

Letální syndromy v pediatrii – tři příběhy trizomie 18

MUDr. Michaela Ducháčová¹, doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Eva Pavlíčková⁴,
MUDr. Markéta Nowaková, MBA^{1,2}, MUDr. Bořek Trávníček, MBA^{1,2}, Mgr. Iva Kuzníková, Ph.D.⁵,
Bc. Tereza Brodáková⁵

¹Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové

⁴Mobilní hospic Ondrášek, Ostrava

⁵Centrum provázení, Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Edwardsův syndrom je významnou genetickou abnormitou s nepříznivou prognózou. Má vysokou míru prenatalní detekce, která významně ovlivňuje jeho výskyt v populaci narozených dětí. Postnatálně jsou dominující orgánovou patologií srdeční vady, klinicky jsou tyto pacienti vždy psychomotoricky opoždění a mají výživové problémy. Přes vysoké procento časně letality někteří pacienti přežijí jeden rok věku a je nutné pro ně nastavit celkovou péči. Tato je možná, včetně intervencí a řešení orgánových abnormalit. Pro tyto děti jsou výhodné koncepty komplexní nebo paliativní péče.

Klíčová slova: Edwardsův syndrom, trizomie 18, srdeční vada, mnohočetné anomálie.

Lethal syndromes in pediatrics – three cases of trisomy 18

Edwards syndrome is a significant genetic abnormality with an unfavorable prognosis. It has a high rate of prenatal detection, which significantly affects its occurrence in the pediatric population. Postnatally, the dominant organ pathology is heart defects, clinically these patients always present with psychomotor impairment and failure to thrive. Despite the high percentage of early lethality, some patients may live longer than one year, and it is, therefore, to set up complex care for them. This care is available, including the management of organ pathologies. Complex or palliative care concepts are of considerable benefit in these children.

Key words: Edwards syndrome, trisomy 18, heart defect, multiple anomalies.

Úvod

Edwardsův syndrom (ES) patří mezi numerické chromozomální abnormity, u kterých se vyskytuje nadbytečný chromozom. Jde o trizomii 18. chromozomu, většinou se vyskytuje v plné formě, jsou ale možné i mozaikové formy nebo parciální trizomie dlouhého raménka chromozomu 18. Poprvé byl tento syndrom popsán Edwardsem a Smithem v roce 1960, od této doby je dobře prostudován, pacienti mají charakteristické fenotypové známky: nízký

vzrůst, typickou dysmorfii tváře, opožděný psychomotorický vývoj a orgánové anomálie (1–3).

Incidence je závislá na kvalitě prenatalní diagnostiky, ES má vysokou četnost intrauterinních úmrtí a vysokou četnost počtu ukončených gravidit z rozhodnutí rodičů při prenatalně identifikovaném postižení plodu. Uváděné rozmezí celkové incidence je 1:2 500 až 1:10 000, v České republice (ČR) je incidence stanovena na 4 případy na 10 000 živě narozených (4–7).

Z klinického pohledu je důležité, že u této trizomie je dobře znám prenatalní i postnatální fenotyp postižených plodů a dětí. Prenatální detekce ES je dobře propracována a závisí na provedení biochemického vyšetření z krve matky, hodnocení věku matky a identifikaci orgánových odchylek při ultrazvukovém vyšetření plodu (8). Definitivní diagnóza je pak potvrzena karyotypizací plodu vyšetřením choriových klků nebo amniocentézou. Postnatální fenotyp je charakteristický,

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

jan.pavlicek@fno.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(2):111-115

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2023

ale poměrně variabilní. Patří zde: kraniofaciální dysmorphie, srdeční vady, vady urogenitálního a gastrointestinálního traktu, oční a ušní patologie, muskuloskeletální a neurologické postižení, vždy je přítomna růstová a psychomotorická retardace a potíže s výživou.

