





**UNIwersytet Medyczny**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

mgr Magdalena Kłaniewska

**Analiza kliniczna i genotypowa dzieci z wrodzonym  
zarośnięciem przelyku urodzonych w latach 2000-2020.**

**Clinical and genotype analysis of children with congenital esophageal atresia born  
between 2000 and 2020.**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

Promotor: Prof. dr. hab. n. med. Robert Śmigiel

**Wrocław 2024**

*Serdeczne podziękowania dla **prof. Roberta Śmigła** właściwie za wszystko; za okazaną pomoc, za niekończące się wsparcie i mobilizację do działania, za ogromną inspirację, za nieustanne dzielenie się wiedzą i doświadczeniem oraz za niczym niezmqconą pewność, że wszystko się uda.*

*Dziękuję **prof. Rafałowi Płoskiemu,**  
**dr Piotrowi Stawińskiemu,**  
**mgr Arlecie Lebiodzie,**  
za ofiarowany czas, okazaną cierpliwość oraz podzielenie się wiedzą  
i doświadczeniem;  
**prof. Dariuszowi Patkowskiemu** za doskonałe leczenie i prowadzenie pacjentów  
zrekrutowanych do badania.*

*Wdzięczność dla Rodziców dzieci z wrodzonym zarośnięciem przetyku  
za chęci i zgodę na udział w prowadzonych badaniach.*

*Niniejszą pracę dedykuję moim dzieciom – Ninie i Wojtkowi.*

# SPIS TREŚCI

## WYKAZ SKRÓTÓW

## WSTĘP

Wady wrodzone

## PRZEŁYK

Anatomia przełyku  
Unaczynienie przełyku  
Unerwienie przełyku  
Histologia przełyku  
Embriologia przełyku  
Funkcja przełyku

## WADY ROZWOJOWE PRZEŁYKU

## WRODZONE ZAROŚNIĘCIE PRZEŁYKU

Klasyfikacje wrodzonego zarośnięcia przełyku  
Historia opisu klinicznego i anatomopatologicznego zarośnięcia przełyku  
Historia leczenia chirurgicznego wrodzonego zarośnięcia przełyku  
Wrodzone zarośnięcie przełyku współcześnie

## WADY TOWARZYSZĄCE

## EPIDEMIOLOGIA WRODZONEGO ZAROŚNIĘCIA PRZEŁYKU

## ETIOPATOGENEZA WRODZONEGO ZAROŚNIĘCIA PRZEŁYKU

## ROLA CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH

## DIAGNOSTYKA

Diagnostyka prenatalna  
Diagnostyka postnatalna

## ZESPOŁY GENETYCZNE ZWIĄZANE Z WYSTĘPOWANIEM WRODZONEGO ZAROŚNIĘCIA PRZEŁYKU

Liczbowe zaburzenia chromosomów  
Zespół Edwardsa  
Zespół Downa  
Aberracje w strukturze chromosomów  
Zespół Di George'a  
Zespoły monogenowe oraz poligenowe  
Zespół CHARGE

Zespół Feingolda  
Zarośnięcie przełyku w asocjacjach i zespołach o nieznannej etiologii  
Asocjacja VATER/VACTERL

CEL PRACY

MATERIAŁ I METODY

I ETAP

II ETAP

III ETAP

IV ETAP

Przygotowanie i sekwencjonowanie bibliotek całoeksomowych  
Analiza WES  
Analiza danych i priorytetyzacja wariantów  
Badania rodzinne

V ETAP

WYNIKI

Charakterystyka ogólna grupy badanej

Charakterystyka danych klinicznych grupy badanej

Charakterystyka danych klinicznych dotyczących pacjentów z zarośnięciem przełyku typu  
A i B

Charakterystyka danych klinicznych dotyczących pacjentów z zarośnięciem przełyku typu C

i D

Charakterystyka grupy badanej pod kątem wad współistniejących

Porównania i korelacje danych klinicznych grupy badanej

Charakterystyka podgrupy pacjentów z asocjacją VATER

Charakterystyka genotypowa podgrupy pacjentów z asocjacją VATER

Analiza wpływu wybranych zmiennych na zgon pacjenta z wrodzonym zarośnięciem  
przełyku.

DYSKUSJA

WNIOSKI

STRESZCZENIE

SUMMARY

PIŚMIENNICTWO

SPIS RYCIN

SPIS TABEL I WYKRESÓW

ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1 Opinia Komisji Bioetycznej

Załącznik nr 2 Dorobek naukowy

Załącznik nr 3 Życiorys

## WYKAZ SKRÓTÓW

ACD – dysplazja pęcherzykowo-włośniczkowa

ACMG – ang. American Collage of Medical Genetics and Genomics

aCGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy

AEG – zespół oczno-przełykowo-płciowy

AIC – ang. Akaike Information Criterion

AICC – ang. Corrected Akaike Information Criterion

AUC – ang. Area Under Curve

ASD – ubytek przegrody międzyprzedsiokowej

BIC – ang. Bayesian Information Criterion

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy

DORF – dwuwjęciowa prawa komora

EA – wrodzone zarośnięcie przełyku

EA-TEF – zarośnięcie przełyku z obecnością przetoki tchawiczo-przełykowej

EDTA – kwas etylenodiaminotetraoctowy

ERNICA – ang. The European Reference Network for rare Inherited and Congenital Anomalies

EUROCAT – ang. European Surveillance of Congenital Anomalies

FGF – szlak czynnika wzrostu fibroblastów

FGR – ograniczenia wzrostu płodu

HOX – geny homeotyczne

NGS – ang. next-generation sequencing / sekwencjonowanie nowej generacji

OMIM – ang. Online Mendelian Inheritance in Man

ORPHA – organizacja chorób rzadkich w Europie powołana przez instytucje Unii Europejskiej tworząca kody chorób rzadkich (kody ORPHA) – [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

PDA – przetrwały przewód tętniczy Botalla

PFO – przetrwały otwór owalny

ROC – ang. Receiver Operating Characteristic

Shh – ang. Sonic Hedeghog

TED – wady tchawiczo-przełykowe

TEF – przetoka tchawiczo-przełykowa

WES –sekwencjonowanie całoeksomowe

VSD – ubytek przegrody międzykomorowej

## WSTĘP

## **Wady wrodzone**

Definicja wady wrodzonej obejmuje zaburzenia prawidłowego rozwoju, powstałe w okresie życia płodowego, obecne przy urodzeniu, powodowane czynnikami wewnętrznymi (zespoły uwarunkowane genetycznie) oraz czynnikami zewnętrznymi (zniekształcenia, urazy, zatrucia, promieniowanie, infekcje). Terminologię wady wrodzonej stosujemy w odniesieniu do wszystkich nieprawidłowości morfologicznych, a także zaburzeń funkcjonalnych komórkowych i tkankowych, niezależnie od etiologii, patogenezы oraz momentu postawienia rozpoznania.

Wady rozwojowe dzielimy na duże i małe. Wady duże to zaburzenia w rozwoju embrionalnym, które wymagają interwencji medycznej i powodują poważne następstwa zdrowotne oraz uniemożliwiające przeżycie. Z kolei mówiąc o małych wadach rozwojowych mamy na myśli zaburzenia rozwoju embrionalnego, które nie wymagają podjęcia leczenia lub zastosowana interwencja chirurgiczna nie wywiera znaczącego wpływu na rozwój dziecka [Śmigiel & Patowski 2018].

Etiologia części wad wrodzonych została poznana, a związek dotyczący oddziaływania określonego czynnika prowadzącego do powstania wady, dobrze opisany. Natomiast nadal istnieje wiele wad rozwojowych, których etiologia nie została dotychczas ustalona. Znajomość przebiegu embriogenezy człowieka, umożliwia podjęcie próby opisanie na jakim etapie zadziałał konkretny czynnik prowadzący do powstania danej wady. Niestety w wielu sytuacjach poszukiwania te nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, gdyż ten sam czynnik sprawczy, działający na różnych etapach rozwoju płodowego, może powodować odmienne zaburzenia i różny stopień uszkodzenia rozwijającego się organizmu. Niejednokrotnie w okresie rozwojowym oddziaływanie czynników środowiskowych współistnieje z działaniem czynników genetycznych. Mówimy wówczas o przyczynie wieloczynnikowej.

Biorąc pod uwagę jak bardzo skomplikowany, złożony i niebywale precyzyjny jest proces rozwoju człowieka można stwierdzić, iż powstanie wad rozwojowych jest wpisane w ten proces. część.

Nie mniej, pojawienie się w rodzinie dziecka z wadą rozwojową jest jednym z najtrudniejszych momentów na rodzicielskiej drodze. Niezależnie od tego, czy jest to pierwsze, czy kolejne dziecko, rodzice są pełni lęku, niepokoju i ogromnej niepewności. Dzieci z wadami rozwojowymi bardzo często wymagają wieloletniej oraz wielokierunkowej i specjalistycznej opieki.

## **PRZEŁYK**



## Anatomia przełyku

Przełyk łac. *oesophagus* to mięśniowo-błoniasty przewód o owalnym przekroju, łączący gardło z żołądkiem. Anatomicznie wyróżniamy trzy odcinki przełyku: odcinek szyjny, piersiowy i brzuszny oraz trzy zwężenia: górne (gardłowe), środkowe (oskrzelowe) i dolne (przeponowe). Długość przełyku wzrasta wraz z wiekiem i u dorosłego człowieka osiąga długość około 23,5 cm (22-26 cm u mężczyzn i 20,5-24,5 cm u kobiet) [Wang 1991]. Średnica światła przełyku u dorosłego człowieka wynosi około 2 cm w skurczu i około 3 cm w rozkurczu.

Przełyk rozpoczyna się w okolicy VI kręgu szyjnego (C6) i kończy mniej więcej na wysokości XI kręgu piersiowego (T11). Początek przełyku stanowią tak zwane „usta przełyku”, czyli miejsce przejścia gardła w przełyk, znajdujące się za chrząstką tarczową (łac. *cartilago cricoidea*), a jego koniec stanowi wpust żołądka (łac. *cardia*).

Część szyjna (łac. *pars cervicalis*) rozpoczyna się na wysokości VI kręgu szyjnego i kończy na poziomie Th1-Th2, na wysokości wcięcia jarzmowego rękojeści mostka. Charakterystyczne dla tej części jest mocne przyleganie przełyku do kręgosłupa. Krezka przełyku zlokalizowana w jego tylnej części za pomocą tkanki łącznej przytwierdza przełyk do powięzi przedkręgowej kręgosłupa (łac. *fascia prevertebralis*). Z przodu pasma włókien mięśniowych łączą przełyk z krtanią i chrząstką tarczową. Od góry zamocowanie stanowi część pierścieniowato-gardłowa zwieracza dolnego gardła (łac. *musculus constrictor pharyngis interior, pars cricopharyngea*), stanowiąc jednocześnie górne zwężenie przełyku. W tej części przełyk jest zlokalizowany nieco z lewej strony kręgosłupa, wystając spod krtani.

Część piersiowa to najdłuższa część przełyku, mierząca około 16-18 cm. Przebiega początkowo w śródpiersiu górnym tworząc tzw. warstwę narządową śródpiersia i podąża do rozworu przełykowego przepony (łac. *hiatus oesophageus*). Na wysokości Th4 przełyk przechodzi pomiędzy oskrzelem głównym lewym i aortą, gdzie zlokalizowane jest środkowe zwężenie przełyku. Na wysokości Th7-Th8 przełyk coraz bardziej oddala się od kręgosłupa, a jego miejsce zajmuje aorta piersiowa (łac. *aorta thoracica*). Przełyk w części piersiowej przesunięty jest do prawej strony z powodu sąsiedztwa narządowego z lewym przedsionkiem serca i lewym oskrzelem głównym.

Część brzuszna mierzy około 2-3 cm, położona jest wewnątrztrzewnowo. Rozpoczyna się po przejściu przez rozwór przełykowy przepony, gdzie zlokalizowane jest dolne zwężenie przełyku, utworzone przez zwieracz dolny przełyku, a kończy wpustem żołądka na wysokości Th10-Th11. Część brzuszna przełyku z przodu sąsiaduje z płatem ogoniastym i lewym płatem wątroby (łac. *lobus caudatus, lobus sinister hepatis*), a z tyłu bezpośrednio z lewą odnogą przepony (łac. *crus sinister diaphragmae*).

## Unaczynienie przełyku

Część szyjna przełyku unaczyniona jest głównie przez gałęzie przełykowe tętnicy tarczowej dolnej (łac. *arteria thyroidea inferior*), która jest gałęzią pnia tarczowo-szyjnego (łac. *truncus thyrocervicalis*). Pień ten jest natomiast gałęzią tętnicy podobojczykowej (łac. *arteria subclavia*). Czasem w zaopatrzeniu tętniczym części szyjnej udział bierze tętnica szyjna wspólna (łac. *arteria cervicalis superior*). Z kolei część piersiowa unaczyniona jest przez gałęzie przełykowe i oskrzelowe aorty piersiowej, i odgałęzienia prawych tętnic międzyżebrowych. Natomiast część brzuszną unaczyniają gałęzie przełykowe tętnicy żołądkowej lewej (łac. *arteria gastrica sinistra*) i tętnicy przeponowej lewej (łac. *arteria phrenica interior sinistra*).

Z części szyjnej krew jest drenowana do żyły tarczowej dolnej (łac. *vena thyroidea inferior*) i żyły ramiennie-głowej (łac. *vena brachiocephalica*), które uchodzą do żyły głównej górnej (łac. *vena cava superior*).

Natomiast z części piersiowej krew jest drenowana do żyły nieparzystej (łac. *vena azygos*) i nieparzystej krótkiej (łac. *vena hemiazygos*) i dalej do żyły głównej górnej.

Z kolei część brzuszną drenuje krew do żyły nieparzystej i nieparzystej krótkiej, ale również żyłami przełykowymi w kierunku żyły żołądkowej lewej (łac. *vena gastrica sinistra*) i dalej w kierunku żyły wrotnej wątroby (łac. *vena portae hepatis*).

## **Unerwienie przełyku**

Unerwienie ruchowe mięśni poprzecznie prążkowanych przełyku pochodzi od nerwu błędnego, dokładnie od jego odgałęzień, czyli obu nerwów krtaniowych wstecznych. Mięśniówka gładka zaopatrywana jest przywspółczulnie przez gałęzie przełykowe nerwu błędnego, oraz współczulnie przez zwój gwiazdzisty (łac. *ganglion stellatum*) i zwoje współczulne górnego odcinka piersiowego T1-T5. Włókna przywspółczulne i współczulne tworzą liczne sploty i zawierają komórki zwojowe warstwy mięśniowej i tkanki podśluzowej. Nerwy przywspółczulne działają pobudzająco, a współczulne hamująco na perystaltykę przełyku [Bochenek et al. 2015; Drake et al. 2016].

## **Histologia przełyku**

Przełyk, podobnie jak pozostałe odcinki przewodu pokarmowego zbudowany jest wielowarstwowo. Wnętrze wyścielone jest błoną śluzową, następnie kolejno występuje błona podśluzowa, błona mięśniowa i błona zewnętrzna zwana przydanką. Odcinek brzuszny przełyku dodatkowo okryty jest otrzewną.

Błona śluzowa zbudowana jest z nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nierogowaciejącego. Komórki nabłonkowe zewnętrznych warstw pozbawione są jąder komórkowych, a bogate w glikogen. Przemieszczając się w kierunku powierzchniowych warstw dojrzewają i ulegają spłaszczeniu, by ostatecznie ulec złuszczeniu do światła przełyku.

Komórki głębszych warstw mają kształt wieloboczny. W błonie śluzowej poza komórkami nabłonkowymi występują melanocyty, komórki endokryne, komórki Langerhansa, komórki Merkela oraz limfocyty T. Pod blaszką właściwą śluzówki znajduje się warstwa mięśniowa błony śluzowej składająca się z warstwy mięśni gładkich ułożonych podłużnie do osi przełyku, pogrubiających się proksymalnie. Mięśniówka śluzówki leży na cienkiej warstwie podśluzowej składającej się z tkanki łącznej, gdzie zakończenia nerwowe wytwarzają przywspółczulne sploty nerwowe Meissnera, naczyniowe zwoje tętnicze Hellera i naczynia krwionośne. Obecne są tam również nieliczne podśluzówkowe gruczoły wydzielnicze i komórki układu białokrwinkowego [Long & Orlando 1999].

Kolejną warstwę stanowi błona mięśniowa właściwa, podzielona na poziom wewnętrznych komórek mięśniowych ułożonych poprzecznie (okrężnie) i poziom zewnętrznych komórek mięśniowych ułożonych podłużnie. Pomiędzy tymi warstwami znajdują się współczulno-przywspółczulne sploty nerwowe Auerbacha, oddające swoje zakończenia nerwowe bezpośrednio do komórek mięśniowych. Całość warstwy mięśniowej przełyku ma grubość ok. 0,75 mm w fazie spoczynku [Puckett et al. 2005; Dogan et al. 2007]. Warstwa komórek mięśniowych ułożonych podłużnie jest grubsza w środkowym odcinku przełyku. Im bliżej dystalnego i proksymalnego końca, tym staje się cieńsza, by przy końcach mieć grubość równą grubości warstwy komórek mięśniowych ułożonych poprzecznie. Błona mięśniowa właściwa w odcinku proksymalnym (około 5-15% długości) zbudowana jest z tkanki poprzecznie prążkowanej.

Kolejny odcinek długości około 30-35% stanowi tkanka poprzecznie prążkowana i gładka, z przewagą tkanki gładkiej. Natomiast dystalna część błony mięśniowej właściwej zbudowana jest wyłącznie z tkanki gładkiej.

Najbardziej zewnętrzną warstwą przełyku jest przydanka - tkanka łączna wiotka łącząca przełyk z sąsiednimi narządami. Przebiegają w niej drobne naczynia krwionośne, limfatyczne i włókna nerwowe.

## **Embriologia przełyku**

Embriogeneza przełyku zdrowego płodu ludzkiego, pomimo zastosowania nowoczesnych metod diagnostycznych nie jest określona w sposób jednoznaczny i obiektywny. Dane pochodzą głównie z modeli zwierzęcych oraz preparatów sekcyjnych. W ostatnich latach duży wkład w obserwacje procesów embriologicznych ma embriologia eksperymentalna [Nasr et al. 2019; Han

**et al. 2020]**. Chociaż przy urodzeniu zdrowego dziecka przełyk i tchawica pozostają rozdzielone, oba organy wywodzą się ze wspólnej, przejściowej struktury, którą stanowi prajelito. Powstaje ono z rynienki jelitowej, która tworzy się wraz z rozwojem cewy środkowej, kiedy wewnętrzny listek zarodkowy ulega zagłębieniu w tarczy zarodkowej. W 4 tygodniu prajelito przekształca się w jelito pierwotne, w którym wyróżniają się 3 odcinki: przedni (proenteron), środkowy (mesenteron) oraz tylny (metenteron). Każdy z nich daje początek kolejnym organom układu pokarmowego. Pomiędzy 4 a 8 tygodniem dokonuje się podział przedniej części endodermalnego jelita pierwotnego. Tchawica rozwija się jako rurkowaty uchyłek jelita pierwotnego w kierunku brzuszny. Rosnąca tchawica daje początek parzystym zawiązkom oskrzeli, z których powstaną płuca. Grzbietowa część przedniego jelita pierwotnego przekształca się w przełyk. W tym samym czasie tworzy się przegroda tchawiczoprzełykowa. W 8 tygodniu dochodzi do całkowitego rozdzielenia przełyku i tchawicy.

Na poziomie molekularnym rozwój embrionalny przedniego jelita pierwotnego sterowany jest produktami wielu genów, należących do różnych ścieżek sygnalizacyjnych. Dotychczasowa wiedza na temat podłoża molekularnego odpowiedzialnego za embrionalny rozwój i separację tchawicy i przełyku pochodzi głównie z badań na modelu zwierzęcym.

## **Funkcja przełyku**

Funkcją przełyku jest przeprowadzanie pokarmów z gardła do żołądka. W przełyku nie zachodzą procesy trawienia i wchłaniania pokarmów. Na akt połykania składają się trzy fazy. Dwie pierwsze tworzą tzw. akt policzkowo-gardłowy i służą przeprowadzeniu pokarmu, niezależnie od położenia ciała, z górnej części przełyku do okolicy, w której zmienia się rodzaj mięśni z poprzecznie prążkowanych na gładkie. Dalszy pasaż pokarmu zależny jest od położenia ciała i konsystencji pokarmu. Im pokarm gęstszy a postawa ciała bardziej pozioma, tym silniej występują ruchy robaczkowe mięśniówki przełyku. Perystaltyka inicjowana przez połknięcie nazywana jest perystaltyką pierwotną i rozpoczyna się w gardle. Natomiast perystaltyka wtórna rozpoczyna się w dowolnym miejscu przełyku, powstając po przejściu fali pierwotnej i jest spowodowana zatrzymaniem resztek pokarmowych w przełyku [**Bochenek et al. 2015**].

## **Wady rozwojowe przełyku**

Wady przełyku powstają w następstwie nieprawidłowo przebiegających procesów embriogenezy. Najczęściej występującą grupą zaburzeń jest zarośnięcie przełyku (EA) z lub bez obecności przetoki tchawiczoprzełykowej (EA-TEF) oraz izolowana przetoka tchawiczoprzełykowa (TEF). Ponadto opisuje się częściową lub całkowitą szczelinę krtaniowo-tchawiczoprzełykową, stanowiącą nieprawidłowe połączenie gardła i krtani [**Chitkara et al. 2003**]. Wariantem

tej wady jest wrodzona niedrożność dróg oddechowych. Kolejną wadą wrodzoną przełyku może być wrodzona achalazja przełyku, będąca ciężkim zaburzeniem motoryki przełyku, upośledzającym pasaż w jego dystalnej części. Innym przykładem wady przełyku jest zdwojenie przełyku oraz wrodzone uchyłki przełyku, których opisy mają charakter wyłącznie kazuistyczny [Harmon et al. 2012; Lindholm et al. 2013; Hosseinpour et al 2017].

## Wrodzone zarośnięcie przełyku

Wrodzone zarośnięcie przełyku ze współistniejącą przetoką tchawiczo-przełykową lub bez jej obecności [OMIM 189960, ORPHA 88893] to wada przełyku polegająca na przerwaniu jego ciągłości. Wrodzone zarośnięcie przełyku zaliczamy do wady typu malformacyjnego. Ponadto jest ono najczęściej występującą wadą wrodzoną przełyku, będącą jednocześnie najczęstszą atrezią przewodu pokarmowego i najczęstszą wadą z grupy wrodzonych wad tchawiczo-przełykowych (trachea-esophageal defects TED) [Nassar et al. 2012; van Lennep et al. 2019]. W 86% wada współistnieje z przetoką tchawiczo-przełykową, stanowiącą patologiczne połączenie przełyku z tchawicą [Śmigiel & Patkowski 2018].

## Klasyfikacje wrodzonego zarośnięcia przełyku

Pierwszą morfologiczną klasyfikację anatomicznych postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku wprowadził w 1929 roku Vogt, który wyróżnił cztery typy zarośnięcia: [Vogt 1929].

**Tabela 1** Klasyfikacja postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku według Vogta

Typ I	całkowity brak przełyku
Typ II	zarośnięcie przełyku bez przetoki
Typ III	zarośnięcie przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą

- IIIa do górnego odcinka przełyku
- IIIb do dolnego odcinka przełyku
- IIIc do obu odcinków przełyku
- Typ IV izolowana przetoka bez zarośnięcia przełyku

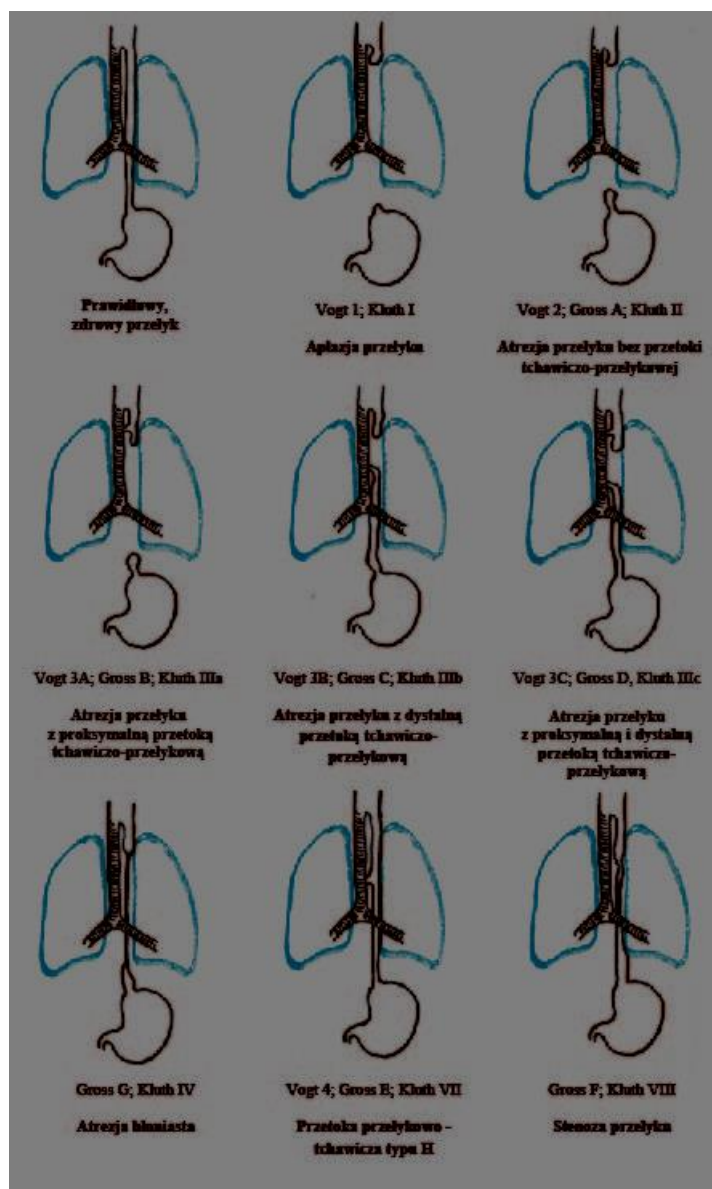
Klasyfikacja ta z pewnymi modyfikacjami jest nadal stosowana. W 1944 roku William Ladd, a następnie Orvar Swenson w 1947 roku modyfikowali podział Vogta. Natomiast w 1954 roku Robert Gross przedstawił praktyczną klasyfikację postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku, która obowiązuje do dziś [Gross et al. 1954]. Gross podzielił zarośnięcia przełyku na 6 typów:

**Tabela 2** Klasyfikacja postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku według Grossa

A	wrodzone zarośnięcie przełyku bez przetoki (6,8%)
B	wrodzone zarośnięcie przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą do górnego odcinka przełyku (1-2%)
C	wrodzone zarośnięcie przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą do dolnego odcinka przełyku (85%)
D	wrodzone zarośnięcie przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą do obu odcinków przełyku (2-3%)
E	izolowaną przetokę przełykowo-tchawiczą (3-5%)
F	wrodzone zwężenie przełyku bez przetoki (występuje bardzo rzadko).

Jednakże najpełniejsze zestawienie wyróżniające 10 typów oraz kilkadziesiąt podtypów obserwowanych klinicznie i opisywanych na przestrzeni lat w literaturze zawiera atlas malformacji przełyku opracowany przez Dietrich Kluth w 1976 roku [Kluth 1976]. Zależności między poszczególnymi klasyfikacjami przedstawia schematycznie **Rycina 1**.

**Rycina 1** Schematy przedstawiające poszczególne typy malformacji przełyku. Klasyfikacja wg. Kluth 1976 r.; wg. Grossa 1954r.; wg. Vogta 1929 r.



Najczęściej występującą postacią wrodzonego zarośnięcia przełyku jest typ IIIb według Vogta (Gross C) odpowiadający za 82-86% przypadków, kolejny to czysta atrezja przełyku II według Vogta (Gross A) odpowiadający za 7-8% przypadków. Natomiast pozostałe typy występują w 1-4% przypadków [Lewis et al 2009; van Lennep et al. 2019].

W najczęstszym typie C (Grossa C) odległość między proksymalnym a dystalnym końcem przełyku nie jest stała i wynosi średnio około 1 cm. Natomiast w typach zarośnięcia bez występującej przetoki tchawiczo-przełykowej lub w agenezji przełyku (typ I i II wg. Kluth **Rycina 1**) wynosi ona nawet powyżej 5 cm [Śmigiel & Patkowski 2018].

Klinicznie w chirurgii dziecięcej, w zależności od odległości pomiędzy dystalnym i proksymalnym zakończeniem przełyku, stosowany jest podział na atrezię krótkoodcinkową i długoodcinkową. Podział ten ma na celu wspomaganie doboru odpowiednich technik operacyjnych i określenie rokowania. Nie osiągnięto jednoznacznej opinii wśród autorów, co do definicji

długoodcinkowej postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku, a co za tym idzie granicy dystansu między proksymalnym i dystalnym odcinkiem przełyku, który wskazywałby na występowanie tejże postaci [Baird et al. 2019]. Umownie przyjmuje się długość od 2 cm do 5 cm jako dystans wskazujący na postać długoodcinkową [Upadhyaya et al. 2007; Sroka et al. 2013]. Sporadycznie wyróżniana jest także postać ultradługoodcinkowa (ultra long gap) definiowana w przedziale powyżej 3-3,5 cm lub powyżej 5 cm [Sroka et al. 2013; Thakkar et al. 2014].

## **Historia opisu klinicznego i anatomopatologicznego zarośnięcia przełyku**

Pierwsze doniesienia dotyczące wrodzonego zarośnięcia przełyku pochodzą z XVII wieku, kiedy to w 1670 roku angielski lekarz William Durston opublikował na łamach Philosophical Transactions of Royal Society pracę zatytułowaną „Relacja z monstualnych narodzin w Plymouth”, w którym opisał zarośnięty przełyk u jednego z bliźniąt syjamskich [Durston 1670]. Prawie 30 lat później w 1697 roku Thomas Gibson przedstawił w monografii „The Anatomy of Humane Bodies Epitomizes” przypadek zarośnięcia przełyku z przetoką przełykowo-tchawiczą dolną. Jego relacja stanowiła jednocześnie pierwszy opis objawów klinicznych towarzyszących wrodzonemu zarośnięciu przełyku [Gibson 1697].

Stopniowo pojawiały się opisy rozpoznające występowanie różnych typów tej wady. W 1840 roku Thomas Hill opisał w Boston Medical and Surgical Journal niemowlę, które miało te same objawy, co dziecko opisane przez Gibsona z dodatkowo towarzyszącym zarośnięciem odbytu [Hill 1840]. W 1861 roku Harald Hirschsprung opisał 14 przypadków zarośnięcia przełyku z przetoką tchawiczo-przełykową [Myers 1986]. 12 lat później, w 1873 roku opis przetoki typu H przedstawił Lamb. W 1880 roku Morell Mackenzie wydał publikację opisującą 57 przypadków dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Wśród nich 37 noworodkom towarzyszyła przetoka tchawiczo-przełykowa. Ponadto w swojej pracy opisał przypadki występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku współistniejące z innymi wadami m.in. z zarośnięciem odbytu, rozszczepem kręgosłupa i wadami nerek. Mackenzie wyraził przypuszczenie, że do powstania tej wady dochodzi w trakcie procesu embriogenezy [Myers 1986]. W 1919 roku położnik Plass na podstawie piśmiennictwa zobrazował 136 przypadków dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku, podkreślając, że 97 przypadkom towarzyszyła przetoka przełykowo-tchawicza. Z kolei w 1931 roku Rosenthal przedstawił materiał liczący 255 opisów pacjentów, stwierdzając, iż jest to wada dużo częstsza niż dotychczas zakładano [Myers 1986; Spitz 1996].

## **Historia leczenia chirurgicznego wrodzonego zarośnięcia przełyku**

Wrodzone zarośnięcie przełyku jest wadą znaną od ponad trzech wieków, jednakże skuteczne metody jej leczenia opracowano dopiero w ciągu ostatnich 70. lat. Mimo leczenia chirurgicznego



wada ta w drugiej połowie XX wieku prowadziła w ponad 50% przypadków do śmierci. Wraz ze znacznym rozwojem anestezjologii i intensywnej opieki noworodka, leczenia żywieniowego, antybiotykoterapii oraz nowoczesnych technik chirurgicznych zwiększyła się przeżywalność dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku.

Profesor Jerzy Czernik, wieloletni konsultant krajowy do spraw chirurgii dziecięcej, traktował wyniki leczenia dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku, jako „papierek lakmusowy” poziomu rozwoju chirurgii dziecięcej w danym kraju [Czernik 2006]. Pierwszą próbę korekcji wrodzonego zarośnięcia przełyku bez przetoki podjął w 1888 roku Charles Steel z Londynu. W 1899 roku Hofmann [Hofmann 1899] przy nieudanej próbie zaopatrzenia u dziecka przetoki tchawiczoprzełykowej z dostępu szyjnego wykonał zabieg wyłonienia gastrostomii. Jest to prawdopodobnie pierwszy przypadek założenia gastrostomii odżywczej z powodu wrodzonego zarośnięcia przełyku.

Dalsze próby operacyjne były podejmowane głównie w Stanach Zjednoczonych. Pierwsze udokumentowane przypadki przeżycia pacjenta z wrodzonym zarośnięciem przełyku, będące punktem zwrotnym w historii zabiegów korekcyjnych, przedstawili w 1939 roku niezależnie od siebie Logan Leven z Minnesoty oraz William Ladd z Massachusetts. W obu przypadkach leczenie było etapowe [Ladd et al. 1947]. Natomiast Cameron Haight, w 1941 roku, jako pierwszy w historii wykonał pierwsze zespolenie dwóch kikutów przełyku za pomocą torakotomii lewostronnej z dojścia pozaopłucnowego [Haigh 1944].

W Polsce, niezależnie od siebie pierwsze operacje wrodzonego zarośnięcia przełyku wykonano w 1956 roku. W Warszawie przez prof. Wandę Poradowską w asyście dr hab. Kazimierza Łodzińskiego i anestezjologa dr hab. Zdzisława Rondio oraz we Wrocławiu przez prof. Adama Michejdę oraz prof. Jana Słowikowskiego [Czernik 2006]. Natomiast pierwszą torakoskopową operację zarośnięcia przełyku w Polsce wykonał 18 sierpnia 2005 roku we Wrocławiu profesor Dariusz Patkowski [Hill 1840; Myers 1986; Patkowski et al. 2016; Śmigiel & Patkowski 2018].

## **Wrodzone zarośnięcie przełyku współcześnie**

Obecny poziom zaawansowania chirurgii dziecięcej pozwala określać wrodzone zarośnięcie przełyku jako wadę całkowicie korygowalną. Noworodki są operowane zazwyczaj w pierwszych dwóch dobach życia. Zabieg korekcji wady w zależności od stanu ogólnego dziecka i obecności dodatkowych obciążeń jest wykonywany jednoetapowo lub wieloetapowo [Pinheiro 2012]. Obecnie

torakoskopowe zaopatrywanie wady stanowi procedurę pierwszego wyboru [Zani et al. 2013, Bogusz et al. 2018; Patkowski et al. 2019;].

Przeżywalność pacjentów poddawanych zabiegowi korekcji w krajach rozwiniętych od lat 80' XX w. ustabilizowała się na poziomie 90-95% , a okołoperacyjna śmiertelność dotyczy głównie zarośnięcia przełyku współistniejącego z dodatkowymi wadami rozwojowymi, wcześniactwem, niską masą urodzeniową oraz zespołami uwarunkowanymi genetycznie o ciężkim przebiegu (np. aberracje chromosomowe) [Schneider et al. 2014]. Planuje się stworzenie chirurgicznych ośrodków eksperckich dedykowanych zaopatrywaniu wrodzone zarośnięcia przełyku. Powstanie takich miejsc pozwoliłoby na zwiększenie skuteczności postępowania chirurgicznego i poprawy opieki okołoperacyjnej i pooperacyjnej nad pacjentami [Patkowski 2023].

Od lat 60' XX wieku starano się scharakteryzować czynniki podwyższonego ryzyka komplikacji krótkoterminowych i długoterminowych. Do najczęstszych powikłań krótkoterminowych zaliczamy [Castilloux et al. 2010; Tan Tanny et al. 2020] ciążę mnogą, wady współistniejące (w tym wady serca, wady układu nerwowego i układu oddechowego), postacie zespołowe oraz konieczność intubacji dotchawiczej przed operacją, niską masę urodzeniową (<2500g), długoodcinkową postać wrodzonego zarośnięcia przełyku, a także nieszczelność zespolenia końców przełyku, intubację dotchawiczą powyżej 5dni, i konieczność żywienia dojelitowego lub pozajelitowego >1m.ż. Noworodki poddane zabiegowi korekcyjnemu wymagają uważnego nadzoru wielospecjalistycznego przez całe życie, z uwagi na mogące wystąpić odległe skutki przerwania ciągłości przełyku oraz przebycia inwazyjnego zabiegu operacyjnego. Do najczęstszych odległych powikłań należą: wtórne zwężenie w miejscu zespolenia, zaburzenia pasażu górnego odcinka przewodu pokarmowego, refluks żołądkowo-przełykowy oraz nadreaktywność oskrzeli, astma a także nawracające infekcje dróg oddechowych [Mirra et al. 2017; Porcaro et al. 2017]. Natomiast u dzieci poddanych operacji zespolenia przełyku metodą klasyczną (torakotomia) występuje wysokie ryzyko powstania skoliozy [Mishra et al. 2020].

## Wady towarzyszące

Izolowana postać wrodzonego zarośnięcia przełyku bez lub z przetoką tchawiczo-przełykową występuje w około 40-45%. Natomiast w pozostałych 55-60% przypadków obserwuje się współistnienie wad innych układów.

