

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Roma Beata Herman

Magnetic resonance enterography and clinimetric methods in
monitoring Lesniowski-Crohn disease treatment in pediatric patients

Wartość enterografii rezonansu magnetycznego i metod
kliniczno-laboratoryjnych w monitorowaniu pacjentów
pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Fyderek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Stanisław Pieczarkowski

Pracę wykonano w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia
Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Fyderek

Kraków, 2022 rok

Pragnę serdecznie podziękować
mojemu promotorowi oraz opiekunowi
naukowemu prof. dr. hab. Krzysztofowi
Fyderkowi za opiekę merytoryczną w trakcie
realizacji niniejszej pracy doktorskiej.

SPIS TREŚCI

Nota informacyjna.....	5
I. Wstęp.....	6
I.1. Wprowadzenie	6
I.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna – definicja.....	6
I.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna – epidemiologia.....	7
I.4. Choroba Leśniowskiego-Crohna – etiopatogeneza.....	7
I.5. Standardy diagnostyczne choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych...	8
I.6. Standardy terapeutyczne choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych....	9
II. Założenia i cele pracy.....	9
II.1. Założenia.....	9
II.2. Cele	10
III. Materiał badań.....	10
III.1. Grupa badana.....	10
III.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania	10
III.3. Protokół badania.....	11
III.4. Narzędzia badawcze	12
III.4.1. Klasyfikacja paryska	12
III.4.2. Badania laboratoryjne (wykonywane w ramach standardowych procedur diagnostycznych)	12
III.4.3. Kliniczna ocena aktywności CD – Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI).....	12
III.4.4. Kliniczna nieinwazyjna ocena zapalenia śluzówkowego – Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI).....	13
III.4.5. Endoskopowa ocena zaawansowania oraz aktywności CD	13
III.4.6. Ocena zmian zapalnych CD w badaniu MRE.....	13
IV. WYNIKI – omówienie artykułów wchodzących w skład rozprawy.....	14
IV.1. Omówienie artykułu 1	14
IV.2. Omówienie artykułu 2.....	14
IV.3. Omówienie artykułu 3	15
V. Ograniczenia badania	16
VI. WNIOSKI.....	16
VII. Skale diagnostyczne wykorzystane w pracy doktorskiej.....	17
VIII. SPIS SKRÓTÓW TEKSTOWYCH	19
IX. Piśmiennictwo uzupełniające	20
X. Cykl publikacji tematycznie powiązanych.....	23
X.1. Artykuł 1	23
X.2. Artykuł 2.....	31
X.3. Artykuł 3.....	42
XI. Oświadczenia współautorów	49
XII. Streszczenie w języku polskim	58
XIII. Streszczenie w języku angielskim (summary).....	60

Nota informacyjna

Rozprawa doktorska autorstwa lek. Romy Herman pt. „Wartość enterografii rezonansu magnetycznego i metod kliniczno-laboratoryjnych w monitorowaniu leczenia pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna” oparta jest na cyklu trzech publikacji – powiązanych ze sobą tematycznie artykułów, w tym na dwóch pracach oryginalnych oraz jednej przeglądowej, opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (JCR). Wartość wskaźnika Impact Factor (IF) dla cyklu prac wynosi 4,2 (według Journal Citation Reports 2021), a łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) to 220. W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. Herman R, Pieczarkowski S, Dumnicka P, Wyżgowska A, Fyderek K. Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients. *Gastroenterology Rev/Prz Gastroenterol* 2021. DOI: 10.5114/pg.2021.109623 (lista JCR; MNiSW: 40 pkt).
2. Herman R, Dumnicka P, Pieczarkowski S, Fyderek K. Induction of remission in pediatric Crohn's disease patients assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J Clin Med* 2021; 10(23): 5613. DOI: 10.3390/jcm10235613 (lista JCR; IF: 4,2; MNiSW: 140 pkt).
3. Herman R, Dumnicka P, Fyderek K. A review of magnetic resonance enterography – based Crohn's disease activity indices in pediatric patients. *Gastroenterology Rev/Prz Gastroenterol* 2022. DOI: 10.5114/pg.2022.114753 (lista JCR; MNiSW: 40 pkt).

Na przeprowadzenie prezentowanych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o sygnaturze: 122.6120.52.2015.

I. Wstęp

I.1. Wprowadzenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna (Crohn's disease – CD) to przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit o złożonej i nie w pełni poznanej etiologii [1]. Proces chorobowy często prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń przewodu pokarmowego, a u pacjentów pediatrycznych dodatkowo do zaburzeń tempa wzrastania i procesu dojrzewania płciowego. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na CD wśród dzieci oraz wyraźną tendencję do obniżania się wieku wystąpienia pierwszych objawów [2]. Prezentacja kliniczna CD i jej przebieg różnią się u dorosłych i u dzieci, dlatego stworzono specjalne, przeznaczone dla populacji pediatrycznej narzędzia klinimetryczne oceny fenotypu (klasyfikacja paryska [3]) oraz aktywności klinicznej choroby (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI [4], zmodyfikowany wskaźnik: weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index – wPCDAI [5], a także Mucosal Inflammation Noninvasive Index – MINI [6]). Standardy diagnostyczne CD (zmodyfikowane kryteria Porto 2014) obejmują: wykluczenie przyczyn infekcyjnych zapalenia jelit, laboratoryjną ocenę morfologii, odczynu Biernackiego (OB), białka C-reaktywnego (C-reactive protein – CRP) i albuminy w surowicy oraz kalprotektyny w kale, badania endoskopowe (gastroduodenoskopia i ileokolonoskopia z oceną histopatologiczną wycinków) oraz badania obrazowe (enterografia rezonansu magnetycznego) [7,8]. Dla powyższych metod diagnostycznych stworzono skale oceniające stopień aktywności schorzenia. Wybór metody leczenia uwarunkowany jest holistyczną oceną zaawansowania choroby, która opiera się także na wynikach określonych z pomocą wyżej wymienionych skal klinimetrycznych. Z uwagi na brak możliwości leczenia przyczynowego stosowane współcześnie metody terapii mają na celu uzyskanie remisji schorzenia, definiowanej jako remisja śluzówkowa lub pełnościenna zapalenia, zapobieganie powikłaniom i progresji choroby oraz utrzymanie prawidłowego rozwoju fizycznego i godnej jakości życia. Postępowanie terapeutyczne obejmuje leczenie żywieniowe, terapię przeciwzapalną, immunosupresyjną i leczenie biologiczne.

I.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna – definicja

CD należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (inflammatory bowel disease – IBD). Jest to odcinkowe, pełnościenne, nieswoiste, przewlekłe i nieuleczalne zapalenie przewodu pokarmowego, które może dotyczyć każdej jego części. Choroba ta często przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Najczęściej zmiany zapalne zlokalizowane są w końcowym odcinku jelita cienkiego, jednakże w populacji dziecięcej częściej obserwowane jest równoczesne zajęcie jelita grubego. W populacji pediatrycznej dominującymi objawami choroby są: bóle brzucha, biegunka, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz utrata masy ciała. Rzadziej występują: zahamowanie wzrastania i dojrzewania płciowego, nawracająca gorączka, ropnie i przetoki okołoodbytnicze, ostre objawy niedrożności przewodu pokarmowego lub zapalenia wyrostka robaczkowego. U ok. 25% chorych dzieci obserwuje się pozajelitowe manifestacje CD (extraintestinal manifestations – EIM): bóle stawów, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie stawów, rumień guzowaty, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (primary sclerosing cholangitis – PSC), zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie

wątroby, zapalenie błony naczyniowej oka, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, piodermię zgorzelinową [9].

I.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna – epidemiologia

Epidemiologia chorób zapalnych jelit znacząco się zmieniła w ciągu ostatnich 20 lat. Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna zależy od rejonu geograficznego. Metaanaliza przeprowadzona przez Sýkorę J. i wsp. [2] w 2018 roku wykazała, iż roczna zapadalność w populacji pediatrycznej stale rośnie, a najwyższa odnotowywana jest dla krajów Europy Zachodniej (12,3/100 000/rok) oraz Ameryki Północnej (13,9/100 000/rok). W Polsce w latach 2002–2004 zapadalność na IBD wynosiła 2,7/100 000/rok. Dla CD było to odpowiednio 0,6/100 000/rok, dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ulcerative colitis – UC) 1,3/100 000/rok, a dla niezróznicowanego nieswoistego zapalenia jelit (undifferentiated inflammatory bowel disease – IBD-U) 0,8/100 000/rok [10]. Odnotowywana wówczas zapadalność w Polsce była niższa niż w Czechach, na Węgrzech, Słowenii czy w Chorwacji. Krzesiek E. i wsp. [11] w publikacji z 2021 roku dotyczącej zapadalności na IBD w latach 2016–2018 na Dolnym Śląsku stwierdzili zapadalność rzędu 2,57/100 000/rok dla UC oraz 2,38/100 000/rok dla CD. Całkowita zapadalność na IBD wynosiła 4,96/100 000/rok i była wyższa niż stwierdzana w latach poprzednich.

W porównaniu z osobami dorosłymi chorującymi na IBD rozpoznanie ustalone w młodym wieku wiąże się z cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem [12]. Pomimo że skumulowane ryzyko progresji choroby do postaci powikłanej [zwężającej lub przetokowej (typ B2 lub B3, lub B2B3 według klasyfikacji paryskiej)] u dzieci jest podobne jak w populacji osób dorosłych, to u pacjentów, u których do zachorowania doszło w młodym wieku, częściej pojawia się konieczność interwencji chirurgicznej przed 30 r.ż. [13]. Występowanie nowotworów i śmiertelność w populacji pediatrycznej z IBD są niewielkie, jednakże ryzyko jest wyższe niż dla populacji ogólnej. Śmiertelność najczęściej wynika z infekcji podczas trwającej immunosupresji, nowotworów lub niekontrolowanej choroby.

I.4. Choroba Leśniowskiego-Crohna – etiopatogeneza

Etiologia i patofizjologia choroby Leśniowskiego-Crohna jest wielowymiarowa i nie w pełni poznana. Obejmuje ona złożoną wzajemną interakcję mechanizmów epigenetycznych, genetycznych, immunologicznych i mikrobiologicznych wyzwalanych poprzez ekspozycję na czynniki środowiskowe [14]. Najnowsze badania sugerują, że w CD ważną rolę może odgrywać dysregulacja odpowiedzi immunologicznej przewodu pokarmowego na florę bakteryjną jelita. Tkanka limfatyczna przewodu pokarmowego obecna w ścianach jelit stanowi największy magazyn limfocytów w organizmie człowieka. Powierzchnia przewodu pokarmowego wynosi ok. 32 m², z których 2 m² przypada na jelito grube. Szacunkowo u osoby dorosłej 1–2 kg suchej masy stanowią bakterie bytujące w przewodzie pokarmowym, głównie w jelicie grubym. Nieadekwatna odpowiedź immunologiczna na mikrobiotę jelitową skutkuje odpowiedzią zapalną. Ma ona związek z dysregulacją w zakresie bariery śluzówkowej oraz zaburzeniem prezentacji antygenów przez komórki epitelium i interakcji pomiędzy komórkami epitelium a limfocytami [15,16]. Obserwuje się nadmierną aktywację komórek mieloidalnych w blaszce właściwej, wzmożenie aktywności komórek NK (natural killers) oraz limfocytów T

w warstwie śluzówkowej jelita [17,18]. Prawdopodobnie dochodzi również do nadmiernej aktywacji limfocytów B oraz produkcji przeciwciał, w tym autoprzeciwciał, np. przeciw cytoplazmie neutrofilii (typ okołojądrowy, perinuclear anti-neutrophil antibodies – p-ANCA) lub przeciw *Saccharomyces cerevisiae* (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies – ASCA), choć dotychczasowe badania nie potwierdziły związku między pojawieniem się autoprzeciwciał a IBD [19].

Dodatkowo w badaniach histopatologicznych wycinków uzyskanych podczas endoskopii stwierdza się nacieki zapalne w błazce właściwej, złożony z neutrofilii, które w zdrowym jelicie nie występują. Proces ten, określany jako homing, poprzedzony jest produkcją chemokin, które aktywują cząsteczki adhezyjne i powodują przenikanie neutrofilii ze ścian naczyń do błazki właściwej jelit [20,21]. Odkrycie tego procesu pozwoliło na stworzenie leków biologicznych przeciwko chemokinom, które ograniczają proces patologicznej migracji neutrofilii: natalizumab (przeciwciało przeciwko α 4-integrynie) oraz vedolizumab (przeciwciało przeciwko α 4 β 7-integrynie) [22,23]. CD towarzyszy nieprawidłowe uwalnianie mediatorów stanu zapalnego [24], a także nadmierna produkcja interferonu gamma (IFN- γ), czynnika martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α – TNF- α) oraz interleukiny (IL) 2 przez limfocyty T1 CD4+. Pierwsze leki biologiczne stosowane w CD to przeciwciała anty-TNF- α : infliksymab i adalimumab. Niedawno wprowadzony do leczenia także w populacji pediatrycznej lek ustekinumab to przeciwciało przeciw podjednostce p40 IL-12/IL-23, modulujące odpowiedź zapalną stymulowaną przez limfocyty Th17 [25].

Mikrobiom dzieci chorych na CD różni się od mikrobiomu dzieci ze zdrowym jelicem [26]. Dodatkowo udowodniono, że mikrobiota oraz produkty przemiany materii produkowane przez bakterie jelitowe wpływają na odpowiedź immunologiczną jelita [27].

Dotychczas zidentyfikowano ponad 200 odrębnych *loci* mających związek z IBD. U dzieci postulowany jest większy udział czynników genetycznych w patogenezie CD niż u dorosłych, szczególnie w postaci związanej z bardzo wczesnym zachorowaniem (very early onset IBD – VEO-IBD) [28].

I.5. Standardy diagnostyczne choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych

Standardy diagnostyczne choroby Leśniowskiego-Crohna dla pacjentów pediatrycznych obejmują zmodyfikowane kryteria Porto opublikowane w 2014 roku oraz kryteria dla poszczególnych podtypów, w tym IBD-U, opublikowane w 2017 roku przez European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [7,8].

Fenotyp CD określa się na podstawie klasyfikacji paryskiej [3]. Po ustaleniu rozpoznania kluczowe dla dalszego postępowania jest prawidłowe określenie fenotypu choroby [29]. W wielośrodkowym międzynarodowym 5-letnim rejestrze dzieci z chorobami zapalnymi jelit, prowadzonym przez grupę ESPGHAN, wykazano następujące dominujące fenotypy dla CD: u 53% pacjentów zajęte było zarówno jelito cienkie, jak i jelito grube; u 27% zajęte było jelito grube, bez zmian w jelicie cienkim; u 16% dzieci choroba ograniczała się do końcowego odcinka jelita cienkiego. Dodatkowo u 30% pacjentów pediatrycznych wykazano zmiany zapalne w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego [29].

I.6. Standardy terapeutyczne choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych

Ponieważ badanie w ramach niniejszej pracy było prowadzone w latach 2015–2017, standardy leczenia pacjentów do niego włączonych opierały się na wytycznych opublikowanych w 2014 roku przez Ruemmelego F.M. i wsp. [30]. W 2020 roku ukazały się uaktualnione wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci [31].

Wyboru metody terapeutycznej dokonywano po określeniu zaawansowania zmian zapalnych oraz fenotypu choroby według klasyfikacji paryskiej. U dzieci z postacią zapalną o średnim i małym nasileniu aktywności CD indukcja remisji opierała się na wyłącznym leczeniu enteralnym (exclusive enteral nutrition – EEN) dietą przemysłową podawaną zwykle przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. W przypadku przeciwwskazań do EEN podstawą indukcji remisji były glikokortykosteroidy (GKS). Następnie w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia indukcji remisji do leczenia dołączano leki immunomodulujące (azatioprynę lub metotreksat), których dawka ustalana była pod kontrolą metabolitów tiopuryn. Dzieci, u których nie obserwowano poprawy po 2 tygodniach od rozpoczęcia EEN, wymagały modyfikacji leczenia i zastosowania GKS. Pacjenci, u których stwierdzano postać powikłaną (B2, B2, B2B3), zmiany perianalne (nieodpowiadające na leczenie konwencjonalne), ciężkie nasilenie zmian zapalnych CD, definiowane jako PCDAI >52 pkt lub brak odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, kwalifikowani byli do leczenia biologicznego (adalimumab, infliksymab).