ES patří mezi syndromy se zkrácenou délkou života, často se u těchto syndromů používá název „letální“. V současnosti je široce diskutována možná péče o tento typ pacientů a je dokumentováno jejich delší přežívání. I u těchto pacientů se zvažují možné intervence, jak v akutním ošetření, tak při řešení orgánových abnormalit (9, 10). Možné je paliativní prenatální a postnatální poradenství.

I v moderní medicíně existuje u těchto onemocnění řada etických, zdravotnických, ekonomických a organizačních dilemat. Proto autoři uvádějí příklad tří možných průběhů tohoto onemocnění (prenatální diagnostika s ukončením gravidity, postnatální průběh s časným úmrtím dítěte, dlouhodobé přežívání pacienta s ES) a v diskuzi pak rozebírají jednotlivé otázky a možné postoje k tomuto závažnému onemocnění.

Kazustika 1

Těhotná žena ve věku 25 let byla odeslána k provedení plánované fetální echokardiografie. Oba partneři byli zdraví, v rodinných anamnézách ani v podrobné anamnéze matky nebyly identifikovány žádné rizikové faktory. Gravidita probíhala bez komplikací, v prvotrimestrálním screeningu byla změřena normální nuchální translucence (šijové projasnění)

plodu, screening byl uzavřen jen pro riziko trizomie 21, s rizikem nižším než 1 : 50 000, k ostatním genetickým abnormitám se screening nevyjádřil. Při fetální echokardiografii byla identifikována asymetrie srdeční čtyřdutiny a defekt komorového septa (Obr. 1a). Plod byl došetřen dalším UZ specialistou pro možné jiné orgánové anomálie, tyto nebyly potvrzeny, plod nevykazoval růstovou restrikcí. Pacientce byla nabídnuta genetická konzultace a odběr plodové vody ke karyotypizaci. Tento byl proveden ve 21. týdnu, metodou QF-PCR byla zjištěna trizomie 18. chromozomu. Pacientka se svobodně rozhodla pro ukončení gravidity z genetické indikace. Autopsie plodu potvrdila defekt komorového septa ve stejné lokalizaci jako při fetálním vyšetření, jiná významná srdeční vada nebyla nalezena, stejně tak nebyla popsána jiná extrakardiální postižení.

Kazustika 2

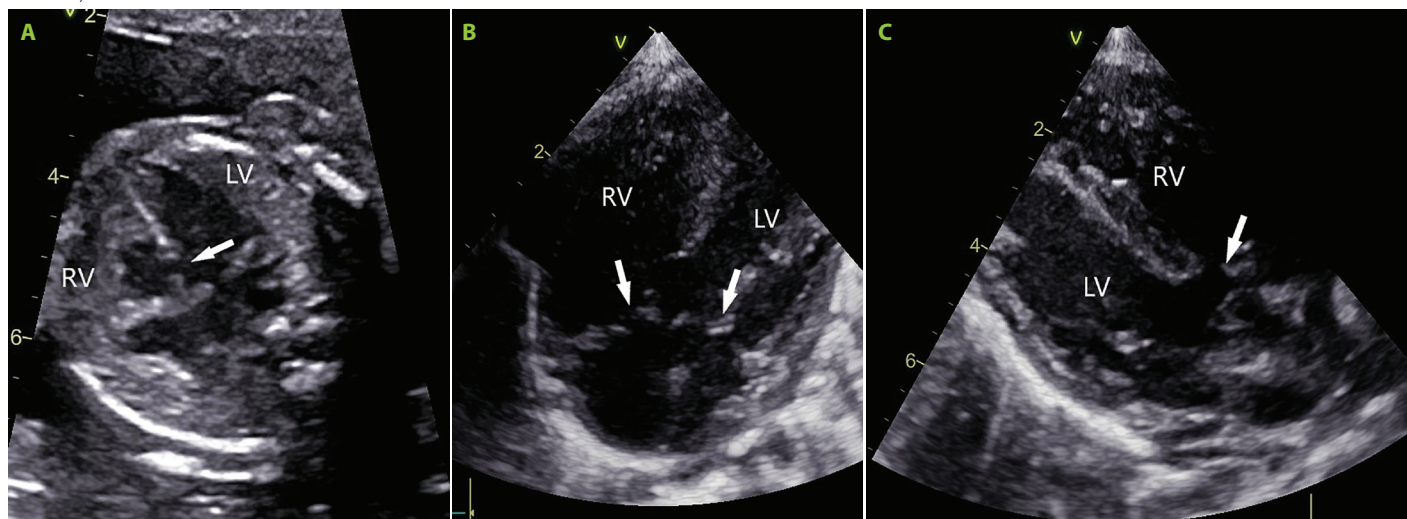
Plod ženského pohlaví ze III. gravidity byl sledován od 26. týdne těhotenství pro detekovaný defekt atrioventrikulárního septa a oboustranný rozštěp rtu a patra. V prvním trimestru tyto patologie identifikovány nebyly. Amniocentéza byla po dohodě s rodiči následně provedena s potvrzením trizomie 18. chromozomu plodu. Růst plodu byl při dalším fetálním sledování na nízkém percentilu, oběhový stav byl ale stabilní a gravidita do porodu již komplikována nebyla. Paliativní a podpůrné konzultace, vzhledem k základní diagnóze plodu, proběhly již před porodem. Porod proběhl ve 36+6 týdnu, spontánně zá-