Według literatury najczęściej występują wady układu sercowo-naczyniowego [ Myers 1986; Spitz 2007; Sulkowski et al. 2014; Śmigiel & Patkowski 2018]. I to właśnie współwystępowanie wrodzonej wady serca niesie za sobą największe ryzyko zgonu [Hoyi et al. 2022; Keefe et al. 2022]. Opisuje się również wady układu oddechowego, mięśniowo-szkieletowego, moczowego, centralnego

układu nerwowego oraz układu pokarmowego [Bednarczyk et al. 2013, Stoll et al. 2017]. Częstości występowania wad współistniejących poszczególnych układów obrazują poniższe Tabele.

**Tabela 3** Wady towarzyszące wrodzonemu zarośnięciu przełyku wg Sulkowski i współpracownicy [Sulkowski et al. 2014]

wady układu sercowo naczyniowego	69,6 %
wady układu pokarmowego	20,3%
wady układu kostno-stawowego	26,4%
wady układu oddechowego	16,2%
wady oczu, w tym ubytek/szczelina struktury gałki ocznej (np. tęczówki, siatkówki)	3,1%
wady głowy i szyi	0,8%
choroby uwarunkowane genetycznie	6,1%

**Tabela 4** Wady towarzyszące niedrożności przełyku i częstość ich występowania (wg Spitz)[Spitz 2007]

Rodzaj wady towarzyszącej	Częstość występowania u pacjentów z niedrożnością przełyku
Wady układu sercowo-naczyniowego	29%
Wady odcinka odbytniczo-odbyтового	14%
Wady układu moczowo-płciowego	14%
Inne wady przewodu pokarmowego	13%
Wady układu szkieletowego	10%
Wady układu oddechowego	6%
Wady centralnego układu nerwowego	75%

Aberracje chromosomowe i inne zespoły genetyczne	4%
Inne	11%

**Tabela 5** Wady towarzyszące zarośnięciu przetyku [Śmigiel & Patkowski 2018]

wady układu sercowo naczyniowego	24-38%
wady układu moczowo-płciowego	10-21%
inne wady przewodu pokarmowego	10-27%
wady układu szkieletowego	10-19%
wady układu oddechowego	2-6%
wady ośrodkowego układu nerwowego	1-10%
inne wady	5-10%

Wady pojawiające się w obrębie poszczególnych układów zebrano w Tabeli 6 [Śmigiel & Patkowski 2018]

**Tabela 6** Wady pojawiające się w obrębie poszczególnych układów towarzyszące wrodzonemu zarośnięciu przetyku

wady układu sercowo naczyniowego	ASD – ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej VSD – ubytek w przegrodzie międzykomorowej PDA – przetrwały przewód tętniczy Botalla PS – zwężenie tętnicy płucnej AVSD – wspólny kanał przedsionkowo-komorowy ToF – tetralogia Fallota IAA – przerwany łuk aorty TAPVR – nieprawidłowy spływ żył płucnych
----------------------------------	---

	DORV + PS – dwuodpływowa prawa komora ze zwężeniem płucnym
wady układu moczowo-płciowego	brak nerki lub hipoplazja nerki wodonercze nieprawidłowości w budowie narządów płciowych spodziectwo u chłopców
inne wady przewodu pokarmowego	niedrożność dwunastnicy przerostowe zwężenie odźwiernika niedrożność odbytu brak żołądka
wady układu szkieletowego	brak lub skrócenie kości przedramienia brak wszystkich palców u rąk i stóp (oligodaktylia) wielopalczałość (polidaktylia) przykurcz palców (kamptodaktylia) wady żeber wady kręgow
wady układu oddechowego	wiotkość krtani rozszczep krtani
wady ośrodkowego układu nerwowego	wodogłowie guz podwzgórza typu hamartoma kraniosynostoza (nieprawidłowy wzrost szwów czaszkowych)
inne wady	rozszczep podniebienia rozszczep wargi naczyniak jamy ustnej i twarzy heterotaksja przepuklina sznura pępowinowego zarośnięcie nozdrzy tylnych

## Epidemiologia wrodzonego zarośnięcia przełyku

Zarośnięcie przełyku to rzadka wada wrodzona, a jednocześnie najczęstsza wada wrodzona przełyku [Shaw - Smith 2010]. Według danych populacyjnych z lat 90' XX wieku częstość występowania wynosiła około 1:3500 urodzeń [Spitz 2007]. Według Europejskiego Rejestru Wad Wrodzonych z lat 2008-2012 wskaźnik ten wynosił 2,55:10000 urodzeń [EUROCAT Annual Surveillance Report 2014]. Obecnie częstość występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku wydaje się zmniejszać i jest szacowana na około 1:4099 urodzeń [Nasser et al. 2012]. Z raportu Ogólnopolskiego Rejestru Chirurgii Noworodka z 2017 roku wynika, iż wrodzone zarośnięcie

przełyku stanowi 4,8% wszystkich wad zgłaszanych do rejestru w Polsce [**Ogólnopolskiego Rejestru Chirurgii Noworodka raport online 2015**].

Okolo 50% przypadków wrodzonego zarośnięcia przełyku ma charakter izolowany, pozostałą połowę stanowią postaci zespołowe (syndromiczne). Według literatury, w populacji chorych obserwuje się nieznaczną przewagę chłopców nad dziewczynkami, zwłaszcza w przypadku izolowanej przetoki przełykowo-tchawiczej [**Depaepe et al. 1993; Lisi et al. 2005; Friedmacher et al. 2017;**]. W przypadku rodziców, których jedno dziecko urodziło się z wrodzonym zarośnięciem przełyku ryzyko wystąpienia tej wady w kolejnej ciąży nie jest wyższe niż populacyjne [**Choinitzki et al. 2013**]. Ryzyko to wzrasta, gdy w rodzinie dwoje dzieci jest obarczonych tą wadą. Natomiast doniesienia o występowaniu wrodzonego zarośnięcia przełyku u rodzeństwa stanowią opisy kazuistyczne [**Maroszyńska et al. 2015; Klaniewska et al. 2021**]. Wyższe ryzyko wystąpienia wrodzonego zarośnięcia przełyku dotyczy ciąży bliźniaczych i wynosi ono 1:750 [**Weissbach et al. 2020**]. U około 6-10% pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku można stwierdzić zaburzenia chromosomalne [**Puri et al. 1981; Oddsberg et al. 2012;**].

## **Etiopatogeneza wrodzonego zarośnięcia przełyku**

Mimo licznych wielośrodkowych badań prowadzonych na całym świecie etiopatogeneza wrodzonego zarośnięcia przełyku jest słabo poznana. Na podstawie danych epidemiologicznych, badań genetycznych oraz wyników uzyskanych na zwierzęcych modelach doświadczalnych można stwierdzić, że zarówno jak w przypadku innych wad wrodzonych tak i w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku należy wymienić czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe oraz przyczynę wieloczynnikową (zarówno genetyczną jak i środowiskową).

W około 6-10% przypadków związanych z zespołową postacią wrodzonego zarośnięcia przełyku można rozpoznać genetyczną przyczynę wady. W pozostałych 90% przypadków etiologia pozostaje nieznana.

W świetle współczesnych opracowań badawczych upadły teorie zaburzeń rekanalizacji światła przełyku, mechanicznego ucisku i niesprecyzowanych zaburzeniach morfogenezy MacKenzie'go [MacKenzie 1884], czy też katastrofy naczyniowej Listera [Lister 1964]. Przełomem w poznaniu etiopatogenezy wrodzonego zarośnięcia przełyku było stworzenie modelu zwierzęcego. W 1992 roku w Barcelonie przedstawiono doświadczalny model 12 dniowych zarodków szczurzych z zarośnięciem przełyku indukowanym teratogenną adriamycyną. Badacze stwierdzili, iż w badanej grupie w czasie wzrostu cewy pokarmowej jej górna i tylna część ulega zwężeniu i wnika w mezenchymę śródpiersia, natomiast część dolna cewy pokarmowej poniżej podziału tchawicy tworzy dystalny odcinek przełyku i przetokę oskrzelową [Possögel et al. 1998]. Wykorzystując w badaniach ten model wykazano, że u zarodków mysich poddanych działaniu adriamycyny dochodzi do nieprawidłowego rozwoju struny grzbietowej odpowiedzialnej za sterowanie rozwojem narządów w osi zarodka, a w konsekwencji powstawania licznych wad skupionych w asocjacji VATER.

Obecnie do czynników etiologicznych wrodzonego zarośnięcia przełyku zalicza się szereg genów i szlaków sygnałowych, przedstawionych w Tabeli 7 [Śmigiel & Patkowski 2018].

**Tabela 7** Geny i szlaki sygnałowe mające udział w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku u myszy

Uszkodzony gen	Obraz kliniczny u myszy
<i>Shh</i>	Zarośnięcie przełyku, przetoka tchawiczoprzełykowa, niedorozwój płuc
<i>Gli2;Gli3</i>	Brak rozwoju płuc, oskrzeli, przełyku lub zarośnięcie przełyku, przetoka tchawiczoprzełykowa, niedorozwój płuc, wady kończyn
<i>Rara</i>	Przetoka tchawiczoprzełykowa, niedorozwój płuc
<i>Foxf1</i>	Zarośnięcie przełyku, przetoka tchawiczoprzełykowa, niedorozwój płuc
<i>Hoxc4</i>	Zwężenie lub całkowite zarośnięcie przełyku
<i>Nkx2.1</i>	Przetoka tchawiczoprzełykowa, niedorozwój płuc
<i>Tbx4</i>	Przetoka tchawiczoprzełykowa
<i>Sox2</i>	Zarośnięcie przełyku, przetoka tchawiczoprzełykowa

<i>Noggin</i>	Zarośnięcie przełyku, przetoka tchawiczo-przełykowa, rozszczep kręgosłupa, wady kończyn, zaburzenie osi ciała
<i>Pcsk5</i>	Zaburzenia rozwojowe asocjacji VACTERL

Pomimo wiedzy o różnych genach biorących udział w tworzeniu się przełyku oraz tych skojarzonych z wadami przełyku w modelach mysich, dokładny patomechanizm powstawania tych wad u ludzi pozostaje niewyjaśniony. W związku ze znacznym stopniem różnic morfologicznych między człowiekiem a myszą nie można tych wyników w sposób jednoznaczny przekładać na człowieka [Ioannides et al. 2009; Shaw-Smith 2010; Bednarczyk et al. 2014;].

Różnicowanie poszczególnych odcinków jelita pierwotnego kontrolowane jest poprzez lokalną ekspresję swoistych genów homeotycznych (*HOX*). W jelicie przednim, z którego powstaje przełyk i tchawica ekspresji ulegają geny *Hoxa3* oraz *Hoxb4* [Roberts et al. 1995]. Wykazano, że u myszy z przerwaniem genu *Hoxc4* występuje zarośnięcie przełyku z przetoką tchawiczo-przełykową oraz wady kostne [Boulet et al. 1996]. W organizmie witamina A metabolizowana jest do kwasu retinowego, który w czasie rozwoju embrionalnego wiąże się do jednego ze swoich receptorów, a oddziaływanie to wpływa na ekspresję genów *Hox*, np. genu *Hoxa5*, którego ekspresja ma miejsce w płucach [Wilson et al. 1953]. Powyższe zależności sprawiają, że myszy z usuniętymi genami receptorów kwasu retinowego mają wady wrodzone tchawicy i przełyku. W 2008 roku zidentyfikowano u myszy mutację pojedynczego nukleotydu w genie *Pcsk5* [Szumska et al. 2008]. Mutacja ta zaburza ekspresję genów *Hox*, a u wszystkich myszy, które ją posiadają występuje spektrum wad charakterystyczne dla asocjacji VACTERL. Do genów homeotycznych mających znaczenie w prawidłowym rozwoju jelita pierwotnego należy również gen *NKX2-1*. Wykazano, że ulega on ekspresji w przedniej części jelita przedniego oraz endodermie tchawicy, ale nie przełyku [Lazzaro et al. 1991].

Inne czynniki transkrypcyjne ulegające ekspresji w komórkach jelita pierwotnego należą do rodziny genów *SOX*. W endodermie jelita przedniego ekspresji ulega gen *SOX2*. Wykazano, że gen *SOX2* ulega ekspresji w czasie rozwoju zarodkowego w endodermie jelita przedniego, przy czym jego ekspresja jest wyższa w części grzbietowej, która przekształca się później w przełyk, a niższa w części brzusznej, która daje początek tchawicy – odwrotnie do ekspresji genu *Nkx2-1* [Que et al. 2007]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że u 60% homozygotycznych mutantów delecyjnych genu *Sox2* występuje zarośnięcie bliższego końca przełyku z dystalną przetoką tchawiczo-przełykową [Que et al. 2007; Que et al. 2009;]. Heterozygotyczne mutacje genu *SOX2* u ludzi powiązane są z zespołem oczno-przełykowo-płciowym (AEG syndrome; OMIM 206900), w którego obrazie występuje zarośnięcie przełyku [Williamson et al. 2006]. Za prawidłowo przebiegający rozwój



przedniej części jelita pierwotnego odpowiedzialne są również białko Bmp4 oraz jego inhibitor białko Noggin. Que i wsp. w 2006 roku wykazali na modelu mysim, że 70% homozygotycznych mutantów delecyjnych genu *Nog* prezentuje zarośnięcie przełyku i niewłaściwe rozgałęzienie płuc [Que et al. 2006]. Okazało się, że w pewnych przypadkach zarośnięcia przełyku u ludzi występuje delecja locus 17q21.3-24.2, a region ten zawiera gen *NOG*, ludzki ortolog mysiego genu *Nog* [Puusepp et al. 2009]. Podobna zależność istnieje w przypadku genu *Foxf1* i jego ludzkiego odpowiednika *FOXF1* [Mahlpuu et al. 2001].

Grupą genów odpowiedzialnych za morfogenezę przełyku są również geny ścieżki sygnalizacyjnej Sonic Hedgehog (SHH). W 1998 roku Litingtung i wsp. wykazali, że myszy z delecją genu *Shh* mają zarośnięty przełyk z przetoką tchawiczo-przełykową oraz wady w budowie tchawicy i płuc [Litingtung et al. 1998]. Do chwili obecnej obserwacje dotyczące genu *Shh* na myszach nie znalazły potwierdzenia u ludzi z zarośnięciem przełyku. W tym samym roku Motoyama i wsp. udowodnili kluczową rolę w rozwoju jelita pierwotnego czynników transkrypcyjnych *Gli2* oraz *Gli3*, które należą do szlaku sygnalizacyjnego Sonic Hedgehog (Shh) [Motoyama et al. 1998]. Ponownie na modelu mysim wykazano, że homozygotyczne mutanty delecyjne genu *Gli2* charakteryzuje zwężenie przełyku i tchawicy oraz hypoplazja płuc. Dodatkowa delecja jednej z dwóch kopii genu *Gli3* u powyższych mutantów skutkowało wystąpieniem u nich zarośnięcia przełyku z przetoką tchawiczą oraz poważnymi wadami płuc. U ludzi mutacje genu *GLI3* powodować mogą wystąpienie zespołu Pallistera-Hall.

## Rola czynników środowiskowych

W badaniach naukowych opisano wiele czynników teratogennych, których rola w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku została w mniejszym bądź większym stopniu potwierdzona. Należy do nich np. metimazol (lek stosowany w nadczynności tarczycy.) Według badań stosowany przez ciężarne w I trymestrze ciąży może powodować liczne embriopatie, w tym wrodzone zarośnięcie przełyku [Di Gianantonio et al. 2001]. Kolejnym teratogenem niepozostającym bez znaczenia w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku jest dietylstilbestrol (syntetyczny estrogen stosowany w latach 1938-1975 u ciężarnych w zapobieganiu poronienia). Według badań przeprowadzonych przez EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) w Północnej Holandii matki 4 spośród 117 niemowląt z wrodzonym zarośnięciem przełyku miały ekspozycję na

dietylstilbestrol w czasie ciąży. Wśród czwórki niemowląt u jednego z nich opisano postać izolowaną wrodzonego zarośnięcia przełyku, natomiast trzem towarzyszyły inne wady wrodzone [**Harmsen et al. 2017**].

Badania naukowe wskazują, iż teratogeny wpływ na płód w pierwszym trymestrze ciąży może mieć również hiperglikemia matek chorujących na cukrzycę insulinozależną. Może u nich dojść do rozwoju wad wrodzonych, w tym wrodzonego zarośnięcia przełyku i asocjacji VACTERL. Według doniesień EUROCAT również u matek w wieku powyżej 35 roku życia istnieje większe ryzyko urodzenia dziecka z wrodzonym zarośnięciem przełyku.

Inne uznane czynniki mające wpływ na powstanie wrodzonego zarośnięcia przełyku to choroby infekcyjne, czynne i bierne palenie papierosów oraz spożywanie alkoholu przez matki w czasie ciąży, niski status ekonomiczny, a także praca w ekspozycji na pestycydy i herbicydy. Uważa się również, że niedobór witaminy A (potwierdzony w doświadczalnym modelu szczurzym), N-etylo-N-nitrozomocznik (indukujący wadę w modelu mysim) powinny być brane pod uwagę jako czynniki etiologiczne wrodzonego zarośnięcia przełyku u człowieka. U szczurów adiamycyna powoduje wrodzone zarośnięcie przełyku i inne wady u ich potomstwa, jednakże brak jest raportów odnośnie jej szkodliwego działania u ludzi [**Wilson et al. 1953; EUROCAT Annual Surveillance Report 2014; Goyal et al. 2006; Śmigiel et al. 2009; Wong – Gibbons et al. 2008; Feng et al. 2016**].

## **DIAGNOSTYKA**

### **Diagnostyka prenatalna**

W XIX wieku wrodzone zarośnięcie przełyku rozpoznawano u zmarłych noworodków. Wiek XX to początek stosowania diagnostyki rentgenowskiej po urodzeniu dziecka, celem rozpoznania wady. Współcześnie zarośnięcie przełyku jest wadą wrodzoną, którą można wykryć już w okresie prenatalnym. Według danych zebranych z 23. regionów Europy prenatalne rozpoznanie wrodzonego zarośnięcia przełyku mieści się w szerokim zakresie od 6 do 57% [**Pedersen et al. 2012**].

Zarośnięcie przełyku mimo powstania już na wczesnym etapie embriogenezy najczęściej wykrywalne jest dopiero w III trymestrze ciąży. Podstawowym elementem wskazującym na możliwość występowania zarośnięcia przełyku jest brak wypełnienia żołądka lub jego małe wymiary

(średnica mniejsza niż 10 mm). Ponadto czynnikiem zwracającym uwagę diagnostyczną jest obecność wielowodzia i objawu górnej kieszonki.

Objętość płynu owodniowego obliczana jest metodą Phelana. Płyn owodniowy jest częściowo usuwany z jamy macicy poprzez płodowe połykanie, dlatego też zarośnięcie lub niedrożność płodowego górnego odcinka przewodu pokarmowego jest jedną z przyczyn powstania wielowodzia [Houben et al. 2008]. Jednakże stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym izolowanego wielowodzia tylko w 1% przypadków świadczy o wrodzonym zarośnięciu przełyku. Natomiast wielowodzia nie stwierdza się w około 14% przypadków wrodzonego zarośnięcia przełyku. Obraz wielowodzia oraz braku lub małego żołądka (o średnicy mniejszej od 10 mm) w badaniu ultrasonograficznym zwiększa wykrywalność wrodzonego zarośnięcia przełyku do 56% [Spitz 2007]. Zdecydowanie większą wykrywalnością cechują się postaci wady bez przetoki do układu oddechowego. W typie I według klasyfikacji Grossa zarośnięcia wykrywalność wynosi ponad 80% [Garabedian et al. 2015].

Zastosowanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce wrodzonego zarośnięcia przełyku jest obecnie zastrzeżone dla przypadków trudnych diagnostycznie, w których badanie ultrasonograficzne nie jest wystarczające, a istnieje uzasadniona potrzeba stwierdzenia innych patologii płodu.

Podsumowując, w diagnostyce prenatalnej płodu stwierdzenie wielowodzia, braku lub małego żołądka oraz poszerzenia górnej kieszonki przełyku są brane pod uwagę jako kryteria rozpoznania wrodzonego zarośnięcia przełyku.

## **Diagnostyka postnatalna**

Obowiązkowe badanie drożności przełyku za pomocą cewnika wprowadzanego do żołądka tuż po urodzeniu pozwoliło wyeliminować przypadki karmienia dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Stwierdzenie oporu po wprowadzeniu cewnika na głębokości 9-10 cm od czerwieni warg może świadczyć o obecności wady. Celem potwierdzenia wady wykonuje się badanie radiologiczne klatki piersiowej i jamy brzusznej. Badanie wykonuje się z podaniem kontrastu, za pomocą cewnika, celem oceny wysokości zarośnięcia w stosunku do kręgosłupa oraz obecności powietrza w jamie brzusznej, co świadczy o obecności przetoki do układu oddechowego. Dalsza diagnostyka obrazowa ma na celu wykrycie wad towarzyszących i należy ją wykonać w trakcie przygotowywania dziecka do zabiegu operacyjnego.

## **Zespoły genetyczne związane z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku**

### **1. Liczbowe zaburzenia chromosomów**

#### **Zespół Edwardsa**

Jest zespołem letalnym, związanym z obecnością dodatkowego chromosomu 18. Występuje z częstością 1:5000 – 1:7000 urodzeń. Częściej chorują dziewczynki. W obrazie zespołu opisuje się dysmorfie twarzy obejmującą małą głowę, wydatną potylicę, małe usta i żuchwę, nisko osadzone i nieprawidłowo uformowane uszy, wąskie szpary powiekowe oraz umiarkowanie nadmierne owłosienie czoła i pleców. Ponadto opisuje się wady serca, dysrafie, wady nerek, wady przedniej ściany brzucha, przewodu pokarmowego, przepuklinę przeponową, a także różne postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku. U około 25% chorych z zespołem Edwardsa rozpoznaje się wrodzone zarośnięcie przełyku. Uważa się, że przyczyną tak dużej liczby wad w zespole

Edwarda jest zaburzenie prawidłowej funkcji ścieżki sygnałowej Shh spowodowane obniżoną syntezą cholesterolu [Śmigiel et al. 2011].

### **Zespół Downa**

Jest zespołem związanym z obecnością dodatkowego chromosomu 21. Występuje z częstością 1:750. W obrazie zespołu opisuje się charakterystyczną dysmorfie twarzy obejmującą płaski profil twarzy, skośne ustawienie szpar powiekowych, zmarszczkę nakątną, małe, nisko osadzone uszy, opuszczone kąciki ust, nadmiar skóry na karku, a także małe, szerokie dłonie z pojedynczą bruzdą zgięciową, szerokie stopy oraz szeroką przestrzeń między I i II palcem stopy. Ponadto dla zespołu Downa charakterystyczna jest niskorosłość, hipotonia, niepełnosprawność intelektualna oraz wady serca i przewodu pokarmowego (zarośnięcia dwunastnicy, choroba Hirschsprunga). Wrodzone zarośnięcie przełyku występuje u około 3% dzieci z Zespołem Downa [Bianca et al. 2002; Śmigiel et al. 2009].

## **2. Aberracje w strukturze chromosomów**

### **Zespół DiGeorge'a**

Wyróżniamy pewne cechy, których obecność może być wskazówką sugerującą rozpoznanie zespołu DiGeorge'a, który dawniej określano akronimem CATCH22 utworzonym od pierwszych liter problemów zdrowotnych z nim związanych.

W obrazie klinicznym zespołu DiGeorge'a opisuje się anomalie rozwojowe serca, charakterystyczne choć dyskretne cechy dysmorficzne twarzy, różne odmiany rozszczepu podniebienia, w tym jego niewydolność, powodującą ulewanie przez nos, a u starszych dzieci nosową mowę, brak lub niedorozwój grasicy prowadzący do zaburzeń odporności, a także zaburzenie funkcji gruczołów przytarczycznych. Ponadto obserwuje się nieprawidłowości w zakresie naczyń krwionośnych, uogólnioną hipotonię, niedobór wzrostu i masy ciała, niedosłuch oraz w części przypadków lekki stopień niepełnosprawności intelektualnej.

Wady serca występują u około 75-82% pacjentów z zespołem DiGeorge'a, a najczęstszymi wadami są wady aorty. W około 50% przypadków współistnieją inne dodatkowe nieprawidłowości, takie jak głuchota lub ubytki słuchu oraz współistniejące wady ośrodkowego układu nerwowego. Z kolei wady układu moczowo-płciowego występują u około 36% pacjentów. Ponadto obserwuje się wady układu pokarmowego, w tym zarośnięcie przełyku. Natomiast u 17% pacjentów z potwierdzonym zespołem DiGeorge'a opisuje się sekwencję Pierre-Robina.

Najczęstszą przyczyną zespołu DiGeorge'a jest delecja bądź mikrodelecja 22q11.2. Najprawdopodobniej defekt ten przyczynia się do zaburzenia migracji neuronów grzbietowej części

cewy nerwowej oraz zaburzenia rozwoju struktur składających się na fenotyp zespołu [Digilio et al. 1999; Kilic et al. 2003; Geneviève et al. 2007].

### 3. Zespoły monogenowe oraz poligenowe

#### Zespół CHARGE

Za rozwój choroby odpowiedzialny jest zidentyfikowany w 2004 roku gen *CHD7* (białko 7 z helikazą wiążącą DNA w domenach chromatynowych). Kodowane przez ten gen białko reguluje ekspresję genów przez zmiany struktury chromatyny i odgrywa kluczową rolę w embriogenezie. Częstość wykrywania mutacji wynosi około 60-65%, tryb dziedziczenia jest autosomalnie dominujący.

Akronim CHARGE stanowi kryteria rozpoznania zespołu:

**C** - coloboma (szczelina/ubytek oka) – częściowy ubytek jednej ze struktur oka występuje u 80-90% chorych z zespołem CHARGE; szczelina siatkówki występuje częściej niż szczelina tęczówki.

**H** – heart (wada serca) - często są to wady złożone i występują u 75-85% osób z zespołem CHARGE. Anomalie dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego (tetralogia Fallota, odejście obu tętnic z prawej komory, wspólny pień tętniczy, okołobłoniasty ubytek przegrody międzykomorowej) oraz wady dotyczące łuku aorty (przerwanie łuku aorty, ring naczyniowy, wady tętnicy podobojczykowej) stanowią 38-40% zaburzeń występujących w zespole CHARGE. Inne często spotykane wady obejmują wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i przegrody międzykomorowej oraz przetrwały przewód tętniczy.

**A** – atresia choanae (zarośnięcie nozdrzy tylnych) - atrezja lub zwężenie nozdrzy tylnych występują u 50-60% chorych z zespołem CHARGE. Chorzy mogą mieć niedrożność całkowitą (atrezję nozdrzy tylnych) lub częściową (zwężenie nozdrzy tylnych).

**R** – (retarded growth) opóźnienie wzrostu i rozwoju.

**G** – (genital hipoplasia) nieprawidłowości narządów płciowych. Hipoplazja narządów płciowych występuje u 50-60% chłopców z zespołem CHARGE i może się objawiać małym prąciem, spodnictwem, wnetrostwem, zakrzywieniem prącia oraz rozszczepem moszny. Hipoplazja narządów płciowych u dziewczynek jest trudniejsza do rozpoznania na podstawie cech zewnętrznych, ale stwierdzono hipoplazję warg sromowych i łechtaczki oraz atrezję macicy, szyjki macicy i pochwy.

**E** – (ear anomaly) wada małżowin usznych z wadą ucha wewnętrznego. Zaburzenia w obrębie uszu występują u około 90% dzieci i obejmują ucho zewnętrzne, środkowe i wewnętrzne. Typowe ucho chorego z zespołem CHARGE jest odstające, krótkie i szerokie, z hipoplastycznym płatkami, wystającą grobelką i trójkątną małżowiną.

Cechą charakterystyczną tego zespołu jest agenezja kanałów półkolistych stwierdzana na podstawie badań obrazowych. U 10-17% pacjentów z zespołem CHARGE występuje wrodzone zarośnięcie przełyku [Jongmans et al. 2006; Aramaki et al. 2006].

### Zespół Feingolda

Zespół Feingolda jest stosunkowo rzadkim zespołem genetycznym dziedziczonym w sposób autosomalny dominujący. Charakteryzuje się występowaniem cech dysmorficznych, w tym małowłowa, nieprawidłowości budowy palców u rąk i stóp (skróceniem paliczek środkowych dłoni, klinodaktylią palców u rąk, różnorodną syndaktylią palców u stóp), a także zarośnięciem różnych odcinków przewodu pokarmowego, w tym przełyku (25–32%) i dwunastnicy(16–31%). Niejednokrotnie u pacjentów z zespołem Feingolda występuje lekka lub umiarkowana niepełnosprawność intelektualna.

Odpowiedzialny za tę chorobę jest onkogen *N-MYC*, zmapowany w regionie chromosomowym 2p23. U myszy białko N-MYC bierze udział w różnicowaniu się komórek tchawicy i płuc. Pełni także funkcję w regulowaniu proliferacji komórkowej. Objawy Zespołu Feingolda dowodzą ważnej roli genu *MYCN* na wczesnym etapie rozwoju zarodka i płodu, chociaż znaczenie tego genu w rozwoju przewodu pokarmowego nie jest jednak do końca znane [van Bokhoven et al. 2005; Marcelis et al. 2008; Śmigiel & Patkowski 2018].

Wśród zespołów monogenowych i poligenowych, które nie wystąpiły w grupie badanej, wyróżniamy także:

- anemię Fanconiego,
- zespół oczno-przełykowo-płciowy (AEGS),
- zespół Opitza-Friasa,
- ⑩ anemia Fanconiego,
- ⑩ zespół Pallistera-Hall,
- dyzostoza kończynowo-twarzowa( AFD) typ Guion-Almeida.

## 4. Zarośnięcie przełyku w asocjacjach i zespołach o nieznannej etiologii

Asocjację opisujemy jako nielosowe skojarzenie wad rozwojowych, które występują razem częściej niż mogłyby występować przypadkowo. Natomiast obraz kliniczny nie jest na tyle stały, aby określać go zespołem. Asocjacja VATER została po raz pierwszy opisana na łamach „Journal of Pediatrics” przez Quan i Smith w 1973 roku. Akronim VATER powstał z pierwszych liter wchodzących w jego skład nazw wad:

- wad kręgow (V – ang. *vertebral*),
- wad odcinka odbytniczo-odbytniczego (A – ang. *anorectal*),
- zarośnięcia przełyku i/lub przetoki przełykowo-tchawiczej (TE – ang. *tracheoesophageal*),
- wad kości przedramienia, szczególnie kości promieniowej (R – ang. *radial*) lub
- wad nerek (ang. *renal*).

Asocjacja VACTERL dodatkowo obejmuje:

- wady serca (C – ang. *cardiac*)
- wady kończyn (L – ang. *limb*).

Ponadto w literaturze opisano także wiele przypadków asocjacji VACTERL-H, czyli asocjacji VACTERL współistniejącej z wodogłowie (H – ang. *hydrocephalus*). Przyjęte kryterium kliniczne pozwala na rozpoznanie asocjacji VATER przy obecności co najmniej 3 dużych wad rozwojowych opisanych w akronimie, przy braku innych znanych zespołów dysmorficznych oraz prawidłowym wyniku badania cytogenetycznego.

Anomalie kończyn, najczęściej pod postacią wad kości promieniowych, występują u około połowy pacjentów ze zdiagnozowaną asocjacją VACTERL [Weaver et al. 1986; Botto et al. 1997; Solomon et al. 2010]. Zespoły z wadami kości promieniowych obejmują te spowodowane mutacjami w genie *TBX5* (zespół Holta-Orama), *RECQL4* (zespół Ballera-Gerolda), *SALL1* (zespół Townesa-Brocksa) i kilku genach *FANC* (anemia Fanconiego). Również anomalie tchawiczo-przełykowe występują u ponad połowy zdiagnozowanych pacjentów. U większości pacjentów ze zdiagnozowaną asocjacją VACTERL występują liczne anomalie kręgow, zwykle pod postacią półkręgow, kręgow dodatkowych lub brakujących oraz wad żeber. Wśród innych zespołów wad rozwojowych z wysokim odsetkiem wad kręgow wyróżniamy spowodowane mutacjami w genach *JAG1* i *DLL3* zespół Alagillea oraz dysplazję kręgosłupa, a także spowodowany mutacjami w genie *SALL4* zespół Okihiro [Lewis et al. 2009].

Wady serca występują u ponad trzech czwartych pacjentów z asocjacją VACTERL [Solomon et al. 2011]. Niedrożność odbytu występuje u około połowy pacjentów z VACTERL. Nieprawidłowości w obrębie odbytu występują w kilku zespołach, o których wiadomo, że mają związek z mutacjami w pojedynczym genie *SALL1* (Townesa-Brocksa), *GLI3* (Pallistera-Hall), *MIDI* (Hypertelorism-hypospadias) i *HLXB9* (Currarino). Anomalie układu moczowo-płciowego pod postacią nerki podkowiastej, torbieli nerek, dysplazji lub agenezji nerek występują u ponad połowy pacjentów. Wady te często występują w stanie subklinicznym i rzadko prowadzą do niewydolności narządów. Nieprawidłowości układu moczowo-płciowego są często obserwowane w wielu schorzeniach, w których występują inne wady rozwojowe związane z VACTERL (m.in. zespół CHARGE, zespół



Alagillea, zespół Feingolda, zespół Frynsa, zespół Pallistera-Hall, zespół Townesa-Brocksa, zespół Smith-Lemli-Opitz, zespół Okihiro). Wodogłowie współwystępujące w asocjacji VACTERL-H to poważny stan prawie zawsze prowadzący do wczesnych zgonów. Mutacje w genie *FANCB* w przypadku istniejącego wodogłowia stwierdzono w większości przypadków [Holden et al. 2006; McCauley et al. 2011]. Z kolei Szumska i współpracownicy w 2008 roku zauważyli, że mutacja w *Pcsk5* u myszy powoduje wady rozwojowe podobne do asocjacji VACTERL [Szumska et al. 2008].

Asocjacja VATER jest klinicznie bardzo heterogennym zjawiskiem o niezidentyfikowanej etiologii. Zarówno asocjacja VATER, jak i VACTERL występują z reguły sporadycznie. Ryzyko powtórzenia się asocjacji w rodzinie jest niskie i równe ryzyku populacyjnemu, wynosi poniżej 1%. Asocjacja VACTERL charakteryzuje się heterogennością nie tylko kliniczną, ale i genetyczną. W literaturze u pacjentów z asocjacją VACTERL opisuje się najczęściej delecję 5q11.2 [de Jong et al. 2010], delecję 6q [McNeal et al. 1977], delecję 13q32 [Walsh et al. 2001] oraz delecję 20q13.33 [Solomom et al. 2011], jak również pierścieniowy chromosom 12 [Cinti et al. 2001] lub 18 [van der Veken et al. 2010], delecję 6q i 16q24 [McNeal et al. 1977], a także duplikację 9q [Aynaci et al. 1996], duplikację 22q11.21 [Schramm et al. 2011] oraz duplikację 10q. Ponadto o udział w etiopatogenezie asocjacji VACTERL podejrzewa się kilka genów, m.in.: *PTEN* [Reardon et al. 2001], *HOXD13* [Garcia-Barcelo et al. 2008], *ZIC2*, *ZIC3* oraz *FOXF1*.

Szczególne znaczenie przypisuje się genowi *ZIC2* zlokalizowanemu w regionie 13q32, którego aberracje opisano w publikacjach dotyczących pacjentów z wadami mózgu, ale również z wadami stanowiącymi elementy składowe asocjacji VACTERL. Wykazano również, że mikrodelecje regionu 16q24.2, obejmujące m.in. grupę genów FOX, powodują letalną dysplazję pęcherzykowo-włośniczkową (ang. *alveolar capillary dysplasia* – ACD) oraz szereg innych zaburzeń rozwojowych przewodu pokarmowego, serca, układu moczowego i podniebienia. Wiele badań na ludziach i myszach pozwoliło zidentyfikować 2 geny w obrębie regionu 16q24.2: *FOXF1* oraz *FOXC2*, najbardziej krytyczne dla wad rozwojowych obejmujących asocjację VATER/VACTERL. Specjalne znaczenie w etiologii asocjacji VACTERL przypisuje się *FOXF1*. Białko kodowane przez ten gen bierze udział we wczesnej embriogenezie płuca i jelita pierwotnego w powiązaniu z genami ścieżki *Sonic hedgehog*. Podobną rolę na różnych etapach tej ścieżki pełnią także niedawno zidentyfikowane geny *HOXD13* i *ZIC3*, krytyczne dla asocjacji VACTERL. Anomalie VACTERL zostały zgłoszone u pacjenta z mutacją w *ZIC3* przez Ware i współpracownicy w 2004 roku [Ware et al. 2004]. Wessels i współpracownicy [Wessels et al. 2008] opisali pacjenta z atrezią odbytu, atrezią krtaniowo-przełykową i tchawiczo-przełykową, dekstropozycją serca z przetrwałą lewą żyłą główną górną i jednostronną wielotorbielowością nerek, który również miał mutację *ZIC3*.

Natomiast Chung i współpracownicy w 2011 roku [Chung et al. 2011] opisali rodzinę, w której wystąpiła delecja Xq26.3 obejmująca gen *ZIC3*.

Wiele szlaków sygnałowych jest zaangażowanych w tworzenie różnorodnych struktur anatomicznych, które obejmuje asocjacja VACTERL. Wśród nich wyróżnia się szlak *Sonic hedgehog* (SHH), o którym wiadomo, że jest zaangażowany w tworzenie mózgu, kończyn i kręgosłupa [Śmigiel et al. 2009] Szlak Notch (NOTCH), o którym wiadomo, że jest zaangażowany w tworzenie układu sercowo-naczyniowego i kręgosłupa oraz szlak czynnika wzrostu fibroblastów (FGF), o którym wiadomo, że jest zaangażowany w tworzenie kończyn, naczyń krwionośnych i kręgosłupa.