II. Założenia i cele pracy

II.1. Założenia

1. Zmodyfikowane kryteria Porto 2014 [7] są zalecane w procesie diagnostycznym CD i obejmują wykonanie badań laboratoryjnych, endoskopowych, histopatologicznych oraz radiologicznych.
2. Prawidłowa ocena lokalizacji zmian i stopnia zaawansowania CD decyduje o wyborze metody leczenia choroby i jej monitorowaniu.
3. Uzyskanie remisji śluzówkowej oraz pełnościenniej, potwierdzone w badaniach endoskopowych, histologicznych, enterografii rezonansu magnetycznego (magnetic resonance enterography – MRE) i ultrasonografii (USG), ma istotne znaczenie dla monitorowania przebiegu choroby i modyfikacji leczenia podtrzymującego u dzieci z CD.
4. Stosowanie endoskopowych i tradycyjnych radiologicznych metod oceny remisji schorzenia jest obciążające dla pacjenta, szczególnie pediatrycznego. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż badania te są kosztowne i często nieakceptowane przez chorych.
5. Brakuje w piśmiennictwie badań oceniających przydatność kliniczną nowej nieinwazyjnej skali klinimetrycznej oceny aktywności zapalenia śluzówki MINI w chorobie Leśniowskiego-Crohna, a przydatność oznaczeń stężenia kalprotektyny w kale (fecal calprotectin – FC) w monitorowaniu pacjentów z CD jest przedmiotem dyskusji naukowej.
6. Dotychczas nie powstała przeznaczona dla pacjentów pediatrycznych skala oceny aktywności choroby, która byłaby rutynowo stosowana do opisu zmian w MRE. Prace nad nią ciągle się toczą w ramach międzynarodowego projektu ImageKids.

II.2. Cele

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej założenia, sformułowano opisane niżej cele (punkty końcowe) projektu badawczego.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

1. Określenie korelacji pomiędzy kliniczną oceną aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych bazującą na skalach klinimetrycznych PCDAI i MINI oraz markerach zapalnych (CRP, OB, FC) a stopniem aktywności choroby wykazany w badaniu endoskopowym z użyciem skali Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD).
2. Ocena aktywności CD przy użyciu skal PCDAI i MINI oraz badań laboratoryjnych (CRP, OB, FC) przed rozpoczęciem i po zakończeniu indukcji remisji opartej na wyłącznym żywieniu enteralnym. Ocena wartości diagnostycznej wymienionych narzędzi klinimetrycznych i badań laboratoryjnych w monitorowaniu odpowiedzi na indukcję remisji.

Drugorzędowe punkty końcowe:

1. Określenie rodzaju stosowanych dotychczas u dzieci skal aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna opartych na wynikach badania MRE.
2. Określenie poprzez analizę istniejącego piśmiennictwa korelacji pomiędzy skalami aktywności CD używanymi w MRE a endoskopową skalą SES-CD i klinimetryczną skalą PCDAI oraz markerami stanu zapalnego (CRP, OB, FC).

III. Materiał badań

III.1. Grupa badana

Do badań włączono 60 pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną CD na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Porto 2014. Pacjenci ci byli hospitalizowani na Oddziale Pediatrii i Gastroenterologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, w Klinice Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w latach 2015–2017.

III.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Kryteria włączenia:

1. Wiek 0–18 lat.
2. Choroba Leśniowskiego-Crohna rozpoznana na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Porto 2014, fenotyp CD B1 (postać zapalna), B2 (postać zwężająca), B3 (postać przetokowa) lub B2B3 (postać zwężająco-przetokowa) według klasyfikacji paryskiej.
3. Brak przeciwwskazań do wykonania badania endoskopowego.
4. Uzyskanie zgody przedstawiciela ustawowego pacjenta, a w przypadku pacjenta powyżej 16 r.ż. także jego zgody na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia:

1. Obecność wyłącznie przetok okołodbytnicznych (fenotyp p według klasyfikacji paryskiej).
2. Przeciwwskazania do wykonania badania endoskopowego.
3. Niespełnienie innych kryteriów włączenia.
4. Niepełna dokumentacja medyczna.
5. Cięża.

III.3. Protokół badania

Badanie prowadzono zgodnie z protokołem i harmonogramem, który został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (numer zgody: 122.6120.52.2015).

Wizyta 0

Pierwsza ocena aktywności choroby była przeprowadzana w momencie ustalenia rozpoznania. U dzieci wykonywano następujące badania:

1. Wywiad i badanie fizykalne.
2. Badania antropometryczne: ocena wzrostu, wagi, wskaźnika masy ciała (body mass index – BMI).
3. Badania laboratoryjne: morfologia z obrazem odsetkowym, badania biochemiczne, wykładniki stanu zapalnego (OB, stężenie CRP w surowicy).
4. Ocena stężenia kalprotektyny w kale.
5. Ocena aktywności choroby według skali PCDAI.
6. Gastroduodenoskopia i ileokolonoskopia z oceną nasilenia zmian zapalnych według skali SES-CD. Podczas endoskopii pobierano wycinki histopatologiczne z każdego piętra przewodu pokarmowego.
7. Ocena histopatologiczna wycinków.
8. Określenie fenotypu choroby według klasyfikacji paryskiej.
9. Wykonanie badania MRE u dzieci powyżej 7 r.ż. bez przeciwwskazań do tego badania.

Wizyta I

Zakończenie indukcji remisji:

1. Wywiad i badanie fizykalne.
2. Badania antropometryczne: ocena wzrostu, wagi, BMI.
3. Badania laboratoryjne: morfologia z obrazem odsetkowym, badania biochemiczne, wykładniki stanu zapalnego (OB, CRP).
4. Ocena stężenia kalprotektyny w kale.
5. Ocena aktywności choroby według skali PCDAI.
6. Ocena odpowiedzi klinicznej na indukcję remisji.
7. Wykonanie badania MRE u dzieci powyżej 7 r.ż. bez przeciwwskazań do tego badania, jeśli podczas wizyty 0 przeprowadzenie tego badania było niemożliwe.

Wizyta II

Obserwacja trwająca od 1 do 1,5 roku od zakończenia indukcji remisji:

1. Wywiad i badanie fizykalne.
2. Badania antropometryczne: ocena wzrostu, wagi, BMI.
3. Badania laboratoryjne: morfologia z obrazem odsetkowym, badania biochemiczne, wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP).
4. Ocena stężenia kalprotektyny w kale.
5. Ocena aktywności choroby według skali PCDAI.

Dodatkowo w trakcie 1,5-roczonej obserwacji podejmowano następujące działania:

1. Prowadzono statystykę dotyczącą liczby hospitalizacji i liczby dni spędzonych w szpitalu z powodu zaostrzenia choroby podstawowej.
2. Odnotowywano liczbę wizyt kontrolnych wymagających hospitalizacji na Oddziale oraz liczbę dni spędzonych z tego powodu w szpitalu.
3. Odnotowywano konieczność modyfikacji leczenia z uwagi na zaostrzenie choroby.
4. Odnotowywano konieczność modyfikacji leczenia z powodu działania niepożądanego.
5. Odnotowywano konieczność wprowadzenia leczenia biologicznego.
6. Odnotowywano konieczność interwencji chirurgicznej.
7. Odnotowywano liczbę i rodzaj działań niepożądanych [adverse events – AE; ciężkie działania niepożądane (severe adverse events – SAE)] definiowanych według zasad good clinical practice.

U dzieci, u których ze względu na stan kliniczny konieczna była reewaluacja endoskopowa zaawansowania choroby, wykonywano badania endoskopowe. Jeśli pacjent nie wymagał weryfikacji endoskopowej, odstępowano od tego badania.

III.4. Narzędzia badawcze

III.4.1. Klasyfikacja paryska

Podstawowa charakterystyka fenotypowa grupy badanej prowadzona była z wykorzystaniem klasyfikacji paryskiej [tabela 1] [3].

III.4.2. Badania laboratoryjne (wykonywane w ramach standardowych procedur diagnostycznych)

Zgodnie z obowiązującymi standardami ocenę kliniczną stopnia zaawansowania CD oparto na skali PCDAI uzupełnionej o wyniki badań laboratoryjnych oceniających aktywność stanu zapalnego: stężenie CRP w surowicy, OB i stężenie kalprotektyny w stolcu.

III.4.3. Kliniczna ocena aktywności CD – Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI)

Do klinicznej oceny aktywności posłużyła skala PCDAI [4]. Minimalna liczba punktów w skali PCDAI wynosi 0, a maksymalna 100. W interpretacji wyniku przyjęto następujące przedziały wartości [32]: 0–9 pkt – całkowita remisja; 10–27,5 pkt – słabe nasilenie; 30–37,5 pkt – średnie nasilenie, 40–100 pkt – duże nasilenie aktywności CD. Dodatkowo wskaźnik PCDAI służył do

oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie indukujące remisję, która definiowana była jako spadek PCDAI o $\geq 12,5$ pkt [32].

III.4.4. Kliniczna nieinwazyjna ocena zapalenia śluzówkowego – Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI)

Skala MINI została opracowana przez Cozijnsena M.A. i wsp. w 2020 roku [6]. Jest to nieinwazyjne narzędzie klinimetryczne, mające na celu ocenę stanu zapalnego śluzówki. Wskaźnik ten wyliczany jest na podstawie następujących zmiennych: charakterystyka wypróżnień, stężenie kalprotektyny w kale, wartość OB i stężenie CRP w surowicy. Maksymalny wynik wynosi 25 pkt, a minimalny –3 pkt. Sposób wyliczania został przedstawiony w tabeli 2. Z uwagi na czas prowadzenia badań (2015–2017) poszczególne komponenty MINI były oznaczane prospektywnie, jednakże kalkulacja MNI została przeprowadzona retrospektywnie.

III.4.5. Endoskopowa ocena zaawansowania oraz aktywności CD

Badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (gastroduodenoskopia i ileokolonoskopia) umożliwiają określenie lokalizacji i zaawansowania schorzenia oraz pobranie wycinków do badania histopatologicznego. U pacjentów wykonywane były:

1. Ileokolonoskopia – zgodnie z obowiązującymi standardami badania: pełne badanie z intubacją zastawki Bauhina, czas wycofywania endoskopu minimum 6 min, pobranie wielokrotnych wycinków z jelita krętego i z każdej części jelita grubego.
2. Gastroduodenoskopia – zgodnie z obowiązującymi standardami pobierane były wycinki z dwunastnicy, żołądka i przełyku, wykonano również test na obecność *Helicobacter pylori*.

Do oceny stopnia aktywności schorzenia użyto endoskopowej skali SES-CD [33]. Skala SES-CD przypisuje odpowiednie wagi obserwowanym zmianom morfologicznym. Minimalna liczba punktów w tej skali wynosi 0, a maksymalna 60 [tabela 3]. Wynik interpretowano w następujący sposób: 0–2 pkt – całkowita remisja; 3–6 pkt – słabe nasilenie; 7–15 pkt – średnie nasilenie; 16–30 pkt – duże nasilenie aktywności CD [33].

III.4.6. Ocena zmian zapalnych CD w badaniu MRE

Metaanaliza podsumowująca wartość enterografii rezonansu magnetycznego w diagnostyce aktywnych zmian zapalnych CD u dzieci wykazała bardzo wysoką czułość (83%) i swoistość (93%) tej metody [34]. Badanie MRE jest ujęte w kryteriach diagnostycznych Porto z 2014 roku jako konieczne w celu oceny zmian zapalnych w jelicie cienkim [7]. W ramach wielośrodkowego, prospektywnego badania ImageKids prowadzone są prace nad przeznaczoną dla dzieci skalą oceniającą stopień nasilenia zmian zapalnych CD w badaniu MRE (Pediatric Inflammatory Crohn's MRE Index – PICMI) [35].

Z uwagi na brak pediatrycznej skali oceniającej zaawansowanie zmian CD w MRE przeprowadzono analizę piśmiennictwa dotyczącą dotychczas stosowanych skal oceny aktywności CD w MRE u dzieci.

IV. WYNIKI – omówienie artykułów wchodzących w skład rozprawy

IV.1. Omówienie artykułu 1

1. Herman R, Pieczarkowski S, Dumnicka P, Wyżgowska A, Fyderek K. Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients. *Gastroenterology Rev/Prz Gastroenterol* 2021. DOI: 10.5114/pg.2021.109623 (lista JCR; MNiSW: 40 pkt).

W związku ze sformułowanym na początku badań pierwszorzędowym punktem końcowym powstała pierwsza publikacja, w której została określona korelacja pomiędzy kliniczną oceną aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych opartą na skalach PCDAI i MINI oraz laboratoryjnym oznaczeniu markerów zapalnych (CRP, OB, FC) a stopniem aktywności choroby ocenionej endoskopowo za pomocą skali SES-CD.

W tym celu do badania włączono 55 pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną CD. W grupie 42 pacjentów, u których wykonano pełną ileokolonoskopię, średni wynik SES-CD wyniósł $15,5 \pm 6,8$ pkt, a średni wynik PCDAI $28,6 \pm 15,4$ pkt. Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy wynikami PCDAI i SES-CD ($R = 0,35$; $p = 0,025$). Korelacje pomiędzy FC i SES-CD oraz pomiędzy FC i PCDAI wynosiły odpowiednio $R = 0,37$; $p = 0,016$ i $R = 0,52$; $p = 0,0004$. Mediana punktacji w nowo powstałej w 2020 roku skali MINI wynosiła 19 (Q1: 15; Q3: 22). Obserwowano silną pozytywną korelację pomiędzy MINI a PCDAI ($R = 0,61$; $p < 0,001$) oraz średniego stopnia pozytywną korelację pomiędzy MINI a SES-CD ($R = 0,39$; $p = 0,011$). Dodatkowo ustalono próg punktowy w skali MINI (≥ 17 pkt), który w populacji naszych pacjentów wskazywał na ciężką postać choroby, definiowaną jako ≥ 16 pkt w skali SES-CD z czułością 90% i specyficznością 50%. Ponadto stwierdzono, iż MINI koreluje pozytywnie z całkowitą liczbą leukocytów (white blood cell count – WBC) ($R = 0,47$; $p = 0,002$), liczbą płytek krwi (platelet count – PLT) ($R = 0,41$; $p = 0,007$), natomiast negatywnie ze stężeniem albuminy w surowicy ($R = -0,35$; $p = 0,022$). U 13 pacjentów nie przeprowadzono pełnego badania ileokolonoskopowego. Z tego względu niemożliwe było dokonanie u nich prawidłowej kalkulacji SES-CD. Jednakże ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pacjentów z wykonaną pełną ileokolonoskopią i pacjentów z niepełną kolonoskopią (poza częstością fenotypu B1 i B2 według klasyfikacji paryskiej) przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy MINI i PCDAI w grupie chorych z niepełną intubacją, która okazała się silna ($R = 0,66$; $p = 0,014$). Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy fenotypem CD a poziomem kalprotektyny w stolcu.

IV.2. Omówienie artykułu 2

2. Herman R, Dumnicka P, Pieczarkowski S, Fyderek K. Induction of remission in pediatric Crohn's disease patients assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J Clin Med* 2021; 10(23): 5613. DOI: 10.3390/jcm10235613 (lista JCR; IF: 4,2; MNiSW: 140 pkt).

W związku z kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym przygotowano drugą publikację, w której określono możliwości wykorzystania skali klinimetrycznej MINI

i laboratoryjnych wskaźników zapalnych (CRP, OB, FC) w ocenie powodzenia indukcji remisji CD u pacjentów pediatrycznych.

W badaniu indukcja remisji prowadzona była głównie za pomocą wyłącznego leczenia żywieniowego trwającego 6–8 tygodni. Spośród 55 pacjentów 31 ukończyło 6–8 tygodni wyłącznego leczenia żywieniowego. Następnie określano liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna w ciągu roku od zakończenia leczenia żywieniowego.