hlavím. Novorozenec měl porodní hmotnost 1 600 g, délku 41 cm, Apgar skóre bylo 9-9-9. Dítě bylo krátce monitorováno na JIP, oběhové nebo jiné klinické komplikace se nevyskytly. Výživa probíhala cestou nazogastrické sondy, ale i přikládáním ke kojení. Kardiologem byl potvrzen kompletní defekt atrioventrikulárního septa (Obr. 1b), genetikem byla popsána kompletní morfologie novorozence odpovídající ES (oboustranný rozštěp rtu a patra, níže položené ušní boltce, křížení prstů na horních končetinách, sandálová rýha na ploskách, celková hypotrofie). Hospitalizace probíhala za spolupráce s Centrem provádění FN Ostrava a Mobilního hospice Ondrášek, dítě bylo propuštěno ve stabilním stavu s hmotností 1 680 g. Doma dále probíhalo živění sondou s postupným navyšováním dávek. Klinicky dominovala výrazná hypotonie. V šesti týdnech věku proběhla konzultace rozštěpové vady patra v FN Brno a bylo plánováno kardiologické a kardiochirurgické konzilium v Dětském kardiocentru FN Praha Motol. Rodiče si přáli řešení obou morfologických vad. Ve dvou měsících se prohlubovala hypotonie, rychle došlo k vývoji apatie a netolerance stravy. Dítě zemírá doma na apnoe, pravděpodobně centrální.

Kazustika 3

Kazuistika popisuje pacientku s ES ze III. gravidity, která byla sledována pro růstovou retardaci plodu a srdeční vadu plodu zjištěnou ve 20. týdnu. Prvotrimestrální screening nebyl kompletně proveden. Prenatální vyšetření ale vyjádřila podezření na chromozomální posti-

Obr. 1. Echokardiografické nálezy u ES: a) plod, 20. týden, asymetrie srdeční čtyřdutiny, defekt komorového septa (šipka); b) postnatálně, čtyřdutinová projekce, defekt atrioventrikulárního septa – společná chlopeč (šipky); c) postnatálně, dlouhá osa levé komory, defekt komorového septa (šipka); RV – pravá komora, LV – levá komora