## CEL PRACY

Celem pracy doktorskiej jest analiza danych klinicznych i genotypowych pacjentów dotkniętych wrodzonym zarośnięciem przełyku. Ponadto celem pracy jest zidentyfikowanie korelacji pomiędzy zebranymi danymi na przestrzeni minionych dwudziestu jeden lat. Efekty pracy pozwolą scharakteryzować pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku oraz towarzyszące im problemy. Założeniem pracy było również poszerzenie wiedzy o jednostce chorobowej jaką jest wrodzone zarośnięcie przełyku.

Ponadto określono dodatkowe cele pracy:

- ⑩ wykazanie korelacji genotypowo-fenotypowej u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku współistniejącym z asocjacją VACTERL/VATER
- ⑩ próba odnalezienia genetycznej przyczyny lub punktów stycznych występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku u pacjentów z asocjacją VACTERL/VATER

## **MATERIAŁ I METODY**

### **I ETAP**

Praca z archiwalną dokumentacją medyczną pacjentów urodzonych z wrodzonym zarośnięciem przełyku w latach 2000-2021.

Planowano zebrać grupę 300 pacjentów jednakże ze względu na niekompletną dokumentację medyczną, w niektórych przypadkach, docelową grupę badaną stanowi 287 pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku urodzonych w latach 2001-2021.

Po uprzednim przeprowadzeniu wnikliwej kwerendy bibliograficznej, parametry kliniczne uzyskano z bazy danych pacjentów poprzednich projektów prof. dr hab. Roberta Śmigła, Kierownika Katedry Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dokumentację medyczną pacjentów pozyskano poprzez współpracę z profesorem Dariuszem Patkowskim, Kierownikiem Katedry i Kliniki Chirurgii i Urologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Dane kliniczne pacjentów zebrano metodą badania dokumentacji, a opracowano w oparciu o metodę monograficzną i statystyczną.

### **II ETAP**

Wyłonienie spośród analizowanej dokumentacji podgrupy pacjentów z asocjacją VA(C)TER(L)(H) oraz podjęcie decyzji o przeprowadzeniu w tej grupie dodatkowych badań genetycznych celem próby identyfikacji monogenowej przyczyny występowania wrodzonego zarośnięcia przetyku u pacjentów z asocjacją VATER. Wszyscy pacjenci z asocjacją VATER mieli w swojej historii klinicznej przeprowadzone badanie do mikromacierzy - aCGH, którego wynik był prawidłowy. Do badania WES (Whole Exome Sequencing) trio metodą NGS zakwalifikowanych zostało 8 rodzin. Do badania WES (Whole Exome Sequencing) solo (pojedynczy pacjent badany molekularnie, bez rodziców) metodą NGS zakwalifikowanych zostało 6 pacjentów.

### **III ETAP**

Zebranie materiału biologicznego do badań genetycznych. Do badania WES trio (badanie molekularne u dziecka i obojga rodziców)zakwalifikowanych zostało 8 rodzin. U 1 rodziny materiałem do badania była pobrana pełna krew żylna (krew pobierano do próbek zawierających jako antykoagulant EDTA - kwas etylenodiaminotetraoctowy, który wiążąc jony wapnia zatrzymuje kaskadę krzepnięcia); natomiast u pozostałych 7 rodzin materiałem do badania była tzw „sucha kropla krwi”, której pobrania rodzice dokonywali samodzielnie w domu za pomocą przesłanego zestawu oraz załączonej instrukcji pobrania i przesłania.

Do badania WES solo zakwalifikowanych zostało 6 pacjentów. W ich przypadku materiałem do badania było wyizolowane DNA z krwi żylniej. Krew była przechowywana po pobraniu w stanie zamrożenia w temperaturze -80 stopnie Celsjusza w Zakładzie Technik Molekularnych Katedry Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Proces izolacji materiału przeprowadzono przez mgr Arletę Lebiodę również w Laboratorium Zakładu Technik Molekularnych Katedry Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – laboratorium posiada akredytację Polskiego Centrum Akredytacji.

### **IV ETAP**

Przeprowadzenie badań WES (Whole-Exome Sequencing) trio i solo metodą NGS Badania WES (Whole-Exome Sequencing) trio i solo metodą NGS wykonane zostały w Zakładzie Genetyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kierowanym przez Profesora Rafała Płoskiego.

#### **Przygotowanie i sekwencjonowanie bibliotek całoksomowych**

Sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing, WES) wykonano na próbkach DNA probandów izolowanych z krwi obwodowej za pomocą standardowych metod. Biblioteki konstruowano z wykorzystaniem zestawu SureSelect QXT Library Preparation Kit

w połączeniu z sondami do wzbogacanie sekwencji eksomowej SureSelect Human All Exon v5 lub v7 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) zgodnie z instrukcjami producenta. Przed sekwencjonowaniem każdą bibliotekę oceniano pod względem dystrybucji długości fragmentów (2100 Bioanalyzer, High Sensitivity DNA Kit, Agilent) oraz stężenia (Qubit dsDNA High Sensitivity Assay Kit, ThermoFisher Scientific, Eugene, OR, USA).

Biblioteki sekwencjonowano w procedurze sparowanych końców (2 x 100 pz) na platformie genomowej HiSeq 1500 (Illumina, San Diego, CA, USA) w trybie Rapid Run z wykorzystaniem zestawu HiSeq Rapid SBS Kit v2 (Illumina). Biblioteki sekwencjonowano do osiągnięcia średniego pokrycia > 80x, GE10 > 95%, GE20 > 90% (średnio 25 mln par odczytów na próbkę).

## **Analiza WES**

WES jest badaniem ukierunkowanym na poznanie części kodującej ludzkiego genomu, zwanej eksomem, który stanowi ok. 1-3% całości. W genomie ludzkim znajduje się ok. 22 000 genów, które składają się łącznie ze 180 000 eksonów.

Sekwencjonowanie eksomowe (WES) poszerzono o analizę pełnego genomu mitochondrialnego oraz panelu znanych patogennych wariantów opisanych w bazie ClinVar zlokalizowanych poza sekwencją kodującą (eksomem). Do wykonania badania WES użyto zestawu Twist Human Core Exome, Twist mtDNA Panel, Twist RefSeq Panel, ClinVar Custom Panel (Twist Bioscience).

Wykonano także analizę w kierunku wszystkich wariantów de novo o częstości poniżej 0,0001, bez względu na ich przewidywaną funkcję. Dodatkowo wykonano analizę genów niezwiązanych bezpośrednio ze wskazaniem do badania zgodnie z rekomendacją American Collage of Medical Genetics and Genimics (ACMG SF v3.0)

## **Analiza danych i priorytetyzacja wariantów**

Surowe dane analizowano za pomocą oprogramowania bcl2fastq (Illumina) w celu wygenerowania odczytów w formacie fastq. Po etapie kontroli jakości, w tym przycinanie adapterów i usunięcie odczytów niskiej jakości, odczyty mapowano do genomu referencyjnego hg38 z użyciem oprogramowania Burrows-Wheeler Alignment Tool (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Zmapowane odczyty poddano rekaliibracji, lokalnemu uliniowaniu insercji i delecji oraz oznaczeniu duplikatów z wykorzystaniem oprogramowania Picard (<http://broadinstitute.github.io/picard/>) i Genome Analysis Toolkit (<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us>), a następnie identyfikowano warianty typu SNV oraz INDEL. Zidentyfikowane warianty scharakteryzowane informacją (i) funkcjonalną (m.in. potencjalny wpływ na białko czy splicing), (ii) o częstości w populacji (w tym w oparciu o ogólnodostępne bazy danych jak gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), EXaC (<http://exac.broadinstitute.org>), ESP6500 (<http://evs.gs.washington.edu/EVS>), 1000 Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>) a także wewnętrzną bazą danych Zakładu Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (> 10 000 polskich egzomów), (iii) o znanym powiązaniu z fenotypem w oparciu o bazy danych ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) i HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>) oraz (iv) o patogenności w oparciu o analizę in silico z wykorzystaniem algorytmów dostępnych w bazie danych VarSome (<https://varsome.com>), w tym: BayesDel addAF, BayesDel noAF, EIGEN, EIGEN PC, FATHMM-MKL, FATHMM-XF, LRT, M-CAP, MutPred, MutationTaster, PROVEAN, PrimateAI, SIFT,DEOGEN2, FATHMM, LIST-S2, MVP, Mutation assessor, SIFT4G oraz w oparciu o klasyfikację patogenności wg American College of Medical Genetics and Genomics [Richards et al. 2015]

Warianty, które spełniły założone kryteria jakościowe filtrowano dalej w celu pozostawienie do dalszej analizy tych, których częstość nie przekraczała 1% we wszystkich użytych do analizy bazach danych. Następnie szukano zmian biallelicznych (homozygoty, heterozygoty złożone) dla chorób dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny, oraz zmian monoallelicznych dla chorób o autosomalnym dominującym modelu dziedziczenia. Wszystkie przefiltrowane warianty zostały ręcznie sprawdzone z wykorzystaniem narzędzia Integrative Genomics Viewer (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>).

## **Badania rodzinne**

Warianty rozważane jako potencjalnie sprawcze poddawano badaniu rodzinnemu w celu analizy segregacji zidentyfikowanej zmiany/zmian z fenotypem pacjenta. Badania rodzinne prowadzone w oparciu o głębokie sekwencjonowanie ampikonów. Biblioteki ampikonowe konstruowano z wykorzystaniem zestawu Nextera XT (Illumina) i sekwencjonowano do średniego pokrycia > 500x jak opisano powyżej dla WES.

## V ETAP

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu Statistica 13.1 (TIBCO Inc., USA). Dla zmiennych jakościowych obliczono częstości ich występowania (procent). Dla zmiennych mierzalnych obliczono średnie arytmetyczne, mediany, odchylenia standardowe, zakres zmienności (wartości ekstremalne). Ustalenie różnic pomiędzy grupami dokonano za pomocą testu chi-kwadrat. Wszystkie badane zmienne typu ilościowego sprawdzono testem Shapiro – Wilka dla ustalenia typu rozkładu. Ustalenie różnic pomiędzy grupami dokonano za pomocą nieparametrycznego testu U Manna – Whitneya. Do wszystkich porównań przyjęto poziom  $\alpha = 0,05$ .

Przeprowadzono również analizę wpływu wybranych zmiennych na zgon. Do tego wykorzystano regresję logistyczną (jednoczynnikową i wieloczynnikową (postępową)). Regresja logistyczna jednoczynnikowa: w tej wersji analizy, każda zmienna niezależna modelowana była oddzielnie, aby ocenić jej indywidualny wpływ na zmienną zależną (wystąpienie zgonu). Pozwoliło to na zrozumienie wpływu każdej pojedynczej zmiennej na prawdopodobieństwo zdarzenia, nie uwzględniając przy tym potencjalnych konfundujących wpływów innych zmiennych. Regresja logistyczna wieloczynnikowa (postępowa): w tej metodzie, zmienne były wprowadzane do modelu stopniowo, na podstawie kryteriów statystycznych, takich jak poziom istotności p-wartości lub wpływ na poprawę modelu. Pozwoliło to na zbudowanie modelu, który uwzględnia współzależności między zmiennymi oraz potencjalny ich wspólny wpływ na zmienną zależną. Parametry użyte do opisu wyników obu rodzajów analizy to:

- ocena (Beta): Współczynnik regresji, który kwantyfikuje siłę i kierunek związku między zmienną niezależną a logarytmem szans wystąpienia zdarzenia.
- błąd Standardowy: Mierzy niepewność oszacowania współczynnika Beta, mniejsze wartości wskazują na większą precyzję oszacowania.
- wartość p: Dostarcza informacji o statystycznej istotności współczynnika, z typowym progiem istotności ustawionym na 0.05.
- iloraz szans (Odds Ratio, OR): Wskaźnik, który opisuje, jak zmiana wartości zmiennej niezależnej wpływa na stosunek szans wystąpienia zdarzenia w porównaniu do jego niezastnienia.
- przedział ufności OR -95% i Ufność OR 95%: Zakres wartości, w którym z określonym prawdopodobieństwem (zazwyczaj 95%) znajduje się prawdziwy iloraz szans. Jeśli przedział ten nie zawiera wartości 1, można uznać związek za statystycznie istotny.

Zastosowano również metody statystyczne do oceny dopasowania i wydajności modelu regresji logistycznej w kontekście predykcji zdarzenia binarnego, jakim jest wystąpienie zgonu, czyli miary dopasowania modelu (AIC, AICC, BIC), test Hosmera-Lemeshowa (test dobroci dopasowania dla regresji logistycznej) oraz współczynnik determinacji R<sup>2</sup> Nagelkerke. Ponadto porównano również

krzywe ROC (Receiver Operating Characteristic) i AUC (Area Under Curve) pomiędzy wynikami dla grupy uczącej i testowej. Grupę testową wyznaczona za pomocą metody oceny krzyżowej (Cross-validation).

## WYNIKI

### Charakterystyka ogólna grupy badanej

W przeprowadzonym badaniu przeanalizowano grupę 287 badanych. W tabeli 8 przedstawiono charakterystykę badanej grupy ze względu na płeć oraz miejsce zamieszkania. Większość stanowiły dzieci płci męskiej 56% (n=161), natomiast dzieci płci żeńskiej odnotowano 44% (n=126). Większość badanych pochodziło z miast (64%; n=155). Wśród pacjentów biorących udział w badaniu najwięcej pochodziło z województwa dolnośląskiego (37%; n=90) następnie wielkopolskiego (15%; n=35) oraz śląskiego (13%; n=32). Tylko jedna badana osoba (1%) pochodziła z województwa warmińsko – mazurskiego (tabela 8).

**Tabela 8** Charakterystyka grupy badanej

Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%
Płeć (n=287)	Kobieta	126	43,9
	Mężczyzna	161	56,1
Miejsce zamieszkania (wieś/miasto) (n=242)	Wieś	87	36,0
	Miasto	155	64,0
Miejsce zamieszkania (województwo) (n=242)	Dolnośląskie	90	37,2
	Kujawsko-Pomorskie	4	1,7
	Lubelskie	3	1,2
	Lubuskie	7	2,9



	Łódzkie	4	1,7
	Małopolskie	6	2,5
	Mazowieckie	5	2,1
	Opolskie	19	7,9
	Podkarpackie	6	2,5
	Podlaskie	2	0,8
	Pomorskie	8	3,3
	Śląskie	32	13,2
	Świętokrzyskie	9	3,7
	Warmińsko-Mazurskie	1	0,4
	Wielkopolskie	35	14,5
	Zachodniopomorskie	11	4,5
n – liczba osób; % - procent osób			

## Charakterystyka danych klinicznych grupy badanej

W tabeli 9 przedstawiono informacje dotyczące masy urodzeniowej, wieku urodzeniowego, wystąpienia wielowodzia w trakcie trwania ciąży oraz zgonu u dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku.

Średnia masa urodzeniowa wyniosła 2485,8 gramów (min-max: 770,0-3900,0g; SD=667,9g), a średni wiek urodzeniowy wyniósł 36,5 tygodnia (min-max: 26,0-43,0 tygodni; SD=3,0 tygodnia). Wielowodzie natomiast odnotowano w 16% (n=44) przypadków, a zgon wystąpił w przypadku 9% (n=25) badanych (tabela 9).

**Tabela 9** Informacje dotyczące masy i wieku urodzeniowego, wystąpienia wielowodzia oraz zgonu u dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku

Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>Masa urodzeniowa [g] (n=243)</b>	2485,8	2520,0	770,0	3900,0	2050,0	2980,0	667,9
<b>Wiek urodzeniowy [tydzień] (n=234)</b>	36,5	37,0	26,0	43,0	35,0	39,0	3,0
Zmienna	Kategoria zmiennej	n		%			
<b>Wielowodzie (n=274)</b>	Nie	230		83,9			
	Tak	44		16,1			
<b>Zgon (n=279)</b>	Nie	254		91,0			
	Tak	25		9,0			

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 10 przedstawiono zespoły genetyczne występujące w grupie badanej, w których współistnieje wrodzone zarośnięcie przełyku.

Asocjacja VATER wystąpiła u 8% (n=23) badanych, natomiast zespół Downa zdiagnozowano u 4% (n=11) dzieci. Zespół Edwardsa wystąpił u 3% (n=8) pacjentów, a u 1% (n=3) zdiagnozowano zespół di George'a, zespół CHARGE oraz zespół Feingolda (n=2).

**Tabela 10** Zespoły genetyczne ze współistniejącym zarośnięciem przełyku występujące w grupie badanej

Zmienna	n	%
Zespół Edwardsa (n=283)	8	2,8
Zespół di George'a (n=285)	3	1,1
Zespół CHARGE (n=283)	3	1,1
Zespół Feingolda (n=269)	2	0,7
VATER (n=279)	23	8,2
Zespół Downa (n=280)	11	3,9
n – liczba osób; % - procent osób		

## Charakterystyka danych klinicznych dotyczących pacjentów z zarośnięciem przełyku typu A i B

W tabeli 11 przedstawiono informacje dotyczące długoodcinkowych postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku typu A i B. U dzieci średnio po 50,9 dniach (min-max: 1,0-174,0 dni; SD=52,3 dnia) od pierwszej operacji przeprowadzono ostatni etap odtworzenia ciągłości przełyku. Etapów zespolenia było średnio 2,5 (min-max: 1,0-6,0; SD=1,0). Najczęściej, w 59% (n=20) przypadków występowały 2 etapy zespolenia.

W przypadku 54% (n=26) postaci długoodcinkowych wrodzonego zarośnięcia przełyku wystąpił typ A, a u 46% (n=22) wystąpił typ B. Wada izolowana wystąpiła w przypadku 56% (n=27) postaci długoodcinkowych wrodzonego zarośnięcia przełyku, a wada zespołowa u 44% (n=21) (tabela 11).

**Tabela 11** Informacje dotyczące długoodcinkowych postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku typu A i B

Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Dni od pierwszej do ostatecznej operacji [dzień] (n=32)	50,9	35,0	1,0	174,0	6,0	72,5	52,3
Liczba etapów (n=34)	2,5	2,0	1,0	6,0	2,0	3,0	1,0
Zmienna	Kategoria zmiennej	n		%			
Typ zarośnięcia przełyku (n=48)	A	26		54,2			
	B	22		45,8			
Rodzaj wady (n=48)	Izolowana	27		56,3			
	Zespołowa	21		43,7			

<b>Liczba etapów zespoleń (n=34)</b>	1 etap	2	5,9
	2 etapy	20	58,8
	3 etapy	9	26,5
	4 etapy	1	2,9
	5 etapów	1	2,9
	6 etapów	1	2,9

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

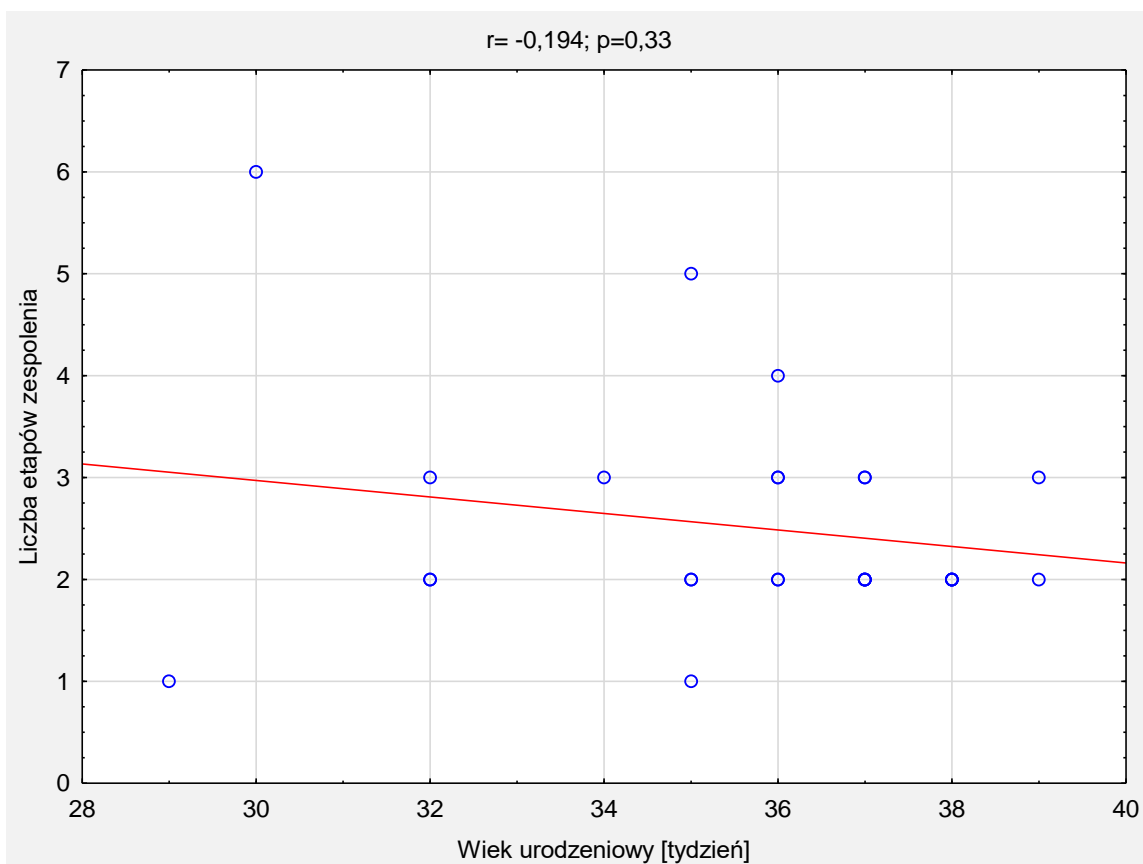
Przeprowadzono porównanie liczby etapów zespoleń ze względu na rodzaj wady (izolowana lub zespołowa), których szczegóły zamieszczono w tabeli 12. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 12).

**Tabela 12** Porównanie liczby etapów zespoleń ze względu na rodzaj wady (izolowana lub zespołowa)

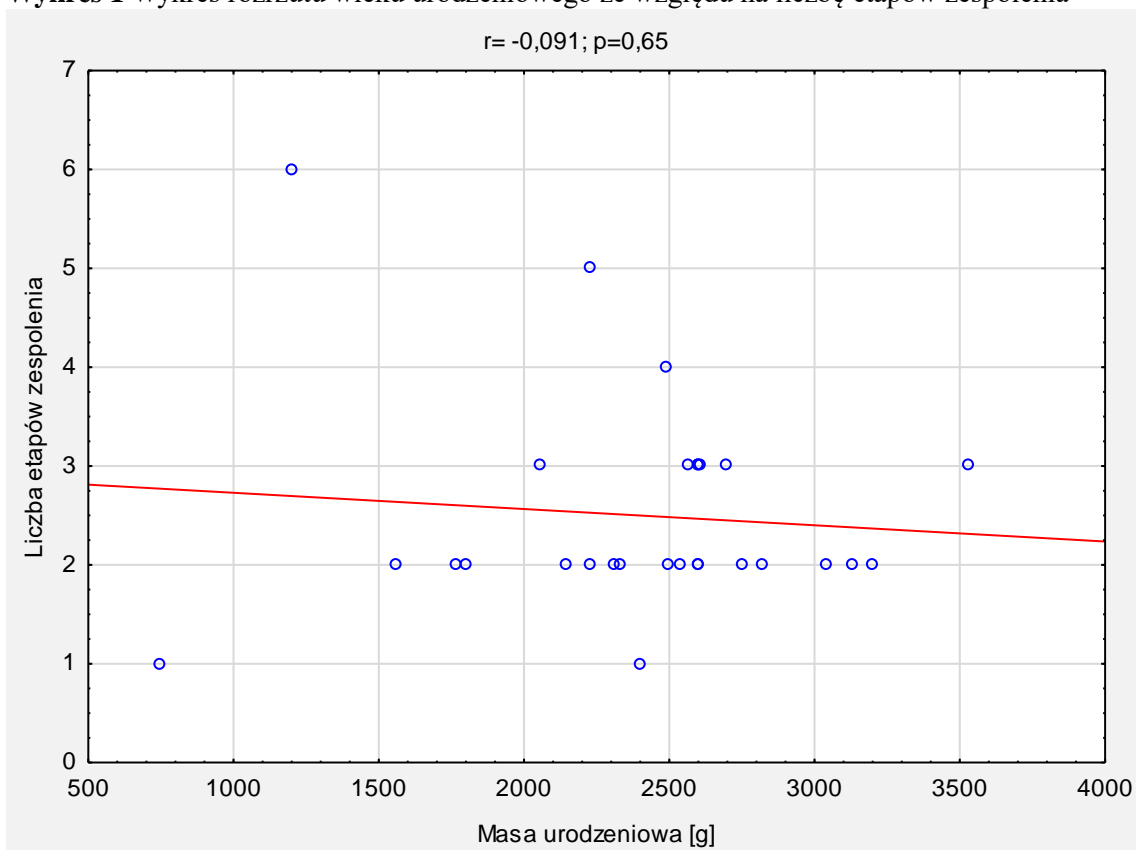
	<b>Rodzaj wady</b>												<b>Wartość p</b>		
	Izolowana						Zespołowa								
	$\bar{x}$	Me	Min	Ma <sub>x</sub>	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Ma <sub>x</sub>	Q1		Q3	SD
<b>Liczba etapów</b>	2,7	2,0	2,0	6,0	2,0	3,0	1,1	2,1	2,0	1,0	3,0	2,0	2,5	0,7	0,17

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \* test U Manna-Whitneya;

Podjęto również próbę oceny zależności masy urodzeniowej i wieku urodzeniowego ze względu na liczbę etapów zespoleń (wykres 1-2). Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (wykres 1-2).



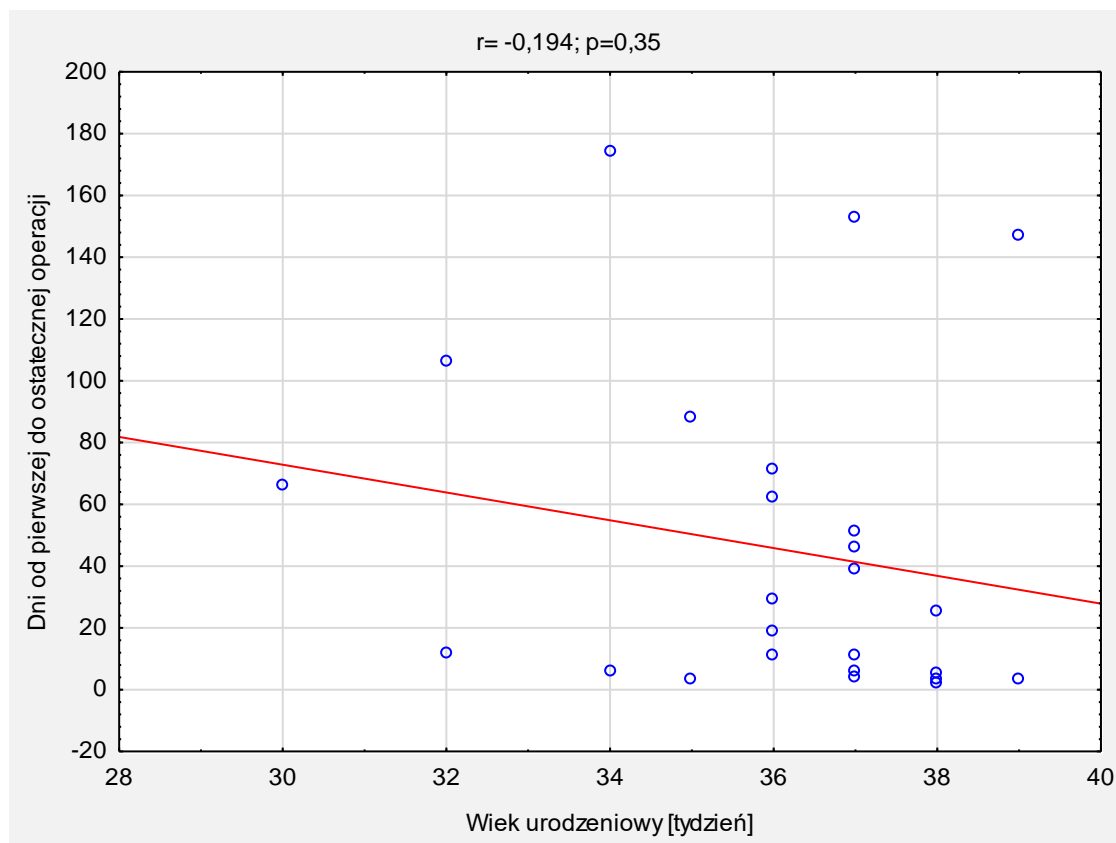
**Wykres 1** Wykres rozrzutu wieku urodzeniowego ze względu na liczbę etapów zespolenia



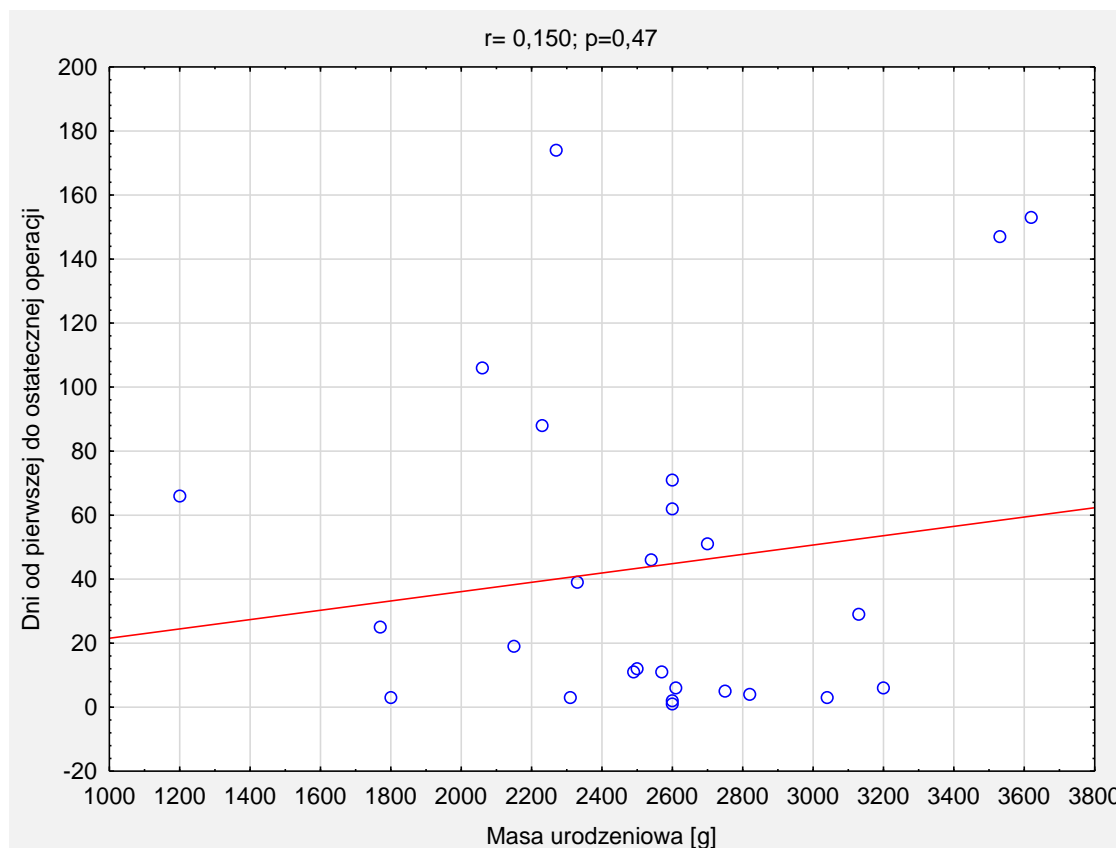
**Wykres 2** Wykres rozrzutu masy urodzeniowej ze względu na liczbę etapów zespolenia

Próbie oceny zależności masy urodzeniowej i wieku urodzeniowego ze względu na liczbę dni od pierwszego do ostatniego etapu zabiegu odtworzenia ciągłości przelyku przedstawiono na wykresie

3 oraz 4. Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(wykres 3-4).



**Wykres 3** Wykres rozrzutu wieku urodzeniowego ze względu na liczbę dni od pierwszego do ostatniego etapu zabiegu odtworzenia ciągłości przełyku



**Wykres 4** Wykres rozrzutu masy urodzeniowej ze względu na liczbę dni od pierwszego do ostatniego etapu zabiegu odtworzenia ciągłości przełyku

## Charakterystyka danych klinicznych dotyczących pacjentów z zarośnięciem przełyku typu C i D

W tabeli 13 przedstawiono informacje dotyczące wrodzonego zrośnięcia przełyku. U dzieci z zarośnięciem przełyku typu C i D średnio po 1,5 dniach (min-max: 0,0-0,6 dni; SD=1,2 dni) przeprowadzono zabieg operacyjny korygujący wadę. W zdecydowanej większości przypadków zabieg operacyjny wykonano metodą torakoskopową (94%; n=267)

Najczęstszym występującym typem zrośnięcia przełyku był typ C (81%; n=224), a tylko u 3 osób (1%) wystąpił typ zrośnięcia D. W ponad połowie przypadków (59%; n=168) zarośnięcie przełyku stanowiło wadę izolowaną, a u 41% (n=119) współistniało z innymi schorzeniami stanowiąc zespołowy rodzaj wady. (Tabela 13).

**Tabela 13** Informacje dotyczące wrodzonego zrośnięcia przełyku

Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Dni od urodzenia do zabiegu [dzień] (n=183)	1,5	1,0	0,0	6,0	1,0	2,0	1,2	
Dni od urodzenia do zabiegu (operacje odroczone) [dzień] (n=21)	136,2	126,0	12,0	366,0	54,0	157,0	108,8	
Zmienna	Kategoria zmiennej	n						%
Typ zrośnięcia przełyku (n=276)	A	27						9,8
	B	22						8,0
	C	224						81,2
	D	3						1,1
Rodzaj wady (n=287)	Izolowana	168						58,5
	Zespołowa	119						41,5
Metoda zabiegowa (n=285)	Klasyczna	18						6,3
	Torakoskopowa	267						93,7

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

## Charakterystyka grupy badanej pod kątem wad współistniejących.

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego przedstawiono w tabeli 14. U 26% (n=73) badanych dzieci wystąpiły wady tego układu. Najczęstszymi występującymi schorzeniami był przetrwały przewód tętniczy Botalla (9%, n=25) oraz ubytek międzyprzedsionkowy, który wystąpił u 8% (n=24) badanych (tabela 14)

**Tabela 14** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego

Zmienna	n		%	
	Nie	Tak		
<b>Wady towarzyszące układu sercowo-naczyniowego (n=285)</b>	212	73	74,4	25,6
<b>Przetrwały przewód tętniczy Botalla</b>		25		8,7
<b>Spływ żyły płucnej płata górnego płuca prawego do prawego przedsionka</b>		1		0,3
<b>Ubytek międzykomorowy</b>		23		8,0
<b>Ubytek międzyprzedsionkowy</b>		24		8,4
<b>Wspólny kanał przedsionkowo-komorowy</b>		2		0,7
<b>Drożny otwór owalny</b>		8		2,8
<b>Całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych</b>		1		0,3
<b>Zwężenie zastawki pnia tętnicy płucnej</b>		2		0,7
<b>Dwuujściowa prawa komora</b>		2		0,7
<b>Dwuodpływowa prawa komora ze zwężeniem płucnym</b>		1		0,3
<b>Dekstrokardia</b>		1		0,3
<b>Struna rzekoma w lewej komorze</b>		1		0,3
<b>Niedomykalność zastawki trójdzielnej</b>		1		0,3
<b>Zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego</b>		1		0,3
<b>Prawostronny łuk aorty</b>		3		1,0
<b>Nieprawidłowy pień tętniczy</b>		1		0,3
<b>Tetralogia Fallota</b>		6		2,1
<b>Zwężenie cieśni aorty</b>		1		0,3
<b>Zespół niedorozwoju lewego serca</b>		1		0,3
<b>Dwupłatkowa zastawka aortalna</b>		1		0,3
<b>Niedomykalność zastawek dwudzielnej i trójdzielnej I stopnia</b>		1		0,3

n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących oraz zaburzeń ze strony układu nerwowego przedstawiono w tabeli 15. U 8% (n=22) badanych dzieci wystąpiły takie wady i zaburzenia. Najczęstszymi występującymi wadami i zaburzeniami neurologicznymi było wodogłowie (3%; n=8) oraz padaczka (1%; n=4)(tabela 15).

**Tabela 15** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących oraz zaburzeń układu nerwowego

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Wady towarzyszące układu nerwowego (n=286)</b>	Nie	264	92,3
	Tak	22	7,7
<b>IVH II stopnia</b>	3	1,0	
<b>Uszkodzenie VI i VII nerwu czaszkowego</b>	1	0,3	
<b>Niedowład kończyn dolnych</b>	1	0,3	
<b>Torbiel lewostronna tylnego dołu czaszki</b>	1	0,3	
<b>Padaczka</b>	4	1,4	
<b>Wodogłowie</b>	8	2,8	
<b>Wzmoczone napięcie mięśniowe</b>	2	0,7	
<b>Oslabienie mięśni twarzy (twarz pozbawiona mimiki)</b>	1	0,3	
<b>Brak przegrody przezroczystej</b>	1	0,3	
<b>Niedorozwój gałek ocznych</b>	1	0,3	
<b>Hipoplazja ciała modzelowatego</b>	1	0,3	
<b>Agenezja ciała modzelowatego</b>	2	0,7	
<b>Holoprosencefalia</b>	1	0,3	
<b>Porażenie kończyn dolnych</b>	1	0,3	

n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 16 przedstawiono informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu moczowo - płciowego. Stwierdzono takie wady u 14% (n=41) badanych dzieci. Najczęstszymi występującymi wadami były wady nerek (8%; n=22), w tym agenezja nerki (2%; n=7) oraz dysplazja nerki (2%; n=6) oraz wady jąder (4%; n=10) (tabela 16).