Przed włączeniem leczenia żywieniowego (pre-EEN) mediana punktacji w skalach PCDAI i MINI wynosiła odpowiednio 32 pkt (Q1: 20; Q3: 38) i 20 pkt (Q1: 15; Q3: 22). Mediana stężenia FC wynosiła 1800 µg/g (Q1: 1053; Q3: 1800). U 24 (77%) pacjentów uzyskano remisję kliniczną. U dzieci, u których obserwowano remisję kliniczną, mediana MINI uległa obniżeniu z 19 pkt do 12 pkt ($p < 0,001$), natomiast u dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie, nie obserwowano istotnych różnic w wynikach MINI przed włączeniem i po włączeniu terapii (mediana odpowiednio 20 pkt i 21 pkt, $p = 0,14$). Zarówno skala MINI, jak i oznaczenia FC po indukcji remisji charakteryzowały się wysoką czułością i swoistością diagnostyczną w rozpoznaniu niepowodzenia leczenia: pole pod krzywą ROC [area under ROC (receiver operating characteristic) curve – AUC ROC] 0,899 i 0,762. Dwudziestu pięciu (80,6%) pacjentów ukończyło roczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia żywieniowego. W tym czasie ośmiu pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby. Wyniki MINI po zakończeniu indukcji remisji były u tych dzieci istotnie wyższe niż u pozostałych 17 pacjentów: mediana 17,5 (Q1: 13,5; Q3: 21,5) i 10,0 (Q1: 7,0; Q3: 14,0); $p = 0,026$. Wynik ≥ 13 pkt w skali MINI po zakończeniu indukcji remisji był czynnikiem predykcyjnym zaostrzenia CD w ciągu roku od zakończenia leczenia indukcyjnego (czułość 87,5% i swoistość 64,7%). Stężenie FC po zakończeniu indukcji remisji nie różniło się pomiędzy dziećmi, u których w dalszej obserwacji wystąpiło zaostrzenie CD, a tymi, które nie wymagały hospitalizacji z powodu zaostrzenia.

IV.3. Omówienie artykułu 3

3. Herman R, Dumnicka P, Fyderek K. A review of magnetic resonance enterography – based Crohn’s disease activity indices in pediatric patients. *Gastroenterology Rev/Prz Gastroenterol* 2022. DOI: 10.5114/pg.2022.114753 (lista JCR; MNiSW: 40 pkt).

Ostatnia publikacja z cyklu stanowiła odpowiedź na drugorzędowe punkty końcowe. Opisano w niej dotychczas stosowane u dzieci skale aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna obliczane na podstawie wyników enterografii rezonansu magnetycznego. Dodatkowo na bazie istniejącego piśmiennictwa przeanalizowano korelacje pomiędzy enterograficznymi skalami aktywności choroby a endoskopową skalą SES-CD, klinimetryczną skalą PCDAI oraz markerami stanu zapalnego (CRP, OB, FC). Wykonano przegląd 316 prac z bazy PubMed, opublikowanych od stycznia 2008 do listopada 2021 roku, dotyczących indeksów aktywności CD obliczanych z wykorzystaniem wyników MRE. Wykazano, iż dotychczas jedynie cztery skale były stosowane u dzieci: Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), Crohn’s Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS) i wizualna skala analogowa (visual analogue scale – VAS). Żadna skala nie została opracowana pod kątem dzieci. W artykule podsumowano dotychczasowe

doniesienia o korelacjach wyników wymienionych skal opartych na MRE z wynikami badań endoskopowych (SES-CD) oraz oceną kliniczną (PCDAI).

V. Ograniczenia badania

Ograniczenia wynikały z niedużej populacji pacjentów włączonej do badania. Wiązało się to z jednoosobowym charakterem pracy oraz specyfiką schorzenia w populacji pediatrycznej. Zebrany materiał spełniał założenia projektu badawczego, lecz jego zgromadzenie trwało dłużej niż pierwotnie zakładano. Kolejnym ograniczeniem badania był brak ewaluacji endoskopowej po indukcji remisji. W badaniu odpowiedź kliniczną definiowano poprzez spadek wyniku w skali PCDAI o ≥ 12 pkt. Wynikało to z faktu, iż u dzieci nie ma wskazań do rutynowego przeprowadzania badań endoskopowych po 6–8 tygodniach od włączenia leczenia w celu oceny skuteczności indukcji remisji. Takie działania ze względów praktycznych, logistycznych i etycznych w populacji pediatrycznej nie są wykonywane. Aktualnie w literaturze nie ma również jasnych wytycznych dotyczących częstości przeprowadzania kontrolnych badań endoskopowych [31]. Ostatnim ograniczeniem badania był brak – zapowiadanej od lat, przygotowywanej specjalnie dla pacjentów pediatrycznych – skali oceny aktywności CD opartej na wynikach badania MRE. Prace nad takim indeksem prowadzone w ramach badania ImageKids wciąż trwają. Z tego powodu dokonano jedynie analizy piśmiennictwa dotyczącej wartości diagnostycznej skal oceny aktywności CD stosowanych dotychczas u dzieci.

VI. WNIOSKI

Przeprowadzone badania określają korelacje pomiędzy klinicznymi, endoskopowymi oraz radiologicznymi wskaźnikami aktywności choroby CD u pacjentów pediatrycznych. Na podstawie dokonanych analiz można sformułować następujące wnioski:

1. Po raz pierwszy wykazano w oryginalnym artykule, że nowo powstała skala MINI może być brana pod uwagę jako nieinwazyjne narzędzie klinimetryczne do oceny stopnia nasilenia stanu zapalnego śluzówki u pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna.
2. Po raz pierwszy opublikowane zostały wyniki, które potwierdziły skuteczność MINI jako narzędzia do monitorowania odpowiedzi na indukcję remisji u dzieci z CD. Dowiedziono również, że w przeciwieństwie do stężenia kalprotektyny w kale wynik MINI po zakończeniu indukcji może mieć wartość prognostyczną dla utrzymywania się remisji klinicznej w ciągu roku od zakończenia leczenia żywieniowego.
3. Po raz pierwszy przeprowadzono analizę piśmiennictwa obejmującą populację pediatryczną i dotyczącą wskaźników aktywności CD wyliczanych na podstawie wyników badania MRE. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa stwierdzono, iż opublikowane w ciągu ostatnich 13 lat badania potwierdziły ważne korzyści płynące z zastosowania tych skal zarówno w procesie diagnostycznym, jak i w monitorowaniu efektu terapeutycznego. Niestety, do tej pory nie powstała skala dla pacjentów pediatrycznych, jednakże trwają badania mające na celu jej opracowanie (PICMI).

4. Inne wyniki opisane w pracach oryginalnych (m.in. korelacje pomiędzy punktacją w skalach PCDAI oraz punktacją w skali SES-CD a wynikami oznaczeń FC) były zbieżne z dotychczasowymi doniesieniami naukowymi.
5. Cykl publikacji ma wymierne znaczenie uytylitarne w praktyce klinicznej. Nowa skala MINI jest prostym w użyciu, praktycznym i nowoczesnym narzędziem klinimetrycznym, które może pomóc w ocenie aktywności zapalenia CD u pacjentów pediatrycznych oraz w monitorowaniu i prognozowaniu dalszego przebiegu choroby. Nie zastąpi ona badań endoskopowych, lecz może wpłynąć na częstotliwość ich wykonywania, co w populacji pediatrycznej ma istotne znaczenie.

VII. Skale diagnostyczne wykorzystane w pracy doktorskiej

Tabela 1. Klasyfikacja paryska [3]

<p>Wiek ustalenia rozpoznania:</p> <p>A1a – rozpoznanie ustalone poniżej 10 r.ż.</p> <p>A1b – rozpoznanie ustalone między 10 a 17 r.ż.</p> <p>A2 – rozpoznanie ustalone między 17 a 40 r.ż.</p>
<p>Lokalizacja choroby:</p> <p>L1 – zmiany w dystalnej 1/3 jelita cienkiego lub ± zmiany ograniczone do kątnicy</p> <p>L2 – zmiany w jelicie grubym</p> <p>L3 – zmiany w jelicie cienkim i grubym</p> <p>L4a – zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego proksymalnie do więzadła Treitza</p> <p>L4b – zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego dystalnie do więzadła Treitza i proksymalnie do 1/3 dystalnej części jelita cienkiego</p>
<p>Charakterystyka zmian:</p> <p>B1 – niezwążająca i nieprzetokowa</p> <p>B2 – zwężająca</p> <p>B3 – przetokowa</p> <p>B2B3 – zwężająca i przetokowa</p>
<p>p – zmiany okołodbytnicze</p>
<p>G₁ – opóźnienie wzrastania</p>

Tabela 2. Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI)

Komponenta		Punkty
Charakterystyka wypróżnień*	0–1 stolec prawidłowo uformowany lub płynny, bez krwi	0
	≤2 stolce papkowate z niewielką domieszką krwi lub 2–5 stolców płynnych	4
	Nasilone krwawienie lub ≥6 płynnych stolców, lub biegunka nocna	8
Kalprotektyna [μg/g]	<50	-3
	50–99,9	0
	100–299,9	5
	300–599,9	7
	600–899,9	9
	≥900	12
OB [mm/h] i CRP [mg/l]	OB <10 i CRP <5	0
	30 > OB ≥10 albo 10 > CRP ≥5	1
	50 > OB ≥30 albo 30 > CRP ≥10	2
	OB ≥50 albo CRP ≥30	5
SUMA		Min. -3, maks. 25

CRP – białko C-reaktywne; OB – odczyn Biernackiego

* Interpretacja charakterystyki wypróżnień opierała się na instrukcji przedstawionej przez autorów MINI: 0 pkt – uformowany stolec lub maksymalnie 1 stolec dziennie; 4 pkt – 2–5 wodnistych/bardzo luźnych stolców przez ≥1 dni lub mała ilość krwi w stolcu; 8 pkt – ≥6 wodnistych/bardzo luźnych stolców przez ≥1 dni lub biegunka nocna, lub nasilone krwawienie.

Tabela 3. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)

Rodzaj zmian	Jelito kręte	Prawa okrężnica	Poprzecznicza	Lewa okrężnica	Prostnica
Obecność i wielkość owrzodzeń 0 – brak 1 – Ø (0,1–0,5 cm) 2 – Ø (0,5–2 cm) 3 – Ø >2 cm	0	0	0	0	0
Powierzchnia owrzodzeń 0 – brak 1 – <10% 2 – 10–30% 3 – >30%	0	0	0	0	0

Powierzchnia zmian 0 – segment wolny od zmian 1 – < 50% 2 – 50–75% 3 – >75%	0	0	0	0	0
Obecność i rodzaj zwężeń 0 – brak 1 – pojedyncze, przepuszczające instrument 2 – mnogie, przepuszczające instrument 3 – nieprzepuszczające instrumentu	0	0	0	0	0

VIII. SPIS SKRÓTÓW TEKSTOWYCH

Skrót	Wyjaśnienie
ABCM	anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibodies – przeciwciała przeciw <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AE	adverse events – działania niepożądane
AUC ROC	area under ROC (receiver operating characteristic) curve – pole pod krzywą ROC
BMI	body mass index – wskaźnik masy ciała
CD	Crohn's disease – choroba Leśniowskiego-Crohna
CDMI	Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index
CRP	C-reactive protein – białko C-reaktywne
EEN	exclusive enteral nutrition – wyłączone leczenie enteralne
EIM	extraintestinal manifestations – manifestacje pozajelitowe
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FC	fecal calprotectin – kalprotektyna w kale
GKS	glikokortykosteroidy
IBD	inflammatory bowel disease – nieswoista choroba zapalna jelit
IBD-U	undifferentiated inflammatory bowel disease – niezróżnicowane nieswoiste zapalenie jelit

IF	Impact Factor – wskaźnik oddziaływania
IFN- γ	interferon γ
IL	interleukina
JCR	Journal Citation Reports
MARIA	Magnetic Resonance Index of Activity
MEGS	Magnetic Resonance Enterography Global Score
MINI	Mucosal Inflammation Noninvasive Index
MNiSW	Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
MRE	magnetic resonance enterography – enterografia rezonansu magnetycznego
NK	natural killers
OB	odczyn Biernackiego
p	poziom istotności statystycznej
p-ANCA	perinuclear anti-neutrophil antibodies – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii
PCDAI	Pediatric Crohn’s Disease Activity Index
PICMI	Pediatric Inflammatory Crohn’s MRE Index
PLT	platelet count – liczba płytek krwi
PSC	primary sclerosing cholangitis – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
SAE	severe adverse events – ciężkie działania niepożądane
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn Disease
TNF- α	tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów
UC	ulcerative colitis – wrzodziejące zapalenie jelita grubego
USG	ultrasonografia
VAS	visual analogue scale – wizualna skala analogowa
VEO-IBD	very early onset IBD – bardzo wczesne zachorowanie na nieswoistą chorobę zapalną jelit
WBC	white blood cell count – całkowita liczba leukocytów
wPCDAI	weighted Pediatric Crohn’s Disease Activity Index

IX. Piśmiennictwo uzupełniające

Piśmiennictwo:

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741–55.
2. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2741–63.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1314–21.
4. Hyams J, Ferry G, Mandel F, Gryboski J, Kibort P, Kirschner B, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4): 439–47.
5. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 55–62.
6. Cozijnsen MA, Ben Shoham A, Kang B, Choe BH, Choe YH, Jongsma MME, et al. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index For Pediatric Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 133–140.e1.
7. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795–806.
8. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriev A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBdunclassified in children: A multicentre study from the pediatric IBD porto group of ESPGHAN. *J Crohn's Colitis* 2017; 11.
9. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, Leleiko NS, MacK DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 140–5.
10. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. *Digestion* 2009; 79: 121–9.
11. Krzesiek E, Kofla-Dlubacz A, Akutko K, Stawarski A. The incidence of inflammatory bowel disease in the paediatric population in the district of lower Silesia, Poland. *J Clin Med* 2021; 10.
12. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114–22.
13. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 953–61.
14. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of crohn's disease. *F1000Prime Rep* 2015; 7.
15. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med* 1987; 166: 1471–83.

16. Reinecker HC, Podolsky DK. Human intestinal epithelial cells express functional cytokine receptors sharing the common γ c chain of the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8353–7.
17. Takayama T, Kamada N, Chinen H, Okamoto S, Kitazume MT, Chang J, et al. Imbalance of NKp44+ NKp46- and NKp44- NKp46+ natural killer cells in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010; 139: 882–92.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.040>.
18. Hegazy AN, West NR, Stubbington MJT, Wendt E, Suijker KIM, Datsi A, et al. Circulating and Tissue-Resident CD4+ T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. *Gastroenterology* 2017; 153: 1320–37.e16.
19. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 53.
20. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272: 60–6.
21. Koizumi M, King N, Lobb R, Benjamin C, Podolsky DK. Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 1992; 103: 840–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90015-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(92)90015-Q).
22. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672–83.
23. Balzola F, Cullen G, Ho GT, Russell R. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease: Commentary. *Inflamm Bowel Dis Monit* 2014; 14: 55–6.
24. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014; 14: 329–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3661>.
25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–60.
26. Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Kapusta P, Sroka-Oleksiak A, Wędrychowicz A, Pieczarkowski S, et al. Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Sci Rep* 2019; 9: 31–4.
27. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341(6145): 569–73.
28. Moran CJ, Klein C, Muise AM, Snapper SB. Very early-onset inflammatory bowel disease: Gaining insight through focused discovery. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1166–75.
29. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(2): 378–85.

30. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2014; 8: 1179–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>.
31. van Rhee PF, Aloji M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis* 2020; 1–24.
32. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: A prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 416–21.
33. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505–12.
34. Yoon HM, Suh CH, Kim JR, Lee JS, Jung AY, Kim KM, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance enterography for detection of active inflammation in children and adolescents with inflammatory bowel disease a systematic review and diagnostic meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 1208–16.
35. Church PC, Greer MLC, Cytter-Kuint R, Doria AS, Griffiths AM, Turner D, et al. Magnetic resonance enterography has good inter-rater agreement and diagnostic accuracy for detecting inflammation in pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 565–75.

X. Cykl publikacji tematycznie powiązanych

X.1. Artykuł 1

1. Herman R, Pieczarkowski S, Dumnicka P, Wyzgowska A, Fyderek K. Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients. *Gastroenterology Rev/Prz Gastroenterol* 2021. DOI: 10.5114/pg.2021.109623 (lista JCR; MNiSW: 40 pkt).

Authors:

Roma Herman, Stanisław Pieczarkowski, Paulina Dumnicka, Agnieszka Wyżgowska, Krzysztof Fyderek

Decision letter:

August 26, 2021

PG-00978-2021-02

Clinical usefulness of Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed Crohn's disease pediatric patients.