žení dítěte, rodiče si genetické došetření nepřáli. Porod byl proveden císařským řezem ve 38. týdnu, s porodní hmotností dítěte 1 950 g, Apgar skóre bylo 6-8-9. Po porodu byla popsána faciální dysmorfie a další somatické odchylky typické pro ES (hypotrofie, prominence čela, antimongoloidní postavení očí, vysoké patro, mikrostoma, malá ustupující bradička, překrývající se prstíky na horních končetinách, kolébkový tvar kotníků). Postnatální došetření karyotypu potvrdilo v plné formě trizomii 18 (karyotyp 47 XX, +18). Kardiolog popsal již fetálně detekovaný defekt septa komor (Obr. 1c) s doplněním nálezu bikuspidní aortální chlopně a hypoplastického aortálního oblouku bez koarktace. Velmi krátce dítě vyžadovalo oxygenoterapii a parenterální výživu. Za hospitalizace se nevyskytly žádné komplikace, krmení probíhalo cestou nazogastriční sondy. Rodina byla poučena o nepříznivém vývoji v budoucnosti a dítě bylo propuštěno do domácí a hospicové péče. Tělesná hmotnost při propuštění byla 1 905 g.

Doma probíhala další péče za podpory mobilního hospice. Od druhého měsíce bylo dítě bez sondy, podařilo se i kojení a dokrm z lahvičky. Kojení bylo ukončeno v jednom roce, pokračovalo krmení lžičkou. Dítě trvale rehabilituje (Obr. 2a–d). Běžná péče je vedena obvodním lékařem, dále je pacientka sledována gastroenterologem a dětským kardiologem. V současnosti dítě přesáhlo 3 roky věku, váha je trvale s malými přírůstky, poslední údaj ve třech letech věku byl 6 140 g s délkou 64 cm. Všechno jídlo je per os, převažují mléčné výrobky s podporou Fortini Creamy. Gastrostomie není nutná. Kardiálně je dítě kompenzováno, po dohodě s rodiči není kardiologická intervence zvažována. Dítě není očkováno. Od narození je pozorován typický opožděný psychomotorický vývoj, dítě je kontaktní, usmívá se na rodiče, přetáčí se na bok, s dopomocí na břicho, je nechodící. Dokáže uchopit hračku, dát dudlík do pusy, slyší a vidí. Proběhly opakované purulentní konjunktivitidy, jinak v současnosti dítě nemá žádné další zdravotní komplikace.

Diskuze

V pediatrii existuje skupina onemocněných, jejichž léčba nebo vyléčení nejsou možné, a dítě v průběhu sledování a péče zmirá. Mezi

tato letální onemocnění patří i některé genetické abnormality, včetně ES.

Pro diagnostiku, výskyt v populaci a organizaci péče je u těchto syndromů zásadní prenatalní diagnostika. Schéma prvotrimestrálního a druhotrimestrálního screeningu vývojových abnormit je v ČR pevně dáno, screening je nabídnut každé těhotné ženě a hodnotí věk matky, biochemické nálezy z krve matky a ultrazvukové odchylky plodu. Ultrasonografické vyšetření může diagnostikovat fenotyp této trizomie již před narozením, řada anomálií je fetálně identifikovatelná, patří k nim: polyhydramnion, fetální růstová restrikce, hydrops plodu, abnormální tvar hlavy a obličejová dysmorfie, rozštěp rtu a patra, hypertelorismus, mikroftalmie, meningomyelokéla, ventrikulomegalie, ageneze corpus callosum, překrývající se prsty na ruce, abnormální tvar nohou, srdeční defekty, omfalokéla, diafragmatická hernie, abnormity ledvin, kryptorchismus (11). Rodině je možno nabídnout neinvazivní testování volné fetální DNA z krve matky, definitivní výsledek je ale nutno potvrdit invazivním vyšetřením choriových klků nebo aminocentézou. Uvedené kazuistiky se mírně vymykaly tomuto přesnému postupu, u prvního plodu byla suspekce na ES vyjádřena až po fetální echokardiografii. Tento případ posiluje roli dětského kardiologa v prenatalní diagnostice a poukazuje na možné selhání prvotrimestrálního screeningu. Vyšetření srdce plodu bylo o to důležitější, že plod nevykazoval jiné somatické odchylky a srdeční vada byla jedinou popsatelem anomálií. První kazuistika dokládá i možnost ukončení gravidity, které je dle zákonů v ČR možné do 24. týdne gravidity při zjištění významné genetické nebo morfologické abnormality. U včasné zachycených ES je procento rodičů, kteří se rozhodnou ukončit graviditu vysoké a kvalita prenatalní diagnostiky tak výrazně snižuje výskyt ES v populaci narozených dětí. U druhého plodu byla aminocentéza provedena později ve druhém trimestru a zvažování ukončení gravidity již nebylo možné. U třetího plodu bylo postižení zřejmé, rodiče si ale došetření nepřáli. I toto je při prenatalní diagnostice možné a další vývoj gravidity závisí na rozhodnutí partnerů. Správné prenatalní poradenství je ale nezbytné.