**Tabela 16** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu moczowo - płciowego

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Wady towarzyszące układu moczowo-płciowego (n=286)</b>	Nie	245	85,7
	Tak	41	14,3
<b>Wady nerek</b>	22	7,7	
<b>Wady jąder</b>	10	3,5	
<b>Spodziectwo</b>	4	1,4	
<b>Rozszczep napletka</b>	1	0,3	
<b>Guz miednicy mniejszej i brzucha (przegroda błoniasta pochwy z płynem)</b>	1	0,3	
<b>Obustronna przepuklina pachwinowa</b>	3	1,0	
<b>Nieprawidłowe odejście nasieniowodu</b>	2	0,7	
<b>Nieprawidłowa budowa narządów płciowych (obojnacze ujście cewki moczowej i pochwy, przesunięcie odbytu)</b>	1	0,3	
<b>Narządy płciowe hypoplastyczne</b>	2	0,7	
<b>Nieprawidłowo wykształcone zewnętrzne narządy moczowo-płciowe</b>	2	0,7	

n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu pokarmowego przedstawiono w tabeli 17. U 19% (n=53) badanych dzieci wystąpiły wady tego układu. Najczęstszymi występującymi wadami było zarośnięcie odbytu (8%; n=24) oraz zarośnięcie dwunastnicy (5%; n=13) (tabela 17).



**Tabela 17** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu pokarmowego

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Wady towarzyszące przewodu pokarmowego (n=284)</b>	Nie	231	81,3
	Tak	53	18,7
<b>Niedrożność dwunastnicy</b>	5	1,7	
<b>Zarośnięcie dwunastnicy</b>	13	4,5	
<b>Brak żołądka</b>	1	0,3	
<b>Przesunięty odbył</b>	2	0,7	
<b>Zarośnięcie odbytu</b>	24	8,4	
<b>Zwężenie odbytu</b>	2	0,7	
<b>Przerostowe zwężenie odźwiernika</b>	4	1,4	
<b>Przepuklina rozworu przełykowego</b>	1	0,3	
<b>Przepuklina przeponowa przednia</b>	1	0,3	
<b>Przetoka odbytniczo - cewkowa</b>	1	0,3	
<b>Przetoka skórna</b>	1	0,3	
<b>Rozszczep podniebienia</b>	8	2,8	

n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 18 przedstawiono informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu oddechowego. Stwierdzono takie wady u 7% (n=19) badanych pacjentów. Najczęstszymi występującymi wadami był rozszczep krtani (3%; n=9) oraz tracheomalacja (2%; n=5)(tabela 18).

**Tabela 18** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu oddechowego

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Wady towarzyszące układu oddechowego (n=284)</b>	Nie	265	93,3
	Tak	19	6,7
<b>Wiotkość krtani</b>	3	1,0	
<b>Rozszczep krtani</b>	9	3,1	
<b>Tracheomalacja</b>	5	1,7	
<b>RDS II stopnia</b>	1	0,3	
<b>Agenezja płuca prawego</b>	1	0,3	
<b>Zarośnięcie lewego nozdrza tylnego</b>	2	0,7	
<b>Niewykształcona część nosa</b>	1	0,3	

n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu szkieletowego przedstawiono w tabeli 19. U 19% (n=55) badanych dzieci wystąpiły takie wady. Najczęstszymi występującymi wadami były wady kręgow (5%; n=15) i anomalie w obrębie palców (10%; n=29), w tym dodatkowe palce (3%; n=8) oraz anomalie w obrębie kciuka (2%; n=7)(tabela 19).

**Tabela 19** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu szkieletowego

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>		<b>%</b>
	Nie	Tak	
<b>Wady towarzyszące układu szkieletowego (n=284)</b>	229	55	80,6 19,4
<b>Anomalie w obrębie palców</b>		29	10,1
<b>Wady kręgów kręgosłupa</b>		15	5,2
<b>Wady przedramienia</b>		14	4,9
<b>Wady żeber</b>		5	1,7
<b>Brak kości podudzia prawego</b>		1	0,3
<b>Krótką kość udowa</b>		1	0,3
<b>Brak kości w lydce</b>		1	0,3
<b>Skrócenie kości długich</b>		1	0,3
<b>Deformacja klatki piersiowej</b>		5	1,7
<b>Zniekształcenie mózgowca (wysklepienie części czołowej)</b>		1	0,3
<b>Kraniosynostoza</b>		3	1,0
<b>Liczne wyciski palczaste i ściężczenia w kościach ciemieniowych</b>		1	0,3
<b>Trigonocefalia</b>		1	0,3
<b>Stopa końsko szpotawa</b>		1	0,3
<b>Jedna z kończyn dolnych krótsza</b>		1	0,3
<b>Wady żuchwy</b>		2	0,7
n – liczba osób; % - procent osób			

## Porównania i korelacje danych klinicznych grupy badanej

Porównanie wystąpienia różnych typów zarośnięcia przełyku ze względu na płeć przedstawiono w tabeli 20. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 20)

**Tabela 20** Porównanie wystąpienia różnych typów zarośnięcia przełyku ze względu na płeć

Typ zarośnięcia przełyku	Płeć				Wartość p*
	Kobieta		Mężczyzna		
	n	%	n	%	
A	11	9,1	16	10,3	0,83
B	8	6,6	14	9,0	
C	101	83,5	123	79,4	
D	1	0,8	2	1,3	

**n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat**

W tabeli 21 przedstawiono porównanie rodzaju wady przełyku (izolowana lub zespołowa) ze względu na płeć. Wyniki nie różniły się istotnie statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 21).

**Tabela 21** Porównanie rodzaju wady przełyku (izolowana lub zespołowa) ze względu na płeć

Rodzaj wady		Płeć				Wartość p*
		Kobieta		Mężczyzna		
		n	%	n	%	
Rodzaj wady	Zespołowa	57	45,2	62	38,5	0,25
	Izolowana	69	54,8	99	61,5	

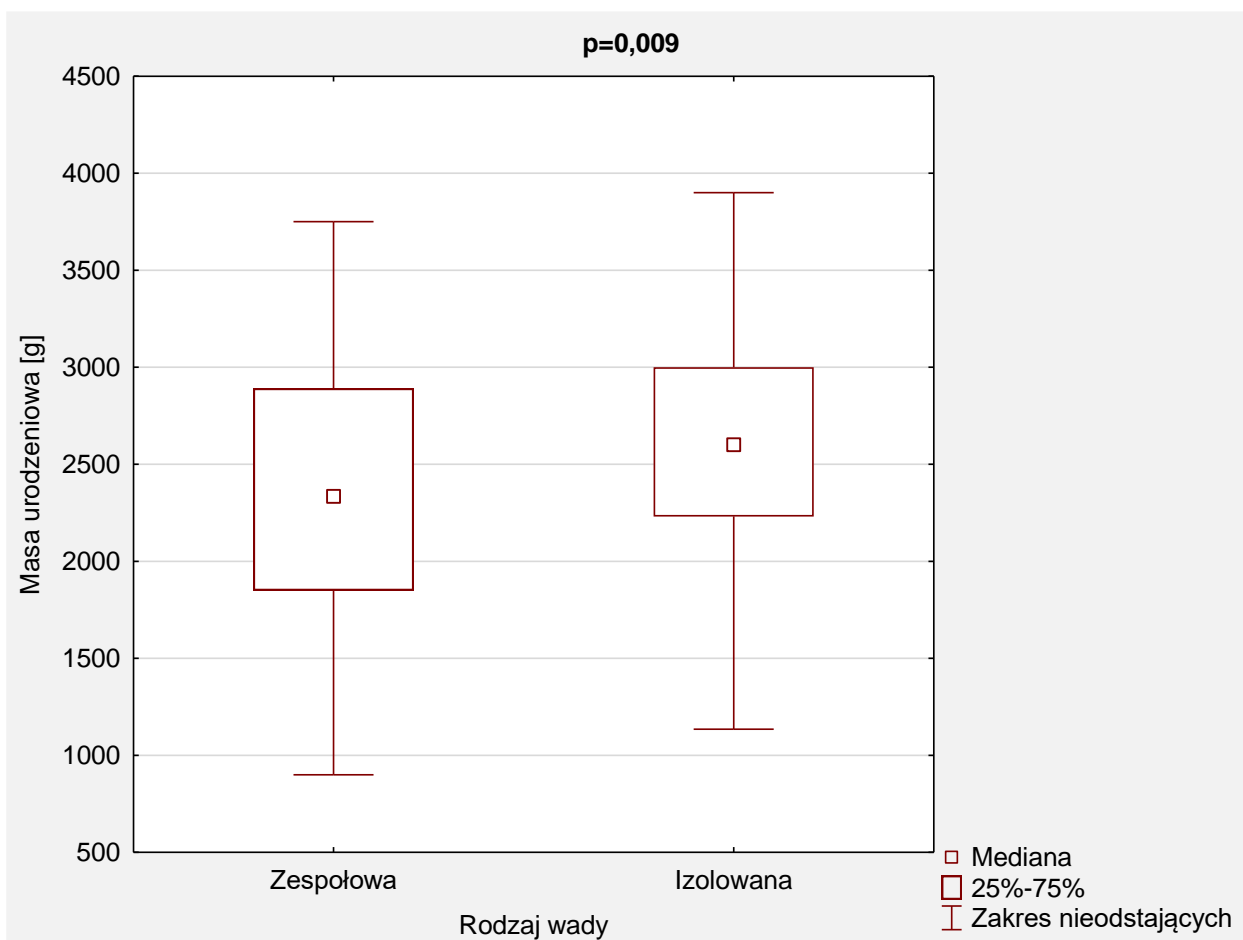
**n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat**

Porównanie masy urodzeniowej ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespołowa) przedstawiono w tabeli 22 oraz na wykresie 5. Średnia masa urodzeniowa u dzieci z zespołową wadą wyniosła 2358,3 gramów (min-max: 900,0-3750,0 g; SD=658,9 g) i była niższa o 219,7 g, niż u dzieci z wadą izolowaną ( $\bar{x}=2578,0$  g; min-max: 770,0-3900,0 g; SD=661,4 g). Wyniki różniły się istotnie statystycznie ( $p<0,05$ )(tabela 22, wykres 5).

**Tabela 22** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespołowa)

Masa urodzenia [g]	Rodzaj wady														Wartość p
	Zespołowa							Izolowana							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
	2358,3	2335,0	900,0	3750,0	1850,0	2890,0	658,9	2578,0	2600,0	770,0	3900,0	2230,0	3000,0	661,4	<b>0,009</b>

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \* test U Manna-Whitneya;



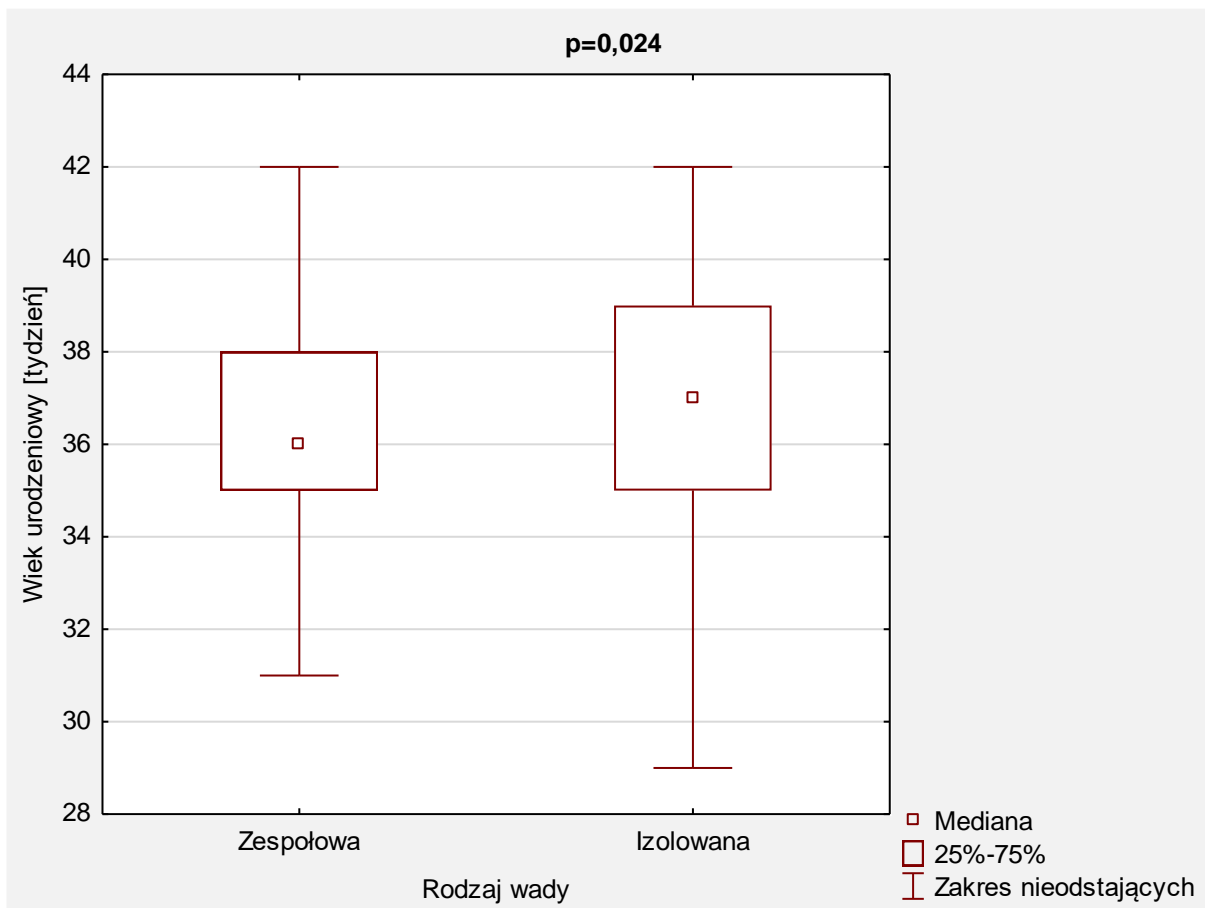
**Wykres 5** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespołowa)

W tabeli 23 oraz na wykresie 6 przedstawiono porównanie wieku urodzeniowego ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespołowa). Średni wiek urodzeniowy u dzieci z postacią zespołową wyniósł 36,1 tygodni (min-max: 26,0-43,0 tygodni; SD=2,9 tygodnia) i był krótszy o 0,7 tygodnia, niż u dzieci z wadą izolowaną ( $\bar{x}$ =36,8 tygodnia; min-max: 27,0-42,0 tygodni; SD=3,1 tygodnia). Wyniki różniły się istotnie statystycznie ( $p<0,05$ )(tabela 23, wykres 6).

**Tabela 23** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespołowa)

	Rodzaj wady														Wartość p
	Zespołowa							Izolowana							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>Wiek urodzeniowy [tydzień]</b>	36,1	36,0	26,0	43,0	35,0	38,0	2,9	36,8	37,0	27,0	42,0	35,0	39,0	3,1	<b>0,024</b>

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartyl pierwszy; Q3 - kwartyl trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe; \* test U Manna-Whitneya;



**Wykres 6** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespołowa)

W tabeli 24 przedstawiono porównanie rodzaju wady przełyku (izolowana lub zespołowa) ze względu na wystąpienie zgonu. W przypadku wystąpienia zgonu w grupie badanej (n=25), aż w 88% (n=22) wystąpił zespołowy rodzaj wady, a w 12% (n=3) przypadków wystąpiła izolowana wada przełyku. U 63 % dzieci, które przeżyło występował izolowany rodzaj wrodzonego zarośnięcia przełyku, natomiast u pozostałych 37% był to rodzaj zespołowy. Wykazano istotne statystycznie różnice w otrzymanych wynikach ( $p < 0,05$ ) (tabela 24).

**Tabela 24** Porównanie rodzaju wady przełyku (izolowana lub zespołowa) ze względu na wystąpienie zgonu

Rodzaj wady	Zgon				Wartość p*
	Nie		Tak		
	n	%	n	%	
Zespołowa	94	37,0	22	88,0	<b>&lt;0,001</b>
Izolowana	160	63,0	3	12,0	

**n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat**

Porównanie wystąpienia różnych typów zarośnięcia przełyku ze względu na wystąpienie zgonu przedstawiono w tabeli 25. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 25).

**Tabela 25** Porównanie wystąpienia różnych typów zarośnięcia przełyku ze względu na wystąpienie zgonu

	Zgon				Wartość p*	
	Nie		Tak			
	n	%	n	%		
Typ zrośnięcia przelyku	A	23	9,3	3	14,3	0,85
	B	20	8,1	2	9,5	
	C	202	81,8	16	76,2	
	D	2	0,8	0	0,0	

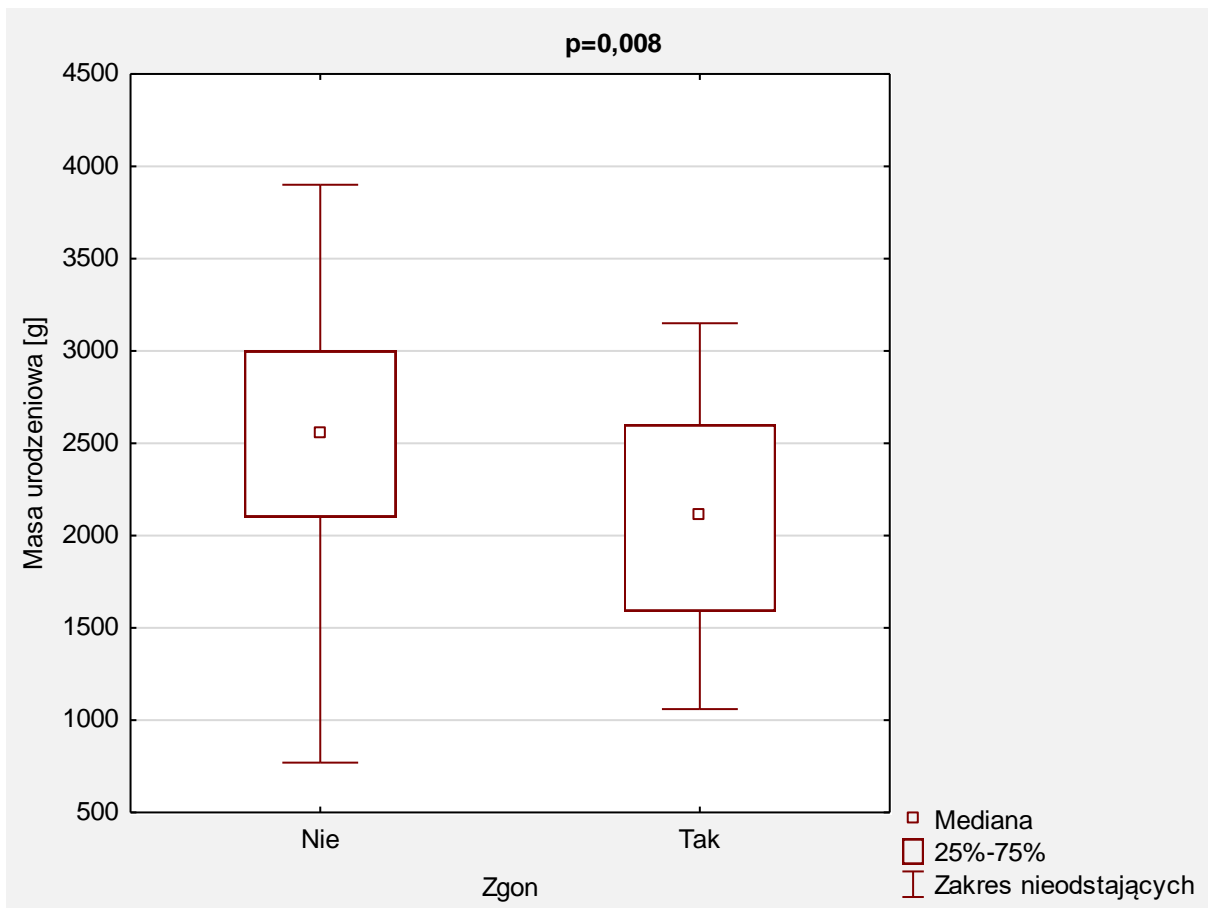
**n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat**

Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie zgonu przedstawiono w tabeli 26 oraz na wykresie 7. Średnia masa urodzeniowa u dzieci, u których nie wystąpił zgon wyniosła 2514,3 gramów (min-max: 770,0-3900 g; SD=662,5 g) i była wyższa o 434,8 g, niż u dzieci, które zmarły ( $\bar{x}$ =2079,5 g; min-max: 1060,0-3150,0 g; SD=605,4 g). Wyniki różniły się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 26, wykres 7).

**Tabela 26** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie zgonu

	Zgon												Wartość p		
	Nie						Tak								
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1		Q3	SD
Masa urodzeniowa [g]	2514,3	2550,0	770,0	3900,0	210,0	300,0	662,5	2079,5	2107,5	1060,0	3150,0	159,0	260,0	605,4	<b>0,008</b>

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe;  
\* test U Manna-Whitneya;



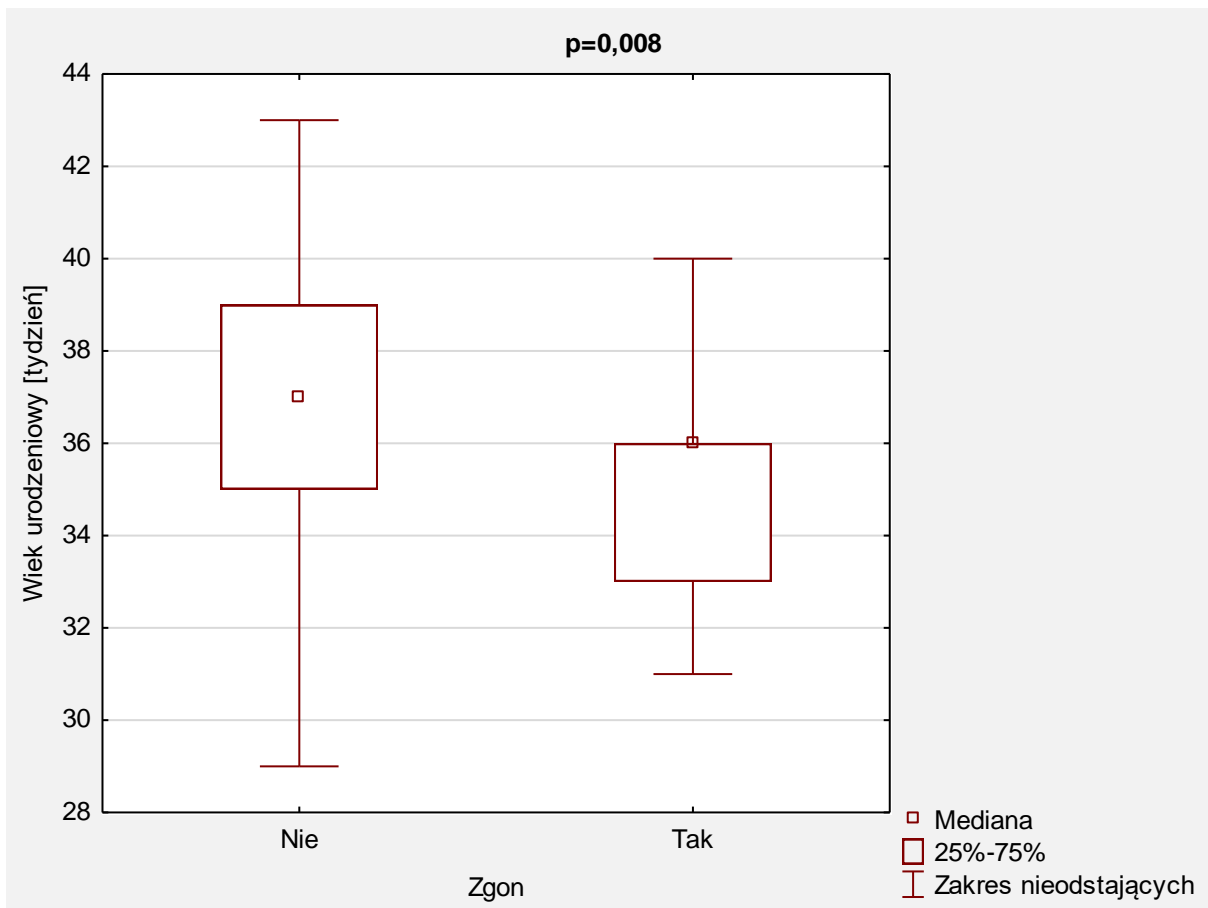
**Wykres 7** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie zgonu.

W tabeli 27 oraz na wykresie 8 przedstawiono porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie zgonu. Średni wiek urodzeniowy u dzieci, u których nie wystąpił zgon wyniósł 36,6 tygodni (min-max: 26,0-43,0 tygodni; SD=3,0 tygodnia) i był dłuższy o 1,5 tygodnia, niż u dzieci, które zmarły ( $\bar{x}$ =35,1 tygodnia; min-max: 31,0-41,0 tygodni; SD=2,6 tygodnia). Wyniki różniły się istotnie statystycznie ( $p<0,05$ )(tabela 27, wykres 8).

**Tabela 27** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie zgonu

	Zgon														Wartość p
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>Wiek urodzeniowy [tydzień]</b>	36,6	37,0	26,0	43,0	35,0	39,0	3,0	35,1	36,0	31,0	41,0	33,0	36,0	2,6	<b>0,008</b>

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartył pierwszy; Q3 - kwartył trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe; \* test U Manna-Whitneya;



**Wykres 8** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie zgonu

W tabeli 28 przedstawiono informacje dotyczące zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a. Średnia masa urodzeniowa dzieci wyniosła 2485,8 gramów (min-max: 770,0-3900,0 g; SD=667,9 g). W badanej grupie wystąpiło 9,0% (n=25) zgonów dzieci, a u 26,3% (n=75) zdiagnozowano wady towarzyszące układowi sercowo – naczyniowego. W przypadku zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a w grupie I było 57,4% (n=139) dzieci, w grupie II było 14,5% (n=35), w grupie III 19,8% (n=48), a w grupie IV 8,3% (n=20) dzieci (tabela 28).



**Tabela 28** Informacje dotyczące zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a

Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Masa urodzeniowa [g] (n=243)	2485,8	2520,0	770,0	3900,0	2050,0	2980,0	667,9
Zmienna	Kategoria zmiennej	n		%			
Zgon (n=279)	Nie	254		91,0			
	Tak	25		9,0			
Wady towarzyszące układu sercowo – naczyniowego (n=285)	Nie	210		73,7			
	Tak	75		26,3			
Zmodyfikowana skala rokownicza Spitz'a (n=242)	I	139		57,4			
	II	35		14,5			
	III	48		19,8			
	IV	20		8,3			

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 29 przedstawiono porównanie wyników zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a ze względu na wystąpienie zgonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 29).

**Tabela 29** Porównanie wyników zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a ze względu na wystąpienie zgonu

	Zgon				Wartość p*	
	Nie		Tak			
	n	%	n	%		
Zmodyfikowana skala rokownicza Spitz'a	I	126	94,7	7	5,3	0,10
	II	31	91,2	3	8,8	
	III	41	87,2	6	12,8	
	IV	16	80,0	4	20,0	

n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat

W tabeli 30 przedstawiono porównanie występowania wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego ze względu na wystąpienie zgonu. U 14,9% (n=11) dzieci ze stwierdzonymi wadami układu sercowo – naczyniowego nastąpił zgon, natomiast u 6,9% (n=14) dzieci bez takich wad wystąpił zgon. Wyniki różniły się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) (tabela 30).

**Tabela 30** Porównanie występowania wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego ze względu na wystąpienie zgonu

	Zgon				Wartość p*	
	Nie		Tak			
	n	%	n	%		
<b>Wady towarzyszące układu sercowo – naczyniowego</b>	Nie	189	93,1	14	6,9	<b>0,041</b>
	Tak	63	85,1	11	14,9	
<b>n – liczba osób; % - procent osób; *test chi-kwadrat</b>						

Porównanie wystąpienia wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego, nerwowego, moczowo – płciowego, pokarmowego, oddechowego oraz szkieletowego ze względu na typ zrośnięcia przelyku przedstawiono w tabeli 31. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 31).

**Tabela 31** Porównanie wystąpienia wad towarzyszących ze względu na typ zrośnięcia przelyku

Wady towarzyszące:	Typ zrośnięcia przelyku								Wartość p*
	A		B		C		D		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>układu sercowo - naczyniowego</b>	4	15,4	2	9,1	63	28,3	1	33,3	0,14
<b>układu nerwowego</b>	2	7,7	0	0,0	17	7,6	0	0,0	0,56
<b>układu moczowo - płciowego</b>	3	11,5	1	4,5	36	16,1	0	0,0	0,41
<b>przewodu pokarmowego</b>	4	15,4	2	9,1	46	20,7	0	0,0	0,43
<b>układu oddechowego</b>	1	3,8	1	4,5	16	7,2	0	0,0	0,85
<b>układu szkieletowego</b>	4	15,4	3	13,6	45	20,3	0	0,0	0,67
<b>n – liczba osób; % - procent osób; *test chi-kwadrat</b>									

Porównanie wystąpienia zespołów genetycznych takich jak zespół Edwardsa, zespół DiGeorge’a, zespół CHARGE, zespół Feingolda, asocjacja VATER czy zespół Downa ze względu na typ zrośnięcia przelyku przedstawiono w tabeli 32. Wśród występującego w grupie badanej zarośnięcia przelyku typu A ( $n=27$ ), Zespół Downa zdiagnozowano u 15% ( $n=4$ ) badanych. Wśród występującego w grupie badanej zarośnięcia przelyku typu B ( $n=22$ ) Zespół Downa zdiagnozowano u 5% ( $n=1$ ). Natomiast w grupie pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przelyku typu C ( $n=224$ ) Zespół Downa wystąpił u 3% ( $n=6$ ) dzieci. Żadne dziecko ze zrośnięciem typu D nie miało Zespołu Downa. Wyniki różniły się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )(tabela 32). W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 32).

**Tabela 32.** Porównanie wystąpienia wad genetycznych ze względu na typ zrośnięcia przelyku

Wady genetyczne:	Typ zrośnięcia przelyku								Wartość p*
	A		B		C		D		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Zespół Edwardsa</b>	1	3,8	0	0,0	5	2,3	0	0,0	0,83
<b>Zespół di George'a</b>	1	3,8	0	0,0	2	0,9	0	0,0	0,54
<b>Zespół CHARGE</b>	0	0,0	0	0,0	3	1,4	0	0,0	0,88
<b>Zespół Feingolda</b>	0	0,0	0	0,0	2	0,9	0	0,0	0,93
<b>VATER</b>	1	4,2	0	0,0	21	9,5	0	0,0	0,35
<b>Zespół Downa</b>	4	14,8	1	4,8	6	2,8	0	0,0	<b>0,028</b>
<b>Rozpoznanie inne</b>	2	7,7	1	4,8	9	4,2	0	0,0	0,85

**n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat**

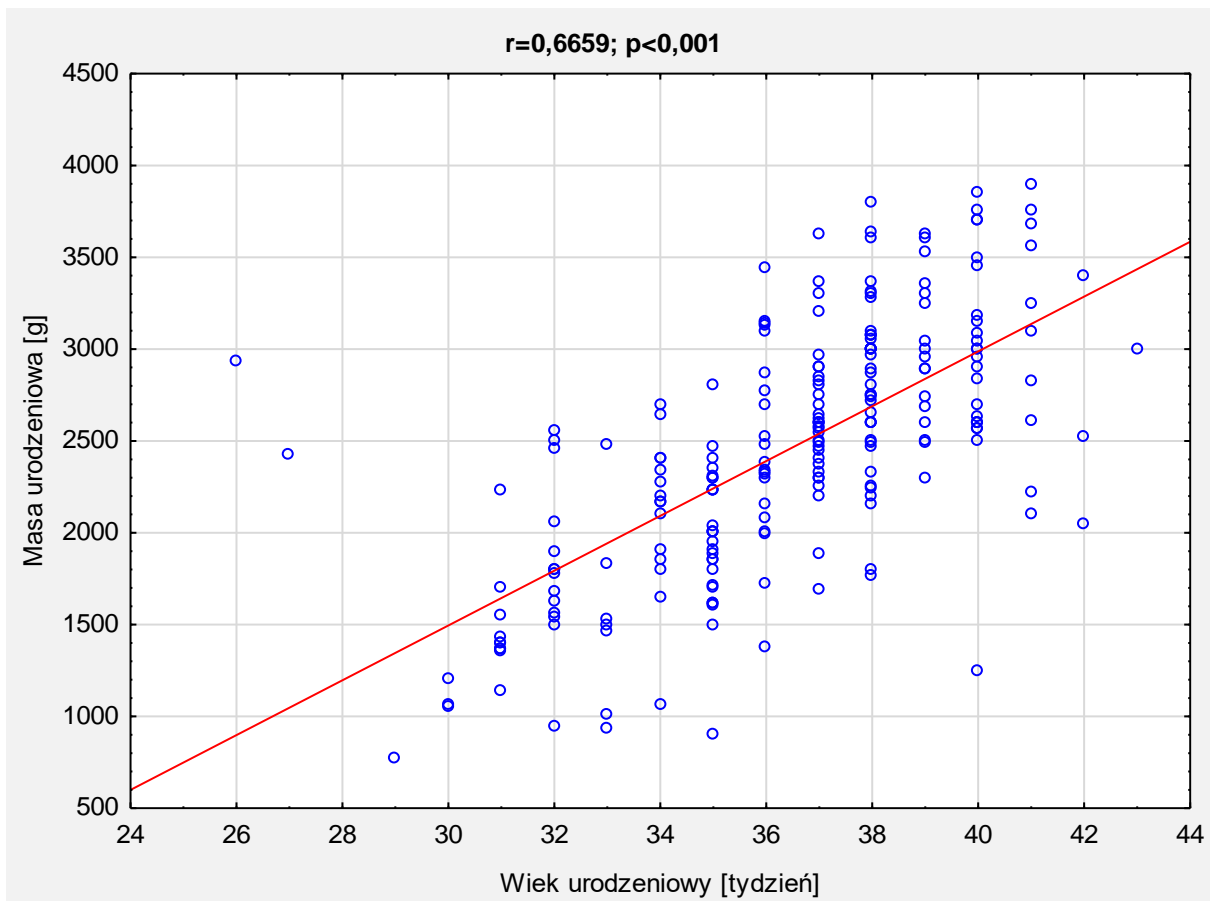
Porównanie wystąpienia różnych typów zrośnięcia przelyku ze względu na miejsce zamieszkania przedstawiono w tabeli 30. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 33).

**Tabela 33** Porównanie wystąpienia różnych typów zrośnięcia przelyku ze względu na miejsce zamieszkania

Miejsce zamieszkania (wieś/miasto)	Typ zrośnięcia przelyku								Wartość p*
	A		B		C		D		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Wieś</b>	9	36,0	7	38,9	68	35,8	1	100,0	0,61
<b>Miasto</b>	16	64,0	11	61,1	122	64,2	0	0,0	

**n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat**

Podjęto również próbę oceny zależności masy urodzeniowej i wieku urodzeniowego u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przelyku. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy masą i wiekiem urodzeniowym (wykres 9). Wynik jest istotny statystycznie, co wskazują, że wraz ze wzrostem wieku urodzenia rośnie również masa urodzeniowa (wykres 9).



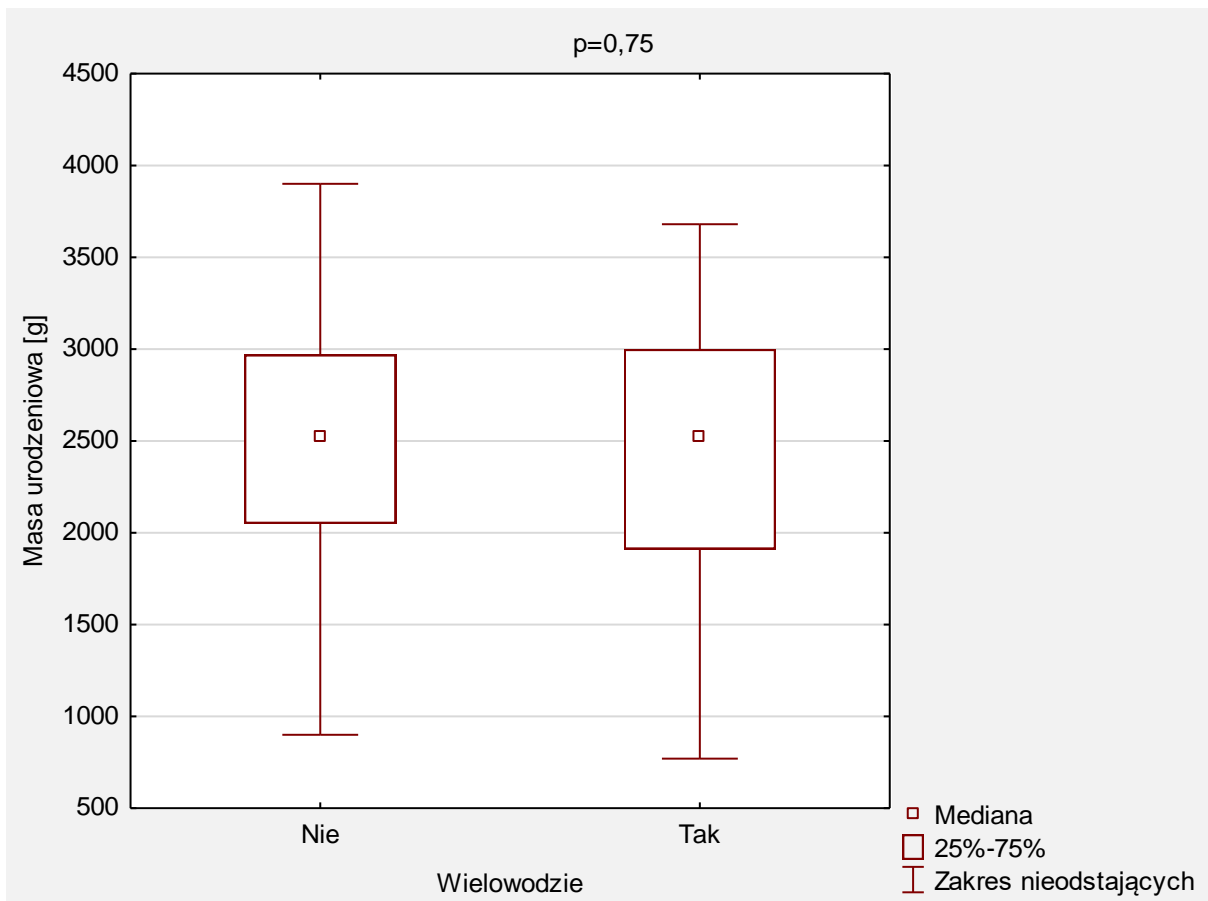
**Wykres 9** Wykres rozrzutu masy urodzeniowej względem wieku urodzenia pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku przedstawiono w tabeli 34 oraz na wykresie 10. Średnia masa urodzeniowa dzieci matek, u których nie wystąpiło wielowodzie w trakcie ciąży wyniosła 2495,9 gramów (min-max: 900,0-3900 g; SD=675,2 g) i była wyższa o 57,3 g, niż u dzieci matek, u których wystąpiło wielowodzie ( $\bar{x}$ =2438,6 g; min-max: 770,0-3680,0 g; SD=689,3 g). Wyniki nie różniły się istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 34, wykres 10).