Dear Roma Herman,

I am pleased to inform you that your manuscript, entitled: Clinical usefulness of Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed Crohn's disease pediatric patients., has been finally accepted for publication in our journal.

We would like to inform that your paper will be published after receiving publishing fee. In order to receive the invoice, please complete the form including data for invoicing, which is available in the payment bookmark. Failure to complete this form means that you choose not to obtain the invoice.

Please log in to your account:

<https://www.editorialsystem.com/pg/article/259362/view/payment/>
to proceed with the payment.

If you are paying by wire transfer please indicate manuscript number the name of the contact author and the title. In case of any problems or questions please do not hesitate to contact the technical editor at: eshelp@termedia.pl. We would appreciate if you could confirm payment within 14 days.

Thank you for submitting your work to us.

Kindest regards,
Grażyna M. Rydzewska
Editor-in-Chief
Gastroenterology Review

Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients

Roma B. Herman¹, Stanisław Pieczarkowski¹, Paulina Dumnicka², Agnieszka Wyżgowska¹, Krzysztof Fyderek¹

¹Department of Paediatrics, Gastroenterology, and Nutrition, Jagiellonian University Medical College, University Children's Hospital of Cracow, Poland

²Department of Medical Diagnostics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Gastroenterology Rev
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.109623>

Key words: gastroenterology, Crohn's disease, paediatrics, inflammation.

Address for correspondence: Roma B. Herman MD, Department of Paediatrics, Gastroenterology, and Nutrition, Jagiellonian University Medical College, University Children's Hospital of Cracow, Poland, e-mail: romabeataherman@gmail.com

Abstract

Introduction: Mucosal healing (MH) has become a therapeutic goal in Crohn's Disease (CD), but its frequent evaluation in endoscopic examination is fraught with several limitations. There is an increasing demand to replace invasive procedures with noninvasive markers of CD.

Aim: To assess the clinical importance of the recently developed Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI) in newly diagnosed paediatric Crohn's Disease patients.

Material and methods: Out of 60 consecutive newly diagnosed paediatric CD patients, 55 were enrolled in the study. The study examined the relationship between Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD), Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), laboratory findings and the newly developed MINI index.

Results: Out of the 55 paediatric patients involved in the study, ileocolonoscopy was successful in 42 patients. In this group there was a strong positive correlation between MINI and PCDAI ($R = 0.61$; $p < 0.001$) and a moderate positive correlation between MINI and SES-CD ($R = 0.39$; $p = 0.011$). MINI score of 17 points or more indicated severe CD (defined as SES-CD ≥ 16 points) with a diagnostic sensitivity of 90% but with a low specificity of 50%. There were 13 (23%) patients in whom ileocecal valve intubation was not achieved, and in this group the correlation between MINI and PCDAI was also strong ($R = 0.66$; $p = 0.014$).

Conclusions: The newly developed MINI index is a simple and intuitive clinimetric score that can be considered a useful tool in assessing mucosal inflammation among newly diagnosed paediatric CD patients.

Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic transmural gastrointestinal inflammatory disorder. Although inflammatory bowel diseases (IBD) are usually diagnosed in young adults aged 18 to 35 years, the rate of paediatric diagnosis has been steadily increasing in recent years [1]. Ileocolonoscopy remains a gold standard in assessing mucosal healing (MH); however, the use of ileocolonoscopy in paediatric patients is fraught with several limitations such as invasiveness, costs, need for hospitalization, and risks connected with general sedation. Studies have demonstrated a lack of correlation between clinical symptoms and disease activity [2]; therefore, achieving MH and transmural healing (TH) is nowadays the most

eligible therapeutic goal. The Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI) is a new clinimetric tool for assessing mucosal healing and inflammation in paediatric patients, which has recently been developed by Cozijnsen *et al.* [3]. The MINI index evaluates the following categories: stool pattern, faecal calprotectin (FC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein. This score could help to improve the selection of patients with CD, who require a follow-up ileocolonoscopy.

Aim

The aim of this study was to assess the clinical importance of the MINI index in newly diagnosed paediatric CD patients.

Material and methods

This observational, single-centre research involved 60 consecutive newly diagnosed (between March 2015 and September 2016) paediatric CD patients. Fifty-five patients who met all inclusion and exclusion criteria were enrolled in the study. The diagnosis was based on endoscopy examination, clinical presentation, and histopathology, according to the accepted diagnostic criteria for CD [4]. Children who were diagnosed in another hospital or those with incomplete medical records were excluded. In 13 out of 55 patients who underwent ileocolonoscopy, ileal intubation was not achieved (Figure 1). The groups with successful intubation and non-intubation were analysed separately. Demographic and clinical data were collected prospectively. The MINI index was calculated retrospectively.

Location and clinical manifestation were evaluated according to the Paris classification [5]. Laboratory data were collected prospectively up to 7 days before endoscopic evaluation. Endoscopic disease activity was captured using the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [6]. Mucosal healing was defined as SES-CD < 3 points, mild disease as 3–6 points, moderate 7–16 points, and severe >16 points. Clinical disease activity was evaluated using the Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI): remission < 10 points, mild 10–27.5 points, moderate 30–37.5 points, and severe 37.5–100 points [7]. Although the weighted Paediatric Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI) has been shown to better evaluate disease activity than PCDAI [8], due to the observational characteristics of the study, we chose not to calculate wPCDAI retrospectively. The MINI index is a weighted categorized index that discriminates MH from mucosal inflammation in children with CD. The key items of the MINI index are stool pattern during the preceding week, faecal calprotectin concentration, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein concentration. The maximum score for the MINI index is 25 points, and the minimum score is –3 points (Table I).

The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University, Krakow (No. 122.6120.52.2015).

Statistical analysis

Categorical data were reported as the number of patients and the percentage of the respective group. Quantitative data were summarized as mean \pm standard deviation (SD) or median and lower; upper quartile (Q1; Q3), depending on the distribution. The variables' distribution was assessed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Minimum (min.) and maximum (max.) values were reported where indicated. The data were compared between groups using the Pearson χ^2 test (categorical variables), *t*-test (normally distributed quantitative variables), or the Mann-Whitney test (non-normally distributed quantitative variables). The Kruskal-Wallis test was used to compare MINI scores when more than 2 groups were compared. The Spearman correlation coefficient was used to assess the correlations of the MINI score, which was non-normally distributed. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the diagnostic accuracy of MINI score to detect severe Crohn's disease defined as SES-CD \geq 16 points. The cut-off was selected at maximum Youden index. All the statistical tests were 2-tailed. The results were considered statistically significant at *p*-value < 0.05. The computations were done using Statistica 13.0 software (TIBCO, Tulsa, OK, USA).

Results

A total of 55 paediatric patients participated in the study. In 42 patients ileocolonoscopy was successful (52.4% males and 47.6% females at the average age of 12.0 \pm 3.8 years). There were 13 (23%) patients in whom ileal intubation was not achieved (53.8% males and 46.2% females with mean age of 12.6 \pm 3.3 years at diagnosis). Baseline characteristics of both groups are presented in Table II.

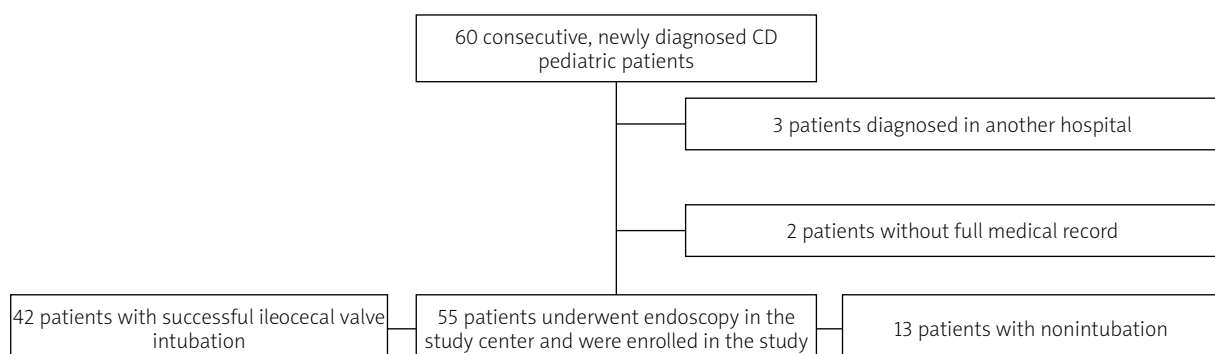


Figure 1. Selection of patients

Table I. The MINI index [3]

Variable		Points
Stool*	0–1 normal or liquid stool, no blood	0
	≤ 2 semi-formed with small amounts of blood or 2–5 liquid stools	4
	Gross bleeding, or ≥ 6 liquid stools, or nocturnal diarrhoea	8
Fecal calprotectin [µg/g]	< 50	-3
	50–99.9	0
	100–299.9	5
	300–599.9	7
	600–899.9	9
	≥ 900	12
ESR [mm/h] and CRP [mg/l]	ESR < 10 and CRP < 5	0
	30 > ESR ≥ 10 or 10 > CRP ≥ 5	1
	50 > ESR ≥ 30 or 30 > CRP ≥ 10	2
	ESR ≥ 50 or CRP ≥ 30	5
Sum		Min: -3 to max: 25

CRP – C-reactive protein, ESR – erythrocyte sedimentation rate. *The stool item interpretation was performed as indicated in the user guide of the MINI index: 0 points – formed stool or up to 1 loose stool daily, 4 points – 2–5 liquid/very loose stools on ≥ 1 days or small amounts of blood, 8 points – ≥ 6 liquid/very loose stools on ≥ 1 days or nocturnal diarrhoea and/or any gross bleeding.

Table II. Patients' characteristics and Paris classification

Characteristic	Values in the studied group for patients with successful intubation (n = 42)	Values for patients without ileocecal valve intubation (n = 13)	P-value
Male sex, n (%)	22 (52.4)	7 (53.8)	0.9
Age at diagnosis mean ± SD [years]	12.0 ± 3.8	12.6 ± 3.3	0.6
BMI mean ± SD [kg/m ²]	16.9 ± 2.1	16.4 ± 2.8	0.5
Paris classification			
Age, n (%):			
A1a – aged under 10 years	9 (21.4)	2 (15.4)	0.6
A1b – aged 10–17 years	28 (66.7)	10 (76.9)	0.5
A2 – aged 17–40 years	5 (11.9)	1 (7.7)	0.7
Location of the disease, n (%):			
L1 – distal 1/3 ileum ± limited caecal disease	6 (14.3)	1 (7.7)	0.5
L2 – colonic	17 (40.5)	8 (61.5)	0.2
L3 – ileocolonic	19 (45.2)	4 (30.8)	0.4
L4a – upper disease proximal to ligament of Treitz	25 (59.5)	9 (69.2)	0.5
L4b – upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum	0	1 (7.7)	0.07
Disease behaviour, n (%):			
B1 – non-stricturing non-penetrating	36 (85.7)	4 (30.8)	< 0.001
B2 – stricturing	5 (11.9)	9 (69.2)	< 0.001
B3 – penetrating	0	0	–
B2B3 – both stricturing and penetrating	1 (2.4)	0	0.6
p – perianal, n (%)	5 (11.9)	3 (23.1)	0.3
G ₁ – growth delay, n (%)	8 (19.0)	3 (23.1)	0.8

In the studied group of 42 patients with complete ileocolonoscopy, there were no statistically significant associations between MINI and disease phenotype (localization, growth retardation, disease behaviour). Mean SES-CD was 15.5 ± 6.8 points, and mean PCDAI was 28.6 ± 15.4 points. A positive correlation between PCDAI and SES-CD scores ($R = 0.35$; $p = 0.025$) was observed. There was no significant relationship between disease phenotype and FC concentrations. The correlations between FC and SES-CD and between FC and PC-

DAI were $R = 0.37$; $p = 0.016$ and $R = 0.52$; $p = 0.0004$, respectively. The median MINI score was 19 (Q1: 15; Q3: 22). Further analysis showed a strong positive correlation between MINI and PCDAI ($R = 0.61$; $p < 0.001$) and a moderate positive correlation between MINI and SES-CD ($R = 0.39$; $p = 0.011$) (Figure 2). The MINI score according to SES-CD categories is presented in Figure 3. In our study, a MINI score of 17 points or more indicated severe CD (defined as $\text{SES-CD} \geq 16$ points) with a diagnostic sensitivity of 90% but with a low speci-

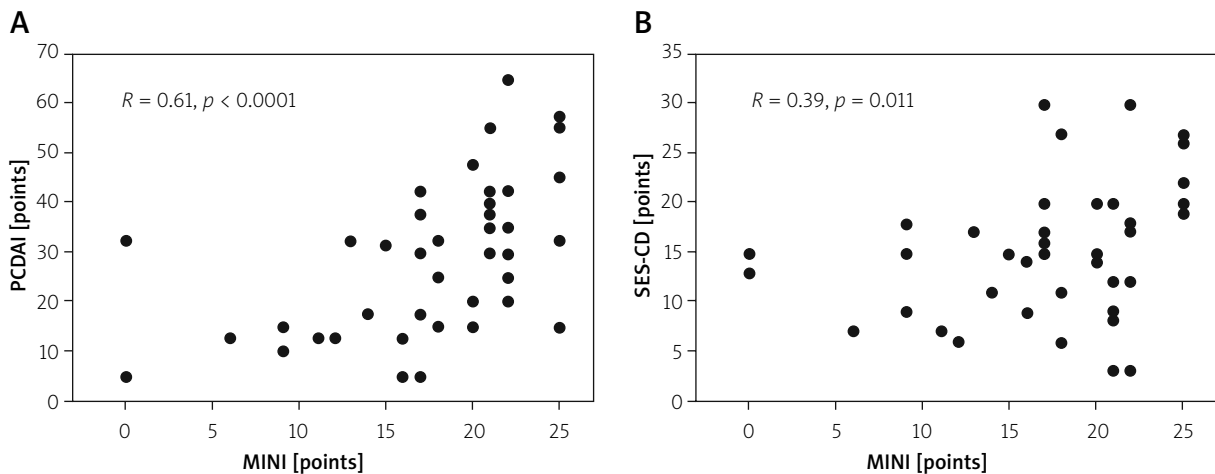


Figure 2. The correlations between MINI and PCDAI (A), SES-CD (B) in the studied group of 42 patients with full endoscopy. Spearman's rank correlation coefficients (R) and p -values are reported

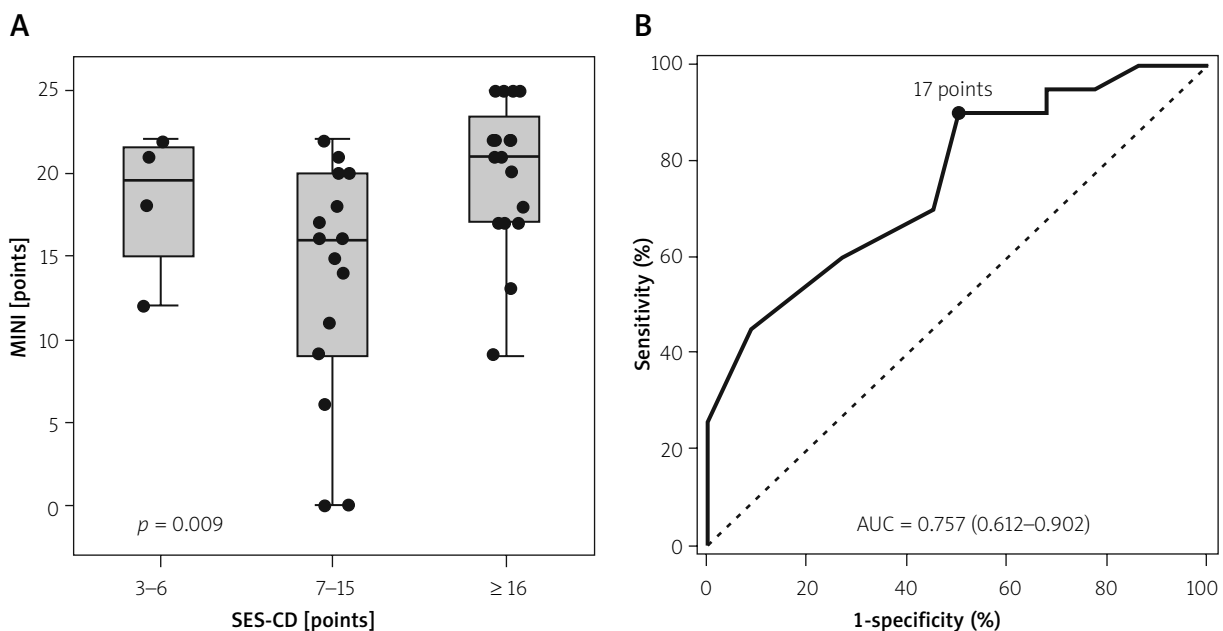


Figure 3. The MINI score according to SES-CD categories (A) and the ROC curve illustrating the accuracy of the MINI score in detecting severe disease according to SES-CD (i.e. $\text{SES-CD} \geq 16$ points) (B) in the studied group of 42 patients with full endoscopy. The p -value in the Kruskal-Wallis test is reported in panel A. The cut-off point selected using maximum Youden index and the area under the ROC curve (AUC) with 95% confidence interval are reported in panel B

ficity of 50%. Additionally, the MINI score correlated positively with white blood cell count (WBC) ($R = 0.47$; $p = 0.002$) and platelet count (PLT) ($R = 0.41$; $p = 0.007$) but negatively with albumin concentration ($R = -0.35$; $p = 0.022$).

