je obvykle jen několik dní nebo týdnů. Jen velmi málo jedinců s tímto syndromem žije déle než rok. Tito jedinci jsou často závislí na intenzivní medicínské péči a podpůrných terapiích. Vzhledem k tomu, že každý jedinec s tímto syndromem je unikátní, nelze přesně generalizovat na všechny délku života a rozsah nezbytné lékařské a sociální péče.

## 6 ZÁVĚR

Od roku 1960, kdy byl Patauův syndrom poprvé diagnostikován a pojmenován po profesoru Klausu Patauovi, prošla diagnostika i léčba řadou významných posunů a zlepšení.

V posledních letech došlo k téměř skokovému pokroku především v diagnostice Patauova syndromu. Pokroky v oblasti prenatálního screeningu a také včasné a kvalitní diagnostiky umožňují identifikovat tento syndrom již během těhotenství. Zlepšení lékařské péče, příp. chirurgického zákroku mohou pomoci korigovat či eliminovat některé zdravotní problémy spojené s tímto syndromem. Nicméně stále neexistuje léčba, která by zcela odstranila zdravotní důsledky tohoto syndromu.

Děti s tímto syndromem mají nízké IQ a často vykazují výrazně zpomalený psychomotorický vývoj. Proto jsou vyžadovány speciální vzdělávací programy a podpora, aby se maximalizoval jejich psychomotorický potenciál a zlepšila kvalita života. Avšak Patauův syndrom je spojen s vysokou novorozeneckou a kojeneckou úmrtností. Většina dětí s touto poruchou nepřežije ani první rok života. Ti, kteří přežijí, ovšem často čelí dlouhodobým zdravotním komplikacím a potřebují trvalou zdravotní péči a sociální podporu až do konce svého života.

Diagnóza Patauova syndromu má značný dopad na rodinu postiženého jedince. Rodiče se často potýkají s emočním stresem, obavami o zdravotní stav a budoucnost svého dítěte a také s nutnou potřebou zvláštní péče. Podpora rodiny a dostupnost odborné pomoci jsou klíčové pro zvládnání těchto náročných situací.

Patauův syndrom je závažným genetickým onemocněním s vážnými důsledky pro postiženého jedince a jeho rodinu. Stále je důležité vylepšovat povědomí o tomto syndromu, poskytovat podporu rodinám a investovat do výzkumu zaměřeného na diagnostiku a léčbu dětí s Patauovým syndromem.

## 7 PŘEHLED CITOVANÉ LITERATURY

- [1] *Velký lékařský slovník* [online]. Praha: Maxdorf, c1998-2023 [cit. 2023-05-25]. Dostupné z: <https://lekarske.slovníky.cz/>
- [2] GRAND, Wiliems a Roberts BRADY. Patau syndrome. *Europe PubMed Central* [online]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2019, červen 27, 2022 [cit. 2022-06-06]. Dostupné z: [https://europepmc.org/article/MED/30855930/NBK538347#\\_\\_NBK538347\\_dtls\\_\\_](https://europepmc.org/article/MED/30855930/NBK538347#__NBK538347_dtls__)
- [3] NUSSBAUM, Robert L., Roderick R. MCINNES a Huntington F. WILLARD. *Klinická genetika*. 6. vyd. Praha: Triton, c2004. ISBN 80-725-4475-6.
- [4] ŠÍPEK, Antonín. Karyotyp člověka. *Genetika – Biologie* [online]. MUDr. Antonín Šípek jr., c2010-2014 [cit. 2022-07-25]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/karyotyp-cloveka>
- [5] MedlinePlus. *National Library of Medicine: What is a chromosome?* [online]. USA: Bethesda, 2021 [cit. 2022-07-27]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/chromosome/>
- [6] OZKAN E, Lacerda MP. Genetics, Cytogenetic Testing And Conventional Karyotype. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 33085440. [cit. 2022-07-27] Dostupné z: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk563293#free-full-text>
- [7] Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals*. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 červenec 8, s 6–7. PMID: 23304754.
- [8] OTOVÁ, Berta, Romana MIHALOVÁ a Klára BOBKOVÁ. *Základy biologie a genetiky člověka*. Vydání druhé. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2020. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze, s95-96, 99-101 ISBN 978-80-246-4565-0.
- [9] FELDMAN, Moshe, Bao LIU, Gregorio SEGAL, Shahal ABBO, Avraham A LEVY a Juan M VEGA. Rapid Elimination of Low-Copy DNA Sequences in Polyploid Wheat: A Possible Mechanism for Differentiation of Homoeologous Chromosomes. *Genetics* [online]. 1997, **147**(3), 1381-1387 [cit. 2023-03-22]. ISSN 1943-2631. Dostupné z: [doi:10.1093/genetics/147.3.1381](https://doi.org/10.1093/genetics/147.3.1381)