Obr. 2. Přístup k dítěti s ES: a) krmení ze stříkačky; b) rehabilitace u kojení; c) rehabilitace v bazénu; d) cvičení ve vertikalizačním přístroji (fotodokumentace zveřejněna se souhlasem rodičů pacientky)



Postnatální fenotyp ES je také dobře znám, kompletní výčet možných odchylek ukazuje tabulka 1. Obě narozené děti měly typickou faciální dysmorfii a další typické zevní somatické známky. Obecně jsou z orgánových odchylek u ES nejčastější srdeční vady (75–90 %), četné jsou urogenitální vady (25–70 %), méně četné pak gastrointestinální vady, abnormality centrálního nervového systému, rozštěpy obličeje, vady očí a defekty končetin (3, 12). Toto pozorování potvrzujeme, u všech tří případů byla identifikována srdeční vada, pro ES v nejtypičtějších formách (defekt komorového nebo atrioventrikulárního septa), pouze jedno dítě mělo rozštěpovou vadu obličeje. Jiné orgánové odchylky jsme nediodagnostikovali.

ES má nepříznivou prognózu, vyjma vysokých fetálních ztrát (časný abort, nitroděložní úmrtí, přerušení gravidity) je očekávána zkrácená délka života. Dle různých studií je medián přežití 3–14 dní, 24 hodin přežije 60–75 %, 1 týden 40–60 %, 1 měsíc 22–44 %, 6 měsíců 9–18 %, 1 rok 5–10 % dětí (3, 13, 14, 15). Z těchto důvodů se často u podobných syndromů používá termín „letální“ nebo „infaustní“. Je otázkou, zda je to správné – v současnosti má dítě ze třetí kazuistiky již tři roky věku, v literatuře je publikováno postupné zvyšování jednorocního přežívání dětí s ES a jsou dokumentovány případy plné trizomie 18 i v dospělosti (16, 17).

Postoje k těmto významným syndromům se v současnosti mění, jak v hospitalizační, tak v domácí péči. Již prenatálně lze nabídnout rodičům koncept perinatální paliativní péče, která je zahájena po stanovení fetální diagnózy

a pokračuje postnatálně. Vhodný je komplexní přístup a součinnost jednotlivých týmů, které může tvořit: dětský kardiolog, gynekolog, tým porodního sálu, novorozenecký lékař, dětské sestry, krizový intervent, psycholog, pracovníci Centra provázení, eventuálně duchovní a další. Oběma rodinám, které pokračovaly v graviditě, byly tyto konzultace nabídnuty a rodiny jich částečně využily. V těchto případech je komplexní přístup nutný, do budoucna může být inspirací péče typu PCC – Patient-Centered Care (18).