Non-intubation occurred in 13 (23%) patients. Out of these 13 children, in 7 patients the ileocecal valve was reached but not intubated. In 3 patients the cecum was reached, in 1 patient hepatic flexure was examined, and in 2 transverse colon was evaluated. The difficulties in performing full endoscopy were related to advanced disease changes. There were no statistically significant differences between groups with successful ileal intubation and with non-intubation apart from disease behaviour (stricturing or non-stricturing) (Table II). The correlation between MINI and PCDAI in the non-intubation group was strong ($R = 0.66$; $p = 0.014$).

Discussion

Mucosal healing has become a therapeutic goal in CD, but its frequent evaluation in endoscopic examination is fraught with several limitations. There is an increasing demand to replace invasive procedures with noninvasive markers of CD. The commonly used clinical disease activity index (PCDAI) correlates poorly to moderately with activity assessment during endoscopic examination ($R = 0.33$ – 0.59) [3, 9]. Correlations between concentration of FC and SES-CD are usually higher; therefore, this biochemical marker is used increasingly to monitor patients with CD. However, treatment modification based only on FC results is currently not recommended [10]. The newly reported Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI), which was developed to assess mucosal inflammation in children with CD, is a promising tool. Recent studies have shown that the MINI index can be more accurate than calprotectin alone in detecting endoscopic healing [3]. In our study we aimed to assess if the MINI index correlates with endoscopic changes at the onset of paediatric Crohn's disease. Our study group consisted of newly diagnosed patients who mostly had moderate to severe activity of CD. Mean SES-CD and PCDAI, and median MINI index were higher than those reported by Cozijnsen *et al.* [3] and by Perez *et al.* [11], which is related to a different patient selection process and may also be associated with a less numerous group of participants in our study. Similarly to the previously mentioned studies, in our research we observed a positive correlation between MINI and SES-CD, which was comparable to the correlation between PCDAI and SES-CD and between FC and SES-CD. There was also a high correlation between MINI and PCDAI. Martinus A. Conzijnsen *et al.* reported that MINI < 8 points could assess MH with

a sensitivity of 88% and specificity of 85%. According to this study [3], a MINI score < 8 points indicates MH, MINI 8–11 points reflects mild inflammation, and MINI > 11 points detects moderate to severe disease. In our study, a MINI score of 17 points or more corresponded to severe Crohn's disease (defined as SES-CD ≥ 16 points) with a diagnostic sensitivity of 90% and a low specificity of 50%. There were only 4 patients with SES-CD < 7 points, and there were no patients with SES-CD < 3 points, which is related to the study design (the inclusion of newly diagnosed patients). In fact, the 4 patients with SES-CD 3–6 points were characterized by relatively high MINI (Figure 3).

Ileal non-intubation occurs in 20–25% of colonoscopies in paediatric CD patients [12]. When diagnosed with CD, most children represent an inflammatory phenotype of the disease (non-stricturing and non-penetrating), but there is a subgroup with complicated disease behaviour [13]. In the EUROKIDS study, the stricturing phenotype (B2) was observed in 12.2% of the cases, the penetrating phenotype in 4.7%, and both stricturing and penetrating disease (B2B3) in 1.6% [14]. Therefore, in contrast to Cozijnsen *et al.* and Perez *et al.*, we decided not to exclude those patients but to analyse them separately. In our study there were 13 (23%) patients in whom ileocecal valve intubation was not achieved. Fourteen (25%) patients had stricturing phenotype of the disease. Out of those 14 patients, 5 had successful ileocolonoscopy. We found a high positive correlation between MINI and PCDAI in patients with unsuccessful ileocolonoscopy. Further investigation is necessary to assess the clinical importance of the MINI index in those patients. Our study was limited by relatively small numbers of patients and retrospective calculation of the MINI index, although individual MINI components (stool pattern, FC, ESR, and C-reactive protein) were collected prospectively.

Conclusions

The MINI index has several advantages. It positively correlates with SES-CD and PCDAI. Due to its non-invasiveness and simplicity, the MINI index can be considered an intuitive and useful tool in assessing mucosal inflammation in newly diagnosed paediatric CD patients, possibly also in those with unsuccessful colonoscopy.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 40.

2. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014; 63: 88-95.
3. Cozijnsen MA, Ben Shoham A, Kang B, et al. Development and validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index for pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 133-40.
4. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBD-unclassified in children: a multicentre study from the pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1078-84.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314-21.
6. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
7. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-47.
8. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 55-62.
9. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014; 49: 638-45.
10. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020;jjaa161.
11. Perez JG, Muncunill GP, Miravet VV, et al. P108 Validation of a new score for paediatric Crohn's disease on a paediatric tertiary hospital: the MINI-Index (Mucosal Inflammation Non-Invasive Index). *J Crohns Colitis* 2019; 13 Suppl. 1: S141-2.
12. Weiss B, Turner D, Griffiths A, et al. Simple endoscopic score of Crohn disease and magnetic resonance enterography in children: report from ImageKids Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69: 461-5.
13. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017; 389: 1710-8.
14. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 374-80.

Received: 9.08.2021

Accepted: 26.08.2021

X.2. Artykuł 2

1. Herman R, Dumnicka P, Pieczarkowski S, Fyderek K. Induction of remission in pediatric Crohn's disease patients assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J Clin Med* 2021; 10 (23): 5613. DOI: 10.3390/jcm10235613 (lista JCR; IF: 4,2; MNiSW: 140 pkt).





Article

Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease Patients Assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index

Roma Herman ^{1,*}, Paulina Dumnicka ² , Stanisław Pieczarkowski ¹ and Krzysztof Fyderek ¹

¹ Department of Pediatrics, Gastroenterology and Nutrition, University Children's Hospital of Cracow, Jagiellonian University Medical College, Wielicka 265, 30-663 Kraków, Poland; stpiecz@wp.pl (S.P.); kfyderek@usdk.pl (K.F.)

² Department of Medical Diagnostics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland; paulina.dumnicka@uj.edu.pl

* Correspondence: romabeataherman@gmail.com; Tel.: +48-12-33-39-326

Abstract: Mucosal healing (MH) is the main therapeutic goal of Crohn's disease (CD). The Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI) appears to be a promising tool for distinguishing MH from its inflammation. This study aims to evaluate MINI in monitoring remissions induced by exclusive enteral nutrition (EEN) in pediatric CD patients. Out of 55 newly diagnosed CD children, 31 who completed 6–8 weeks of EEN were analyzed. Clinical and biochemical data, activity of CD assessed with the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) and MINI were compared within seven days pre- and post-EEN. Response to induction therapy was defined as a decrease of PCDAI by >12.5 points. The follow-up was performed up to 12 months after EEN termination. Out of 31 children who completed 6–8 weeks of EEN, eight required corticosteroids in addition to EEN. Twenty-four patients (77%) responded to induction therapy. In responders, MINI decreased from 19 (Q1:17; Q3:22) to 12 (Q1:6; Q3:14), $p < 0.001$. The diagnostic accuracy of post-EEN MINI and post-EEN fecal calprotectin (FC) for treatment failure were AUC: 0.899 (95%CI: 0.737–1.000) and 0.762 (95%CI: 0.570–0.954), respectively. In the follow-up of 25 patients (80.6%), the post-EEN MINI of ≥ 13 points predicted CD relapse (87.5% sensitivity; 64.7% specificity), while FC had no prognostic value. MINI allows for monitoring of EEN and is superior in predicting disease relapse to FC.

Keywords: pediatrics; Crohn's disease; exclusive enteral nutrition; fecal calprotectin



Citation: Herman, R.; Dumnicka, P.; Pieczarkowski, S.; Fyderek, K. Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease Patients Assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5613. <https://doi.org/10.3390/jcm10235613>

Academic Editors: Silvio Danese and Laurent Peyrin-biroulet

Received: 13 October 2021

Accepted: 27 November 2021

Published: 29 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

In children with active luminal Crohn's disease (CD), therapy with exclusive enteral nutrition (EEN) is recommended as the first line for induction of remission [1]. EEN is defined as feeding with complete liquid formula as the sole source of food [1]. Early complete mucosal healing (MH) after EEN induction in children predicts sustained remission [2]. If EEN is insufficiently effective after 2–4 weeks of good compliance, systemic corticosteroids (CS) may be considered for inducing remission [1]. There are no evidence-based guidelines of when best to re-evaluate disease activity after initiation of induction therapy. The use of endoscopic evaluation to assess MH after induction of remission in the pediatric population is impractical and has several limitations. Since clinical scores alone, such as Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) or the weighted PCDAI (wPCDAI) [3], do not adequately reflect mucosal healing, fecal calprotectin (FC) is used as a superior measure of mucosal inflammation despite the fact that treatment modification based solely on fecal calprotectin is not recommended [1,3]. The recently published Mucosal Inflammation Noninvasive index (MINI) [4] is a simple and intuitive clinimetric tool developed to discriminate MH from mucosal inflammation. The authors of MINI revealed that the index was significantly more accurate than FC ($p = 0.013$) in assessing MH, which can be relevant especially in children with lower ranges of FC (100–599 $\mu\text{g/g}$) [4]. This study aims to assess the usefulness of MINI in evaluating the clinical response to induction of

remission started with EEN in the pediatric population. We hypothesized that MINI allows for simple, noninvasive and adequate estimation of the effectiveness of induction treatment in children with CD.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This preliminary observational, single-center study involved consecutive newly diagnosed CD pediatric patients (diagnosed between March 2015 and September 2016 at the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, University Children's Hospital of Cracow, Poland). Patients who had incomplete medical records, unsuccessful ileo-cecal valve intubation, concomitant biological treatment, contraindications to EEN, isolated perianal disease, penetrating phenotype of the disease or those who did not complete six weeks of EEN were excluded. The collection of biochemical, clinical data and PCDAI calculation was performed within seven days before induction of EEN (pre-EEN) and repeated within seven days after EEN completion (post-EEN). Standard induction treatment with EEN was performed with polymeric feeding, individually selected for each patient by the multidisciplinary Clinical Nutrition Team. The EEN was administered for at least six weeks, after which maintenance enteral nutrition (MEN) or normal diet was gradually reintroduced. The diet in 30 children was administered via nasogastric tube and, in one patient, orally. If EEN was insufficiently effective, the treatment with CS (methylprednisolone or budesonide) was co-administered to EEN. The patients with perianal disease were treated according to commonly accepted criteria [5]. If patients with perianal disease did not respond to conventional treatment, they were qualified for biological treatment and excluded from the study. Concomitant therapy with early thiopurines started within three months from the diagnosis. It was administered in 29 patients (azathioprine 2–2.5 mg/kg/day or 6-mercaptopurine 1–1.5 mg/kg/day). Data on the number of CD exacerbations, defined as the need for hospitalization due to worsening of CD symptoms, were collected from children completing one year of follow-ups.

The primary objective of the study was to compare the MINI pre- and post-induction therapy in children who achieved and those who did not achieve clinical response. The secondary objective involved finding associations between post-EEN MINI score, post-EEN FC and the number of exacerbations during one year of follow-up. Additionally, we aimed to assess FC pre- and post-EEN.

2.2. Reference Standards

The diagnosis was made according to accepted diagnostic criteria for pediatric CD [6]. The location and clinical manifestation of the disease were evaluated according to the Paris classification [7]. Perianal disease was defined as the presence of fistula, abscess, fissure, associated uncomplicated skin inflammation or skin tags. Disease activity was scored using the PCDAI in the following way: remission <10 points, mild 10–27.5 points, moderate 30–37.5 points, severe 37.5–100 points [8]. Clinical response was defined as a decrease of the PCDAI score of >12.5 points. Phenotype data, including patient characteristics, PCDAI, biochemistry and FC, were collected prospectively for the first time within seven days before induction of EEN (pre-EEN). The second evaluation of patient characteristics, disease activity, biochemistry and FC was done within seven days after completing EEN (post-EEN). The fecal sample was collected in the hospital and was transferred to the laboratory in a plastic container on the day of collection. The samples were tested using the immunochromatographic point-of-care test (Bühlmann Quantum Blue® fCAL assay, Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland) at two levels (LF-CAL25, 30–300 µg/g and LF-CHR25 100–1800 µg/g).

The MINI index evaluates the following main categories: stool pattern, FC, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The calculation of MINI and the interpretation of the total score was performed according to recommendations by Martinus A. Cozijnsen et al. [4]. The maximal score of MINI is 25 points and minimal minus 3 points.

The interpretation of MINI was made in the following way: <8 MINI points reflected MH, 8–11 MINI points characterized mild inflammation and >11 MINI points indicated moderate inflammation [4]. In this study, the MINI index was calculated retrospectively on the basis of prospectively collected data on stool patterns and inflammatory markers.

2.3. Statistical Analysis

The number of patients and percentage of the appropriate group were reported for categories. Contingency tables were analyzed with the chi-squared or Fisher exact tests. Mean and standard deviation (SD) or median, lower quartile (Q1) and upper quartile (Q3) were reported for quantitative variables with or without a normal distribution (assessed with Kolmogorov-Smirnov test), respectively. Data were compared between induction therapy responders and non-responders using a *t*-test or Mann-Whitney test, according to the variables' distribution. Pre-EEN and post-EEN values were compared with the *t*-test for dependent samples or Wilcoxon matched pairs test, respectively. The Spearman rank-order correlation coefficient was applied to assess correlations of FC and MINI (non-normally distributed variables). Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess and compare the diagnostic accuracy of studied variables for induction treatment failure. The cut-off values were selected at the maximum Youden index. For comparison, we also provided information about the cut-off, enabling 100% sensitivity for induction treatment failure. Multiple logistic regression was used to assess whether post-EEN MINI was associated with induction treatment outcome independently of steroid treatment: post-EEN MINI and steroid use were included as independent variables in the model. The statistical tests were two-tailed; $p < 0.05$ indicated statistical significance. Statistica 13.3 (Tibco Inc., Tulsa, OK, USA) and dedicated medical bundle 4.0 (StatSoft Poland, Kraków, Poland) software were used for computation.

2.4. Ethical Considerations

This single-institution study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University, Kraków (No: 122.6120.52.2015). Signed informed consent was obtained from all families before enrolment.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics of Studied Patients

The study involved 55 consecutive newly diagnosed CD pediatric patients. From this group, 46 children were qualified for exclusive enteral nutrition (EEN) as the first line for induction of remission. Eventually, 31 eligible children, 19 (61.3%) males, at the mean age of 12 ± 3.9 years, were included in the study (Figure 1). The baseline characteristic of the group, and its phenotype according to the Paris Classification, is shown in Table 1. Patients with perianal manifestation had concomitant intestinal lesions. In all patients with perianal manifestation, conventional treatment was successful. The patient with B2B3 phenotype was initially diagnosed with stricturing disease, and the modification of the Paris classification was performed after receiving the magnetic resonance enterography (MRE) result, post-EEN. Steroid treatment due to insufficient effects of EEN was co-administered in eight patients (25.8%).