- [10] HUANG, Shaoxing, Anchalee SIRIKHACHORNKIT, Xiujuan SU, Justin FARIS, Bikram GILL, Robert HASELKORN a Piotr GORNICKI. Genes encoding plastid acetyl-CoA carboxylase and 3-phosphoglycerate kinase of the *Triticum / Aegilops* complex and the evolutionary history of polyploid wheat. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2002, **99**(12), 8133-8138 [cit. 2023-03-22]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.072223799
- [11] ANTONARAKIS, Stylianos E., Brian G. SKOTKO, Michael S. RAFII, Andre STRYDOM, Sarah E. PAPE, Diana W. BIANCHI, Stephanie L. SHERMAN a Roger H. REEVES. Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2020, **6** (1), 2 [cit. 2023-04-27]. ISSN 2056676X. PMC8428796. Dostupné z: doi:10.1038/s41572-019-0143-7
- [12] PALANIKUMAR, Balasundaram a Avulakunta INDIRAPRIYA DARSHINI. Edwards Syndrome. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 leden-, 1–3 [cit. 2023-04-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570597/#!po=92.1053>
- [13] ŠTEFÁNEK, Jiří. Patauův syndrom. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. Praha: Jiří Štefánek, c2021 [cit. 2022-09-28]. Dostupné z: Patauův syndrom | *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* (stefajir.cz)
- [14] BEST G, Robert. Medscape. <https://reference.medscape.com/> [online]. New York: WebMD, 2021 [cit. 2022-09-28]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/947706-overview#showall>
- [15] Patauův syndrom. NHS [online]. UK: NHS Digital, 2019 [cit. 2022-09-28]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/pataus-syndrome/>
- [16] NANJIANI M. D., Aijaz. Patau syndrome. *Neuropsychiatry* [online]. 2007, **2** (19), 201-202 [cit. 2022-11-30]. Dostupné z: doi:10.1176/jnp.2007.19.2 .201
- [17] Williams GM, Brady R. Patau Syndrome. 2022 červen 27. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 leden-. PMID: 30855930. [cit. 2023-02-02]
- [18] Petry, P, Polli, JB, Mattos, VF, Rosa, RCM, Zen, PRG, Graziadio, C, Paskulin, GA, Rosa, RFM. 2013. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet Part A* **161** A: 1278–1283. [cit. 2023-02-02]