**Tabela 34** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie wielowodzia pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

	Wielowodzie														Wartość p
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Masa urodzeniowa [g]	2495,9	2520,0	900,0	3900,0	205,0	297,0	675,2	2438,6	2520,0	770,0	3680,0	191,0	300,0	689,3	0,75

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartył pierwszy; Q3 - kwartył trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe;  
\* test U Manna-Whitneya;



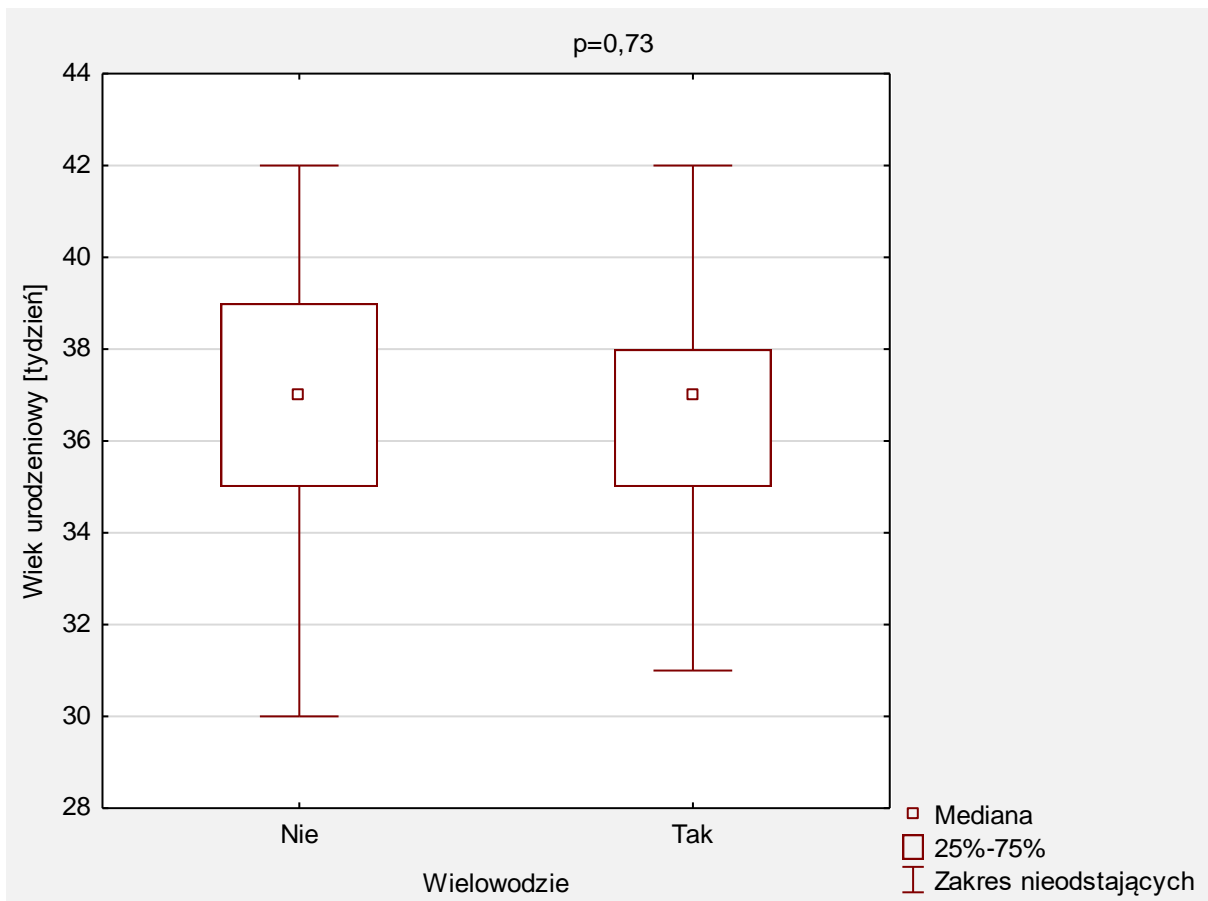
**Wykres 10** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

W tabeli 35 oraz na wykresie 11 przedstawiono porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Średni wiek urodzeniowy u dzieci matek, u których nie wystąpiło wielowodzie w trakcie ciąży wyniósł 36,5 tygodni (min-max: 26,0-42,0 tygodni; SD=2,9 tygodnia) i był taki sam, jak u dzieci matek, u których wystąpiło wielowodzie ( $\bar{x}$ =36,5 tygodni; min-max: 29,0-43,0 tygodni; SD=3,2 tygodnia). Wyniki nie różniły się istotnie statystycznie ( $p>0,05$ )(tabela 35, wykres 11).

**Tabela 35** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

	Wielowodzie														Wartość p
	Nie							Tak							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>Wiek urodzeniowy [tydzień]</b>	36,5	37,0	26,0	42,0	35,0	39,0	2,9	36,5	37,0	29,0	43,0	35,0	38,0	3,2	0,73

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartył pierwszy; Q3 - kwartył trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe; \* test U Manna-Whitneya;



**Wykres 11** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

## Charakterystyka podgrupy pacjentów z asocjacją VATER

W tabeli 36 przedstawiono charakterystykę grupy dzieci z asocjacją VATER. Dzieci płci żeńskiej zbadano 52% (n=12), a płci męskiej 48% (n=11). Większość zamieszkiwało w miastach (71%; n=15), a największą grupę stanowiły dzieci z województwa dolnośląskiego (52%; n=11)(tabela 36).

**Tabela 36** Charakterystyka grupy pacjentów z asocjacją VATER

Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%
Płeć (n=23)	Kobieta	12	52,2
	Mężczyzna	11	47,8
Miejsce zamieszkania (wieś/miasto) (n=21)	Wieś	6	28,6
	Miasto	15	71,4
Miejsce zamieszkania (województwo) (n=21)	Dolnośląskie	11	52,4
	Opolskie	4	19,0
	Pomorskie	1	4,8
	Śląskie	3	14,3
	Wielkopolskie	2	9,5

n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 37 przedstawiono informacje dotyczące masy i wieku urodzeniowego, wystąpienia wielowodzia oraz zgonu dzieci z asocjacją VATER. Średnia masa urodzeniowa wyniosła 2500,5 gramów (min-max: 1370,0-3700,0g; SD=692,8g), a średni wiek urodzeniowy wyniósł 36,8 tygodnia (min-max: 31,0-43,0 tygodni; SD=2,9 tygodnia). Wielowodzie wystąpiło w 18% (n=4) przypadków, natomiast nie odnotowano zgonów (tabela 37).

**Tabela 37** Informacje dotyczące masy i wieku urodzeniowego, wystąpienia wielowodzia oraz zgonu pacjentów z asocjacją VATER

Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Masa urodzeniowa [g] (n=19)	2500,5	2400,0	1370,0	3700,0	2040,0	3000,0	692,8
Wiek urodzeniowy [tydzień] (n=18)	36,8	36,5	31,0	43,0	35,0	39,0	2,9
Zmienna	Kategoria zmiennej	n		%			
Wielowodzie (n=22)	Nie	18		81,8			
	Tak	4		18,2			
Zgon (n=22)	Nie	22		100,0			
	Tak	0		0,0			

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 38 przedstawiono informacje dotyczące zrośnięcia przełyku dzieci z asocjacją VATER. Zabieg przeprowadzono średnio po 1,4 dnia (min-max: 0,0-5,0 dni; SD=1,1 dni).

Najczęstszym występującym typem zrośnięcia był typ C (96%; n=21). W zdecydowanej większości wykonano zabieg metodą torakoskopową (82%; n=18)(tabela 38).

**Tabela 38** Informacje dotyczące zrośnięcia przelyku współistnieniowego z asocjacją VATER

Zmienna		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Dni od urodzenia do zabiegu [dzień] (n=19)		1,4	1,0	0,0	5,0	1,0	2,0	1,1
Zmienna	Kategoria zmiennej	n		%				
Typ zrośnięcia przelyku (n=22)	A	1		4,5				
	B	0		0,0				
	C	21		95,5				
	D	0		0,0				
Rodzaj wady (n=23)	Izolowana	0		0				
	Zespołowa	23		100,0				
Metoda zabiegowa (n=22)	Klasyczna	4		18,2				
	Torakoskopowa	18		81,8				

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego dzieci z asocjacją VATER przedstawiono w tabeli 39. U 48% (n=11) badanych dzieci wystąpiły takie wady. Najczęstszymi występującymi wadami był przetrwały przewód tętniczy Botalla, ubytek międzykomorowy oraz ubytek międzyprzedsionkowy, które występowały odpowiednio u 13% (n=3) badanych (tabela 39).

**Tabela 39** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego pacjentów z asocjacją VATER

Zmienna	n	%
Wady towarzyszące układu sercowo-naczyniowego (n=23)	Nie	12 52,2
	Tak	11 47,8
Przetrwały przewód tętniczy Botalla	3	13,0
Ubytek międzykomorowy	3	13,0
Ubytek międzyprzedsionkowy	3	13,0
Drożny otwór owalny	2	8,7
Dwuujściowa prawa komora	1	4,3
Dekstrokardia	1	4,3
Tetralogia Fallota	1	4,3

n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania występowania wad towarzyszących oraz zaburzeń ze strony układu nerwowego u pacjentów z asocjacją VATER przedstawiono w tabeli 40. U 9% (n=2) badanych dzieci wystąpiły takie wady i zaburzenia. (tabela 40).



**Tabela 40** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących oraz zaburzeń układu nerwowego u pacjentów z asocjacją VATER

Zmienna	n	%	
<b>Wady towarzyszące układu nerwowego (n=23)</b>	Nie	21	91,3
	Tak	2	8,7
<b>Padaczka</b>	1	4,3	
<b>Wodogłowie</b>	1	4,3	
<b>Porażenie kończyn dolnych</b>	1	4,3	

n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 41 przedstawiono informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu moczowo - płciowego u dzieci z asocjacją VATER. Stwierdzono takie wady u 57% (n=13) badanych. Najczęstszymi występującymi wadami wady nerek (44%; n=10)(tabela 41).

**Tabela 41** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu moczowo – płciowego u pacjentów z asocjacją VATER

Zmienna	n	%	
<b>Wady towarzyszące układu moczowo-płciowego (n=23)</b>	Nie	10	43,5
	Tak	13	56,5
<b>Wady nerek</b>	10	43,5	
<b>Niezstąpienie jądra prawego</b>	1	4,3	
<b>Nieprawidłowo wykształcone zewnętrzne narządy moczowo-płciowe</b>	1	4,3	

n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu pokarmowego u dzieci z asocjacją VATER, które wystąpiły u 57% (n=13) badanych przedstawiono w tabeli 42. Najczęstszymi występującymi wadami było zarośnięcie odbytu (39%; n=9) oraz zarośnięcie dwunastnicy (9%; n=2) a także przerostowa niedrożność odźwiernika (9%; n=2)(tabela 42).

**Tabela 42** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu pokarmowego pacjentów z asocjacją VATER

Zmienna	n	%	
<b>Wady towarzyszące przewodu pokarmowego (n=23)</b>	Nie	10	43,5
	Tak	13	56,5
<b>Zarośnięcie dwunastnicy</b>	2	8,7	
<b>Przesunięty odbyt</b>	1	4,3	
<b>Zarośnięcie odbytu</b>	9	39,1	
<b>Zwężenie odbytu</b>	1	4,3	
<b>Przerostowe zwężenie odźwiernika</b>	2	8,7	
<b>Przepuklina przeponowa</b>	1	4,3	
<b>Przetoka odbytniczo - cewkowa</b>	1	4,3	
<b>Przetoka skórna</b>	1	4,3	

n – liczba osób; % - procent osób

Informacje dotyczące występowania wad towarzyszących układu szkieletowego u dzieci z asocjacją VATER, które wystąpiły u 77% (n=17) badanych przedstawiono w tabeli 43.

Najczęstszymi występującymi wadami były anomalie w obrębie palców (44%; n=10), wady kręgow (26%; n=6) oraz wady przedramienia (26%; n=6)(tabela 43).

**Tabela 43** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu szkieletowego u pacjentów z asocjacją VATER

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Wady towarzyszące układu szkieletowego (n=23)</b>	Nie	5 22,7
	Tak	17 77,3
<b>Wady kręgow i kręgosłupa</b>	6	26,1
<b>Wady żeber</b>	3	13,0
<b>Anomalie w obrębie palców</b>	10	43,5
<b>Wady przedramienia</b>	6	26,1
<b>Deformacja klatki piersiowej</b>	1	4,3
<b>Skolioza</b>	1	4,3
<b>Kraniosynostoza</b>	1	4,3
<b>Stopa końsko szpotawa</b>	1	4,3

n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 44 przedstawiono dane dotyczące powtarzalnych zestawów diagnostycznych występujących w asocjacji VATER. Wady przełyku, serca, nerek i odbytu dotyczyły 17% (n=4) dzieci z asocjacją VATER, wady przełyku, serca i nerek dotyczyły 26% (n=6), a wady przełyku, serca i przedramienia dotyczyły 13% (n=3) badanych dzieci (tabela 44).

**Tabela 44** Informacje dotyczące “zestawów diagnostycznych” występujących w asocjacji VATER

<b>Zmienna</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Grupy wad zaliczane do asocjacji VATER (n=23)</b>	Wada przełyku, serca, nerek, odbytu	4 17,4
	Wada przełyku, serca, nerek	6 26,1
	Wada przełyku, serca, przedramienia	3 13,0

n – liczba osób; % - procent osób

## Charakterystyka genotypowa podgrupy pacjentów z asocjacją VATER

Biorąc pod uwagę wyniki szerokoprzepustowych badań eksomowych (WES) przeprowadzonych w Zakładzie Genetyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, u 14 pacjentów z asocjacją VATER wytypowano warianty w 114 genach, które literaturowo, na różnych płaszczyznach powiązane są z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku. Podsumowując zidentyfikowano i poddano analizom informatycznym łącznie 6627 wariantów (tabela 45).

**Tabela 45** Zestawienie genów powiązanych w literaturze z wrodzonym zarośnięciem przełyku oraz ilość zidentyfikowanych wariantów

numer	gen	OMIM	ilość wariantów
1.	<i>ABHD17A</i>	617942	24
2.	<i>ACTG2</i>	102545	61
3.	<i>ANO1</i>	610108	171
4.	<i>APP</i>	104760	73
5.	<i>ARL4D</i>	600732	109
6.	<i>ARRDC3</i>	612464	8
7.	<i>ASB2</i>	605759	43
8.	<i>BCL2L1</i>	600039	4
9.	<i>BCL2L13</i>	619822	52
10.	<i>BNIP3</i>	603293	13
11.	<i>CANT1</i>	613165	22
12.	<i>CAPN14</i>	610229	129
13.	<i>CC2D2A</i>	612013	107
14.	<i>CCDC144NL</i>		54
15.	<i>CCL26</i>	604697	7
16.	<i>CHD7</i>	608892	80
17.	<i>CNN1</i>	600806	42
18.	<i>COL3A1</i>	120180	87
19.	<i>CRISPLD2</i>	612434	117
20.	<i>CSRPI</i>	123876	23
21.	<i>CTNNAL1</i>	604785	49
22.	<i>CTNNB1</i>	116806	31
23.	<i>CTPS</i>	123860	49
24.	<i>DACT1</i>	607861	10
25.	<i>DEFB4A</i>	602215	6
26.	<i>DES</i>	125660	27
27.	<i>DIRC1</i>	606423	2
28.	<i>DISC1</i>	605210	64
29.	<i>DYNC2H1</i>	603297	306
30.	<i>EFNB2</i>	600527	21
31.	<i>EFTUD2</i>	603892	109
32.	<i>EWSR1</i>	133450	55
33.	<i>FAM83D</i>	618380	15

34.	<i>FANCA</i>	607139	301
35.	<i>FANCB</i>	300515	50
36.	<i>FGFR2</i>	176943	72
37.	<i>FLG</i>	135940	84
38.	<i>FLNA</i>	300017	33
39.	<i>FOXC1</i>	601090	12
40.	<i>FOXC2</i>	602402	1
41.	<i>FOXF1</i>	614975	18
42.	<i>FOXK1</i>	616302	36
43.	<i>FOXP2</i>	605317	58
44.	<i>FREM2</i>	608945	118
45.	<i>FURIN</i>	136950	36
46.	<i>GLI1</i>	165220	44
47.	<i>GLI2</i>	165230	96
48.	<i>GLI3</i>	165240	90
49.	<i>GSTM4</i>	138333	30
50.	<i>HACD1</i>	610467	40
51.	<i>HNF1B</i>	189907	34
52.	<i>HOXC4</i>	142974	14
53.	<i>HOXD13</i>	142989	24
54.	<i>HPGDS</i>	602598	12
55.	<i>HRAS</i>	190020	63
56.	<i>ITGA4</i>	192975	100
57.	<i>KCNMB1</i>	603951	26
58.	<i>KIF3A</i>	604683	37
59.	<i>LMF2</i>		36
60.	<i>LMOD1</i>	602715	17
61.	<i>MBNLI-AS1</i>	616131	8
62.	<i>MCFD2</i>	607788	33
63.	<i>MELTF</i>	155750	40
64.	<i>MEOX2</i>	600535	20
65.	<i>MEX3D</i>	611009	13
66.	<i>MLEC</i>	613802	12
67.	<i>MUC4</i>	158372	500
68.	<i>MYCN</i>	164840	23
69.	<i>NDE1</i>	609449	108
70.	<i>NIPBL</i>	608667	58
71.	<i>PCSK5</i>	600488	215
72.	<i>PDS5B</i>	605333	90
73.	<i>PLN</i>	172405	21
74.	<i>PSME3</i>	605129	13
75.	<i>PTCH</i>	601309	79
76.	<i>PTEN</i>	601728	33
77.	<i>PTP4A1</i>	601585	6
78.	<i>RARA</i>	180240	12
79.	<i>RNF32</i>	610241	27
80.	<i>RNU12</i>	620204	8

81.	<i>ROBO2</i>	602431	115
82.	<i>RPS29</i>	603633	46
83.	<i>SALL1</i>	602218	27
84.	<i>SEMA3E</i>	608166	98
85.	<i>SERPINB9</i>	601799	29
86.	<i>SETD1B</i>	611055	38
87.	<i>SH3BP4</i>	605611	38
88.	<i>SHH</i>	600725	22
89.	<i>SLC26A7</i>	608479	44
90.	<i>SMO</i>	601500	41
91.	<i>SMTN</i>	602127	86
92.	<i>SNHG5</i>	613263	1
93.	<i>SOX2</i>	184429	2
94.	<i>SOX3</i>	313430	1
95.	<i>SOX4</i>	184430	3
96.	<i>SRPRA</i>	182180	29
97.	<i>STEAP4</i>	611098	20
98.	<i>SUFU</i>	607035	55
99.	<i>SYNM</i>	606087	43
100.	<i>SYNPO2</i>		50
101.	<i>TBX4</i>	601719	42
102.	<i>TBX5</i>	601620	34
103.	<i>TES</i>	606085	32
104.	<i>TMEM222</i>	619469	21
105.	<i>TPM2</i>	190990	40
106.	<i>TSLP</i>	607003	8
107.	<i>UNCX</i>		10
108.	<i>UPK1B</i>	602380	19
109.	<i>UPK3A</i>	611559	35
110.	<i>UPK3B</i>	611887	44
111.	<i>WDR1</i>	604734	79
112.	<i>ZIC2</i>	603073	9
113.	<i>ZIC3</i>	300265	7
114.	<i>ZNF365</i>	607818	21

Do dalszych analiz zakwalifikowano 54 geny, wśród których zidentyfikowano łącznie 128 wariantów o niepewnym znaczeniu (ang. uncertain significance), potencjalnie patogennych (ang. likely pathogenic) oraz patogennych (ang. pathogenic). Odfiltrowywano je przy pomocy narzędzia jakim jest ACMG verdict (American Colleague Medical Genetics) (tabela 47).

Wśród wytypowanych wariantów zlokalizowano jeden wariant c.2282\_2285del w genie *FLG* (OMIM 135940) o charakterze patogennym (pathogenic) u Pacjenta 13 i Pacjenta 8 (Tabela 53) oraz sześć wariantów w genie *MUC4* (OMIM 158372) o charakterze potencjalnie patogennym (likely pathogenic) (tabela 47). Wariant w genie *FLG* jest dobrze opisany w bazie ClinVar i powiązany jest

on z występowaniem rybiej łuski dziedzicznej autosomalnie dominująco lub recesywnie (OMIM 146700). Natomiast warianty w genie *MUC4* nie zostały dotychczas powiązane z chorobą człowieka. Opisano jednak ekspresję genu *MUC4* w tchawicy i oskrzelach co może sugerować powiązanie z występowaniem asocjacji VATER (tabela 46).

Pozostałe 6499 wariantów w wytypowanych genach powiązanych w literaturze z zarośnięciem przełyku zostało wykluczonych z dalszych analiz ze względu na charakter łagodny (benign).

**Tabela 46** Opis wybranych genów o niepewnym znaczeniu (ang. uncertain significance), potencjalnie patogennych (ang. likely pathogenic) i patogennych (ang. pathogenic)

Gen	Opis
<i>FLG</i>	Białko kodowane przez ten gen jest białkiem związanym z włóknami, które agreguje włókna pośrednie keratyny w naskórku ssaków. Mutacje w tym genie są powiązane z rybią łuską zwykłą.
<i>CC2D2A</i>	Składnik kompleksu białkowego działający jako bariera ograniczająca dyfuzję białek między osoczem a błoną rzęskową. Mutacje w obrębie tego genu są związane z zespołami Meckela i Joubert. Powodują także autosomalnie recesywne upośledzenie umysłowe z barwnikowym zapaleniem siatkówki.
<i>GLI3</i>	Gen ten koduje białka, scharakteryzowane jako czynniki transkrypcyjne wiążące DNA i są mediatorami sygnalizacji Sonic hedgehog. Uważa się, że odgrywa znaczącą rolę podczas embriogenezy. Mutacje w tym genie powodują zespół Pallistera-Hall oraz polidaktylię.
<i>MYCN</i>	Onkogen, o którym uważa się, że ma kluczowe znaczenie dla rozwoju mózgu i innych neuronów. Choroby związane z <i>MYCN</i> obejmują zespół Feingolda i siatkówczaka rodzinnego. Do powiązanych szlaków zalicza się rozwój układu zbiorczego moczowodu.
<i>PCSK5</i>	Pośredniczy w potranslacyjnym przetwarzaniu endoproteolitycznym kilku podjednostek alfa integryny. Mutacje w tym genie są związane z wadami rozwojowymi podobnymi do zespołu Currarino.
<i>PTCH1</i>	Jest białkiem transmembranowym, głównym receptorem dla SHH. Mutacje w tym genie powodują holoprosencefalię 7.
<i>CAPN14</i>	<i>CAPN14</i> należy do rodziny dużych podjednostek kalpajny, które zaangażowane są w różne procesy komórkowe, w tym apoptozę, podziały komórkowe, plastyczność synaptyczną. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.
<i>MCFD2</i>	Gen ten koduje rozpuszczalne białko luminalne. Mutacje w tym genie powodują połączony niedobór FV i FVIII (F5F8D); rzadkie autosomalne recesywne zaburzenie krwawienia; białko to utrzymuje potencjał komórek macierzystych w dorosłym ośrodkowym układzie nerwowym i jest markerem guzów zarodkowych jąder.
<i>GLI2</i>	Jest czynnikiem transkrypcyjnym, który pośredniczy w sygnalizacji Sonic hedgehog. Ponadto mutacje w genie <i>GLI2</i> powodują takie choroby jak holoprosencefalia 9 oraz zespół Cullera-Jonesa.
<i>DISC1</i>	Gen ten koduje białko, które bierze udział we wzroście neurytów i rozwoju kory. Mutacje w obrębie tego genu łączą się ze schizofrenią oraz pokrewnymi zaburzeniami psychicznymi.
<i>CTPS1</i>	Gen ten koduje enzym odpowiedzialny za katalityczną konwersję trifosforanu urydyny do trifosforanu cytydyny. Reakcja ta jest ważnym etapem biosyntezy fosfolipidów i kwasów nukleinowych oraz odgrywa kluczową rolę we wzroście, rozwoju i powstawaniu komórek. Aktywność tego białka jest ważna w układzie odpornościowym, a utratę funkcji tego genu powiązano z niedoborem odporności.
<i>DES</i>	Desmina jest specyficznym dla mięśni członkiem rodziny białek włókien pośrednich (IF). Jest jednym z najwcześniejszych markerów miogennych, zarówno w sercu, jak i somitach. Gen ten

	<p>koduje specyficzne dla mięśni filamenty pośrednie klasy III. Mutacje w tym genie są związane z miopatią związaną z desminą, rodzinną miopatią sercowo-szkieletową (CSM) oraz miopatiami dystalnymi.</p>
<i>SH3BP4</i>	<p>Gen ten koduje białko, które jest zaangażowane w specyficzną dla ładunku kontrolę endocytozy, w której pośredniczy klatryna, w szczególności kontrolując internalizację określonego receptora białkowego. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.</p>
<i>H3BP4</i>	<p>Jest genem kodującym białko. Choroby z nim związane obejmują mięczak zakaźny i zespół Waardenburga typu 4A. Wśród powiązanych szlaków znajdują się odpowiedzi komórkowe na bodźce i wydłużanie łańcucha peptydowego.</p>
<i>ROBO2</i>	<p>Białko kodowane przez ten gen należy do rodziny ROBO, części nadrodziny białek immunoglobulin. Mutacje w tym genie są związane z refluksem pęcherzowo-moczowodowym</p>
<i>SERPINB9</i>	<p>Gen ten koduje członka rodziny inhibitorów proteaz serynowych, które są również znane jako serpiny. Białko to hamuje aktywność cząsteczki efektorowej granzymu B. Nadekspresja tego białka może uniemożliwić cytotoksycznym limfocytom T eliminację niektórych komórek nowotworowych. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.</p>
<i>CFAP44</i>	<p>Jest to gen wymagany do tworzenia wici plemnikowej i prawidłowej ruchliwości plemników. Mutacje w tym genie powodują niewydolność spermatogenetyczną 20</p>
<i>MUC4</i>	<p>Nowy gen mucyny tchawiczo-oskrzelowej został określony jako mucyna 4. MUC4 ulega wysokiej ekspresji w tchawicy i okrężnicy dorosłych oraz w płucach płodu. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.</p>
<i>WDR1</i>	<p>Koduje białko oddziałujące z aktyną-1, które reguluje depolimeryzację i demontaż aktyny za pośrednictwem kofiliny. Choroby związane z WDR1 obejmują okresową gorączkę, niedobór odporności i zespół małopłytkowości oraz zaburzenie rozwoju intelektualnego, autosomalne dominujące 61.</p>
<i>CC2D2A</i>	<p>Jest składnikiem kompleksu białkowego, który działa jako bariera ograniczająca dyfuzję białek między osoczem a błoną rzęskową. Gen ten koduje białko o zwiniętej cewce i domenie wiążącej wapń, które wydaje się odgrywać kluczową rolę w tworzeniu rząsek. Mutacje w tym genie powodują zespół Meckela typu 6, a także zespół Joubert typu 9.</p>
<i>SYNPO2</i>	<p>Umożliwia aktywność wiązania alfa-aktyliny i aktywność wiązania filaminy. Zaangażowany w pozytywną regulację składania wiązek włókien aktyny; pozytywną regulację migracji komórek; oraz regulację aktywności kinazy serynowo-treoninowej zależnej od białka Rho. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.</p>
<i>NIPBL</i>	<p>Tworzy dimer z MAU2 (614560), który jest niezbędny do załadowania kompleksu kohezyny na chromatydzie siostrzane. Mutacje w tym genie powodują zespół Cornelia de Lange.</p>
<i>UPK3B</i>	<p>Jest niewielkim składnikiem blaszek wierzchołkowych urotelium ssaków. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.</p>
<i>FOXCI</i>	<p>Gen ten należy do rodziny czynników transkrypcyjnych typu <i>forkhead</i>. Specyficzna funkcja tego genu nie została jeszcze określona; wykazano jednak, że odgrywa on rolę w regulacji rozwoju embrionalnego i ocznego. Mutacje w tym genie powodują różne fenotypy jaskry.</p>
<i>KIFA 3A</i>	<p>Analiza Western-blot wykazała ekspresję białka w siatkówce. Analiza immunohistochemiczna wykazała ekspresję w komórkach zwojowych, komórkach Mullera i ciałach komórkowych oraz w wewnętrznej połowie fotoreceptora.</p>
<i>SNHG5</i>	<p>Gen wytwarza długi niekodujący RNA. Ten RNA może regulować ekspresję genów, działając jako gąbka dla mikroRNA. Choroby związane z mutacjami tego genu obejmują przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i chłoniaka.</p>

<i>MEOX2</i>	Kodowane białko może odgrywać rolę w regulacji miogenezy kończyn kręgowców. Mutacje w pokrewnym białku myszy mogą być związane z nieprawidłowościami czaszkowo-twarzowymi i / lub szkieletowymi, oprócz dysfunkcji nerwowo-naczyniowych obserwowanych w chorobie Alzheimera. Choroby związane z mutacjami w tym genie obejmują nietrzymanie moczu u kobiet i chorobę Alzheimera.
<i>STEAP4</i>	Białko kodowane przez ten gen należy do rodziny STEAP i znajduje się w aparacie Golgiego. Badania na myszach i ludziach sugerują, że gen ten może być zaangażowany w rozwój i metabolizm adipocytów oraz może przyczyniać się do prawidłowej biologii komórek prostaty, a także progresji raka prostaty. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.
<i>SLC26A7</i>	Gen ten jest jednym z członków rodziny genów transporterów siarczanów/anionów. Wykazuje obfitą i specyficzną ekspresję w nerkach. Choroby związane z <i>SLC26A7</i> obejmują wrodzoną niedoczynność tarczycy i wole dyszormonogenne.
<i>PCSK5</i>	Gen kodujący białko. Choroby związane z <i>PCSK5</i> obejmują chorobę lokomocyjną i raka płaskonabłonkowego okrężnicy. Do powiązanych szlaków zalicza się składanie, przebudowa i usuwanie lipoprotein w osoczu oraz ekspresja i przetwarzanie neurotrofin.
<i>TTF1</i>	Koduje czynnik terminacji transkrypcji, który reguluje transkrypcję genów rybosomalnych. Choroby z nim związane obejmują mięsaka raka szyjki macicy i blastomę płuc.
<i>HACD1</i>	Gen ten ulegał preferencyjnej ekspresji zarówno w sercu osoby dorosłej, jak i płodu. Znacznie niższy poziom ekspresji wykryto w tkankach mięśni szkieletowych i gładkich. Specyficzna tkankowo ekspresja w rozwijającym się i dorosłym sercu sugeruje rolę w regulacji rozwoju i różnicowania serca. Mutacje w tym genie powodują wrodzoną miopatię 11
<i>PTEN</i>	<i>PTEN</i> to wielofunkcyjny supresor nowotworu, który bardzo często zanika w przypadku raka u ludzi. Obserwowany w różnym stopniu w raku prostaty, glejaku wielopostaciowym, raku endometrium, płucach i raku piersi. Jest częścią szlaku PI3K/AKT/mTOR. Mutacje w tym genie powodują Zespół Cowdena-1
<i>HRAS</i>	Mutacje w tym genie powodują zespół Costello. Defekty tego genu są powiązane z różnymi nowotworami, w tym rakiem pęcherza moczowego, rakiem pęcherzykowym tarczycy i rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej.
<i>ATG13</i>	Białko kodowane przez ten gen jest czynnikiem autofagii i celem szlaku sygnałowego kinazy TOR. Kodowane białko jest niezbędne do tworzenia autofagosomu i mitofagii. Choroby związane z <i>ATG13</i> obejmują neurodegenerację z gromadzeniem żelaza w mózgu i pionową kość skokową, wrodzoną.
<i>ANO1</i>	Umożliwia aktywność kanałów kationowych aktywowanych wapniem; aktywność wewnątrzkomórkowego kanału chlorkowego aktywowanego wapniem. Choroby związane z <i>ANO1</i> obejmują zespół zaburzeń motoryki jelit i chorobę Moyamoya 7.
<i>FLNA</i>	Białko kodowane przez ten gen jest białkiem wiążącym aktynę. Kodowane białko bierze udział w przebudowie cytoszkieletu, co wpływa na zmiany kształtu i migracji komórek. Defekty tego genu są przyczyną kilku zespołów, w tym okołokomorowych heterotopii guzkowych, dysplazji czołowo-przynasadowej (FMD), zespołu Melnicka-Needlesa (MNS)
<i>ZIC3</i>	Gen ten koduje członka rodziny ZIC. To białko jądrowe prawdopodobnie działa jako czynnik transkrypcyjny we wczesnych stadiach tworzenia osi ciała lewa-prawa. Mutacje w tym genie powodują heterotaksję trzewną sprzężoną z chromosomem X, która obejmuje wrodzone wady serca i wady osi lewo-prawo narządów.
<i>LMF2</i>	Przewiduje się, że bierze udział w dojrzewaniu białek. Znajduje się w membranie. Choroby związane z mutacjami w jego obrębie obejmują chorobę Alzheimera 8 i zespół Noonan 2. Do powiązanych szlaków zalicza się składanie, przebudowa i usuwanie lipoprotein w osoczu oraz transport nieorganicznych kationów/anionów i aminokwasów/oligopeptydów
<i>SMTN</i>	Gen ten koduje białko strukturalne występujące wyłącznie w kurczliwych komórkach mięśni gładkich. Choroby związane z mutacjami tego genu obejmują zanik prostaty i rozwarstwienie aorty.



<i>EWSR1</i>	Gen koduje wielofunkcyjne białko, które bierze udział w różnych procesach komórkowych, w tym w ekspresji genów, sygnalizacji komórkowej oraz przetwarzaniu i transporcie RNA. Wiadomo, że mutacje w tym genie, w szczególności translokacja t(11;22)(q24;q12), powodują mięsaka Ewinga, a także nowotwory neuroektodermalne.
<i>BCL2L13</i>	Gen koduje białko zlokalizowane w mitochondriach. Nadekspresja kodowanego białka powoduje apoptozę. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka
<i>KASH5</i>	Jest genem kodującym białko. Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują niewydolność spermatogenną 88 i przedwczesną niewydolność jajników 22
<i>CNN1</i>	Przewiduje się, że umożliwia aktywność wiązania aktyny. Znajduje się w cytoszkielecie. Choroby związane z CNN1 obejmują brodawczakowatość i łagodny nowotwór sutka. Do powiązanych szlaków należą szlaki relaksacji i skurczu mięśniówki macicy.
<i>RAB40B</i>	Należy do rodziny RAB małych białek wiążących GTP. Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują wyściółczaka komórkowego. Do powiązanych szlaków zalicza się metabolizm białek i szlak autofagii.
<i>MEX3D</i>	Znajduje się w jądrze i obszarze okołojądrowym cytoplazmy. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka.
<i>PSME3</i>	Należy do rodziny genów podjednostki aktywatora proteasomu (PSME). Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują zespół Coffina-Siris 11 i toczeń rumieniowaty układowy.
<i>DYNC2H1</i>	Gen ten koduje duże cytoplazmatyczne białko dyneiny, które bierze udział w transporcie wstecznym w rzęsce i odgrywa rolę w transporcie wewnątrzcomórkowym. Mutacje w tym genie powodują heterogeniczne spektrum schorzeń związanych ze zmienioną funkcją pierwotnej rzęski i często obejmują polidaktylię, nieprawidłową szkieletogenezę i policystyczne nerki.
<i>SRPRA</i>	Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują zespół Shwachmana-Diamonda 1 i ciężką wrodzoną neutropenię.
<i>GLI1</i>	Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują polidaktylię, przedosiowość I.
<i>FREM2</i>	Gen ten koduje integralne białko błonowe. Kodowane białko lokalizuje się w błonie podstawnej, tworząc trójskładnikowy kompleks, który odgrywa rolę w interakcjach naskórek-skóra. Białko to jest ważne dla integralności skóry i nabłonka nerek. Mutacje w tym genie są powiązane z zespołem Frasera.
<i>ASB2</i>	Białka z rodziny ASB, zawierają centralne tandemowe powtórzenia ankyryny i C-końcowe pole supresora sygnalizacji cytokinowej (SOCS). Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują białaczkę szpikową i ostrą białaczkę promielocytową.
<i>FURIN</i>	Koduje proteazę związaną z błoną typu 1, która ulega ekspresji w wielu tkankach, w tym w neuroendokrynych, wątrobie, jelitach i mózgu. Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują mózgową angiopatię amyloidową i błonicę.
<i>SYNM</i>	Stwierdzono, że białko to tworzy wiązanie między desminą, a macierzą zewnątrzkomórkową i zapewnia ważne wsparcie strukturalne mięśni. Choroby związane z mutacjami w obrębie tego genu obejmują chorobę Aleksandra i pęcherzowe oddzielanie się naskórka z dystrofią mięśni.
<i>MPG</i>	Przewiduje się, że umożliwia aktywność N-glikozyłazy DNA opartej na zasadzie alkilowej. Znajduje się w cytozolu i nukleoplazmie. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka
<i>NDE1</i>	Białko to odgrywa zasadniczą rolę w organizacji mikrotubul, mitozie i migracji neuronów. Mutacje w tym genie powodują lisencefalię 4, zaburzenie charakteryzujące się lissencefalią, ciężkim zanikiem mózgu, małogłowiem i poważnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.