Before introducing EEN, patients in our cohort had moderate to severe activity of the disease with pre-EEN median PCDAI and MINI scores of 32 (Q1:20; Q3:38) and 20 (Q1:15; Q3:22) points, respectively. Pre-EEN median FC was 1800 $\mu\text{g/g}$ (Q1:1053; Q3:1800). There were no significant associations between MINI or FC and disease phenotype (localization, growth retardation and disease behavior). Moderate correlation between pre-EEN MINI and pre-EEN PCDAI ($R = 0.39$; $p = 0.029$) was observed. In contrast, we did not find the correlation between pre-EEN FC and pre-EEN PCDAI ($R = 0.23$; $p = 0.2$).

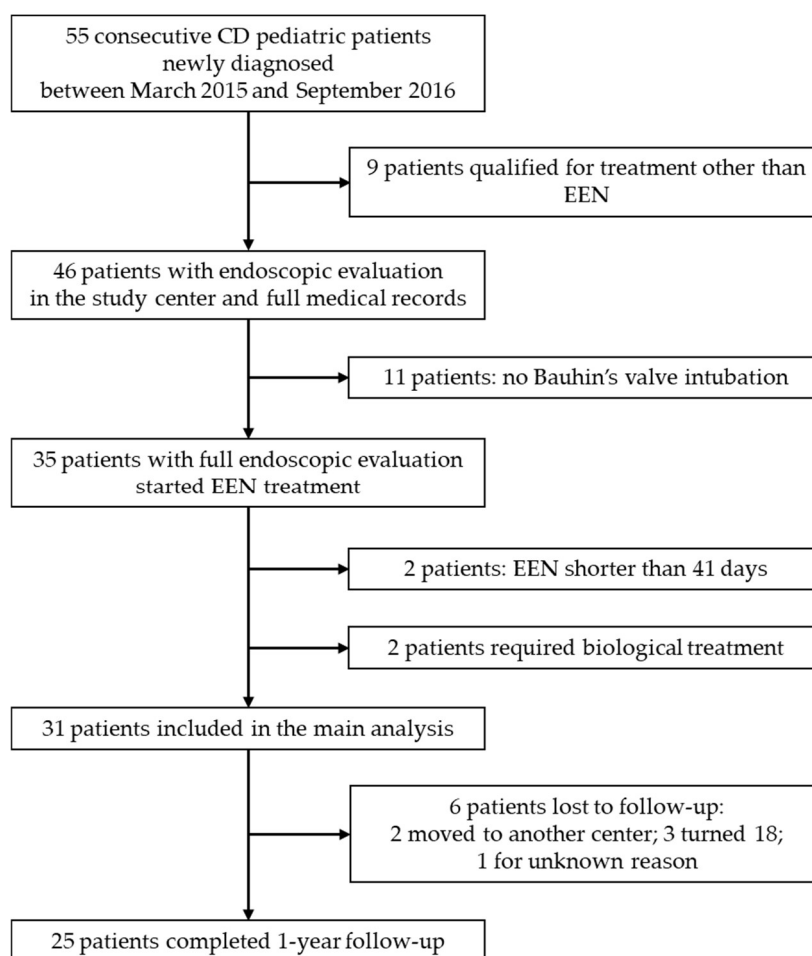


Figure 1. Flow diagram of patients’ selection. Abbreviations: CD, Crohn’s disease; EEN, exclusive enteral nutrition.

Table 1. Patients’ characteristics before EEN.

Characteristic	All Patients (n = 31)	Responders (n = 24)	Non-Responders (n = 7)	p
Male sex, n (%)	19 (61.3)	14 (58.3)	5 (71.4)	0.5
Mean age ± SD, years	12.0 ± 3.9	12.9 ± 2.9	9.0 ± 5.6	0.1
Paris Classification				
Age:				
A1a—aged under 10 years, n (%)	6 (19.4)	2 (8.3)	4 (57.1)	0.004
A1b—aged 10–17 years, n (%)	22 (71.0)	19 (79.2)	3 (42.9)	0.063
A2—aged 17–40 years, n (%)	3 (9.7)	3 (12.5)	0	0.3
Location of the disease:				
L1—distal 1/3 ileum ± limited cecal disease, n (%)	5 (16.1)	4 (16.7)	1 (14.2)	0.9
L2—colonic, n (%)	11 (35.5)	7 (29.2)	4 (57.1)	0.2
L3—ileocolonic, n (%)	15 (48.4)	13 (54.2)	2 (28.6)	0.2
L4a—upper disease proximal to ligament of Treitz, n (%)	18 (58.1)	14 (58.3)	4 (57.1)	1
L4b—upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum, n (%)	0	0	0	-
Disease behavior:				
B1—nonstricturing nonpenetrating, n (%)	27 (87.1)	20 (83.3)	7 (100)	0.2
B2—stricturing, n (%)	3 (9.7)	3 (12.5)	0	0.3
B3—penetrating, n (%)	0	0	0	-
B2B3—both stricturing and penetrating, n (%)	1 (3.2)	1 (4.2)	0	0.6
p—perianal, n (%)	5 (16.1)	3 (12.5)	2 (28.6)	0.3
G1—growth delay, n (%)	6 (19.4)	4 (16.7)	2 (28.6)	0.5

3.2. The Associations between Clinical Scores, Laboratory Tests and EEN Treatment Results

The patients underwent 6–8 weeks of EEN treatment. The mean duration of EEN was 53 ± 9 days. Five patients (16.1%) were additionally administered methylprednisolone, and three patients (9.7%) budesonide. In total, 24 children (77%) achieved clinical response, and in those patients, we observed a significant decrease in the median MINI score from 19 (Q1: 17; Q3: 22) to 12 (Q1: 6; Q3: 14) points; $p < 0.001$. The median MINI score increased in non-responders from 20 (Q1: 12; Q3: 22) to 21 (Q1: 16; Q3: 25) points; $p = 0.14$ (Figure 2).

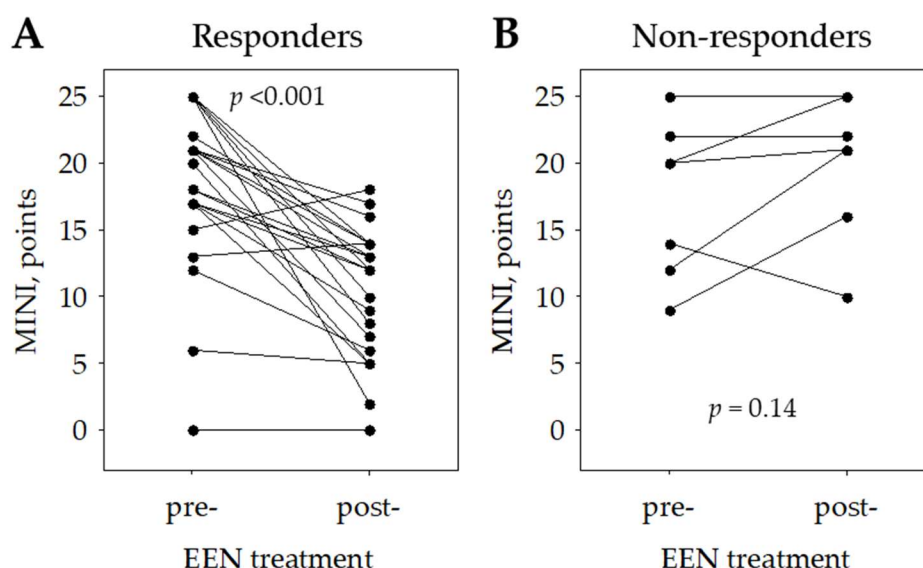


Figure 2. MINI score in responders (A) and non-responders (B) to induction of remission. Abbreviations: EEN, exclusive enteral nutrition; MINI, Mucosal Inflammation Noninvasive Index.

In responders, FC concentration after EEN decreased by median of $258 \mu\text{g/g}$ (Q1:0; Q3:1414). For non-responders median pre- minus post-EEN difference in FC concentration was zero (Q1: -1413 ; Q3: 213); $p = 0.019$ (Table 2).

Table 2. Comparison of laboratory data and severity assessment pre- and post-EEN treatment in responders and non-responders.

Characteristic	pre-EEN Value in Responders	pre-EEN Value in Non-Responders	<i>p</i>	post-EEN Value in Responders	post-EEN Value in Non-Responders	<i>p</i>
Median MINI (Q1; Q3), points	19 (17; 22)	20 (12; 22)	0.6	12 (6; 14)	21 (16; 25)	0.002
Median PCDAI (Q1; Q3), points	32 (22; 36)	30 (18; 48)	1.0	1 (0; 5)	48 (15; 52)	<0.001
Median fecal calprotectin (Q1; Q3), $\mu\text{g/g}$	1800 (1368; 1800)	1042 (387; 1800)	0.1	1052 (298; 1690)	1800 (1371; 1800)	0.037
Median ESR (Q1; Q3), mm/h	26 (11; 42)	11 (8; 37)	0.3	10 (6; 19)	23 (11; 47)	0.025
Median WBC (Q1; Q3), $\times 10^3/\mu\text{L}$	8.43 (7.13; 11.92)	11.38 (4.97; 19.38)	0.4	7.01 (4.90; 8.00)	13.02 (7.40; 14.96)	0.025

Abbreviations: EEN, exclusive enteral nutrition; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FC, fecal calprotectin; MINI, Mucosal Inflammation Noninvasive Index; PCDAI, Pediatric Crohn’s Disease Activity Index; WBC, white blood cell count.

Reduction of MINI by fewer than four points after EEN treatment was prognostic for its failure (Figure 3).

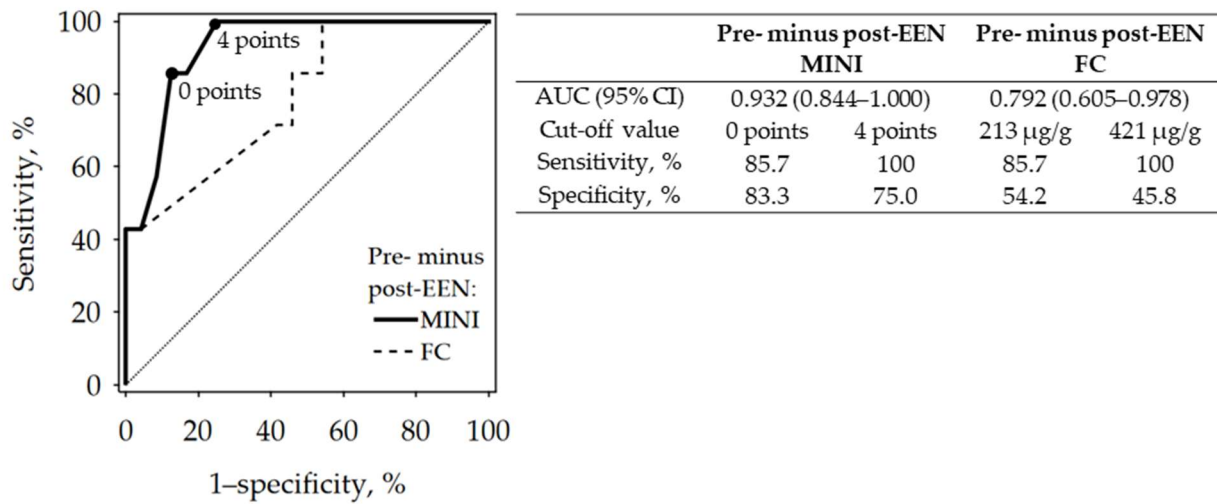


Figure 3. ROC curves showing the diagnostic accuracy of pre- minus post-EEN MINI and FC for the diagnosis of induction treatment failure (black points indicate the selected cut-off values of pre- minus post-EEN difference in MINI). Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval; EEN, exclusive enteral nutrition; FC, fecal calprotectin; MINI, Mucosal Inflammation Noninvasive Index.

Further analysis revealed that the diagnostic accuracy of post-EEN MINI for treatment failure was high. The comparison of diagnostic performance of other post-treatment laboratory tests is shown in Figure 4. The areas under the ROC curves (AUC) of post-EEN MINI and FC did not differ significantly, as reflected in the overlapping 95% confidence intervals for AUC. Additionally, the post-treatment correlation between MINI and PCDAI ($R = 0.73$; $p < 0.001$) was stronger than between FC and PCDAI ($R = 0.59$; $p < 0.001$).

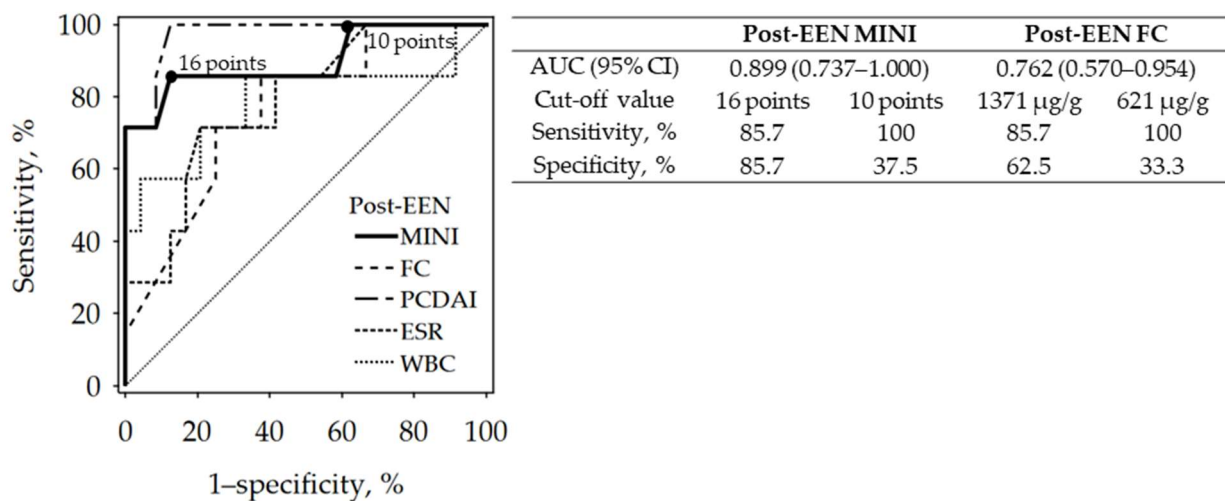


Figure 4. ROC curves showing the diagnostic accuracy of post-EEN MINI (as compared to other post-EEN data) for the diagnosis of induction treatment failure (black points indicate the cut-off values of post-EEN MINI). Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval; EEN, exclusive enteral nutrition; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FC, fecal calprotectin; MINI, Mucosal Inflammation Noninvasive Index; PCDAI, Pediatric Crohn’s Disease Activity Index; WBC, white blood cell count.

Steroid treatment was required in four patients (16.7%) who achieved remission and four (57.1%) who did not ($p = 0.031$). Only post-treatment WBC (median 11.5 vs. $6.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$; $p = 0.002$) and MINI (median 15.5 vs. 13.0 points; $p = 0.049$) differed significantly in patients who received CS and those who did not. In logistic regression analysis, post-treatment MINI predicted induction treatment failure independently of CS treatment (odds ratio 1.57 per 1-point increase in MINI; 95% confidence interval 1.08 – 2.28 ; $p = 0.014$).

3.3. The Associations between Clinical Scores, Laboratory Tests and CD Course during 1-Year Follow-Up Post EEN

Out of 31 children who completed 6–8 weeks of EEN, one-year follow-up data were available for 25 patients (80.6%). Out of the other six patients, three children changed treatment centers, two turned 18 and in one patient, the reason for loss to follow-up was unknown. In the follow-up group, eight children required hospital treatment due to exacerbation. Their median post-EEN MINI score was higher than that of the remaining 17 patients (17.5 (Q1: 13.5; Q3:21.5) points vs 10.0 (Q1:7.0; Q3:14.0) points; $p = 0.026$). FC did not differ between the group of children who experienced relapse and the one with sustained response to induction therapy ($p = 0.16$) (Figure 5). Post-EEN MINI predicted CD exacerbations during one-year follow-up with a diagnostic sensitivity of 87.5% and specificity of 64.7% at the cut-off of 13 points; the area under the ROC curve was 0.783 (95% confidence interval: 0.583–0.983).