- [19] What Do We Know Now About Trisomy 13? *SOFT* [online]. South Union St. Rochester: soft, C2022 [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://trisomystage.wpenginepowered.com/wp-content/uploads/2020/06/What-do-we-know-now-T13-English.pdf>
- [20] WOODWARD, Aylin. Newborns with trisomy 13 or 18 can benefit from heart surgery. *Stanford medicine* [online]. Stanford: Stanford School of Medicine, 2017 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://med.stanford.edu/news/all-news/2017/10/newborns-with-trisomy-13-or-18-benefit-from-heart-surgery.html>
- [21] WILLINGHAM, A. J. The abortion debate is more complex than you think. *CNN Health* [online]. USA: CNN, c2023, 2016 [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <http://edition.cnn.com/2016/06/27/health/abortion-in-america-charts-and-graphs-trnd/>
- [22] *State Bans on Abortion Throughout Pregnancy* [online]. USA: Guttmacher institute, 2023 [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <https://www.guttmacher.org/state-policy/explore/state-policies-later-abortions>
- [23] Abortion Costs. *CompassCare* [online]. USA: CompassCare Pregnancy Services, C2022 [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <https://www.compasscare.info/health-information/abortion/abortion-costs/>
- [24] MALONE, Katie. Her name is Nora. Alabama, 2022. Dostupné také z: [https://docs.google.com/presentation/d/1kIF01tZr-O3-\\_jLoQSGrelcHTug7gihk0yc3v8lZVmA/edit#slide=id.g124a3f4a076\\_0\\_549](https://docs.google.com/presentation/d/1kIF01tZr-O3-_jLoQSGrelcHTug7gihk0yc3v8lZVmA/edit#slide=id.g124a3f4a076_0_549)
- [25] FRASER, FC. Genetic counseling. *Am J Hum Genet* [online]. 1974, **26**(5), 637 [cit. 2023-03-31]. PMID: PMC1762720, PMID: 4609197. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762720/#>
- [26] BIESECKER, BB. Goals of genetic counseling. *Clinical Genetics* [online]. 2001, **60**(5), 323-330 [cit. 2023-03-31]. ISSN 00099163. Dostupné z: doi:10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x
- [27] SHIEFA, S., M. AMARGANDHI, J. BHUPENDRA, S. MOULALI a T. KRISTINE. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free  $\beta$ -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* [online]. 2013, **28**(1), 3–12 [cit. 2023-03-31]. ISSN 0970-1915. Dostupné z: doi:10.1007/s12291-012-0269-9

- [28] CARLSON, Laura M. a Neeta L. VORA. Prenatal Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [online]. 2017, **44**(2), 245-256 [cit. 2023-03-31]. ISSN 08898545. Dostupné z: doi:10.1016/j.ogc.2017.02.004
- [29] DUKHOVNY, Stephanie a Mary E. NORTON. What are the goals of prenatal genetic testing? *Seminars in Perinatology* [online]. 2018, **42**(5), 270-274 [cit. 2023-04-01]. ISSN 01460005. Dostupné z: doi:10.1053/j.semperi.2018.07.002
- [30] WHITWORTH, Melissa, Leanne BRICKER a Clare MULLAN. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015, **2015**(7) [cit. 2023-04-01]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD007058.pub3
- [31] MOLANDER, Eva, Siw ALEHAGEN a Carina M. BERTERÖ. Routine ultrasound examination during pregnancy: a world of possibilities. *Midwifery* [online]. 2010, **26**(1), 18-26 [cit. 2023-04-01]. ISSN 02666138. Dostupné z: doi:10.1016/j.midw.2008.04.008
- [32] What is the viability scan? *The Fetal Medicine Centre* [online]. London: The Fetal Medicine Centre, c2023 [cit. 2023-04-04]. Dostupné z: <https://fetalmedicine.com/viability-scan/>
- [33] SOUKA, A. P., A. PILALIS, Y. KAVALAKIS, Y. KOSMAS, P. ANTSAKLIS a A. ANTSAKLIS. Assessment of fetal anatomy at the 11-14week ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [online]. 2004, **24**(7), 730-734 [cit. 2023-04-04]. ISSN 09607692. Dostupné z: doi:10.1002/uog.1775
- [34] What is the Nuchal Scan?. *The Fetal Medicine Centre* [online]. London: The Fetal Medicine Centre, c2023 [cit. 2023-04-04]. Dostupné z: <https://fetalmedicine.com/nuchal-scan/>
- [35] BARTKUTE, Karolina, Dalia BALSYTE, Josef WISSER a Juozas KURMANAVICIUS. Pregnancy outcomes regarding maternal serum AFP value in second trimester screening. *Journal of Perinatal Medicine* [online]. 2017, **45**(7), 817-820 [cit. 2023-04-10]. ISSN 1619-3997. Dostupné z: doi:10.1515/jpm-2016-0101
- [36] WANG, Ce, Di GUAN, Chen CHEN, Shang HE, Xiaoting LIU, Chengbin WANG a Huijuan WU. Rapid detection of unconjugated estriol in the serum via superparamagnetic lateral flow immunochromatographic assay. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* [online].