<i>CRISPLD2</i>	Przewiduje się, że umożliwi aktywność wiązania glikozaminoglikanów. Uczestniczy w morfogenezie twarzy. Gen nie został powiązany z chorobą człowieka
<i>FANCA</i>	Gen ten koduje białko z grupy komplementacji A. Mutacje w tym genie są najczęstszą przyczyną niedokrwistości Fanconiego.
<i>KRT9</i>	Gen ten koduje keratynę typu I 9, pośredni łańcuch włóknikowy występujący tylko w ostatecznie zróżnicowanym naskórku dłoni i podeszew. Mutacje w tym genie powodują naskórkowe rogowacenie dłoni i stóp.

**Tabela 47** Geny powiązane z wrodzonym zarośnięciem przełyku - ACMG points, ACMG verdict, ACMG effect, ilość pacjentów ze zidentyfikowanym wariantem

<b>Gen</b>	<b>Punktacja według American College of Medical Genetics and Genomics</b>	<b>System klasyfikacji wariantu według American College of Medical Genetics and Genomics</b>	<b>Rodzaj wariantu według American College of Medical Genetics and Genomics</b>	<b>Ilość pacjentów z danym wariantem w powyższym badaniu</b>
<i>DISC1</i>	2	Uncertain_significance	splice_polypyrimidine_tract_variant & intron_variant	1
<i>DISC1</i>	2	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	1
<i>CTPS1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	5
<i>FLG</i>	11	Pathogenic	frameshift_variant	2
<i>MYCN</i>	0	Uncertain_significance	5_prime_UTR_variant	1
<i>MYCN</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>MYCN</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	1
<i>CAPN14</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>MCFD2</i>	2	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	1
<i>GLI2</i>	0	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>DES</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>SH3BP4</i>	2	Uncertain_significance	5_prime_UTR_variant	1
<i>ROBO2</i>	2	Uncertain_significance	splice_donor_variant & splice_donor_region_variant & intron_variant & NM_D_transcript_variant	1
<i>SERPINB9</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>SERPINB9</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>CFAP44</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>MUC4</i>	3	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	frameshift_variant	4
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	inframe_insertion	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	inframe_insertion	3
<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	inframe_deletion	1
<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	inframe_deletion	1
<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	inframe_insertion	1

<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	protein_altering_variant	1
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	inframe_deletion	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	frameshift_variant	2
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	frameshift_variant	2
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	2
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>MUC4</i>	4	Uncertain_significance	frameshift_variant	1
<i>MUC4</i>	2	Uncertain_significance	inframe_insertion	2
<i>MUC4</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	9
<i>MUC4</i>	8	Likely_pathogenic	frameshift_variant	1
<i>WDR1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>WDR1</i>	2	Uncertain_significance	non_coding_transcript_exon_variant	1
<i>WDR1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>CC2D2A</i>	2	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	2
<i>CC2D2A</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>SYNPO2</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>NIPBL</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	1
<i>UPK3B</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>UPK3B</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>UPK3B</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>FOXC1</i>	0	Uncertain_significance	5_prime_UTR_variant	1
<i>KIF3A</i>	2	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	1
<i>SNHG5</i>	2	Uncertain_significance	non_coding_transcript_exon_variant	1
<i>MEOX2</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	1
<i>MEOX2</i>	2	Uncertain_significance	inframe_deletion	2
<i>STEAP4</i>	1	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>SLC26A7</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>PCSK5</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>PCSK5</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>PCSK5</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>TTF1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	3
<i>TTF1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>HACD1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>PTEN</i>	0	Uncertain_significance	5_prime_UTR_variant	1
<i>PTEN</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>PTEN</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	2
<i>PTEN</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	1
<i>HRAS</i>	2	Uncertain_significance	downstream_gene_variant	2
<i>HRAS</i>	0	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	1
<i>ATG13</i>	2	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	8
<i>ATG13</i>	2	Uncertain_significance	downstream_gene_variant	1
<i>ANO1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>ANO1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>ANO1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>ANO1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>FLNA</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>FLNA</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>ZIC3</i>	0	Uncertain_significance	5_prime_UTR_variant	1

<i>LMF2</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>SMTN</i>	0	Uncertain_significance	downstream_gene_variant	1
<i>SMTN</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>SMTN</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>EWSR1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>EWSR1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>EWSR1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>BCL2L13</i>	0	Uncertain_significance	downstream_gene_variant	1
<i>BCL2L13</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>BCL2L13</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>KASH5</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>KASH5</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>CNN1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>RAB40B</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>RAB40B</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>RAB40B</i>	2	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	1
<i>MEX3D</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	2
<i>MEX3D</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	3
<i>MEX3D</i>	0	Uncertain_significance	5_prime_UTR_variant	1
<i>PSME3</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>DYNC2H1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>DYNC2H1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>DYNC2H1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>DYNC2H1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>DYNC2H1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>SRPRA</i>	2	Uncertain_significance	splice_donor_variant	1
<i>GLI1</i>	0	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>FREM2</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	6
<i>ASB2</i>	2	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>FURIN</i>	0	Uncertain_significance	3_prime_UTR_variant	1
<i>SYNM</i>	0	Uncertain_significance	missense_variant	1
<i>MPG</i>	2	Uncertain_significance	upstream_gene_variant	1
<i>NDE1</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	3
<i>NDE1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>NDE1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>NDE1</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant&NMD_transcript_var iant	3
<i>CRISPLD2</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>CRISPLD2</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>FANCA</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>FANCA</i>	2	Uncertain_significance	intron_variant	1
<i>FANCA</i>	0	Uncertain_significance	intron_variant	2
<i>KRT9</i>	4	Uncertain_significance	missense_variant	1

**Uncertain\_significance** – wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym; **likely pathogenic** – prawdopodobnie patogenny; **pathogenic** – patogenny; **intron\_variant** – mutacja w sekwencji niekodującej; **missense\_variant** – mutacja zmiany sensu, której efektem jest zamiana jednego aminokwasu w sekwencji białka; **splice\_donor\_variant** – wariant zaburzający składanie mRNA; **upstream gene variant / downstream gene variant**- warianty w regionie niekodującym; **frameshift\_variant** – wariant związany z przesunięciem ramki odczytu, czyli w konsekwencji uszkodzający funkcję białka; **protein\_altering\_variant** - wariant sekwencji, który zgodnie z przewidywaniami zmienia białko kodowane w sekwencji kodującej; **5\_prime\_UTR\_variant** - lider transkrypcyjny, to region informacyjnego RNA (mRNA), który znajduje się bezpośrednio przed kodonem inicjującym; **3\_prime\_UTR\_variant** - wariant prowadzący do zmiany wiązania dla miRNA i RBP, prowadząc do zmiany ekspresji genu **NMD\_transcript\_variant** - wariant transkrypcyjny, który jest celem rozpadu mRNA za pośrednictwem mutacji nonsensowej; **in-frame insertion / deletion** – mutacja występująca w regionie kodującym białko genu, która skutkuje zachowaniem ramki odczytu kodowanego białka; **non\_coding\_transcript\_exon\_variant**- wariant sekwencji, który zmienia sekwencję niekodującego eksonu w niekodującym transkrypcyjnie; **splice\_polypyrimidine\_tract\_variant** - wariant sekwencji, który znajduje się w szlaku polipirymidynowym na końcu 3' intronu między 17 a 3 zasadami od końca.

## Analiza wpływu wybranych zmiennych na zgon pacjenta z wrodzonym zarośnięciem przelyku.

Tabela 48 przedstawia wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej dotyczącej wpływu wybranych zmiennych na wystąpienie zgonu. Zmienne biorące udział w modelu to: Płeć (z odniesieniem do płci żeńskiej); Wiek urodzeniowy (podany w tygodniach); Masa urodzeniowa (podana w gramach), Typ zrośnięcia przelyku (z typem C jako odniesieniem), Rodzaj wady (z wadą izolowaną jako odniesieniem). Wartość współczynnika Beta dla każdej zmiennej, odzwierciedlająca zmianę logarytmu szansy wystąpienia zgonu przy zmianie wartości zmiennej o jednostkę. Standardowy błąd współczynnika Beta, mierzący niepewność estymacji tego współczynnika. Wartość p-wartość testu statystycznego, określająca prawdopodobieństwo uzyskania obserwowanego lub bardziej ekstremalnego wyniku, gdy hipoteza zerowa (brak efektu) jest prawdziwa. Iloraz szans (Odds Ratio, OR) - miara siły związku między zmienną a wystąpieniem zdarzenia. Ufność OR -95% i Ufność OR 95% - dolna i górna granica przedziału ufności dla ilorazu szans. Przedział ten określa zakres wartości, w którym z określonym prawdopodobieństwem spodziewamy się znalezienia prawdziwej wartości ilorazu szans.

Analizując wyniki przedstawione w tabeli regresji logistycznej, możemy dokonać następujących interpretacji dotyczących wpływu poszczególnych zmiennych na ryzyko zgonu:

1. Płeć (ref. żeńska) – noworodki płci męskiej mają o 67% mniejsze szanse na zgon w porównaniu do kobiet (OR mniejszy niż 1 wskazuje na zmniejszenie ryzyka) ( $p = 0.01$ ).
2. Wiek urodzeniowy [tydzień] - każdy dodatkowy tydzień wieku urodzeniowego zmniejsza szanse na zgon o 14% (OR = 0.86;  $p = 0.03$ ).
3. Masa urodzeniowa [g] - każdy dodatkowy gram masy urodzeniowej zmniejsza szanse na zgon (OR = 0.999;  $p = 0.007$ ).
4. Typ zrośnięcia przelyku (ref. typ C) – brak istotnie statystycznego wpływu.
5. Rodzaj wady (ref. izolowana) - obecność wady zespołowej zwiększa szanse na zgon o ponad 12 razy w porównaniu do wady izolowanej (OR = 12.48;  $p < 0.001$ ).

**Tabela 48** Wpływ wybranych zmiennych na zmienną wystąpienie zgonu (regresja logistyczna jednoczynnikowa)

Zmienne	Ocena (Beta)	Standard Błąd	p	Iloraz szans	Ufność OR - 95%	Ufność OR 95%
Płeć męska (ref. żeńska)	-1.10	0.45	<b>0.014</b>	0.33	0.14	0.80
Wiek urodzeniowy [tydzień]	-0.15	0.07	<b>0.031</b>	0.029	0.75	0.98
Masa urodzeniowa [g]	-0.001	0.000	<b>0.007</b>	0.007	0.998	1.000

Typ zrośnięcia przełyku (ref. typ C)	A	0.50	0.67	0.454	1.65	0.45	6.08
	B	0.23	0.79	0.767	1.26	0.27	5.89
	D	-15.67	6341.52	0.998	0.00	0.00	-
Rodzaj wady – zespolowa (ref. izolowana)		2.52	0.63	<0.001	12.48	3.64	42.83

Tabela 49 przedstawia wyniki wieloczynnikowej regresji logistycznej, która ocenia wpływ różnych zmiennych na ryzyko wystąpienia zgonu. Ryzyko zgonu w przypadku wady zespolowej jest ponad 8 razy wyższe niż przy wadzie izolowanej. Szanse na zgon u noworodków płci męskiej są o około 69% niższe niż u płci żeńskiej. Każdy dodatkowy tydzień wieku urodzeniowego zmniejsza ryzyko zgonu o około 16%, natomiast w tym przypadku wartość p jest bliska 0.05, co może sugerować trend, ale nie jest wystarczająco niska, aby uznać efekt za statystycznie istotny.

Podsumowując, w modelu wieloczynnikowym rodzaj wady (zespolowa vs izolowana) i płeć (męska vs żeńska) mają istotny wpływ na ryzyko zgonu, przy czym rodzaj wady ma większy wpływ. Wiek urodzeniowy również wpływa na ryzyko zgonu, ale jego efekt nie jest jednoznacznie statystycznie istotny. Wyniki te podkreślają znaczenie analizy wieloczynnikowej w ocenie ryzyka zgonu, uwzględniając jednocześnie interakcje między różnymi zmiennymi.

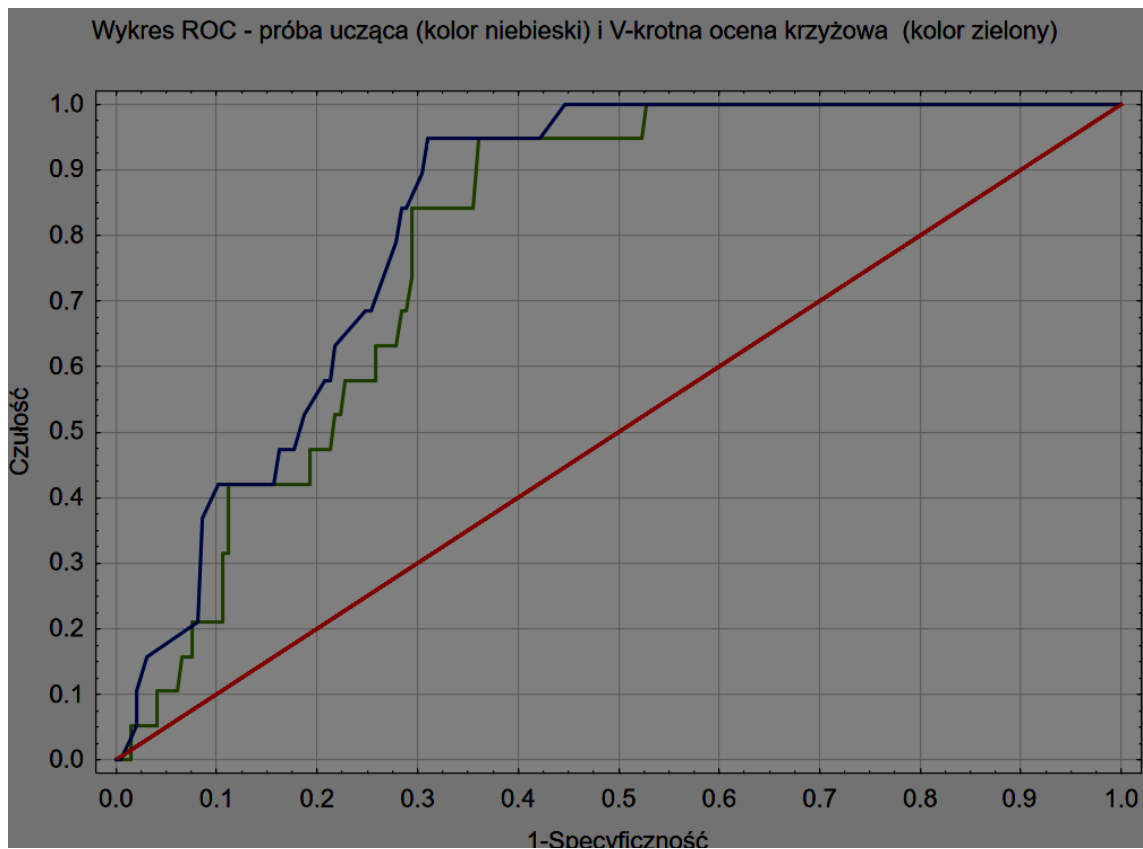
**Tabela 49** Model oceny wpływu wybranych zmiennych na zgon (regresja logistyczna wieloczynnikowa)

Zmienne	Ocena (Beta)	Standard Błąd	p	Iloraz szans	Ufność OR - 95%	Ufność OR 95%
Rodzaj wady – zespolowa (ref. izolowana)	2.10	0.66	<b>0.001</b>	8.17	2.25	29.61
Płeć męska (ref. żeńska)	-1.16	0.54	<b>0.031</b>	0.31	0.11	0.90
Wiek urodzeniowy [tydzień]	-0.18	0.09	0.051	0.84	0.70	1.00

Model oceniono pod względem jego dopasowania wykorzystując wybrane miary dopasowania dla modelu regresji logistycznej. Miary takie jak AIC (Akaike Information Criterion), AICC (Corrected Akaike Information Criterion) oraz BIC (Bayesian Information Criterion) wykorzystano do porównania modeli w zależności od kolejności dodawania zmiennych do modelu czy ilością zmiennych. Wybrano model z najniższymi wartościami tych miar. Oceniono również współczynnik determinacji R<sup>2</sup> Nagelkerke, wartość wyniosła 0.24 co oznacza, że model wyjaśnia około 23.57% zmienności w zmiennej zależnej. W kontekście analizy regresji logistycznej, wartości R<sup>2</sup> są zazwyczaj niższe niż w regresji liniowej, ponieważ regresja logistyczna dotyczy modelowania prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia, a nie bezpośredniego przewidywania wartości ciągłej. Wartości R<sup>2</sup> na poziomie około 0.2 są dość typowe dla regresji logistycznej i mogą nadal wskazywać na użyteczny model, zwłaszcza w kontekstach medycznych.

Przedstawiono również dane odnoszące się do testu dobroci dopasowania Hosmera-Lemeshowa dla modelu regresji logistycznej. Wartość p dla tego testu wyniosła 0.65. W tym przypadku, ponieważ p-wartość jest znacznie wyższa niż 0.05, można przyjąć, że nie ma statystycznie istotnego dowodu na słabe dopasowanie modelu. Innymi słowy, model regresji logistycznej wydaje się odpowiednio dopasować do danych związanych ze zgonem. To jest pożądany wynik w kontekście modelowania statystycznego, sugerujący, że model jest adekwatny do opisu obserwowanych danych.

Pole pod krzywą ROC (ROC - Receiver Operating Characteristic) - (AUC - Area Under Curve) to miara używana do oceny wydajności modeli klasyfikacyjnych. Wynik AUC mieści się w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza doskonałą zdolność modelu do rozróżniania między klasami, a wartość 0.5 oznacza brak zdolności dyskryminacyjnej - wydajność na poziomie losowego zgadywania. W tym przypadku pole pod ROC dla próby uczącej wyniosło  $AUC=0.83$  (wykres 12), a dla próby testowej (V-krotna ocena krzyżowa), AUC było równe 0.79 (wykres 12). Wyniki AUC dla obu próby uczącej i oceny krzyżowej są wysokie, co wskazuje na to, że model regresji logistycznej ma dobrą zdolność do rozróżniania przypadków pozytywnych od negatywnych. Mniejsza wartość AUC w ocenie krzyżowej wskazuje na to, że model może nieznacznie gorzej generalizować na nowe dane w porównaniu do wyników na danych uczących, co jest typowym zjawiskiem i podkreśla znaczenie oceny krzyżowej w procesie modelowania.



**Wykres 12** Porównanie krzywych ROC pomiędzy grupą uczącą a testową (v-krotna ocena krzyżowa)



## DYSKUSJA

Wrodzone zarośnięcie przełyku jest najczęstszą wadą wrodzoną górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania epidemiologiczne nad wrodzonym zarośnięciem przełyku szacują częstotliwość jego występowania na około 1:4100 urodzonych noworodków [Nasser et al. 2012]. Zgodnie z definicją choroby rzadkiej obowiązującą w Unii Europejskiej od 2009 roku (występuje nie częściej niż 1:2000 urodzeń) powyższe dane pozwalają zakwalifikować wrodzone zarośnięcie przełyku do grupy chorób rzadkich.

Mimo licznych badań prowadzonych na całym świecie etiopatogeneza wrodzonego zarośnięcia przełyku jest słabo poznana. Dostępne piśmiennictwo wskazuje czynniki środowiskowe i osobnicze oddziałujące na płód w okresie prenatalnym, jak chociażby cukrzyca ciężarnych, jako te mające wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia zarośnięcia przełyku w formie zespołowej, w tym także asocjacji VATER [van den Putte et al. 2020]. Doniesienia literaturowe wskazują wątpliwą zależność ekspozycji na dym tytoniowy i alkohol [Wong – Gibbons et al. 2008] oraz takich czynników matczyńskich jak otyłość, czy niski status socjoekonomiczny [Oddsberg 2011] jako mające wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia zarośnięcia przełyku. Stosunkowo dobrze przebadaną substancją wpływającą na zaburzenie organogenezy na etapie różnicowania jelita przedniego jest adriamycyna wykorzystywana w modelach szczurzych do uzyskania osobników z zarośnięciem przełyku. W 2003 roku Arsic i współpracownicy udowodnili zmniejszenie ekspresji genu *Shh* u płodów mysich, które były eksponowane na adriamycynę [Arsic et al. 2003]. W ten sposób została udowodniona jednoznacznie istotna rola ścieżki Sonic Hedgehog w patogenezie atrezji przełyku. Innymi czynnikami środowiskowymi mogącymi mieć wpływ na ryzyko wystąpienia zarośnięcia przełyku u płodu są między innymi leki, takie jak tiamazol, egzogenne hormony płciowe a także choroby zakaźne, fenyloketonuria u matki lub jej kontakt w czasie ciąży z herbicydami i insektycydami. Na podstawie danych epidemiologicznych, badań genetycznych oraz wyników uzyskanych na zwierzęcych modelach doświadczalnych można stwierdzić, że tak jak w przypadku innych wad wrodzonych, w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku również należy wymienić czynniki genetyczne, środowiskowe oraz przyczynę wieloczynnikową jako tę najbardziej prawdopodobną (zarówno genetyczną i środowiskową) [Oddsberg et al. 2008; de Jong et al. 2010; Shaw – Smith 2010].

W badaniu opisywanym w pracy przeanalizowano dokumentację medyczną 287 pacjentów urodzonych z wrodzonym zarośnięciem przełyku w latach 2000-2020. Większość grupy stanowiły noworodki płci męskiej (56%), a większość badanych (64%) pochodziło z miast. Wielowodzie będące charakterystycznym objawem przy wrodzonym zarośnięciu przełyku nie miało wpływu ani na masę urodzeniową, ani na wiek urodzeniowy badanych.

Dużym walorem pracy byłby wywiad środowiskowy zbierany pod kątem czynników ryzyka występujących wśród matek dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Jednak poniższa praca opierała się na retrospektywnych badaniach bazujących na istniejącej już dokumentacji medycznej pacjentów, gdzie takich danych nie zbierano, a dotarcie do tak licznej grupy rodzin, na przestrzeni dwudziestu jeden lat nie było możliwe.

Średnia masa urodzeniowa dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku w grupie badanej wynosiła 2485,8 gramów, co wskazywałoby na występowanie ograniczenia wzrostu płodu (FGR) zwanego również hipotrofią wewnątrzmaciczną (obecnie w terminologii stosowane jest ograniczenie wzrostu płodu – fetal growth restriction). O zjawisku tym mówimy kiedy rodzi się dziecko o masie znajdującej się poniżej 10. centyla według siatek centylowych dla odpowiedniego wieku ciążowego. W tym sformułowaniu zawiera się również grupa noworodków o masie ciała poniżej 2500 gramów bez uwzględnienia wieku ciążowego. Masa urodzeniowa ma kluczowe znaczenie w przypadku przeżywalności dzieci urodzonych z wrodzonym zarośnięciem przełyku.

Kiedy po pionierskiej operacji, wykonanej przez Camerona Haighta, coraz więcej ośrodków chirurgii dziecięcej zaczęło podejmować się leczenia dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku powstała potrzeba stworzenia klasyfikacji, która pozwoliłaby na porównywanie wyników uzyskiwanych w poszczególnych ośrodkach chirurgii dziecięcej. W 1962 roku zespół doktora Waterstona w Londynie przedstawił swoje doświadczenia z leczenia 280 dzieci z powodu wrodzonego zarośnięcia przełyku. Z ich obserwacji wynikało, że nie postać wady ma wpływ na rokowanie, a masa urodzeniowa, obecność zapalenia płuc i dodatkowych wad wrodzonych. Zaproponowali oni klasyfikację rokowniczą, której celem było określenie ryzyka zgonu [Waterson et al. 1962].

**Tabela 50** Klasyfikacja rokownicza leczenia chirurgicznego wrodzonego zarośnięcia przełyku według Waterstona

Grupa	masa urodzeniowa (g)	stan pacjenta	wady towarzyszące	przeżycie (%)
<b>A</b>	> 2500	dobry	brak	95
<b>B1</b>	1800 – 2500	dobry	brak	68
<b>B2</b>	>2500	zapalenie płuc	PDA, VSD, ASD	68
<b>C1</b>	< 1800		6	
<b>C2</b>	>1800	zagrożające życiu	6	

Później, w latach 70-80 XX wieku nastąpiła dalsza poprawa wyników leczenia dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Pojawiła się więc konieczność aktualizacji klasyfikacji rokowniczej. W 1994 roku Lewis Spitz i współpracownicy po przeanalizowaniu 357 pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku stwierdzili, iż masa urodzeniowa i duże wady serca są

najważniejszymi czynnikami rokowniczymi (tab. 4). Definicja niskiej masy urodzeniowej została zredukowana do 1500 g [Spitz 1996; Spitz 2007].

**Tabela 51** Skala ryzyka operacyjnego według Spitz'a

Grupa I	Grupa II	Grupa III
masa urodzeniowa (g)	> 1500	< 1500
wada serca	nie	nie lub ciężka
przeżycie (%)	97 – 100	80

Z kolei w 2009 roku Tatsuya Okamoto z zespołem przedstawili swoje doświadczenia z leczenia 121 noworodków z zarośnięciem przełyku. Stwierdzili oni, iż obecność dużej wady serca jest ważniejszym czynnikiem rokowniczym niż niska masa urodzeniowa ciała. Według Okamoto masa ciała 1500g w klasyfikacji Spitza nie jest obiektywnym punktem odniesienia. Z jego analizy wynikało, iż lepszym punktem odniesienia jest masa 2000 g. W związku z tym przedstawili zmodyfikowaną klasyfikację Spitza (tabela 5) [Okamoto et al. 2009].

**Tabela 52** Skala zmodyfikowanego ryzyka operacyjnego [Müller et al. 1986]

Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
masa urodzeniowa (g)	≥ 2000	< 2000	≥ 2000
wada serca	nie	nie	tak, duża
ryzyko	niskie	umiarkowane	stosunkowo duże
przeżycie (%)	100	81	72

Cassina i współpracownicy w 2016 roku analizując grupę 407 pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku wykazali śmiertelność na poziomie 15%. Natomiast autorzy amerykańscy badając grupę 4168 dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku wykazali 9% śmiertelność [Wang et al. 2014; Cassina et al. 2016;]. Z kolei Koivusalo i współpracownicy z Uniwersytetu w Helsinkach wykazali w swojej pracy śmiertelność na poziomie 2% (3 dzieci zmarło w analizowanej grupie 130 pacjentów). Jednak w ich materiale nie było pacjentów zakwalifikowanych do III grupy ryzyka wg Spitza oraz dzieci z letalnymi chorobami chromosomalnymi [Koivusalo et al. 2013]. Tan Tany i współpracownicy w analizie 650 pacjentów leczonych z powodu wrodzonego zarośnięcia przełyku wykazali śmiertelność całkowitą wynoszącą 13,5%. [Tan Tany et al. 2020] W 2021 roku w swojej rozprawie doktorskiej Artur Szymczak na podstawie dokumentacji klinicznej wyłonił 61 dzieci operowanych w związku z wrodzonym zarośnięciem przełyku w latach 1995–2014 i wykazał śmiertelność na poziomie aż 20% argumentując

ten fakt tym, iż objął badaniem pacjentów ze złożonymi ciężkimi wadami wrodzonymi, takimi jak zaburzenia chromosomalne, a także wcześniaki kwalifikujące się do III grupy ryzyka wg Spitzza.

W powyższym badaniu przeanalizowano 243 pacjentów poddanych operacyjnej korekcji wrodzonego zarośnięcia przełyku i wykazano śmiertelność względem zmodyfikowanej skali Spitzza na poziomie 9%. W grupie badanej znajdowało się 139 (57,4%) dzieci w grupie I, 35 dzieci (14,5%) w grupie II, 48 dzieci (19,8%) w grupie III, a 20 dzieci (8,3%) w grupie IV według zmodyfikowanej skali Spitzza. W grupie badanej obecność wad układu sercowo - naczyniowego miała istotne statystycznie znaczenie biorąc pod uwagę wystąpienie zgonu. Umierały dzieci urodzone 1,5 tygodnia wcześniej oraz z wagą urodzeniową niższą o prawie 435 gramów od tych, które przeżyły.

W grupie badanej u stosunkowo niewielkiej liczby dzieci zdiagnozowano choroby genetyczne, w których obrazie klinicznym współistnieje wrodzone zarośnięcie przełyku, takie jak m.in zespół Downa czy zespół Edwardsa. Wynikać to może najprawdopodobniej z szerokiej dostępności badań prenatalnych, skutkujących szybszym wykrywaniem płodów z licznymi wadami wrodzonymi i w konsekwencji zwiększonym wskaźnikiem terminacji ciąży z nieodwracalnymi uszkodzeniami płodu. Liberalne prawo aborcyjne dopuszcza w krajach rozwiniętych terminację ciąży z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Pedersen i współpracownicy po przeanalizowaniu danych z 23 europejskich regionów ocenili aborcję prenatalnie zdiagnozowanych płodów z wrodzonym zarośnięciem przełyku na 7,7%. Podobnie Nassar i współpracownicy po analizie danych z 18 międzynarodowych programów ocenili zakres aborcji pomiędzy 3 -8% [Pedersen et al. 2012; Nassar et al. 2012].

Adekwatnie do danych literaturowych w grupie badanej zabieg operacyjny przywrócenia ciągłości przełyku obył się średnio po 1,5 dnia od urodzenia. Operacja jest konieczna już w pierwszych dobach życia, ze względu na zagrożenie życia noworodka. Zarośnięty przełyk uniemożliwia jedzenie w sposób naturalny, dziecko dusi się własną śliną, soki żołądkowe dostają się do drzewa oskrzelowego, wywołując zapalenie płuc. Natomiast w najtrudniejszych przypadkach, czyli długoodcinkowym zarośnięciu przełyku średnio po prawie 51 dniach od pierwszej operacji przeprowadzono ostatni etap odtworzenia ciągłości przełyku. Etapów zespolenia było średnio 2,5 a najczęściej, w 59% przypadków występowały 2 etapy zespolenia. Zarówno wiek urodzeniowy jak i masa urodzeniowa nie miały wpływu na ilość etapów zespolenia.

W grupie badanej 94% zabiegów przywrócenia ciągłości przełyku wykonano metodą torakoskopową, którą od 2005 roku udoskonalał Profesor Dariusz Patkowski zdobywca międzynarodowej nagrody "Best of the best in pediatric surgery 2024". Metoda torakoskopowa jest skomplikowana, ale najkorzystniejsza dla dziecka. Nie zostawia trwałych śladów, a pacjent szybciej wraca do zdrowia. Do przełyku dociera się poprzez tylną powierzchnię klatki piersiowej, tworząc dziurki o kilku milimetrach średnicy, którymi wprowadza się miniaturową kamerę i narzędzia chirurgiczne. W przypadku małego dziecka przestrzeń operacyjna wynosi zaledwie 2x2 cm.

Dzięki torakoskopii obszar ten widoczny jest na monitorach w kilkukrotnym powiększeniu, co ułatwia precyzyjne wykonanie zabiegu. Ta statystyka zdecydowanie wyróżnia Polskę na chirurgicznej arenie międzynarodowej. Profesor Patkowski jest zapraszany do zabiegów przez ośrodki chirurgii dziecięcej na całym świecie. Operował dzieci w Niemczech, Francji, Szwajcarii, Czechach, Ukrainie, Rosji, Węgrzech, Hiszpanii, Włoszech, Kuwejcie, Egipcie i w Kazachstanie i wielu innych krajach (ostatnio również w USA). Od 2022 roku Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu należy do europejskiej sieci ośrodków specjalizujących się w opiece nad pacjentami z chorobami rzadkimi ERNICA (The European Reference Network for rare Inherited and Congenital Anomalies) w zakresie opieki nad osobami z malformacjami przełyku. Badania wrocławskich naukowców skupiają się również na etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku i długoterminowej obserwacji pacjentów oraz ocenie poprawy jakości życia po zabiegach odtworzenia ciągłości przełyku [Rozensztrauch et al. 2020; Rozensztrauch et al. 2022; Gehlen et al. 2022; Bloch et al. 2023].

Dane uzyskane w grupie badanej nieco odbiegają od kwerendy bibliograficznej dotyczącej występowania izolowanej oraz zespołowej postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku. Dzieli ona obie postaci wady po połowie. Natomiast wśród badanej grupy przeważała postać izolowana, która wystąpiła w 59% przypadków. Z wad towarzyszących wrodzonemu zarośnięciu przełyku w grupie badanej najczęściej pojawiały się wady układu sercowo-naczyniowego (26%). Wśród nich największy procent diagnoz stanowił przetrwały przewód tętniczy Botalla oraz ubytki w przegrodzie międzykomorowej i międzyprzedsionkowej. Jeżeli chodzi o drugie w kolejności co do częstości występowania w grupie badanej wady układu szkieletowego (19%) i wady układu pokarmowego (19%) najczęściej występowały wady kręgow oraz palców i zarośnięcie odbytu oraz zarośnięcie dwunastnicy. Z kolei w zakresie wad towarzyszących układowi moczowo-płciowego (14%), diagnozowano w największej ilości wady nerek. Występujące wady ze strony układu oddechowego i nerwowego stanowiły odpowiednio 7% i 8%.

Zgodnie z przewidywaniami w zespołowej postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku dzieci rodziły się wcześniej i z mniejszą wagą urodzeniową. Niewątpliwie wpływ na to miała obecność wad towarzyszących, która powodowała prowokowane lub samoistne wcześniejsze rozwiązanie ciąży jak również wolniejsze przybieranie na masie płodu. Średnia różnica w masie urodzeniowej między postacią izolowaną a zespołową wynosiła prawie 220 g na korzyść tej pierwszej. W grupie badanej spośród wszystkich zgonów, których odnotowano 25 przypadków, aż 22 pacjentów miało zarośnięcie przełyku w postaci zespołowej. Zmarło jedynie 3 pacjentów z wadą izolowaną. Dzieci które umierały, były istotnie mniejsze i wcześniej urodzone niżeli te, które przeżyły. Ciekawą obserwacją okazało się istotnie częstsze występowanie Zespołu Downa w postaciach długoodcinkowych (15 % w przypadku

zarośnięcie przełyku typu A i 5% w przypadku zarośnięcie przełyku typu B) wrodzonego zarośnięcia przełyku niż innych wad genetycznych opisanych w grupie badanej.

W pracy szczególną uwagę poświęcono pacjentom z asocjacją VATER, których odnotowano 23 przypadki. Wśród tej grupy w niewielkiej przewadze występowały dziewczynki (52%). Masa urodzeniowa dzieci z asocjacją VATER oscylowała w okolicy 2500 g, co nie wskazuje na hipotrofię. Ich wiek urodzeniowy był bliski 37 hbd. A najczęściej, bo aż w 96% przypadków, występował typ zarośnięcia C. W podgrupie pacjentów z asocjacją VATER nie odnotowano zgonów, co jest interesującą obserwacją biorąc pod uwagę mnogość wad wchodzących w skład asocjacji. Może to wynikać z braku hipotrofii wewnątrzmacicznej oraz prawidłowego wieku urodzeniowego pacjentów w grupie badanej. Biorąc pod uwagę anomalie wchodzące w skład asocjacji VATER w największej ilości, bo aż w 77% diagnozowano wady układu szkieletowego (wady kręgow, żeber, kości przedramienia i palców). Zarośnięcie odbytu wystąpiło w 39% przypadków. U 100% pacjentów wystąpiło zarośnięcie przełyku. Wady nerek zdiagnozowano w 44% przypadków. Natomiast wady serca dotyczyły 48% pacjentów. Wodogłowie zostało stwierdzone tylko u jednego pacjenta.

Opracowanie ujednoczonej embriopatogenezy obejmującej główne wady rozwojowe zrzeszone w asocjacji VACTERL stanowi trudne zadanie. Wady rozwojowe dotyczą pięciu różnych układów anatomicznych. Niektóre z wad rozwojowych pojawiają się we wczesnym okresie embriologicznym tj. 23-30 dni po zapłodnieniu, podczas gdy inne występują w późniejszym etapie [Sadler et al. 2010]. Kręgi, w szczególności kręgi piersiowe, które są najczęściej dotknięte chorobą, powstają najwcześniej bo w oknie embriologicznym między 23 a 32 dniem po zapłodnieniu. Struktury odbytu natomiast kształtują się najpóźniej tj. między 45 a 56 dniem i później. Serce, struktury tchawiczo-przełykowe i kości przedramienia kształtują się w oknie embriologicznym pomiędzy 29 a 41 dniem po zapłodnieniu. Należy również wziąć pod uwagę, że nieprawidłowości mogą wystąpić także w procesach trwających przed widoczną embriogenezą danego narządu. Wydaje się, że w genezie wad rozwojowych VACTERL zaburzonych jest wiele procesów embriologicznych [Pourquié et al. 2001; Oates et al. 2012]. Wśród potencjalnych teorii dlaczego opisywane wady rozwojowe współwystępują w sposób nielosowy wyróżniamy także wpływy czynników teratogennych, które działają przewlekłe przez cały okres trwania embriogenezy, pierwotnie występującą wadę rozwojową, która wtórnie zaburza rozwój innych struktur anatomicznych (kaskada wad rozwojowych) oraz zaburzenia szlaków molekularnych lub mutacje pojedynczych genów, które są krytyczne w tworzeniu dotkniętych asocjacją układów anatomicznych, a także szeroko pojęte zaburzenia procesu rozwojowego, którego prawidłowy przebieg jest niezbędny dla rozwoju wszystkich układów.