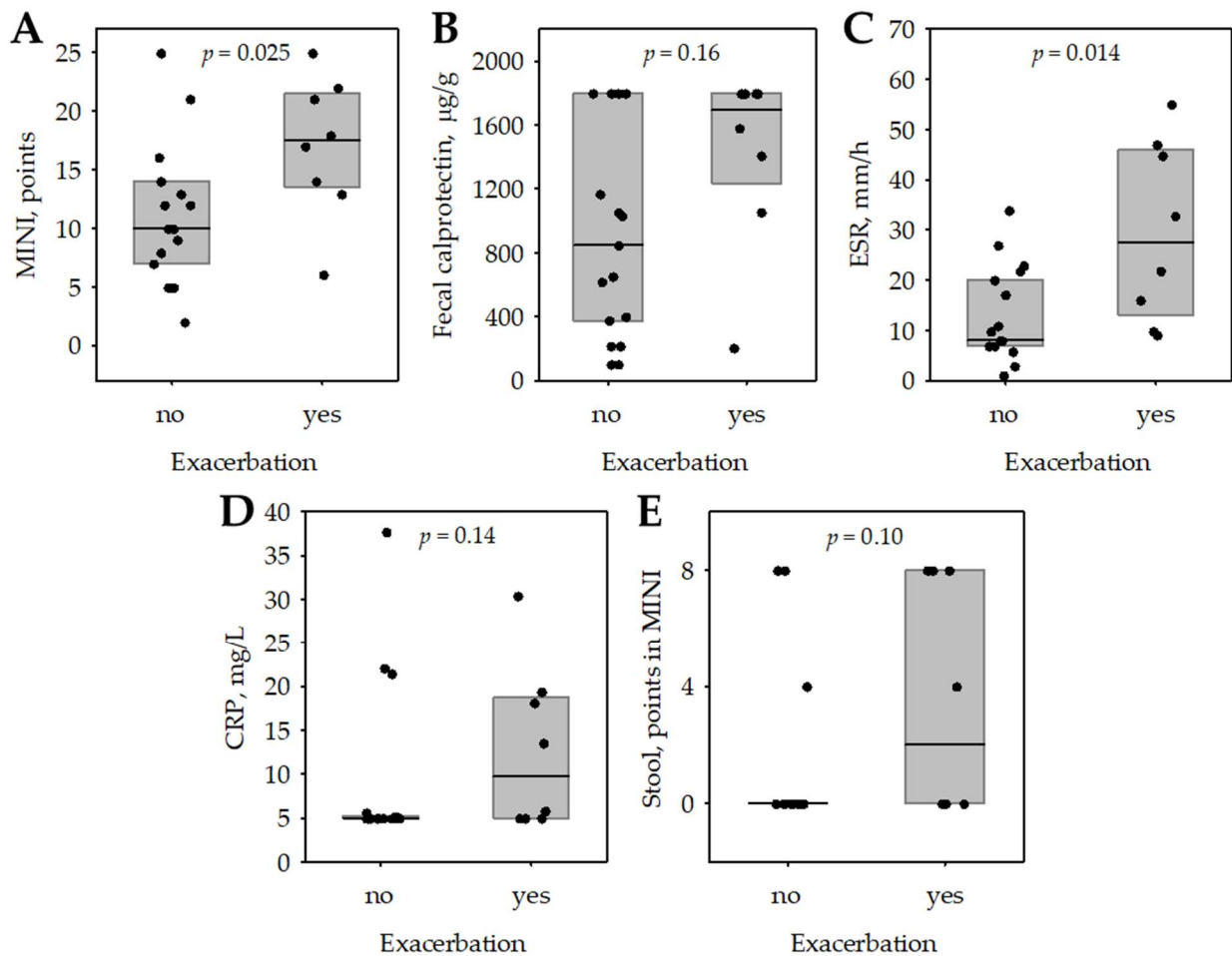


Figure 5. The association between post-EEN MINI score (A) and the items included in MINI: post-EEN fecal calprotectin (B), erythrocyte sedimentation rate (C), C-reactive protein (D), stool pattern (E) and the incidence of Crohn’s disease exacerbation during 1-year follow-up after finishing EEN treatment. Median (central line); interquartile range (box); raw data (points); p -values were calculated in Mann-Whitney test. Abbreviations: CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MINI, Mucosal Inflammation Noninvasive Index.

4. Discussion

The last decade brought a shift in therapeutic goals in pediatric CD, from symptom control to mucosal and transmural healing. What is more, complete MH after EEN induction predicts sustained remission [2]. The gold standard for assessing MH is ileo-colonoscopy, which is invasive and cumbersome in pediatric patients. Therefore, surrogate

markers of MH are investigated. Studies in adult and pediatric CD patients have shown that calprotectin correlates well with endoscopic scores [9]. However, its large interpatient variability prevents determining a clear cut-off value to reflect MH [10]. According to updated ECCO-ESPGHAN guidelines, in a patient following induction therapy, a decrease in FC in the context of clinical improvement can be used as a marker of treatment response [1]. The MINI index was developed to combine subjective but relevant clinical symptoms with objective measurements such as serum and fecal inflammatory markers to adequately discriminate MH from mucosal inflammation in pediatric CD patients [4]. The adaptation and validation of MINI for Crohn's disease in adults using SERENE clinical trial data are underway (Study ID: NCT02065570).

This study is the first preliminary observational study that aims to evaluate the usefulness of MINI in assessing clinical response to induction therapy. In our center, due to ethical and organizational considerations, repeated endoscopies re-evaluating resolution of inflammation after EEN in children are, by default, not performed. Because of this limitation, in our study, clinical response to treatment was defined as a decrease in the PCDAI score by at least 12.5 points [11]. The PCDAI score and MINI share two variables, i.e., stool pattern and ESR. However, the interpretation of these variables (the values or weights assigned in the calculation of MINI and PCDAI) varies significantly [4,8]. Moreover, the MINI item characterizing the systemic inflammation was based on both ESR and CRP, whichever scored higher. Although the weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI) is better at reflecting the activity of CD, we chose not to calculate wPCDAI retrospectively. The FC assay used in our study was not able to measure concentrations higher than 1800 $\mu\text{g/g}$. In fact, many patients could have higher FC. Nonetheless, this did not affect the calculation of MINI in which FC concentrations $\geq 900 \mu\text{g/g}$ result in a maximum score of 12 points [4]. Although steroid treatment due to insufficient effects of EEN was required in eight patients (25.8%), post-EEN MINI was associated with treatment failure independently of CS. We did not aim to compare the effectiveness of induction therapy with EEN versus CS; therefore, we did not exclude children who required CS in addition to EEN. Instead, our aim was to evaluate MINI as a tool to assess the effectiveness of induction of remission. Using concomitant EEN and CS may be indicated in some pediatric CD patients [1], which is also the experience of our center. Our results are of a preliminary nature due to the limited number of patients included in the study and to the retrospective calculation of the MINI index. Individual MINI components (stool pattern, FC, ESR and C-reactive protein), however, were collected prospectively.

In our cohort, children before introducing EEN had mostly moderate to severe activity of the disease and high levels of FC. Only three children presented with pre-EEN MINI < 8 points. The only clinical feature at baseline, related to a higher risk of failing induction with EEN, was the early onset of CD (A1a—children aged under 10 years). The data comparing the effectiveness of EEN in different age groups and in children who had very early onset of CD (VEO-CD) are limited [12].

In our study, the pre-EEN MINI score correlated moderately with clinical activity assessment (PCDAI). It also corresponded well with clinical response to induction therapy and dropped significantly in patients with favorable treatment outcomes. A reduction of MINI by fewer than four points after EEN treatment was prognostic for its failure. In responders, a decrease in FC after EEN was observed, although the difference between pre- and post-EEN FC was smaller than previously reported in other studies [13,14]. Many reports monitoring FC during EEN in pediatric patients show that there is a significant group of children who do not normalize FC concentration after EEN treatment [13,14] as well as after CS [15], and this also occurred in our study.

To date, studies in children and in adults have shown the overall superiority of composite scores including FC, biochemical inflammatory markers and activity scores assessed with PCDAI or with the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) over calprotectin alone in indicating mucosal inflammation [14,16]. Cozijnsen et al. also showed that MINI is

more accurate in reflecting MH than FC. In our study, post-EEN MINI, as well as post-EEN FC, discriminated responders from non-responders with high diagnostic accuracy.

A recent study in new-onset pediatric CD patients showed that, for prediction of early relapse, the response to treatment is more important than disease severity at diagnosis [17]. What is more, the FC level at the completion of EEN did not predict the time of future relapse [13]. This finding corresponds to our results. In the one-year follow-up, the post-EEN MINI score of 13 points successfully predicted CD relapse with a diagnostic sensitivity of 87.5% and specificity of 64.7%. FC did not differ in the children who experienced relapse and those with sustained response to induction therapy ($p = 0.16$). It was proved that the effect of EEN on FC diminishes soon after a normal diet is reintroduced [18]. Our results indicate that individual items included in MINI, such as the stool item and ESR were significant predictors of exacerbations, whereas FC was not. This may have significant implications for monitoring children with CD after induction of remission and suggests that MINI has more advantages than FC alone in this process.

MINI is a simple, noninvasive, clinimetric tool that allows for tight monitoring of induction treatment in pediatric CD patients. A decrease of MINI by fewer than four points after EEN is prognostic for unfavorable treatment outcomes. Overall, post-EEN MINI performed better as a prognostic factor of CD relapse than FC.

Author Contributions: Conceptualization, R.H. and K.F.; data curation, R.H. and S.P.; formal analysis, R.H. and P.D.; investigation, R.H., S.P. and K.F.; methodology, R.H., P.D., S.P. and K.F.; project administration, R.H., P.D. and S.P.; resources, R.H.; software, R.H. and P.D.; supervision, P.D., S.P. and K.F.; validation, P.D. and K.F.; visualization, R.H. and P.D.; writing—original draft, R.H.; writing—review and editing, P.D., S.P. and K.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University, Krakow (No: 122.6120.52.2015).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects and/or from their legal guardians involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Van Rhee, P.F.; Alo, M.; Assa, A.; Bronsky, J.; Escher, J.C.; Fagerberg, U.L.; Gasparetto, M.; Gerasimidis, K.; Griffiths, A.; Henderson, P.; et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohn's Coliti* **2021**, *15*, 171–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Grover, Z.; Muir, R.; Lewindon, P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J. Gastroenterol.* **2014**, *49*, 638–645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Turner, D.; Griffiths, A.M.; Walters, T.D.; Seah, T.; Markowitz, J.; Pfefferkorn, M.; Keljo, D.; Waxman, J.; Otley, A.; Leleiko, N.; et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm. Bowel Dis.* **2012**, *18*, 55–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Cozijnsen, M.A.; Ben Shoham, A.; Kang, B.; Choe, B.-H.; Choe, Y.H.; Jongsma, M.M.; Russell, R.K.; Ruemmele, F.M.; Escher, J.C.; de Ridder, L.; et al. Development and Validation of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index for Pediatric Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *18*, 133–140.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Ruemmele, F.; Veres, G.; Kolho, K.; Griffiths, A.; Levine, A.; Escher, J.; Dias, J.A.; Barabino, A.; Braegger, C.; Bronsky, J.; et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Coliti.* **2014**, *8*, 1179–1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Birimberg-Schwartz, L.; Zucker, D.M.; Akiv, A.; Cucchiara, S.; Cameron, F.L.; Wilson, D.C.; Lazowska-Przeorek, I.; Yianni, L.; Paul, S.P.; Romano, C.; et al. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: A Multicentre Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J. Crohn's Coliti.* **2017**, *11*, 1078–1084. [[CrossRef](#)]

7. Levine, A.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Wilson, D.C.; Turner, D.; Russell, R.K.; Fell, J.; Ruemmele, F.M.; Walters, T.; Sherlock, M.; et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 1314–1321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Hyams, J.S.; Ferry, G.D.; Mandel, F.S.; Gryboski, J.D.; Kibort, P.M.; Kirschner, B.; Griffiths, A.M.; Katz, A.J.; Grand, R.J.; Boyle, J.T. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **1991**, *12*, 439–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Weinstein-Nakar, I.; Focht, G.; Church, P.; Walters, T.D.; Abitbol, G.; Anupindi, S.; Berteloot, L.; Hulst, J.M.; Ruemmele, F.; Lemberg, D.; et al. Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children with Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 1089–1097.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Kopylov, U.; Yablecovitch, D.; Lahat, A.; Neuman, S.; Levhar, N.; Greener, T.; Klang, E.; Rozendorn, N.; Amitai, M.M.; Ben-Horin, S.; et al. Detection of Small Bowel Mucosal Healing and Deep Remission in Patients with Known Small Bowel Crohn's Disease Using Biomarkers, Capsule Endoscopy, and Imaging. *Am. J. Gastroenterol.* **2015**, *110*, 1316–1323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Hyams, J.; Markowitz, J.; Otley, A.; Rosh, J.; Mack, D.; Bousvaros, A.; Kugathasan, S.; Pfefferkorn, M.; Tolia, V.; Evans, J.; et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2005**, *41*, 416–421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Ashton, J.J.; Ennis, S.; Beattie, R.M. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc. Health* **2017**, *1*, 147–158. [[CrossRef](#)]
13. Gerasimidis, K.; Nikolaou, C.K.; Edwards, C.; McGrogan, P. Serial Fecal Calprotectin Changes in Children with Crohn's Disease on Treatment with Exclusive Enteral Nutrition. *J. Clin. Gastroenterol.* **2011**, *45*, 234–239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Zubin, G.; Peter, L. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A comprehensive assessment of PCDAI, CRP, and fecal calprotectin. *Inflamm. Bowel Dis.* **2015**, *21*, 1386–1391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kolho, K.-L.; Raivio, T.; Lindahl, H.; Savilahti, E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **2006**, *41*, 720–725. [[CrossRef](#)]
16. Colombel, J.-F.; Panaccione, R.; Bossuyt, P.; Lukas, M.; Baert, F.; Vaňásek, T.; Danalioglu, A.; Novacek, G.; Armuzzi, A.; Hébuterne, X.; et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* **2017**, *390*, 2779–2789. [[CrossRef](#)]
17. Ziv-Baran, T.; Hussey, S.; Sladek, M.; Dias, J.A.; De Carpi, J.M.; Miele, E.; Veres, G.; Lionetti, P.; Koletzko, S.; Nuti, F.; et al. Response to treatment is more important than disease severity at diagnosis for prediction of early relapse in new-onset paediatric Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 1242–1250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Logan, M.; Clark, C.M.; Ijaz, U.Z.; Gervais, L.; Duncan, H.; Garrick, V.; Curtis, L.; Buchanan, E.; Cardigan, T.; Armstrong, L.; et al. The reduction of faecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**, *50*, 664–674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

X.3. Artykuł 3

1. Herman R, Dumnicka P, Fyderek K. A review of magnetic resonance enterography – based Crohn’s disease activity indices in pediatric patients. Gastroenterology Rev/Prz Gastroenterol 2022. DOI: 10.5114/pg.2022.114753 (lista JCR; MNiSW: 40 pkt).

PG-01022-2022-02

GASTROENTEROLOGY REVIEW
PEDIATRIA GASTROENTEROLOGIA

Authors:

Roma Herman, Paulina Dumnicka, Krzysztof Fyderek

Decision letter:

February 26, 2022

PG-01022-2022-02

A review of magnetic resonance enterography – based Crohn’s disease activity indices in pediatric patients.

Dear Roma Herman,

I am pleased to inform you that your manuscript, entitled: A review of magnetic resonance enterography – based Crohn’s disease activity indices in pediatric patients., has been finally accepted for publication in our journal.

We would like to inform that your paper will be published after receiving publishing fee. In order to receive the invoice, please complete the form including data for invoicing, which is available in the payment bookmark. Failure to complete this form means that you choose not to obtain the invoice.

Please log in to your account:

<https://www.editorialsystem.com/pg/article/283155/view/payment/>
to proceed with the payment.

If you are paying by wire transfer please indicate manuscript number the name of the contact author and the title. In case of any problems or questions please do not hesitate to contact the technical editor at: eshelp@termedia.pl. We would appreciate if you could confirm payment within 14 days.

Thank you for submitting your work to us.

Kindest regards,
Grażyna M. Rydzewska
Editor-in-Chief
Gastroenterology Review

A review of magnetic resonance enterography based Crohn's disease activity indices in paediatric patients

Roma B. Herman¹, Paulina Dumnicka², Krzysztof Fyderek¹

¹Department of Paediatrics, Gastroenterology and Nutrition, Jagiellonian University Medical College, University Children's Hospital of Cracow, Krakow, Poland

²Department of Medical Diagnostics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Gastroenterology Rev
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2022.114753>

Key words: magnetic resonance imaging, paediatrics, inflammatory bowel diseases, gastrointestinal diseases.