U těchto syndromů se mohou lišit názory lékařských týmů již v poporodním období. Většinou převládá zdrženlivost, obavy z poskytnutí neoprávněné péče, je tendence k postupu „do not resuscitate“, větší intervence nebo chirurgické výkony nejsou indikovány. Spory mezi ošetřujícím personálem mohou být vedeny o rozsah a invazivitu výkonů, většinou při respiračních komplikacích (19). Dnes je možné poskytnout bazální péči, ale i resuscitaci, intenzivní péči, a dokonce chirurgické výkony. Snižuje se paternalistický přístup a více se respektuje autonomie rodičů a jejich přání. Rodina by měla být součástí rozhodování o dalších postupech, zároveň ale zdravotníci musí vážit rizika intervencí a posuzovat budoucí kvalitu života dítěte (20). Odlišné názory mezi medicínskou vědou a přáním rodičů mohou být zásadní. Rozdílné názory jsme zaznamenali i u rodičů narozených pacientů v uvedených kazuistikách. Rodiče dítěte s atrioventrikulárním defektem žádali konzultaci kardiochirurga, která byla plánována,

stejně tak jako posouzení možné operativy rozštěpové vady obličeje. Rozhodnutí o možných intervencích nebylo možno dokončit pro úmrtí dítěte. U druhého pacienta byla možnost operovat komorový defekt s rodiči probrána, tito si ale operaci nepřejí. Operace srdce u ES je ale možné indikovat s dobrými výsledky a nejčastěji prováděným výkonem je právě korekce defektu komorového septa (21, 22). Přežívání je pak jednoznačně delší, dítě může profitovat jak z radikální korekce, tak i paliativního výkonu.

Pro pediatrii je důležité, že dítě s ES je možno propustit z nemocnice do domácí péče a měla by mu být nabídnuta stejná péče jako zdravé populaci. Možné je očkování (včetně pasivní imunizace Synagisem), správné je vedení běžných preventivních prohlídek. Dle potíží je pak dítě zařazeno do péče jednotlivých odborných ambulancí: ORL, pneumologie, oční lékařství, ortopedie, rehabilitace, neurologie. Dítěti s ES bychom měli nabídnout audiologické vyšetření včetně indikace sluchových pomůcek, možné je nošení ortéz. Důležité je pravidelné ultrazvukové vyšetření břícha a ledvin pro riziko tumorů ledvin a jater. S rodiči přežívající pacientky byla komplexní péče probrána, pacientku jsme zařadili do kardiologické a gastroenterologické ambulance. Gastrostomie, která je jedním z nejčastějších výkonů u těchto dětí (23), u naší pacientky nebylo nutno indikovat, živě rodina zvládá per os. Prospívání je nedostatečné, odpovídá ale percentilovým tabulkám dětí s ES. Patientka má zavedenou rehabilitaci, která by u déle

Tab. 1. Možné typy postižení a komplikací u dětí s Edwardsovým syndromem

dysmorfie	srdeční vady	urogenitální vady	gastrointestinální vady	neurologická a svalová postižení	postižení v oblasti ORL a respirace	oční postižení	tumory
mikrocefalie	defekt komor. septa	hypoplazie ledvin	brániční kýla	defekty končetin	atrémie zvukovodů	mikroftalmie	Wilmsův tumor
vysoké/široké čelo	defekt síň. septa	ren arcuatus	omfalokéla	skolióza	vady stř. ucha	katarakta	hepatoblastom
atypické uši	otevřená duče	hydronefróza	atrémie jícnu	žebra, obratle	vady vnitř. ucha	zraková ostrost	
úzké oční štěrby	vady chlopní	hypospadie	trach-ezof. píštěl	kontraktury	laryngomalacie	slepota	
hypertelorismus	dvojvýtoková pr. komora	kryptorchismus	stenóza pyloru	hypopl. mozečku	tracheomalacie	fotofobie	
epikantus	Fallotovské vady	vady uteru	atrémie anu	ageneze corp. callosum	bronchomalacie		
ptóza víčka	defekt atrioventr. septa	hypoplazie ovaríí	Meckelův divertikl	hydrocefalus	centrální apnoe		
malý nos	koarktace	hypoplazie ledvin	tříselná hernie	myelokéla	spánkové apnoe		
atrémie choan			pupeční hernie	encefalokéla	pneumonie		
mikrognacie			gastroezofag. reflux	hypotonie/hypertonie	aspirace		
mikrostomie			obstipace	epilepsie/křeče			
rozštěpy			poruchy výživy/sání/polykání	psychomotorická a růstová retardace			

přežívajících dětí měla být zavedena vždy. Ve vyšším věku bychom měli doporučit ergoterapii, logopedii, zraková cvičení (24).