2018, **410**(1), 123-130 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1618-2642. Dostupné z: doi:10.1007/s00216-017-0699-6

[37] WHINN, Hung N., Frank. A CHERVENAK a R. ROMERO. In: *Clinical Maternal-Fetal Medicine* [online]. 2nd Edition. London: Medicine, Dentistry, Nursing & Allied Health, 2012, 62.1–62.5 [cit. 2023-04-11]. eBook ISBN 9781003222590. Dostupné z: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/oa-edit/10.1201/9781003222590-55/chorionic-villus-sampling-giovanni-monni-maria-angelica-zoppi-carolina-axiana>

[38] JINDAL, Aditi, Medhavi SHARMA, Zalak V. KARENA a Chitra CHAUDHARY. Amniocentesis. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cit. 2023-04-12]. PMID: 32644673. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk559247>

[39] KEPPLER, Jeffrey W., Kristen P. FISHLER a Eric S. PEEPLES. Surveillance guidelines for children with trisomy 13. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2021, **185**(5), 1631-1637 [cit. 2023-04-28]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.62133

[40] TAIRA, Ryoji, Hirosuke INOUE, Toru SAWANO, et al. Management of apnea in infants with trisomy 18. *Developmental Medicine & Child Neurology* [online]. 2020, **62**(7), 875 [cit. 2023-04-28]. ISSN 0012-1622. Dostupné z: doi:10.1111/dmcn.14403

[41] HORNE, Rosemary S. C. Sudden infant death syndrome: current perspectives. *Internal Medicine Journal* [online]. 2019, **49**(4), 433-438 [cit. 2023-04-28]. ISSN 1444-0903. Dostupné z: doi:10.1111/imj.14248

[42] ŠÍPEK, Antonín, Vladimír GREGOR, Jan KLASCHKA, Marek MALÝ a Antonín ŠÍPEK JR. Přežívání dětí narozených v České republice s Downovým, Edwardsovým a Patauovým syndromem. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. 2022, 18-24 [cit. 2023-05-02]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: [https://www.actualgyn.com/pdf/en\\_2022\\_266.pdf](https://www.actualgyn.com/pdf/en_2022_266.pdf)

[43] Trisomy 13 Syndrome. *NORD* [online]. Washington, DC, 2007 [cit. 2023-05-03]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/trisomy-13-syndrome/>