Jednakże w ciągu dziesięcioleci doświadczeń i badań nad asocjacją VACTERL nie zidentyfikowano żadnego potencjalnego teratogenu, cechy ciąży lub zmiany genetycznej wspólnej dla większości przypadków. Szereg procesów rozwojowych jest zaangażowanych w tworzenie

wszystkich układów anatomicznych dotkniętych asocjacją VACTERL. Produkcja mezodermy jest wczesnym i niezwykle istotnym elementem wszystkich struktur anatomicznych. Odpowiednia produkcja mezodermy musi zachodzić poprzez migrację i dystrybucję do wszystkich obszarów embriogenezy. Zakłócenie tego fundamentalnego procesu embriologicznego może globalnie zakłócić rozwój, prowadząc do śmierci zarodka lub lokalnie powodując nieprawidłowe tworzenie się poszczególnych struktur anatomicznych. W swoim wstępnym opisie w 1973 roku w związku VATER, Quan i Smith [**Quan et al. 1973**] zasugerowali, że defekt mezodermy przed 35 dniem po zapłodnieniu może skutkować wszystkimi wadami składowymi asocjacji. Również Martinez-Frias w 1999 roku oraz Bergmann i współpracownicy w 2003 roku poparli koncepcję stanowiącą o tym, że niepowodzenie migracji mezodermy podczas pierwszych 4 tygodni embriogenezy może być zdarzeniem patogennym. Także zaburzenie interakcji nabłonkowo-mezenchymalnych może być czynnikiem uszkadzającym prawidłowy proces tworzenia struktur anatomicznych objętych asocjacją [**Martinez – Frias et al. 1999; Gergmann et al. 2003**]. Niestety, żadne konkretne obserwacje u ludzi nie potwierdzają tych koncepcji. Wyjaśnienie tej potencjalnej patogenetycznej podstawy wady rozwojowej VACTERL będzie zależać od dalszych badań wczesnej embriogenezy możliwej tylko w modelach zwierzęcych.

Późniejszym, ale równie ważnym procesem rozwojowym niezbędnym dla wszystkich struktur anatomicznych jest zaopatrzenie w naczynia krwionośne. Odpowiednie zaopatrzenie w tlen i składniki odżywcze może zostać zaburzone przez wadliwy rozwój naczyń krwionośnych, krwotok lub zakrzepicę. Embriopatogeneza naczyniowa była brana pod uwagę w przypadku większości poszczególnych wad rozwojowych VACTERL. Opisywany brak tętnicy kręzkowej dolnej odnotowano w związku z atrezią odbytu [**Stevenson et al. 1986**]. Zaburzone tworzenie tętnic kręgowych zaobserwowano przy deformacjach kręgow [Müller et al. 1986; Stevenson et al. 1986]. Brak tętnicy promieniowej odnotowano w przypadku aplazji kości promieniowej [**Duncan et al. 1993**]. Jednak główną i nierozstrzygniętą krytyką hipotezy naczyniowej jest to, czy obserwowane zmiany naczyniowe powodują wady rozwojowe, czy też są skutkami wad rozwojowych [**Sadler et al. 2010**].

Wśród pacjentów z pełnym zespołem poważnych wad rozwojowych VATER/VACTERL rzadko identyfikuje się prawdopodobny konkretny czynnik sprawczy. Zastosowanie obecnej i przyszłej technologii molekularnej w systematycznym badaniu dobrze skomponowanych kohort pacjentów jest niezbędne do wyjaśnienia roli zmian genetycznych w wywoływaniu asocjacji VATER/VACTERL.

Celem podjęcia próby korelacji genotypowo – fenotypowej pacjentów z asocjacją VATER do dalszych analiz po badaniu WES zakwalifikowano 54 geny, wśród których zidentyfikowano łącznie 128 wariantów o niepewnym (nieznanym) znaczeniu (uncertain significance), potencjalnie

patogennych (likely pathogenic) oraz patogennych (pathogenic). Odfiltrowywano je przy pomocy narzędzia jakim jest ACMG verdict (American Colleague Medical Genetics and Genomics).

Wśród powyższych genów na zainteresowanie zasługuje gen *GLI2* (OMIM 165230) biorący udział w procesie embriogenezy, gdzie zgodnie z dotychczasowymi badaniami i szeroką kwerendą literatury ma swój początek powstawanie wrodzonego zarośnięcia przełyku [Harmon et al. 2012; Nasr et al. 2019]. W 1998 roku Motoyama i współpracownicy udowodnili kluczową rolę w rozwoju jelita pierwotnego czynników transkrypcyjnych *GLI2* oraz *GLI3*, które należą do szlaku sygnalizacyjnego Sonic Hedgehog (Shh) [Motoyama et al. 1998]. Na modelu mysim wykazano, że homozygotyczne mutanty delecyjne genu *GLI2* charakteryzuje zwężenie przełyku i tchawicy oraz hypoplazja płuc. Ponadto mutacje w genie *GLI2* powodują takie choroby jak holoprosencefalia 9 (OMIM 610829) oraz zespół Cullera-Jonesa (OMIM 615849). W powyższym badaniu wariant c.2720A>G w genie *GLI2* został zidentyfikowany u Pacjenta 1, u którego w przebiegu choroby zobrazowano wadę układu krążenia pod postacią przetrwałego otworu owalnego (PFO), wadę układu moczowo-płciowego pod postacią braku nerki prawej oraz wrodzone zarośnięcie przełyku typu C (tabela 53).

Ponadto na szczególną uwagę zasługuje również gen *MYCN* (OMIM 164840), którego szlak powiązany jest z rozwojem układu zbiorczego moczowodu, a mutacje w tym genie powodują Zespół Feingolda (OMIM 164280), w którego obrazie opisuje się wrodzone zarośnięcie przełyku. Równie interesujący jest gen *ROBO2* (OMIM 602431), którego mutacje związane są z występowaniem refluku pęcherzowo-moczowodowego. Geny *MYCN* i *ROBO2* mogą mieć potencjalne znaczenie w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku gdyż układ pokarmowy oraz moczowody i pęcherz moczowy w procesie embriogenezy powstają z tego samego listka zarodkowego, jakim jest endoderma. W powyższym badaniu zlokalizowano wariant c.184\_183insCCCCCCCCCCC oraz wariant c.760G>A w genie *MYCN* u Pacjenta 2, u którego zdiagnozowano wadę układu krążenia pod postacią przetrwałego otworu owalnego (PFO), wady układu szkieletowego pod postacią wad kręgow (kręgi motyle) oraz braku żebra II lewego, a także wrodzone zarośnięcie przełyku typu A. Natomiast wariant c.791-27T>G w genie *MYCN* oraz wariant c.126+14\_126+15del w genie *ROBO2* zidentyfikowano u Pacjenta 3 z ubytkiem przegrody międzykomorowej (VSD), przetrwałym przewodem tętniczym Botalla (PDA), skoliozą wrodzoną, wadą kręgow pod postacią kręgow motylich, ubytkami żeber, skróceniem obu kości przedramienia prawego oraz wrodzonym zarośnięciem przełyku typu C (tabela 53).

Kolejnym genem zasługującym na uwagę jest gen *MUC4* (OMIM 158372), w którym sześć zidentyfikowanych wariantów opisano jako „prawdopodobnie patogenny”. Wszystkie zidentyfikowane warianty związane są z przesunięciem ramki odczytu, czyli w konsekwencji uszkadzają funkcję białka. Gen *MUC4* ulega wysokiej ekspresji w tchawicy. W przypadku 13 na 14



pacjentów, u których zidentyfikowano warianty tego genu występuje wrodzone zarośnięcie przełyku z przetoką dystalną tchawiczo-przełykową (typ C). Sugerować może to istotne znaczenie genu *MUC4* w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku współistniejącego z asocjacją VATER. Wariant c.82+104\_82+105del o nieznanym wpływie w genie *MUC4* zidentyfikowano u 9 na 14 badanych pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku współistniejącym z asocjacją VATER. Wspólnym mianownikiem pacjentów z tym wariantem jest wrodzone zarośnięcie przełyku. Warianty genu *MUC4* zidentyfikowano u wszystkich badanych pacjentów.

Wśród genów budzących nasze zainteresowanie pojawił się również, zgodnie z doniesieniami naukowymi, powiązany z etiologią wrodzonego zarośnięcia przełyku w asocjacji VATER gen *PTEN* (OMIM 601728), w którym zlokalizowano cztery warianty u pięciu pacjentów – Pacjent 12, Pacjent 4, Pacjent 6, Pacjent 8, Pacjent 9 (tabela 53).

W wynikach analiz pojawił się także gen *PCSK5* (OMIM 600488), w którym zidentyfikowano w 2008 roku u myszy mutacje pojedynczego nukleotydu [Szumska et al. 2008]. Mutacje te zaburzają ekspresję genów *Hox*, a u wszystkich myszy, które ją posiadają występuje spektrum wad charakterystyczne dla asocjacji VACTERL. W powyższym badaniu zlokalizowano trzy warianty w genie *PCSK5* u trzech pacjentów – Pacjent 9, Pacjent 1, Pacjent 6 (tabela 53).

Szczególne znaczenie przypisuje się w świecie nauki także genowi *ZIC3* opisywanemu jako krytyczny w asocjacji VATER. Raportowany w literaturze kilkakrotnie u pacjentów m.in. z atrezią odbytu, atrezią krtaniowo-przełykową i tchawiczo-przełykową, dekstropozycją serca z przetrwałą lewą żyłą główną górną i jednostronną wielotorbielowatością nerek. Wariant c.-231\_-230insG w genie *ZIC3* wyodrębniono u Pacjenta 4 z przetrwałym przewodem tętniczym Botalla (PDA), agenezją nerki prawej, lewostronnym wodonerczem, poszerzonym oraz krętym moczowodem lewym, zwężeniem odźwiernika oraz wrodzonym zarośnięciem przełyku typu C (tabela 53).

Ponadto warianty zlokalizowane w genie *UPK3B* (OMIM 611887) znajdującym się w błonie pęcherza moczowego ssaków mogą mieć wpływ na etiologię wrodzonego zarośnięcia przełyku gdyż podobnie jak przełyk, błona pęcherza moczowego powstaje z endodermy. W powyższym badaniu zidentyfikowano trzy warianty: c.671+458\_671+459insTGGTTGA; c.671+460\_671+461insTACCCTT i c.671+461\_671+462insATATGGTTCAGCTCTGTATCC u jednego pacjenta – Pacjenta 1.

Natomiast mutacje w pokrewnym dla genu *MEOX2* (OMIM 600535) białku myszy mogą być związane z nieprawidłowościami czaszkowo-twarzowymi i / lub szkieletowymi, które obserwujemy licznie u pacjentów z asocjacją VATER pod postacią m.in. wad kręgow, palców czy przedramion. W powyższym badaniu zidentyfikowano dwa warianty, w tym wariant c.225\_230del u Pacjenta 1 i Pacjenta 2 oraz wariant c.151del u Pacjenta 5, z ubytkiem komory międzyprzedsionkowej, agenezją nerki, hipoplazją kciuków oraz skróceniem obu kości obu przedramion.

Z kolei gen *SLC26A7* (OMIM 608479) wykazuje obfitą i specyficzną ekspresję w nerkach. Mutacje w tym genie mogą mieć związek z wadami nerek występującymi w asocjacji VATER. W powyższym badaniu zidentyfikowano jeden wariant c.1626+308del u dwóch pacjentów – Pacjent 6, u którego zdiagnozowano refluks pęcherzowo-moczowodowy IV-V stopnia z poszerzeniem moczowodów i Pacjent 7, u którego występuje brak nerki (tabela 53).

Na uwagę zasługuje również gen *DYNC2H1* (OMIM 603297), gdyż mutacje w tym genie powodują spektrum schorzeń związanych ze zmienioną funkcją pierwotnej rzęski i często obejmują polidaktylię, nieprawidłową szkieletogenezę i policystyczne nerki, co również sugeruje możliwe powiązania z występowaniem asocjacji VATER. W powyższym badaniu zidentyfikowano sześć wariantów u pięciu pacjentów – Pacjent 10, Pacjent 2, Pacjent 8, Pacjent 6, Pacjent 11. Wszyscy pacjenci poza jednym (Pacjent 11) prezentują wady z obszaru układu szkieletowego.

W wyniku analiz zidentyfikowano również warianty w dobrze opisanym w literaturze w genie *FANCA* (OMIM 607139). Mutacje w tym genie powodują anemię Fanconiego (OMIM 227650), dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której zarośnięcie przełyku jest wadą współistniejącą [Auerbach et al. 1989; Dokal 2000]. W powyższym badaniu zidentyfikowano trzy warianty genu *FANCA* u trzech pacjentów – Pacjent 3, Pacjent 1, Pacjent 8. (tabela 53)

**Tabela 53** Korelacja genotypowo-fenotypowa u pacjentów z asocjacją VATER

Gen, w którym zidentyfikowano podejrzewane warianty	Fenotyp pacjenta, u którego zidentyfikowano warianty podejrzewane o powiązanie z etiologią zarośnięcia przełyku
<i>GLI2</i>	PFO, brak nerki prawej, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 1</b> )
<i>MYCN</i>	I – PFO, wada kręgow (kręgi motyle i półkręgi), brak żebra II lewego, wrodzone zarośnięcie przełyku typ A ( <b>Pacjent 2</b> )  II - VSD, PDA, skolioza, wady kręgow: kręgi motyle, bloki kostne, ubytki żeber, skrócenie prawych kości przedramienia, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 3</b> )
<i>ROBO2</i>	VSD, PDA, skolioza, wady kręgow: kręgi motyle, bloki kostne, ubytki żeber, skrócenie prawych kości przedramienia, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 3</b> )
<i>MUC4</i>	<b>Pacjenci 1-11</b> oraz:  I - zarośnięcie dwunastnicy, zarośnięcie odbytu, agenezja kości promieniowej prawej, wady kciuków, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 12</b> )  II - VSD, PDA, polidaktylia, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 13</b> )
<i>ZIC3</i>	PDA, agenezja nerki prawej, lewostronne wodonercze, poszerzony i kręty moczowód lewy, zwężenie odźwiernika, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 4</b> )

PTEN	<p>I – PFO, zarośnięcie odbytu, małogłowie, polidaktylia, nefrokalcynoza, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 12</b>)</p> <p>II- PDA, agenezja nerki prawej, lewostronne wodonercze, poszerzony i kręty moczowód lewy, zwężenie odźwiernika, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 4</b>)</p> <p>III - VSD, hipoplazja kości przedramienia obustronnie, brak kciuka po jednej a hipoplazja kciuka po drugiej stronie, refluks pęcherzowo-moczowodowy IV-V stopnia z poszerzeniem moczowodów, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 6</b>)</p> <p>IV - dysplazja nerki prawej, wady kręgow łędźwiowych i piersiowych, proksymalnie przesunięte kciuki, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 8</b>)</p> <p>V - wady rozwojowe jam i połączeń sercowych DORF, zarośnięcie odbytu, przetoka odbytniczo cewkowa, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 9</b>)</p>
PCSK5	<p>I - wady rozwojowe jam i połączeń sercowych DORF, zarośnięcie odbytu, przetoka odbytniczo cewkowa, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 9</b>)</p> <p>II - PFO, brak nerki prawej, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 1</b>)</p> <p>III - VSD, hipoplazja kości przedramienia obustronnie, brak kciuka po jednej a hipoplazja kciuka po drugiej stronie, refluks pęcherzowo-moczowodowy IV-V stopnia z poszerzeniem moczowodów, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 6</b>)</p>
UPK3B	<p>PFO, brak nerki prawej, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 1</b>)</p>
MEOX2	<p>I - PFO, brak nerki prawej, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 1</b>)</p> <p>II – PFO, wada kręgow: kręgi motyle i półkręgi, brak żebra II lewego, wrodzone zarośnięcie przełyku typ A (<b>Pacjent 2</b>)</p> <p>III – ASD, agenezja nerki, hipoplazja kciuków oraz skrócenie obu kości obu przedramion, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 5</b>)</p>
SLC26A7	<p>I – VSD, hipoplazja kości przedramienia obustronnie, brak kciuka po jednej a hipoplazja kciuka po drugiej stronie, refluks pęcherzowo-moczowodowy IV-V stopnia z poszerzeniem moczowodów, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 6</b>)</p> <p>II - VSD, agenezja nerki prawej, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 7</b>)</p>
DYNC2H1	<p>I - koarktaacja aorty, VSD, wada kciuków, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 10</b>)</p> <p>II – PFO, wada kręgow: kręgi motyle i półkręgi, brak żebra II lewego, wrodzone zarośnięcie przełyku typ A (<b>Pacjent 2</b>)</p> <p>III - dysplazja nerki prawej, wady kręgow łędźwiowych i piersiowych, proksymalnie przesunięte kciuki, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C (<b>Pacjent 8</b>)</p>

	IV - VSD, hipoplazja kości przedramienia obustronnie, brak kciuka po jednej a hipoplazja kciuka po drugiej stronie, refluks pęcherzowo-moczowodowy IV-V stopnia z poszerzeniem moczowodów, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 6</b> )  V - wodogłowie, zarośnięcie odbytu, wada palców, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 11</b> )
FANCA	I - VSD, PDA, skolioza, wady kręgow: kręgi motyle, bloki kostne, ubytki żeber, skrócenie prawych kości przedramienia, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 3</b> )  II - PFO, brak nerki prawej, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 1</b> )  III - dysplazja nerki prawej, wady kręgow lędźwiowych i piersiowych, proksymalnie przesunięte kciuki, wrodzone zarośnięcie przełyku typ C ( <b>Pacjent 8</b> )

Minione dziesięciolecie to okres intensywnego wykorzystywania najnowszych technik diagnostycznych i bioinżynieryjnych celem definiowania kolejnych etapów rozwoju, w tym ustalania poziomu i stopnia uszkodzenia rozwijającego się przełyku. Wykorzystanie modeli zwierzęcych do badań nad białkami sygnałowymi, mechanizmami receptorowymi, czynnikami transkrypcyjnymi i regulacją poszczególnych procesów, daje wgląd w niezwykle skomplikowany proces różnicowania pierwotnego jelita przedniego do przełyku i tchawicy.

Danych do kolejnych badań dostarczają procesy poznane na modelach zwierzęcych. Najbliższe lata przyniosą prawdopodobnie rozkwit badań nad współdziałaniem poszczególnych genów z wykorzystaniem sieci neuronowych, wskazujących nowe molekularne szlaki sygnałowe i określających ich rolę w kolejnych procesach biologicznych, w tym także w embriogenezie oraz patofizjologii powstawania wad wrodzonych takich jak wrodzone zarośnięcie przełyku.

Wyniki przeprowadzonych badań oraz analiza danych literaturowych potwierdzają założenie, że etiologia zarośnięcia przełyku jest połączeniem współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych, a jej patogenezę ma charakter wieloczynnikowy.

## WNIOSKI

1. Wyniki przeprowadzonych badań oraz analiza danych literaturowych potwierdzają założenie, że etiologia oraz patogenezę zarośnięcia przełyku mają charakter wieloczynnikowy.

2. Biorąc pod uwagę mnogość wariantów (66270) zidentyfikowanych w 114 genach powiązanych zgodnie z kwerendą bibliograficzną z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku niezaprzeczalnie należy prowadzić dalsze badania z wykorzystaniem nowoczesnych technik molekularnych, mające na celu zidentyfikowanie genetycznych czynników etiologicznych wrodzonego zarośnięcia przełyku.
3. Wiek urodzeniowy, masa urodzeniowa oraz obecność wad układu sercowo – naczyniowego ma istotne statystycznie znaczenie dla przeżywalności pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku.
4. Zespołowa postać wrodzonego zarośnięcia przełyku jest związana z istotnie gorszym rokowaniem niż postać izolowana wady.
5. W podgrupie pacjentów z asocjacją VATER nie odnotowano zgonów, co jest interesującą obserwacją biorąc pod uwagę mnogość wad wchodzących w skład asocjacji. Może to wynikać z braku hipotrofii wewnątrzmacicznej, prawidłowego wieku urodzeniowego pacjentów w grupie badanej oraz z braku obciążanego pojedynczego etiologicznego czynnika genetycznego.
6. W powyższym badaniu, wśród genów powiązanych z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku na szczególną uwagę zasługuje gen *MUC4*, którego warianty zostały zidentyfikowane u wszystkich pacjentów z asocjacją VATER.

## **STRESZCZENIE**

**Analiza kliniczna i genotypowa dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku urodzonych w latach 2000-2020.**

**WSTĘP:** Wrodzone zarośnięcie przełyku ze współistniejącą przetoką tchawiczo-przełykową lub bez jej obecności to najczęściej występująca wada przełyku polegająca na przerwaniu jego ciągłości.

Izolowana postać wrodzonego zarośnięcia przełyku występuje w około 40-45%. Natomiast w pozostałych 55-60% przypadków obserwuje się postać zespołową. Mimo licznych wielośrodkowych etiopatogeneza wrodzonego zarośnięcia przełyku jest słabo poznana. Na podstawie danych epidemiologicznych, badań genetycznych oraz wyników uzyskanych na zwierzęcych modelach doświadczalnych można stwierdzić, że w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku należy wymienić czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe oraz przyczynę wieloczynnikową (zarówno genetyczną jak i środowiskową).

**CEL PRACY:** Celem pracy doktorskiej jest analiza danych klinicznych i genotypowych pacjentów dotkniętych wrodzonym zarośnięciem przełyku. Ponadto celem pracy jest zidentyfikowanie zależności i korelacji pomiędzy zebranymi danymi na przestrzeni minionych dwudziestu jeden lat oraz próba odnalezienia genetycznej przyczyny lub punktów stycznych występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku u pacjentów z asocjacją VACTERL/VATER.

**MATERIAŁ I METODY:** Badaniem objęto grupę 287 pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku urodzonych w latach 2001-2020. Dane kliniczne pacjentów zebrano metodą badania dokumentacji, a opracowano w oparciu o metodę monograficzną i statystyczną. Spośród analizowanej dokumentacji wyłoniono podgrupę pacjentów z asocjacją VA(C)TER(L)(H) oraz podjęcie decyzji o przeprowadzeniu w tej grupie dodatkowych badań genetycznych celem próby identyfikacji monogenowej przyczyny występowania wrodzonego zarośnięcia przełyku u pacjentów z asocjacją VATER. Do badania WES (Whole-Exome Sequencing) trio metodą NGS zakwalifikowanych zostało 8 rodzin. Do badania WES solo metodą NGS zakwalifikowanych zostało 6 pacjentów. Materiałem do badania była pobrana pełna krew żylna, tzw „sucha kropla krwi” oraz wyizolowane DNA z krwi żylniej. Przeprowadzono analizy biostatystyczne uzyskanych wyników.

**WYNIKI:** W analizie danych klinicznych istotnie statystycznie, pod kątem przeżywalności pacjentów, okazały się masa urodzeniowa, wiek urodzeniowy oraz współistnienie wad układu sercowo – naczyniowego. Postacie zespołowe wrodzonego zarośnięcia przełyku wykazywały istotnie wyższą śmiertelność niż postacie izolowane. W podgrupie pacjentów z asocjacją VATER wytypowano 114 genów, wśród których zidentyfikowano 66270 wariantów. Celem podjęcia próby korelacji genotypowo – fenotypowej pacjentów z asocjacją VATER do dalszych analiz zakwalifikowano 54 geny, wśród których zidentyfikowano łącznie 128 wariantów o niepewnym znaczeniu (uncertain significance), potencjalnie patogennych (likely pathogenic) oraz patogennych (pathogenic). Szczególną uwagę zwrócono na geny *GLI2*, *MYCN*, *ROBO2*, *MUC4*, *PCSK5*, *ZIC3*, *UPK3B*, *PTEN*, *MEOX2*, *SLC26A7*, *DYNC2H1*, *FANCA*, mogące mieć na różnych płaszczyznach potencjalne powiązanie z etiologią wrodzonego zarośnięcia przełyku współistniejące z asocjacją VATER.

**WNIOSKI:** Wyniki przeprowadzonych badań oraz analiza danych literaturowych potwierdzają założenie, że etiologia oraz patogeneza zarośnięcia przełyku mają charakter wieloczynnikowy.

Biorąc pod uwagę mnogość wariantów (66270) zidentyfikowanych w 114 genach powiązanych zgodnie z kwerendą bibliograficzną z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku niezaprzeczalnie należy prowadzić dalsze badania z wykorzystaniem nowoczesnych technik molekularnych, mające na celu zidentyfikowanie genetycznych czynników etiologicznych wrodzonego zarośnięcia przełyku. W powyższym badaniu stwierdzono, iż wiek urodzeniowy, masa urodzeniowa oraz obecność wad układu sercowo – naczyniowego ma istotne statystycznie znaczenie dla przeżywalności pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku. Wykazano również, że zespołowa postać wrodzonego zarośnięcia przełyku jest związana z istotnie gorszym rokowaniem niż postać izolowana wady. Natomiast w podgrupie pacjentów z asocjacją VATER nie odnotowano zgonów, co jest interesującą obserwacją biorąc pod uwagę mnogość wad wchodzących w skład asocjacji. Może to wynikać z braku hipotrofii wewnątrzmacicznej, prawidłowego wieku urodzeniowego pacjentów w grupie badanej oraz z braku obciążanego pojedynczego etiologicznego czynnika genetycznego. W powyższym badaniu, wśród genów powiązanych z występowaniem wrodzonego zarośnięcia przełyku na szczególną uwagę zasługuje gen *MUC4*, którego warianty zostały zidentyfikowane u wszystkich pacjentów z asocjacją VATER.

## **SUMMARY**

**Clinical and genotypic analysis of children with congenital esophageal atresia born between 2000 and 2020.**

**INTRODUCTION:** Congenital esophageal atresia with or without concomitant tracheoesophageal fistula is the most common esophageal disruption defect. The isolated form of congenital esophageal atresia occurs in approximately 40-45% of cases. In contrast, a syndromic form is observed in the remaining 55-60% of cases. Despite numerous multi center studies, the etiopathogenesis of congenital



esophageal atresia is poorly understood. On the basis of epidemiological data, genetic studies and results obtained on experimental animal models, it can be concluded that the etiology of congenital esophageal atresia should include genetic factors, environmental factors and a multifactorial interactions (both genetic and environmental).

**WORK AIM:** The aim of this dissertation is to analyse the clinical and genotypic data of patients affected by congenital esophageal atresia. In addition, the aim of the study is to identify correlations between the collected data over the past twenty-one years, and to attempt to find the genetic cause or points of contact for the occurrence of congenital esophageal atresia in patients with VACTERL/VATER association.

**MATERIAL AND METHODS:** The study included a group of 287 patients with congenital esophageal atresia born between 2001 and 2020. The clinical data of the patients were collected by examining medical records, and were processed based on the monographic and statistical methods. From the analysed documentation, a subgroup of patients with VA(C)TER(L)(H) association was selected, and a decision was made to conduct additional genetic testing in this group to try to identify the monogenic cause of congenital esophageal atresia in patients with VATER association. Eight families were qualified for the WES (Whole Exome Sequencing) trio by NGS. Six patients were qualified for the WES (Whole Exome Sequencing) solo by NGS method. The material for the study was collected whole venous blood, the so-called "dry blood drop", and isolated DNA from venous blood. Biostatistical analyses of the obtained results were carried out.

**RESULTS:** The study analyzed the medical documentation of 287 patients born with congenital esophageal atresia between 2000 and 2020. In the analysis of clinical data, birth weight, birth age and cardiovascular malformations coexisting were statistically significant in determining patient survival. Syndromic forms of congenital esophageal atresia showed a significantly higher mortality rate than isolated forms. In the subgroup of patients with VATER association, 114 genes were selected, among which 66270 variants were identified. In order to attempt genotypic-phenotypic correlation of patients with VATER association, 54 genes were selected for further analysis, among which a total of 128 variants of uncertain significance (uncertain significance), potentially pathogenic (likely pathogenic) and pathogenic (pathogenic) were identified. Special attention was given to the genes *GLI2*, *MYCN*, *ROBO2*, *MUC4*, *PCSK5*, *ZIC3*, *UPK3B*, *PTEN*, *MEOX2*, *SLC26A7*, *DYNC2H1*, *FANCA*, which may have a potential connection to the etiology of congenital esophageal atresia coexisting with VATER association at various levels.

**CONCLUSION:** The results of this study and the analysis of literature data support the assumption that the etiology and pathogenesis of esophageal atresia are multifactorial. Taking into account the multitude of variants (66270) identified in 114 genes associated according to the bibliographic search with the occurrence of congenital esophageal atresia, it is undeniable that further studies should be



conducted using modern molecular techniques to identify genetic etiological factors of congenital esophageal atresia. In the above study, birth age, birth weight and the presence of cardiovascular malformations were found to be statistically significant for the survival rate of patients with congenital esophageal atresia. The syndromic form of congenital esophageal atresia was also shown to be associated with a significantly worse prognosis than the isolated form of the defect. However, there were no deaths in the subgroup of patients with VATER association, which is an interesting observation given the multiplicity of defects included in the association. This may be due to the absence of intrapregnant hypotrophy, the normal birth age of the patients in the study group, and the lack of a loaded single etiologic genetic factor. In the above study, among the genes associated with congenital esophageal atresia, the most noteworthy is the *MUC4* gene, variants of which were identified in all patients with VATER association.

## PIŚMIENNICTWO

1. Aramaki M, Udaka T, Kosaki R, Makita Y, Okamoto N, Yoshihashi H, Oki H, Nanao K, Moriyama N, Oku S, Hasegawa T, Takahashi T, Fukushima Y, Kawame H, Kosaki K. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *J Pediatr.* 2006 Mar;148(3):410-414.
2. Arsić D, Keenan J, Quan QB, Beasley S. Differences in the levels of Sonic hedgehog protein during early foregut development caused by exposure to Adriamycin give clues to the role of the Shh gene in oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2003 Aug;19(6):463-436.

3. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*. 1989 Feb;73(2):391-396.
4. Aynaci FM, Celep F, Karagüzel A, Baki A, Yildiran A. A case of VATER association associated with 9qh+. *Genet Couns*. 1996;7(4):321-322.
5. Baird R, Lal DR, Ricca RL, Diefenbach KA, Downard CD, Shelton J, Sømme S, Grabowski J, Oyetunji TA, Williams RF, Jancelewicz T, Dasgupta R, Arthur LG, Kawaguchi AL, Guner YS, Gosain A, Gates RL, Sola JE, Kelley-Quon LI, St Peter SD, Goldin A. Management of long gap esophageal atresia: A systematic review and evidence-based guidelines from the APSA Outcomes and Evidence Based Practice Committee. *J Pediatr Surg*. 2019 Apr;54(4):675-687.
6. Bednarczyk D, Sasiadek MM, Smigiel R. Chromosome aberrations and gene mutations in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Dec;57(6):688-693.
7. Bednarczyk D, Śmigiel R, Sasiadek MM. Udział czynników genetycznych i środowiskowych w etiologii wrodzonego zarośnięcia przetyku i przetoki tchawiczo-przetykowej [The role of genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Mar 7;68:238-246.
8. Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, Senderek J, Hörnchen H, Rudnik-Schöneborn S. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet A*. 2003 Aug 30;121A(2):151-155.
9. Bianca S, Bianca M, Ettore G. Oesophageal atresia and Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*. 2002 Mar;8(1):29-30.
10. Błoch M, Gasperowicz P, Gerus S, Rasiewicz K, Lebioda A, Skiba P, Płoski R, Patkowski D, Karpiński P, Śmigiel R. Epigenetic Findings in Twins with Esophageal Atresia. *Genes (Basel)*. 2023 Sep 20;14(9):1822.
11. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Wydanie X. PZWL 2015; T II: 143- 151.
12. Bogusz B, Patkowski D, Gerus S, Rasiewicz M, Górecki W. Staged Thoracoscopic Repair of Long-Gap Esophageal Atresia Without Temporary Gastrostomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Dec;28(12):1510-1512.
13. Botto LD, Khoury MJ, Mastroiacovo P, Castilla EE, Moore CA, Skjaerven R, Mutchinick OM, Borman B, Cocchi G, Czeizel AE, Goujard J, Irgens LM, Lancaster PA, Martínez-Frías ML, Merlob P, Ruusinen A, Stoll C, Sumiyoshi Y. The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study. *Am J Med Genet*. 1997 Jul 11;71(1):8-15.
14. Boulet AM, Capecchi MR. Targeted disruption of hoxc-4 causes esophageal defects and vertebral transformations. *Dev Biol*. 1996 Jul 10;177(1):232-249.
15. Cassina M, Ruol M, Pertile R, Midrio P, Piffer S, Vicenzi V, Saugo M, Stocco CF, Gamba P, Clementi M. Prevalence, characteristics, and survival of children with esophageal atresia: A 32-year population-based study including 1,417,724 consecutive newborns. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016 Jul;106(7):542-548.

16. Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. *J Pediatr*. 2010 May;156(5):755-760.
17. Cinti R, Priolo M, Lerone M, Gimelli G, Seri M, Silengo M, Ravazzolo R. Molecular characterisation of a supernumerary ring chromosome in a patient with VATER association. *J Med Genet*. 2001 Feb;38(2):E6.
18. Chitkara AE, Tadros M, Kim HJ, Harley EH. Complete laryngotracheoesophageal cleft: complicated management issues. *Laryngoscope*. 2003 Aug;113(8):1314-1320.
19. Choinitzki V, Zwink N, Bartels E, Baudisch F, Boemers TM, Hölscher A, Turial S, Bachour H, Heydweiller A, Kurz R, Bartmann P, Pauly M, Brokmeier U, Leutner A, Nöthen MM, Schumacher J, Jenetzky E, Reutter H. Second study on the recurrence risk of isolated esophageal atresia with or without trachea-esophageal fistula among first-degree relatives: no evidence for increased risk of recurrence of EA/TEF or for malformations of the VATER/VACTERL association spectrum. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Dec;97(12):786-791.
20. Chung B, Shaffer LG, Keating S, Johnson J, Casey B, Chitayat D. From VACTERL-H to heterotaxy: variable expressivity of ZIC3-related disorders. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):1123-1128.
21. Czernik, J. (2006) Wykład inauguracyjny prof. dr. hab. Jerzego Czernika. Chirurgia dziecięca wczoraj, dziś i jutro. Miesięcznik informacyjny AM we Wrocławiu.
22. de Jong EM, Douben H, Eussen BH, Felix JF, Wessels MW, Poddighe PJ, Nikkels PG, de Krijger RR, Tibboel D, de Klein A. 5q11.2 deletion in a patient with tracheal agenesis. *Eur J Hum Genet*. 2010 Nov;18(11):1265-1268.
23. de Jong EM, de Haan MA, Gischler SJ, Hop W, Cohen-Overbeek TE, Bax NM, de Klein A, Tibboel D, Grijseels EW. Pre- and postnatal diagnosis and outcome of fetuses and neonates with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Prenat Diagn*. 2010 Mar;30(3):274-279.
24. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. *Arch Dis Child*. 1993 Jun;68(6):743-748.
25. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon J, Clementi M. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*. 2001 Nov;64(5):262-266.
26. Digilio MC, Marino B, Bagolan P, Giannotti A, Dallapiccola B. Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia. *J Med Genet*. 1999 Feb;36(2):137-139.
27. Dogan I, Puckett JL, Padda BS, Mittal RK. Prevalence of increased esophageal muscle thickness in patients with esophageal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):137-145.
28. Dokal I. The genetics of Fanconi's anaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000 Sep;13(3):407-425.

29. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray Anatomia. Podręcznik dla studentów. Wydanie III, Urban&Partner 2016; T2: 172-175.
30. Duncan PA, Shapiro LR. Interrelationships of the hemifacial microsomia-VATER, VATER, and sirenomelia phenotypes. *Am J Med Genet.* 1993 Aug 1;47(1):75-84.
31. Durston W. A narrative of a monstrous birth in Plymouth, Octob. 22. 1670; together with the anatomical observations, taken thereupon by William Durston Doctor in Physick, and communicated to Dr. Tim. ClerkPhil. *Trans. R. Soc.* 52096–2098.
32. Eurocat Annual Surveillance Report 2014. Cases and Prevalence for most recent 5 year period 2008-2012 (dostęp z dnia 21-01-2022), <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Annual-Surveillance-Report.pdf>
33. Feng Y, Chen R, Li X, Mo X. Environmental factors in the etiology of isolated and nonisolated esophageal atresia in a Chinese population: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016 Oct;106(10):840-846.
34. Friedmacher F, Kroneis B, Huber-Zeyringer A, Schober P, Till H, Sauer H, Höllwarth ME. Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J Gastrointest Surg.* 2017 Jun;21(6):927-935.
35. Garabedian C, Sfeir R, Langlois C, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Gelas T, Michaud L, Auber F, Gottrand F, Houfflin-Debarge V; French Network on Esophageal Atresia. Does prenatal diagnosis modify neonatal treatment and early outcome of children with esophageal atresia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):340.e1-7
36. Garcia-Barceló MM, Wong KK, Lui VC, Yuan ZW, So MT, Ngan ES, Miao XP, Chung PH, Khong PL, Tam PK. Identification of a HOXD13 mutation in a VACTERL patient. *Am J Med Genet A.* 2008 Dec 15;146A(24):3181-185
37. Gehlen J, Giel AS, Köllges R, Haas SL, Zhang R, Trcka J, Sungur AÖ, Renziehausen F, Bornholdt D, Jung D, Hoyer PD, Nordenskjöld A, Tibboel D, Vlot J, Spaander MCW, Smigiel R, Patkowski D, Roeleveld N, van Rooij IA, de Blaauw I, Hölscher A, Pauly M, Leutner A, Fuchs J, Niethammer J, Melissari MT, Jenetzky E, Zwink N, Thiele H, Hilger AC, Hess T, Trautmann J, Marks M, Baumgarten M, Bläss G, Landén M, Fundin B, Bulik CM, Pennimpede T, Ludwig M, Ludwig KU, Mangold E, Heilmann-Heimbach S, Moebus S, Herrmann BG, Alsabeah K, Burgos CM, Lilja HE, Azodi S, Stenström P, Arnbjörnsson E, Frybova B, Lebensztejn DM, Debek W, Kolodziejczyk E, Kozera K, Kierkus J, Kaliciński P, Stefanowicz M, Socha-Banasiak A, Kolejwa M, Piaseczna-Piotrowska A, Czkwianianc E, Nöthen MM, Grote P, Rygl M, Reinshagen K, Szychalski N, Ludwikowski B, Hubertus J, Heydweiller A, Ure B, Muensterer OJ, Aubert O, Gosemann JH, Lacher M, Degenhardt P, Boemers TM, Mokrowiecka A, Małecka-Panas E, Wöhr M, Knapp M, Seitz G, de Klein A, Oracz G, Brosens E, Reutter H, Schumacher J. First genome-wide association study of esophageal atresia identifies three genetic risk loci at *CTNNA3*, *FOXF1/FOXC2/FOXL1*, and *HNF1B*. *HGG Adv.* 2022 Jan 25;3(2):100093.
38. Geneviève D, de Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet.* 2007 May;71(5):392-399.

39. Gibson, T. The anatomy of humane bodies epitomized wherein all parts of man's body, with their actions and uses, are succinctly described, according to the newest doctrine of the most accurate and learned modern anatomists / by a Fellow of the College of Physicians, London." In the digital collection *Early English Books Online*. <https://name.umdl.umich.edu/A42706.0001.001>. University of Michigan Library Digital Collections. Dostęp z 18.01.2024
40. Goyal A, Jones MO, Couriel JM, Losty PD. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Sep;91(5):F381-384.
41. Gross R., Piotti E. The Surgery of Infancy and Childhood: Its Principles and Techniques. *Calif Med*. 1954 Jan;80(1):57.
42. Haight C. Congenital Atresia of the Esophagus With Tracheoesophageal Fistula : Reconstruction of Esophageal Continuity by Primary Anastomosis. *Ann Surg*. 1944 Oct;120(4):623-652.
43. Han L, Chaturvedi P, Kishimoto K, Koike H, Nasr T, Iwasawa K, Giesbrecht K, Witcher PC, Eicher A, Haines L, Lee Y, Shannon JM, Morimoto M, Wells JM, Takebe T, Zorn AM. Single cell transcriptomics identifies a signaling network coordinating endoderm and mesoderm diversification during foregut organogenesis. *Nat Commun*. 2020 Aug 27;11(1):4158.
44. Harmon CM, Coran AG. Congenital Anomalies of the Esophagus. *Pediatric Surgery 7th Edition 2012*: 893–918.
45. Harmsen WJ, Aarsen FJ, van der Cammen-van Zijp MHM, van Rosmalen JM, Wijnen RMH, Tibboel D, IJsselstijn H. Developmental problems in patients with oesophageal atresia: a longitudinal follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 May;102(3):F214-F219.
46. Hill TP. Congenital malformation. *Boston Med Surg J*. 1840;21:320–321.
47. Holden ST, Cox JJ, Kesterton I, Thomas NS, Carr C, Woods CG. Fanconi anaemia complementation group B presenting as X linked VACTERL with hydrocephalus syndrome. *J Med Genet*. 2006 Sep;43(9):750-754.
48. Hosseinpour M, Ahmadi B. Congenital Diseases of Esophagus. In *Esophageal Abnormalities 2017*: 119–129.
49. Houben CH, Curry JI. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn*. 2008 Jul;28(7):667-675.
50. Hoyi N, Mogane P, Madima N, Motshabi P. The Phenotypical Profile and Outcomes of Neonates with Congenital Tracheoesophageal Fistula Associated with Congenital Cardiac Anomalies Presenting for Surgery. *Children (Basel)*. 2022 Jun 14;9(6):887.
51. Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. *Semin Pediatr Surg*. 2009 Feb;18(1):2-11.
52. Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, Baas AF, Kapusta L, van Hagen JM, Donnai D, de Ravel TJ, Veltman JA, Geurts van Kessel A, De Vries BB, Brunner HG,

- Hoefsloot LH, van Ravenswaaij CM. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):306-314.
53. Keefe G, Culbreath K, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T. Current outcomes of infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: A multicenter analysis. *J Pediatr Surg.* 2022 Jun;57(6):970-974.
54. Kilic SS, Gurpinar A, Yakut T, Egeli U, Dogruyol H. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in a patient with Digeorge syndrome. *J Pediatr Surg.* 2003 Aug;38(8):E21-23
55. Klaniewska M, Toczewski K, Rozensztrauch A, Bloch M, Dzielendziak A, Gasperowicz P, Slezak R, Ploski R, Rydzanicz M, Smigiel R, Patkowski D. Occurrence of Esophageal Atresia With Tracheoesophageal Fistula in Siblings From Three-Generation Family Affected by Variable Expressivity *MYCN* Mutation: A Case Report. *Front Pediatr.* 2021 Dec 2;9:783553.
56. Kluth D. Atlas of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 1976 Dec;11(6):901-19. doi: 10.1016/s0022-3468(76)80066-80068.
57. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ. Modern outcomes of oesophageal atresia: single centre experience over the last twenty years. *J Pediatr Surg.* 2013 Feb;48(2):297-303.
58. Ladd WE, Swenson O. Esophageal Atresia and Tracheo-esophageal Fistula. *Ann Surg.* 1947 Jan;125(1):23-40.
59. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development.* 1991 Dec;113(4):1093-1104.
60. Lewis J, Hanisch A, Holder M. Notch signaling, the segmentation clock, and the patterning of vertebrate somites. *J Biol.* 2009;8(4):44.
61. Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C. Sonic hedgehog is essential to foregut development. *Nat Genet.* 1998 Sep;20(1):58-61.
62. Lisi A, Botto LD, Rittler M, Castilla E, Bianca S, Bianchi F, Botting B, De Walle H, Erickson JD, Gatt M, De Vigan C, Irgens L, Johnson W, Lancaster P, Merlob P, Mutchinick OM, Ritvanen A, Robert E, Scarano G, Stoll C, Mastroiacovo P. Sex and congenital malformations: an international perspective. *Am J Med Genet A.* 2005 Apr 1;134A(1):49-57.
63. Lister J. The Blood Supply of the Oesophagus in Relation To Oesophageal Surgery. *Arch Dis Child.* 1964 Apr;39(204):131-137.
64. Lindholm EB, Hansborough F, Upp JR Jr, Cilloniz R, Lopoo J. Congenital esophageal diverticulum - a case report and review of literature. *J Pediatr Surg.* 2013 Mar;48(3):665-668.
65. Long JD, Orlando RC. Esophageal submucosal glands: structure and function. *Am J Gastroenterol.* 1999 Oct;94(10):2818-2824.
66. MacKenzie, M. (1884). *Diseases of Larynx and Esophagus.* Blakiston's Son & Co.

67. Mahlapuu M, Enerbäck S, Carlsson P. Haploinsufficiency of the forkhead gene *Foxf1*, a target for sonic hedgehog signaling, causes lung and foregut malformations. *Development*. 2001 Jun;128(12):2397-2406.
68. Marcelis CL, Hol FA, Graham GE, Rieu PN, Kellermayer R, Meijer RP, Lugtenberg D, Scheffer H, van Bokhoven H, Brunner HG, de Brouwer AP. Genotype-phenotype correlations in MYCN-related Feingold syndrome. *Hum Mutat*. 2008 Sep;29(9):1125-1132.
69. Maroszyńska, I., Fortecka-Piesterziewicz, K., Niedźwiecka, M., & Żarkowska-Szaniawska, A. (2015). Isolated esophageal atresia in both premature twins. *Pediatrics Polska*, 90(1), 91–93.
70. Martínez-Frías ML, Frías JL. VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet*. 1999 Mar 5;83(1):13-16.
71. McCauley J, Masand N, McGowan R, Rajagopalan S, Hunter A, Michaud JL, Gibson K, Robertson J, Vaz F, Abbs S, Holden ST. X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations. *Am J Med Genet A*. 2011 Oct;155A(10):2370-2380.
72. McNeal RM, Skoglund RR, Francke U. Congenital anomalies including the VATER association in a patient with del(6)q deletion. *J Pediatr*. 1977 Dec;91(6):957-960.
73. Mirra V, Maglione M, Di Micco LL, Montella S, Santamaria F. Longitudinal Follow-up of Chronic Pulmonary Manifestations in Esophageal Atresia: A Clinical Algorithm and Review of the Literature. *Pediatr Neonatol*. 2017 Feb;58(1):8-15.
74. Mishra PR, Tinawi GK, Stringer MD. Scoliosis after thoracotomy repair of esophageal atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2020 Jul;36(7):755-761.
75. Motoyama J, Liu J, Mo R, Ding Q, Post M, Hui CC. Essential function of *Gli2* and *Gli3* in the formation of lung, trachea and oesophagus. *Nat Genet*. 1998 Sep;20(1):54-57.
76. Müller F, O'Rahilly R, Benson DR. The early origin of vertebral anomalies, as illustrated by a 'butterfly vertebra'. *J Anat*. 1986 Dec;149:157-169.
77. Myers NA. The history of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula--1670-1984. *Prog Pediatr Surg*. 1986;20:106-157.
78. Nasr T, Mancini P, Rankin SA, Edwards NA, Agricola ZN, Kenny AP, Kinney JL, Daniels K, Vardanyan J, Han L, Trisno SL, Cha SW, Wells JM, Kofron MJ, Zorn AM. Endosome-Mediated Epithelial Remodeling Downstream of Hedgehog-Gli Is Required for Tracheoesophageal Separation. *Dev Cell*. 2019 Dec 16;51(6):665-674.e6.
79. Nassar N, Leoncini E, Amar E, Arteaga-Vázquez J, Bakker MK, Bower C, Canfield MA, Castilla EE, Cocchi G, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Khoshnood B, Landau D, Lelong N, López-Camelo JS, Lowry RB, McDonnell R, Merlob P, Métneki J, Morgan M, Mutchinick OM, Palmer MN, Rissmann A, Siffel C, Sipek A, Szabova E, Tucker D, Mastroiacovo P. Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Nov;94(11):893-899.
80. Oates AC, Morelli LG, Ares S. Patterning embryos with oscillations: structure, function and dynamics of the vertebrate segmentation clock. *Development*. 2012 Feb;139(4):625-639.

81. Oddsberg J. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 May;52 Suppl 1:4-5.
82. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J. Maternal tobacco smoking, obesity, and low socioeconomic status during early pregnancy in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2008 Oct;43(10):1791-1795.
83. Oddsberg J, Lu Y, Lagergren J. Aspects of esophageal atresia in a population-based setting: incidence, mortality, and cancer risk. *Pediatr Surg Int.* 2012 Mar;28(3):249-257.
84. Ogólnopolski Rejestr Chirurgii Noworodka – raport-on-line (2015). (pobrano 29.04.2023, <http://www.rejestrwad.pl/>)
85. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Yokoi A, Nishijima E. Esophageal atresia: prognostic classification revisited. *Surgery.* 2009 Jun;145(6):675-681
86. Patkowski D, Gerus S, Rasiewicz M, i in. The thoracoscopic approach for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula - lessons learnt from 178 cases. *Diseases of the Esophagus.* 2019;32:30–31
87. Patkowski D. Thoracoscopic approach for oesophageal atresia: A real game changer? *J Pediatr Surg.* 2023 Feb;58(2):204-208.
88. Patkowski D, Gerus S, Palczewski M, Sytnik J, Rasiewicz M, Zaleska-Dorobisz U and Smigiel R (2017). Thoracoscopic multistage repair of long-gap esophageal atresia using internal traction sutures - what time between stages is optimal?. *Front. Pediatr. Conference Abstract: 4th International Conference on Oesophageal Atresia / 15-16 September 2016 / Sydney Australia.*
89. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E; EUROCAT Working group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child.* 2012 Mar;97(3):227-232.
90. Pinheiro PF, Simões e Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol.* 2012 Jul 28;18(28):3662-3672.
91. Porcaro F, Valfré L, Aufiero LR, Dall'Oglio L, De Angelis P, Villani A, Bagolan P, Bottero S, Cutrera R. Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ital J Pediatr.* 2017 Sep 5;43(1):77.
92. Possögel AK, Diez-Pardo JA, Morales C, Navarro C, Tovar JA. Embryology of esophageal atresia in the adriamycin rat model. *J Pediatr Surg.* 1998 Apr;33(4):606-612.
93. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr.* 1973 Jan;82(1):104-107.
94. Puckett JL, Bhalla V, Liu J, Kassab G, Mittal RK. Oesophageal wall stress and muscle hypertrophy in high amplitude oesophageal contractions. *Neurogastroenterol Motil.* 2005 Dec;17(6):791-799.



95. Puri P, Blake N, O'Donnell B, Guiney EJ. Delayed primary anastomosis following spontaneous growth of esophageal segments in esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 1981 Apr;16(2):180-183.
96. Puusepp H, Zilina O, Teek R, Männik K, Parkel S, Kruustük K, Kuuse K, Kurg A, Ounap K. 5.9 Mb microdeletion in chromosome band 17q22-q23.2 associated with tracheo-esophageal fistula and conductive hearing loss. *Eur J Med Genet.* 2009 Jan-Feb;52(1):71-74.
97. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr.* 1973 Jan;82(1):104-107.
98. Que J, Choi M, Ziel JW, Klingensmith J, Hogan BL. Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. *Differentiation.* 2006 Sep;74(7):422-437.
99. Que J, Luo X, Schwartz RJ, Hogan BL. Multiple roles for Sox2 in the developing and adult mouse trachea. *Development.* 2009 Jun;136(11):1899-1907.
100. Que J, Okubo T, Goldenring JR, Nam KT, Kurotani R, Morrissey EE, Taranova O, Pevny LH, Hogan BL. Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development.* 2007 Jul;134(13):2521-2531.
101. Reardon W, Zhou XP, Eng C. A novel germline mutation of the PTEN gene in a patient with macrocephaly, ventricular dilatation, and features of VATER association. *J Med Genet.* 2001 Dec;38(12):820-823.
102. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-424.
103. Roberts DJ, Johnson RL, Burke AC, Nelson CE, Morgan BA, Tabin C. Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing Bmp-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut. *Development.* 1995 Oct;121(10):3163-174.
104. Rozensztrauch A, Śmigiel R, Błoch M, Patkowski D. The Impact of Congenital Esophageal Atresia on the Family Functioning. *J Pediatr Nurs.* 2020 Jan-Feb;50:e85-e90.
105. Rozensztrauch A, Śmigiel R, Patkowski D, Gerus S, Kłaniewska M, Quitmann JH, Dellenmark-Blom M. Reliability and Validity of the Polish Version of the Esophageal-Atresia-Quality-of-Life Questionnaires to Assess Condition-Specific Quality of Life in Children and Adolescents Born with Esophageal Atresia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 30;19(13):8047.
106. Sadler TW, Rasmussen SA. Examining the evidence for vascular pathogenesis of selected birth defects. *Am J Med Genet A.* 2010 Oct;152A(10):2426-2436.
107. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A, Podevin G, Sfeir R, Fouquet V, Jacquier C, Lemelle JL, Lavrand F, Becmeur F,

- Petit T, Poli-Merol ML, Elbaz F, Merrot T, Michel JL, Hossein A, Lopez M, Habonimana E, Pelatan C, De Lagausie P, Buisson P, de Vries P, Gaudin J, Lardy H, Borderon C, Borgnon J, Jaby O, Weil D, Aubert D, Geiss S, Breaud J, Echaieb A, Languépin J, Laplace C, Pouzac M, Lefebvre F, Gottrand F, Michaud L. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Dec 11;9:206.
108. Schramm C, Draaken M, Bartels E, Boemers TM, Aretz S, Brockschmidt FF, Nöthen MM, Ludwig M, Reutter H. De novo microduplication at 22q11.21 in a patient with VACTERL association. *Eur J Med Genet.* 2011 Jan-Feb;54(1):9-13.
109. Shaw-Smith C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2010 Jan-Feb;53(1):6-13.
110. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Hadley DW, Keaton AA, Agochukwu NB, Raam MS, Carlson-Donohoe HE, Kamat A, Chandrasekharappa SC. De novo deletion of chromosome 20q13.33 in a patient with tracheo-esophageal fistula, cardiac defects and genitourinary anomalies implicates GTPBP5 as a candidate gene. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011 Sep;91(9):862-865.
111. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Raam MS, Cummings DA. Evidence for inheritance in patients with VACTERL association. *Hum Genet.* 2010 Jun;127(6):731-733.
112. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 May 11;2:24.
113. Spitz L. Esophageal atresia: past, present, and future. *J Pediatr Surg.* 1996 Jan;31(1):19- 25.
114. Sroka M, Wachowiak R, Losin M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Landowski P, Czauderna P, Foker J, Till H. The Foker technique (FT) and Kimura advancement (KA) for the treatment of children with long-gap esophageal atresia (LGEA): lessons learned at two European centers. *Eur J Pediatr Surg.* 2013 Feb;23(1):3-7.
115. Stevenson RE, Jones KL, Phelan MC, Jones MC, Barr M Jr, Clericuzio C, Harley RA, Benirschke K. Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. *Pediatrics.* 1986 Sep;78(3):451-457.
116. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated anomalies in cases with esophageal atresia. *Am J Med Genet A.* 2017 Aug;173(8):2139-2157.
117. Sulkowski JP, Cooper JN, Lopez JJ, Jadcherla Y, Cuenot A, Mattei P, Deans KJ, Minneci PC. Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery.* 2014 Aug;156(2):483-491.
118. Szumska D, Pieles G, Essalmani R, Bilski M, Mesnard D, Kaur K, Franklyn A, El Omari K, Jefferis J, Bentham J, Taylor JM, Schneider JE, Arnold SJ, Johnson P, Tymowska-Lalanne Z, Stammers D, Clarke K, Neubauer S, Morris A, Brown SD, Shaw-Smith C, Cama A, Capra V, Ragoussis J, Constam D, Seidah NG, Prat A, Bhattacharya S. VACTERL/caudal regression/Currarino syndrome-like malformations in mice with mutation in the proprotein convertase Pcsk5. *Genes Dev.* 2008 Jun 1;22(11):1465-1477.
119. Śmigiel R, Patkowski D. Wrodzone zarośnięcie przełyku. Praktyczny przewodnik. Wydanie II. Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, 2018

120. Śmigiel R, Karpiński P, Patkowski D. Izolowane i zespołowe formy niedrożności przełyku- aspekty genetyczne z elementami poradnictwa genetycznego [Isolated and syndromic forms of oesophageal atresia - genetic aspects and counselling]. *Med Wieku Rozwoj.* 2009 Jan-Mar;13(1):11-18.
121. Smigiel R, Patkowski D, Pyrek B, Zielińska M, Gołebiowski W, Czyżewska M, Szmyd K, Sasiadek MM. Trudne decyzje dotyczące leczenia noworodków z zarośnięciem przełyku oraz z trisomią chromosomu 18 - rozważania genetyka, chirurga, neonatologa, pediatry i anestezjologa [Difficult therapeutic decision making in treatment of children with oesophageal atresia and trisomy of chromosome 18 - comments by geneticist, surgeon, neonatologist, paediatrician and anaesthesiologist]. *Med Wieku Rozwoj.* 2011 Jan-Mar;15(1):7-15.
122. Śmigiel R, Bednarczyk D, Lebioda A, Dobosz T, Maścianica K, Błaszczyszński K, Prokurat A, Niedziela W, Patkowski D. Analiza genu SHH u 70 pacjentów z niedrożnością przełyku - wstępne wyniki badań własnych, VII Sympozjum Chirurgiczno-Neonatologiczne: "Optymalizacja diagnostyki i leczenia chirurgicznego wad wrodzonych u noworodków", Warszawa 13-15/12/2009, *Przegl. Chir. Dziec.* 2009 T.4 No. 2-3:149.
123. Tan Tanny SP, Fearon E, Hawley A, Brooks JA, Comella A, Hutson JM, Teague WJ, Pellicano A, King SK. Predictors of Mortality after Primary Discharge from Hospital in Patients with Esophageal Atresia. *J Pediatr.* 2020 Apr;219:70-75.
124. Thakkar HS, Cooney J, Kumar N, Kiely E. Measured gap length and outcomes in oesophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2014 Sep;49(9):1343-1346.
125. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V, Pandey A, Upadhyaya AD. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int.* 2007 Aug;23(8):767-771.
126. van Bokhoven H, Celli J, van Reeuwijk J, Rinne T, Glaudemans B, van Beusekom E, Rieu P, Newbury-Ecob RA, Chiang C, Brunner HG. MYCN haploinsufficiency is associated with reduced brain size and intestinal atresias in Feingold syndrome. *Nat Genet.* 2005 May;37(5):465-467.
127. van Lennep M, Singendonk MMJ, Dall'Oglio L, Gottrand F, Krishnan U, Terheggen-Lagro SWJ, Omari TI, Benninga MA, van Wijk MP. Oesophageal atresia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Apr 18;5(1):26. doi: 10.1038/s41572-019-0077-0. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2024 Mar 22;10(1):24.
128. van de Putte R, van Rooij IALM, Haanappel CP, Marcelis CLM, Brunner HG, Addor MC, Caverro-Carbonell C, Dias CM, Draper ES, Etxebarriarteun L, Gatt M, Khoshnood B, Kinsner-Ovaskainen A, Klungsoyr K, Kurinczuk JJ, Latos-Bielenska A, Luyt K, O'Mahony MT, Miller N, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, Perthuis I, Pierini A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Wiesel A, Zymak-Zakutnia N, Loane M, Barisic I, de Walle HEK, Bergman JEH, Roeleveld N. Maternal risk factors for the VACTERL association: A EUROCAT case-control study. *Birth Defects Res.* 2020 May 15;112(9):688-698.
129. van der Veken LT, Dieleman MM, Douben H, van de Brug JC, van de Graaf R, Hoogeboom AJ, Poddighe PJ, de Klein A. Low grade mosaic for a complex supernumerary

- ring chromosome 18 in an adult patient with multiple congenital anomalies. *Mol Cytogenet.* 2010 Jul 9;3:13.
130. Vogt EC. Congenital esophageal atresia. *Am J of Roentgenol.* 1929;22:463–465.
  131. Walsh LE, Vance GH, Weaver DD. Distal 13q Deletion Syndrome and the VACTERL association: case report, literature review, and possible implications. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 15;98(2):137-144.
  132. Wang B, Tashiro J, Allan BJ, Sola JE, Parikh PP, Hogan AR, Neville HL, Perez EA. A nationwide analysis of clinical outcomes among newborns with esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas in the United States. *J Surg Res.* 2014 Aug;190(2):604-612.
  133. Wang ZY. [The length of the esophagus measured by SND-1 esophagus detector. Report of 197 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1991 Sep;29(9):566-590.
  134. Ware SM, Peng J, Zhu L, Fernbach S, Colicos S, Casey B, Towbin J, Belmont JW. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet.* 2004 Jan;74(1):93-105.
  135. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet.* 1962 Apr 21;1(7234):819-822.
  136. Weaver DD, Mapstone CL, Yu PL. The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child.* 1986 Mar;140(3):225-229.
  137. Weissbach T, Kassif E, Kushnir A, Shust-Barequet S, Leibovitch L, Eliasi E, Elkan-Miller T, Zajicek M, Yinon Y, Weisz B. Esophageal atresia in twins compared to singletons: In utero manifestation and characteristics. *Prenat Diagn.* 2020 Oct;40(11):1418-1425.
  138. Wessels MW, Kuchinka B, Heydanus R, Smit BJ, Dooijes D, de Krijger RR, Lequin MH, de Jong EM, Husen M, Willems PJ, Casey B. Polyalanine expansion in the ZIC3 gene leading to X-linked heterotaxy with VACTERL association: a new polyalanine disorder? *J Med Genet.* 2010 May;47(5):351-355.
  139. Williamson KA, Hever AM, Rainger J, Rogers RC, Magee A, Fiedler Z, Keng WT, Sharkey FH, McGill N, Hill CJ, Schneider A, Messina M, Turnpenny PD, Fantes JA, van Heyningen V, FitzPatrick DR. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. *Hum Mol Genet.* 2006 May 1;15(9):1413-1422.
  140. Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat.* 1953 Mar;92(2):189-217.
  141. Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, Moore CA, Reefhuis J, Bell EM, Olshan AF. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia +/- tracheo-esophageal fistula. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008 Nov;82(11):776-784.
  142. Zani A, Eaton S, Hoellwarth ME, Puri P, Tovar J, Fasching G, Bagolan P, Lukac M, Wijnen R, Kuebler JF, Cecchetto G, Rintala R, Pierro A. International survey on the management of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2014 Feb;24(1):3-8.

## **SPIS RYCIN**

**Rycina 1** Schematy przedstawiające poszczególne typy zarośnięcia przełyku. Klasyfikacja wg. Kluth 1976 r.; wg. Grossa 1954r.; wg. Vogta 1929 r.

## **SPIS TABEL I WYKRESÓW**

**Tabela 1** Klasyfikacja postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku według Vogta

**Tabela 2** Klasyfikacja postaci wrodzonego zarośnięcia przełyku według Grossa

**Tabela 3** Wady towarzyszące wrodzonemu zarośnięciu przełyku wg Sulkowski i współpracownicy

**Tabela 4** Wady towarzyszące niedrożności przełyku i częstość ich występowania wg Spitz

**Tabela 5** Wady towarzyszące zarośnięciu przełyku

**Tabela 6** Wady pojawiające się w obrębie poszczególnych układów towarzyszące wrodzonemu zarośnięciu przełyku

**Tabela 7** Geny i szlaki sygnałowe mające udział w etiologii wrodzonego zarośnięcia przełyku

**Tabela 8** Charakterystyka grupy

**Tabela 9** Informacje dotyczące masy i wieku urodzeniowego, wystąpienia wielowodzia oraz zgonu u dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku

**Tabela 10** Zespoły genetyczne ze współistniejącym zarośnięciem przełyku występujące w grupie badanej

**Tabela 11** Informacje dotyczące długoodcinkowych postaci wrodzonego zrośnięcia przełyku typu A i B

**Tabela 12** Porównanie liczby etapów zespolenia ze względu na rodzaj wady (izolowana lub zespolowa)

**Tabela 13** Informacje dotyczące wrodzonego zrośnięcia przełyku

**Tabela 14** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego

**Tabela 15** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących i zaburzeń układu nerwowego

**Tabela 16** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu moczowo – płciowego

**Tabela 17** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu pokarmowego

**Tabela 18** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu oddechowego

**Tabela 19** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu szkieletowego

**Tabela 20** Porównanie wystąpienia różnych typów zrośnięcia przełyku ze względu na płęć

**Tabela 21** Porównanie rodzaju wady przełyku (izolowana lub zespolowa) ze względu na płęć

**Tabela 22** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespolowa)

**Tabela 23** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespolowa)

**Tabela 24** Porównanie rodzaju wady przełyku (izolowana lub zespolowa) ze względu na wystąpienie zgonu

**Tabela 25** Porównanie wystąpienia różnych typów zrośnięcia przełyku ze względu na wystąpienie zgonu

**Tabela 26** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie zgonu

**Tabela 27** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie zgonu

**Tabela 28** Informacje dotyczące informacji dotyczące zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a

**Tabela 29** Porównanie wyników zmodyfikowanej skali rokowniczej Spitz'a ze względu na wystąpienie zgonu

**Tabela 30** Porównanie występowania wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego ze względu na wystąpienie zgonu

**Tabela 31** Porównanie wystąpienia wad towarzyszących ze względu na typ zrośnięcia przełyku

**Tabela 32** Porównanie wystąpienia wad genetycznych ze względu na typ zrośnięcia przełyku

**Tabela 33** Porównanie wystąpienia różnych typów zrośnięcia przełyku ze względu na miejsce zamieszkania

**Tabela 34** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie wielowodzia pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

**Tabela 35** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

**Tabela 36** Charakterystyka grupy pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 37** Informacje dotyczące masy i wieku urodzeniowego, wystąpienia wielowodzia oraz zgonu pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 38** Informacje dotyczące zrośnięcia przełyku współistniejącego z asocjacją VATER

**Tabela 39** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu sercowo – naczyniowego pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 40** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu nerwowego pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 41** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu moczowo – płciowego u pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 42** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu pokarmowego pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 43** Informacje dotyczące wystąpienia wad towarzyszących układu szkieletowego u pacjentów z asocjacją VATER

**Tabela 44** Informacje dotyczące “zestawów diagnostycznych” występujących w asocjacji VATER

**Tabela 45** Zestawienie genów powiązanych w literaturze z wrodzonym zarośnięciem przełyku oraz ilość zidentyfikowanych wariantów

**Tabela 46** Opis wybranych genów o niepewnym znaczeniu (ang. uncertain significance), potencjalnie patogennych (ang. likely pathogenic) i patogennych (ang. pathogenic)

**Tabela 47** Geny powiązane z wrodzonym zarośnięciem przełyku - ACMG points, ACMG verdict, ACMG effect, ilość pacjentów ze zidentyfikowanym wariantem

**Tabela 48** Wpływ wybranych zmiennych na zmienną wystąpienie zgonu (regresja logistyczna jednoczynnikowa)

**Tabela 49** Model oceny wpływu wybranych zmiennych na zgon (regresja logistyczna wieloczynnikowa)

**Tabela 50** Klasyfikacja rokownicza leczenia chirurgicznego wrodzonego zarośnięcia przełyku według Waterston’a

**Tabela 51** Skala ryzyka operacyjnego według Spitz’a

**Tabela 52** Skala zmodyfikowanego ryzyka operacyjnego

**Tabela 53** Korelacja genotypowo-fenotypowa u pacjentów z asocjacją VATER

**Wykres 1** Wykres rozrzutu wieku urodzeniowego ze względu na liczbę etapów zespolenia

**Wykres 2** Wykres rozrzutu masy urodzeniowej ze względu na liczbę etapów zespolenia

**Wykres 3** Wykres rozrzutu wieku urodzeniowego ze względu na liczbę dni od pierwszego do ostatniego etapu zabiegu odtworzenia ciągłości przełyku

**Wykres 4** Wykres rozrzutu masy urodzeniowej ze względu na liczbę dni od pierwszego do ostatniego etapu zabiegu odtworzenia ciągłości przełyku

**Wykres 5** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespolowa)

**Wykres 6** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na rodzaj wady przełyku (izolowana lub zespolowa)

**Wykres 7** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie zgonu

**Wykres 8** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie zgonu

**Wykres 9** Wykres rozrzutu masy urodzeniowej względem wieku urodzenia pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

**Wykres 10** Porównanie masy urodzeniowej ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

**Wykres 11** Porównanie wieku urodzeniowego ze względu na wystąpienie wielowodzia u pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku

**Wykres 12** Porównanie krzywych ROC pomiędzy grupą uczącą a testową (v-krotna ocena krzyżowa)



## **ZAŁĄCZNIKI**

### **Załącznik nr 1 Opinia komisji bioetycznej**

Przeprowadzone badania i analizy zostały poprzedzone uzyskaniem pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu nr KB 190/2021

### **Załącznik nr 2 Dorobek naukowy**

Sumaryczny IF 32,04

Sumaryczna punktacja MEiN 998

1. Kłaniewska Magdalena, Śmigiel Robert. O kształtowaniu się form opieki instytucjonalnej nad dzieckiem porzuconym, a w szczególności dzieckiem z niepełnosprawnością. Standardy Medyczne

Pediatrics, 2018, vol. 15, nr 6, s. 989-995

2. Kłaniewska Magdalena, Jędrzejowska Maria, Rydzanicz Małgorzata *[i in.]*: Case report: Further delineation of neurological symptoms in young children caused by compound heterozygous mutation in the PIEZO2 gene, *Frontiers in Genetics*, 2021, vol. 12, art.620752 [6 s.]. DOI:10.3389/fgene.2021.620752

3. Kłaniewska Magdalena, Rydzanicz Małgorzata, Kosińska Joanna *[i in.]*: CLOVES syndrome caused by mosaic mutation in the PIK3CA gene identified in fibroblasts, *Pediatrics Polska*, 2021, vol. 96, nr 2, s.148-152. DOI:10.5114/polp.2021.107401

4. Kłaniewska Magdalena, Toczewski Krystian, Rozensztrauch Anna *[i in.]*: Occurrence of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula in siblings from three-generation family affected by variable expressivity MYCN mutation: a case report, *Frontiers in Pediatrics*, 2021, vol. 9, art.783553 [5 s.]. DOI:10.3389/fped.2021.783553

5. Paprocka Justyna, Nowak Magdalena, Nieć Maria *[i in.]*: Case report: Blepharophimosis and ptosis as leading dysmorphic features of rare congenital malformation syndrome with developmental delay - new cases with TRAF7 variants, *Frontiers in Medicine*, 2021, vol. 8, art.708717 [8 s.]. DOI:10.3389/fmed.2021.708717

6. Wolańska Ewelina, Pollak Agnieszka, Rydzanicz Małgorzata *[i in.]*: The role of the reanalysis of genetic test results in the diagnosis of dysmorphic syndrome caused by inherited Xq24 deletion including the UBE2A and CXorf56 genes, *Genes*, 2021, vol. 12, nr 3, art.350 [6 s.]. DOI:10.3390/genes12030350

7. Stembalska Agnieszka, Rydzanicz Małgorzata, Walas Wojciech *[i in.]*: Severe infantile axonal neuropathy with respiratory failure caused by novel mutation in X-linked LAS1L gene, *Genes*, 2022, vol. 13, nr 5, art.725 [8 s.]. DOI:10.3390/genes13050725

8. Stembalska Agnieszka, Rydzanicz Małgorzata, Kłaniewska Magdalena *[i in.]*: Prenatal diagnosis

of Jeune syndrome caused by compound heterozygous variants in DYNC2H1 gene - case report with rapid WES procedure and differential diagnosis of lethal skeletal dysplasias, *Genes*, 2022, vol. 13, nr 8, art.1339 [8 s.]. DOI:10.3390/genes13081339

9. Rozensztrauch Anna, Śmigiel Robert, Patkowski Dariusz [i in.]: Reliability and validity of the Polish Version of the Esophageal-Atresia-Quality-of-Life questionnaires to assess condition-specific quality of life in children and adolescents born with esophageal atresia, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, vol. 19, nr 13, art.8047 [14 s.]. DOI:10.3390/ijerph19138047

10. Rozensztrauch Anna, Kłaniewska Magdalena, Berghausen-Mazur Marta: Factors affecting the mother's choice of infant feeding method in Poland: a cross-sectional preliminary study in Poland, *Irish Journal of Medical Science*, 2022, vol. 191, s.1735-1743. DOI:10.1007/s11845-021-02751-8

11. Paprocka Justyna, Hutny Michał, Hofman Jagoda [i in.]: Spectrum of neurological symptoms in glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects: systematic review, *Frontiers in Neurology*, 2022, vol. 12, art.758899 [17 s.]. DOI:10.3389/fneur.2021.758899

12. Klaniewska M, Bolanowska-Tyszko A, Latos-Bielenska A [i.in.]: Clinical heterogeneity of polish patients with KAT6B-related disorder. *Mol Genet Genomic Med*. 2023 Dec;11(12):e2265. doi: 10.1002/mgg3.2265.

13. Kłaniewska M, Rydzanicz M, Bładowska J, Borys-Iwanicka A, Iwanicka-Pronicka K., Wasilewski R, Odnoczko E, Smigiel R, Płoski R Neurodevelopmental disorder in a patient with HMBS and SCN3A variants – a possibly blended phenotype further delineating autosomal recessive HMBS related disease. *Am J Med Genet A*. 2024 Apr 3:e63617. DOI: 10.1002/ajmg.a.63617.



## Załącznik nr 3 Życiorys

### Kłaniewska Magdalena

Data urodzenia: 06/06/1989

Miejsce urodzenia: Katowice

### Doświadczenie zawodowe:

maj 2023 – do nadal

Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne Chorób  
Rzadkich im. Bartłomieja Skrzyńskiego

- ⑩ analizy potrzeb pacjenta

październik 2021 – maj 2022

Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne Chorób  
Rzadkich im. Bartłomieja Skrzyńskiego

- ⑩ asysta fizjoterapeutyczna podczas konsultacji genetycznych

listopad 2021 – kwiecień 2022

BINGO – Wrocławskie Centrum Wspierania Rozwoju  
Dziecka

- stanowisko fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

czerwiec 2015 – wrzesień 2016

Rehabilitacja i Wspieranie Rozwoju Dzieci BabyBobath

- stanowisko fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

listopad 2013 – luty 2017

Centrum Rozwoju Dziecka Bobath

- stanowisko fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

wrzesień 2012 – do nadal

Zakład Opiekuńczo-Lecznicy dla Dzieci im. Jana Pawła II w  
Jaszkotlu

- stanowisko fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

## **Wykształcenie:**

2019 –2024	Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, doktorant
2011 – 2013	Studia magisterskie uzupełniające na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu kierunku fizjoterapia, studia stacjonarne, magister
2008-2011	Studia licencjackie na Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu kierunek fizjoterapia, studia stacjonarne, licencjat