Dle vývoje klinického stavu je možné pacientům s ES nabídnout paliativní a hospicovou péči (25, 26). Tento typ péče prodělává v současnosti velký vývoj a názory o poskytování této péče se postupně mění (27, 28). Paliativní týmy a Centra provázení přinášejí významné zlepšení péče o pacienty s nepříznivou diagnózou. Vyjma lékařské a ošetrovatelské pomoci tyto týmy mají podpůrnou, informativní a organizační funkci. Pomáhají rodině se zásadními medicínskými i etickými otázkami, se zvažováním intervencí, napomáhají vytváření shody mezi lékaři a rodiči. Rodinám je k dispozici lékař, zdravotní sestra, psycholog a sociální pracovníce. Rodinám narozených dětí v uvedených kazuistikách byla

tato péče nabídnuta, obě rodiny tuto pomoc přijaly. Paliativní péči v České republice čeká další vývoj, sestavována je národní koncepce péče o děti a dospívající se závažnou život limitující a ohrožující diagnózou, včetně péče o jejich rodiny (29). V oblasti paliativní péče dnes existuje obrovské množství výzkumů a publikací zaměřených na plány a vzorce péče, kvalitu života pacientů, rodiny a sourozenců, management bolesti (30–32). Vyjma vlastní paliativní péče existuje řada modelů popisujících fungování multidisciplinárních týmů v péči o tyto typy pacientů a jejich rodin. Nejblíže model, který se jeví vyhovující pro tento typ pacientů, je péče typu FCC – Family centered care. Jde o model, který je zaměřený na péči soustředěnou na celou rodinu (33–34). Tato forma péče se jeví jako vysoce vhodná pro pacienty s nevyléčitelnými

nými onemocněními, včetně genetických postižení.

Závěr

Edwardsův syndrom je významnou genetickou abnormitou s nepříznivou prognózou. Prenatální i postnatální fenotyp tohoto onemocnění je dobře popsán. Má vysokou míru prenatální detekce, která významně ovlivňuje jeho výskyt v populaci narozených dětí. Postnatálně jsou dominující orgánovou patologií srdeční vady, klinicky jsou tito pacienti vždy psychomotoricky opoždění a mají výživové problémy. Přes vysoké procento časné letality, někteří pacienti přežijí jeden rok věku a je nutné pro ně nastavit celkovou péči. Tato je možná, včetně intervencí a řešení orgánových patologií. Pro tyto děti jsou výhodné koncepty komplexní nebo paliativní péče.