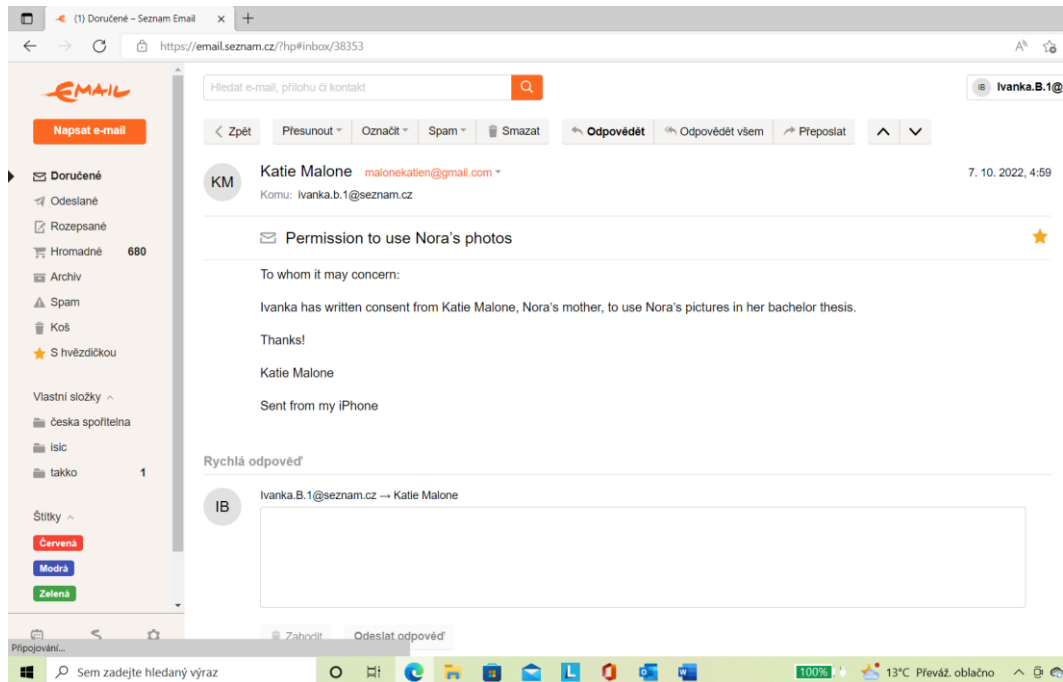
[44] DIAZ, Diego, Renata H. BENJAMIN, Maria Luisa NAVARRO SANCHEZ, et al. Patterns of congenital anomalies among individuals with trisomy 13 in Texas. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2021, **185**(6) [cit. 2023-05-03]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.62175

## 8 ZDROJE OBRÁZKŮ

- [1] MedlinePlus. In: *National Library of Medicine: What is a chromosome?* [online]. USA: Bethesda, 2021 [cit. 2022-07-27]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/chromosome/>
- [2] Chromosomal. In: Public Health Wales [online]. Wales: Digital Health and Care Wales, [cca 2018] [cit. 2022-09-28]. Dostupné z: <https://phw.nhs.wales/services-and-teams/caris/key-anomalies/chromosomal/>
- [3] obrázky od Katie Malone – fotoarchív rodiny Nory
- [4] Odber-choriových-klku. In: *QGEN* [online]. Praha 4: Medicínské centrum Praha [cit. 2023-04-11]. Dostupné z: <https://www.qgen.cz/en/assets/images/jpg/proc%20znat%20rizika/odber-choriovych-klku.png>
- [5] Patauův syndrom: míry úmrtnosti – mrtvorozenost, časná neonatální úmrtnost a perinatální úmrtnost. In: *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. Praha: Aprofema, 2022 [cit. 2023-05-02]. Dostupné z: [https://www.actualgyn.com/pdf/en\\_2022\\_266.pdf](https://www.actualgyn.com/pdf/en_2022_266.pdf)
- [6] Kojenecká úmrtnost – Downův, Edwardsův a Patauův syndrom. In: *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. Praha: Aprofema, 2022 [cit. 2023-05-02]. Dostupné z: [https://www.actualgyn.com/pdf/en\\_2022\\_266.pdf](https://www.actualgyn.com/pdf/en_2022_266.pdf)
- [7] DIAZ, Diego, Renata H. BENJAMIN, Maria Luisa NAVARRO SANCHEZ, et al. Patterns of Congenital Anomalies among Individuals with Trisomy 13 in Texas. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2021, **185**(6) [cit. 2023-05-03]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.62175

## 9 PŘÍLOHY

### *Příloha 1: Souhlas se zveřejněním Nory*



*Písemný souhlas s publikováním fotografií Nory v bakalářské práci autorky. V překladu: „Ivana má tímto písemný souhlas od Katie Malone, Nořiny matky, k použití Nořiných fotografií v bakalářské práci. Děkuji Katie Malone.“*