LITERATURA

1. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al. A new trisomic syndrome. *Lancet*. 1960;275(7128):787-790.
2. Smith DW, Patau K, Therman E, et al. A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J Pediatr*. 1960;57(3):338-345.
3. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):81.
4. Rasmussen SA, Wong LYC, Yang Q, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111(4):777-784.
5. Irving C, Richmond S, Wren C, et al. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern-Fetal Neo M*. 2011;24(1):137-141.
6. Gregor V, Šípek A, Šípek Jr A, et al. Prenatální diagnostika chromozomálních aberací Česká republika: 1994–2007. *Čes Gynék*. 2009;74(1):44-54.
7. Šípek A, Gregor V, Horáček J, et al. Prevalence vybraných vrozených vad v České republice: vývojové vady ledvin, srdce a vrozené chromozomové aberace. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2013;62(3):112-128.
8. Yamanaka M, Setoyama T, Igarashi Y, et al. Pregnancy outcome of fetuses with trisomy 18 identified by prenatal sonography and chromosomal analysis in a perinatal center. *Am J Med Genet A*. 2006;140(11):1177-1182.
9. Nelson KE, Hexem KR, Feudtner C. Inpatient hospital care of children with trisomy 3 and trisomy 18 in the United States. *Pediatrics*. 2012;129:869-876.
10. Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, et al. The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet A*. 2011;155:2641-2646.
11. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):245-249.
12. Bruns DA, Martinez A. An analysis of cardiac defects and surgical interventions in 84 cases with full trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2016;170(2):337-343.
13. Rasmussen SA, Wong LYC, Yang Q, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111(4):777-784.
14. Vendola C, Canfield M, Daiger SP, et al. Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet A*. 2010;152:360-366.
15. Goel N, Morris JK, Tucker D, et al. Trisomy 13 and 18 – Prevalence and mortality – A multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2382-2392.
16. Fenton LJ. Trisomy 18 and 13: quality of life: treading "softly". *Am J Med Genet A*. 2011;155:1527-1528.
17. Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*. 2021;937-956.
18. Haug S, Goldstein M, Cummins D, et al. Using Patient-Centered Care After a Prenatal Diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13: A Review. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):382-387.
19. McGraw MP, Perlman JM. Attitudes of neonatologists toward delivery room management of confirmed trisomy 18: potential factors influencing a changing dynamic. *Pediatrics*. 2008;121(6):1106-1110.
20. Janvier A, Farlow B, Barrington KJ. Parental hopes, interventions, and survival of neonates with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(3):279-287.
21. Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, et al. The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet A*. 2011;155:2641-2646.
22. Bruns DA, Campbell E. Twenty-two long-term survivors with full trisomy 18: Presenting and current medical conditions. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164:610-619.
23. Fick TA, Sexson Teitel SK. Trisomy 18 Trends over the Last 20 Years. *J Pediatr*. 2021;239:206-211.
24. Raczkowski JW, Daniszewska B, Paradecka A. Edwards syndrome in a 6-year old girl. *Neuroendocrinol Lett*. 2010;31(1):43-46.
25. Silva C, Ferreira MC, Saraiva J, et al. Trisomy 18-when the diagnosis is compatible with life. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2809-2819.
26. Catlin A. Transition from curative efforts to purely palliative care for neonates: does physiology matter? *Adv Neonatal Care*. 2011;11(3):216-222.
27. Silberberg A, Robetto J, Grimaux G, et al. Ethical issues about the paradigm shift in the treatment of children with trisomy 18. *Eur J Pediatr*. 2020;179(3):493-497.
28. Mullin J, Wolfe J, Bluebond-Langner M, et al. Experiences of children with trisomy 18 referred to pediatric palliative care services on two continents. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179(6):903-907.
29. Koncepcie péče o děti a dospívající se závažnou život limitující a ohrožující diagnózou a jejich rodiny. Available from: <https://www.paliativnimedicina.cz/koncepcie-pece-o-deti-a-dospivajici-se-zavaznou-zivot-limitujici-a-ohrozujici-diagnozou-a-jejich-rodiny/>.
30. DeCoursey DD, Silverman M, Oladunjoye A, et al. Patterns of Care at the End of Life for Children and Young Adults with Life-Threatening Complex Chronic Conditions. *J Pediatr*. 2018;193:196-203.e2.
31. Bösch A, Wager J, Zernikow B, et al. Life-Limiting Conditions at a University Pediatric Tertiary Care Center: A Cross-Sectional Study. *J Palliat Med*. 2018;21(2):169-176.
32. Taylor J, Aldridge J. Exploring the rewards and challenges of paediatric palliative care work – a qualitative study of a multi-disciplinary children's hospice care team. *BMC Palliat Care*. 2017;16(1):73.
33. Kokorelias KM, Gignac MA, Naglie G, Cameron JL. Towards a universal model of family centered care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):564.
34. Almasri NA, An M, Palisano RJ. Parents' perception of receiving family-centered care for their children with physical disabilities: a meta-analysis. *Physi Occup Ther Pediatr*. 2018;38(4):427-443.