Address for correspondence: Roma B. Herman MD, Department of Paediatrics, Gastroenterology and Nutrition, Jagiellonian University Medical College, University Children's Hospital of Cracow, 265 Wielicka St, 30-663 Krakow, Poland, e-mail: romabeataherman@gmail.com

Abstract

Magnetic resonance enterography (MRE) is a commonly used method for non-invasive diagnosing and following of inflammatory bowel disease (IBD). Numerous reviews that compare and discuss MRE-based Crohn's disease (CD) activity indices for adults have been published; however, no reviews of this kind have been published for children. Following a PubMed database literature search (January 2008 – November 2021), out of 316 research papers, 10 original papers about MRE-CD activity indices were included in the analysis. Four MRE-based scoring systems were discussed: Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), the Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), the Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS) and the Visual Analogue Scale (VAS). This review revealed that in the last 13 years, studies have proven that MRE-based CD activity indices correspond with endoscopic findings and clinical scores of CD activity.

Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) characterized by transmural inflammation. The utility of magnetic resonance enterography (MRE) for active inflammatory disease evaluation in children and adolescents with IBD was demonstrated in a recent meta-analysis [1]. MRE was included as the diagnostic tool for assessment of the small bowel in the Revised Porto Criteria (2014) by the Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [2]. Studies referring to MRE-based indices in adults have been previously reviewed [3]; however, data obtained in the paediatric population have not yet been compiled.

The aim of this paper is to review the developments in MRE-based CD activity indices in paediatric patients and to sum up their diagnostic performance in children.

Methods

A literature search of the PubMed database (January 2008 – November 2021) was performed to review the developments in MRE-based CD activity indices

in paediatric patients (Figure 1). The following MESH terms: (Magnetic Resonance Imaging) AND (Crohn's disease) as well as the following advanced filters: English, Child: birth–18 years, Infant: birth–23 months, Child: 6–12 years, Infant: 1–23 months, Preschool Child: 2–5 years, Adolescent: 13–18 years were applied. In the first phase (searching by title and abstract), case reports, case series, reviews, and guidelines were excluded. In the second phase, full text screening for words such as (index) or (indices), (score), (scale), and (activity) was performed, and papers that did not refer to MR-based CD activity indices were excluded. In the third phase, only indices that were previously evaluated in adults or those that were used more than once in original research papers, but not by the same author, were included in the analysis. Additionally, indices which were dedicated to assessing perianal CD were excluded. The reference list of the articles chosen for inclusion in the analysis was screened to identify other studies for inclusion. The papers finally selected for the analysis were critically evaluated in terms of their diagnostic accuracy and correlation with the following: the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [4], the

Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) [5], C-reactive protein (CRP), and faecal calprotectin. Ethical approval and informed consent were not required for this study.

Results

In the first phase, out of 316 studies, 77 papers matched the selection criteria. In the second phase, we found 15 publications that referred to MRE CD activity indices. In the third phase, we excluded the indices that were used only once or those which were not evaluated previously in adults. One score, the Enterography Activity Index (EAI) [6], was excluded because it was used twice by the same author. At the end of the selection process, 10 original research papers were included in the analysis (Figure 1). Four MRE scoring systems were reviewed: the Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), the Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), the Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS), and the Visual Analogue Scale (VAS). The MARIA, MEGS, and VAS were evaluated against the SES-CD (Table I) [7–16].

Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA)

The first analysed index, the Magnetic Resonance Index of CD Activity (MARIA), was created in 2009 by

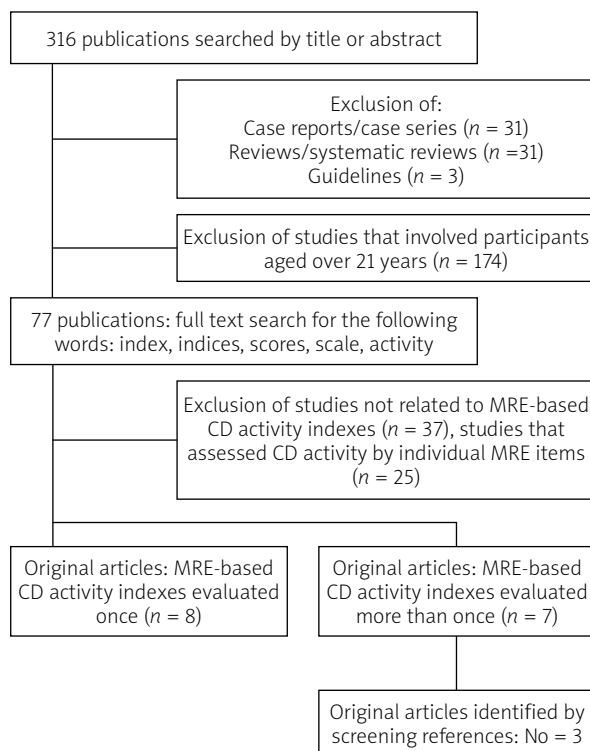


Figure 1. Study selection process

Rimola *et al.* for adult patients [17]. As a reference standard, the researchers used ileocolonoscopy assessed by the Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) [18]. Radiological assessment was based on changes in MRE images observed prior to and after intravenous contrast administration. The global and segmental MARIA scores are represented by the following formulas:

- global MARIA = distal ileum MARIA score + ascending colon MARIA score + transverse colon MARIA score + descending colon MARIA score + sigmoid colon MARIA score + rectum MARIA score;
- segmental MARIA = $1.5 \times \text{wall thickness (mm)} + 0.02 \times \text{relative contrast enhancement (RCE)} + 5 \times \text{oedema} + 10 \times \text{ulceration}$.

The global and segmental MARIA score is recommended by the ECCO-ESGAR Guidelines for Diagnostic Assessment in adult IBD [19]. MARIA was also evaluated in the paediatric population. Pomerrri *et al.* [8] were the first to assess the accuracy of MARIA and MEGS. As their reference standard, they used PCDAI. They found that global MARIA showed weak-to-moderate correlation with PCDAI. In 21 patients, they assessed the correlation between global MARIA and SES-CD, which was moderate to strong [8]. In the multicentre clinical project (ImageKids) sub-study, moderate correlations were found between ileal MARIA sub-score and SES-CD as well as between global MARIA and SES-CD. The authors concluded that MARIA can be used to impute the ileal simple endoscopic score of CD in paediatric patients in whom ileal intubation was not achieved. They proposed the following regression model: $\text{CD ileum} = 1.145 + 0.169 \times \text{MARIA ileum}$ rounded to the nearest whole number [9].

MARIA was also used to monitor treatment response in children with luminal moderate-to-severe CD. Kang *et al.* showed that after 1 year of treatment with combined immunosuppression (infliximab (IFX) and azathioprine (AZA)), delta MARIA correlates with delta SES-CD ($R = 0.817, p < 0.001$) [7]. Moreover, delta MARIA correlates with delta CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and albumin values [7].

MARIA is the best validated MRE-based CD activity index, but it also has significant limitations in the paediatric population. Firstly, it requires peroral and rectal preparation. In paediatric studies, rectal preparation was not performed, which is understandable because an additional water enema in children can significantly jeopardize the feasibility. However, avoiding rectal enema resulted in low correlation between MARIA and SES-CD in the per segment analysis [8, 9]. Secondly, MARIA requires the use of gadolinium contrast to assess relative contrast enhancement of the intestinal

Table I. Summary of main results

Reference	Index	Main results
Kang <i>et al.</i> [7] 2017 No. of patients: 17 Type of article: Prospective	MARIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. SES-CD and MARIA scores showed correlations on per person ($R = 0.699$; $p < 0.001$) and per segment levels ($R = 0.596$; $p < 0.001$) 2. Delta SES-CD and MARIA on per person level showed correlation ($R = 0.817$; $p < 0.001$) 3. Delta MARIA correlated with delta PCDAI ($R = 0.0557$; $p = 0.02$) 4. Delta MARIA correlated with delta CRP ($R = 0.671$; $p = 0.003$) 5. The global MARIA cut-off value for predicting mucosal lesions was 46.4 with AUROC 0.88 with sensitivity 0.76 and specificity 0.89
Pomerri <i>et al.</i> [8] 2017 No. of patients: 32 Type of article: Retrospective	MARIA MEGS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Global MARIA correlated with SES-CD ($R = 0.70$, $p = 0.001$) 2. Global MARIA correlated with PCDAI ($R = 0.42$, $p = 0.016$) 3. MEGS correlated with PCDAI ($R = 0.46$, $p = 0.007$) 4. MEGS correlated with CRP ($R = 0.35$, $p = 0.046$)
Weiss <i>et al.</i> [9] 2019 No. of patients: 175 Type of article: Prospective	VAS and MARIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Total VAS correlated with SES-CD ($R = 0.658$; $p < 0.001$) 2. The agreement between SES-CD and VAS for reflecting MH for ileum and colonic segments was (70–85%; all $p < 0.001$) 3. VAS reflects MH (i.e., SES-CD < 3) with the sensitivity of 92% (95% CI: 0.84–0.96) and specificity of 53% (95% CI: 0.43–0.63) 4. Ileal MARIA correlated with SES-CD ($R = 0.418$, $p < 0.01$) 5. MARIA agreement for reflecting MH was 67% ($p = 0.006$) 6. Ileal MARIA reflects MH with sensitivity 41.4% (95% CI: 0.74–0.91) and specificity 83.5% (95% CI: 0.29–0.55)
Weinstein-Nakar <i>et al.</i> [10] 2018 No. of patients: 151 Type of article: Prospective	VAS and MARIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calprotectin levels correlated with VAS ($R = 0.47$; $p < 0.001$) 2. ESR correlated with VAS ($R = 0.33$; $p < 0.001$) 3. CRP correlated with VAS ($R = 0.33$; $p < 0.001$) 4. VAS had a cut-off of < 20 mm for remission, which was validated by MARIA
Lee <i>et al.</i> [11] 2020 No. of patients: 30 Type of article: Retrospective	CDMI	<ol style="list-style-type: none"> 1. CDMI score in active CD was higher than in inactive CD patients ($p = 0.047$) 2. CDMI score accuracy for differentiating active and inactive CD AUROC 0.744 with sensitivity 0.50 and specificity 1.0 at cut-off > 9.0 ($p = 0.006$) 3. CDMI correlated with PCDAI ($R = 0.656$; $p < 0.01$) 4. CDMI correlates with CRP ($R = 0.459$; $p < 0.05$)
Radhakrishnan <i>et al.</i> [12] 2020 No. of patients: 24 Type of article: Retrospective	CDMI and MEGS	<ol style="list-style-type: none"> 1. MEGS correlated with PCDAI ($R = 0.724$, $p < 0.001$) 2. CDMI correlated with PCDAI ($R = 0.661$, $p = 0.0004$)
Cococcioni <i>et al.</i> [13] 2021 No. of patients: 25 Type of article: Retrospective	CDMI	<ol style="list-style-type: none"> 1. CDMI correlated with T1 motility score ($R = -0.42$; $p = 0.037$)
Zheng <i>et al.</i> [14] 2020 No. of patients: 52 Type of article: Retrospective	MEGS	<ol style="list-style-type: none"> 1. MEGS showed strong correlation with SES-CD ($R = 0.70$, $p < 0.001$) 2. MEGS had high accuracy for the detection of inflammation in the terminal ileum: AUROC 0.89 with sensitivity 0.95 and specificity 0.82 3. MEGS had high accuracy for disease activity in the terminal ileum AUROC 0.81 with sensitivity 0.88 and specificity 0.75
Barber <i>et al.</i> [15] 2016 No. of patients: 15 Type of article: Retrospective	MEGS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Global MEGS was higher in children with biopsy-proven active inflammation than in those without inflammation at biopsy ($p = 0.007$) 2. ≥ 1 score of global MEGS predicted the presence of active inflammation on biopsy with sensitivity 0.85 (95% CI: 0.42–0.97) and specificity 0.87 (95% CI: 0.47–0.98)
Barber <i>et al.</i> [16] 2018 No. of patients: 20 Type of article: Retrospective	MEGS	<ol style="list-style-type: none"> 1. MEGS correlated with clinical consensus scores ($R = 0.598$, $p = 0.0053$) 2. The reproducibility of MEGS was on the segment level (Lin coefficient 0.60 (95% CI: 0.54–0.66) and the patient level 0.61 (95% CI: 0.45–0.73)

MARIA – Magnetic Resonance Index of Activity, CDMI – Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index, MEGS – Magnetic Resonance Enterography Global Score, VAS – visual analogue scale, PCDAI – Paediatric Crohn's Disease Activity Index, SES-CD – Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, MH – mucosal healing, CRP – C-reactive protein, AUROC – area under receiver operating characteristic curve, CI – confidence interval.

wall. Moreover, MARIA does not evaluate the entire small bowel, nor does it take into account extraintestinal complications. In the assessment of the therapeutic response, normal segments contribute to the global MARIA score, while resected segments cause underestimation. Because of these limitations, and with the increasing use of diffusion-weighted imaging (DWI) in radiological evaluation, a modification of MARIA index, called the Simplified Magnetic Resonance Index of Activity (MARIAs) for CD, has recently been developed and validated in adults. This index provides an accurate tool (high correlation between MARIAs and CDEIS: $R = 0.83$; $p < 0.001$) for identifying patients' response to therapy, a tool which does not require paramagnetic contrast. However, the validity of the simplified MARIA in children is yet to be established [20].

$$\text{MARIAs} = (1 \times \text{thickness} > 3 \text{ mm}) + (1 \times \text{oedema}) + (1 \times \text{fat stranding}) + (2 \times \text{ulcers}).$$

Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI)

In 2012, Steward *et al.* proposed the Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI). This index was evaluated against pathology, and in adults it showed sensitivity of 81%, specificity of 70%, and AUROC of 0.77 for predicting acute inflammation [21]. CDMI is calculated using the following formula: $\text{CDMI} = 1.79 + 1.34 \times \text{mural thickness} + 0.94 \times \text{mural T2 score}$.

In the study of Lee *et al.*, the CDMI score significantly differed between children with active and inactive CD. This study revealed also a weak-to-moderate correlation between endoscopic findings and CDMI ($R = 0.42$; $p < 0.05$), although the endoscopic findings were evaluated with the help of a scoring system other than SES-CD [11]. The correlation between CDMI and PCDAI was estimated in 2 studies, and their results were similar: ($R = 0.661$; $p = 0.0004$) and ($R = 0.656$; $p < 0.01$) [11, 12]. Cococcioni *et al.* showed a negative correlation between terminal ileum motility and CDMI [13]. Despite its simplicity, CDMI requires peroral preparation and contrast administration. The main limitation of CDMI may stem from the fact that it was designed to evaluate active CD changes only in the terminal ileum and not in the entire small bowel. What is more, CDMI does not include extraintestinal manifestations.

Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS)

The Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS) is based on the CDMI. It was designed to better evaluate the extent of the disease. Calculating the global MEGS score is far more complicated than CDMI. It requires summing segmental MEGS scores for each

of the 9 gastrointestinal segments (jejunum, ileum, terminal ileum, cecum, ascending, transverse, descending, sigmoid, and rectum) [22].

Global MEGS = score per segment \times multiplication score per segment + additional score per patient.

Several studies evaluated the associations between MEGS and endoscopy in paediatric patients. Zheng *et al.* validated MEGS against SES-CD and showed that MEGS has a strong correlation with SES-CD. The diagnostic accuracy of MEGS for identifying inflammation in the terminal ileum with endoscopy as the reference standard was high [14]. The study by Barber *et al.* [15] proved that the accuracy in determining the presence of active inflammation on biopsy was comparable for segmental MEGS (specificity 90% (95% CI: 79.5–96.2%) and sensitivity 60% (95% CI: 40.6–77.3%)) and for colonoscopy (specificity 85% (95% CI: 73.4–92.9%) and sensitivity 53.3% (95% CI: 34.3–71.6%)). This study reported that increasing bowel distention did not significantly change the accuracy of detecting active inflammation, although, due to a small number of patients involved, there were large confidence intervals [15]. In another study, Barber *et al.* [16] showed that the reproducibility of MEGS was poor, both at the segment level and the total patient level. The authors also found a significant positive correlation between MRE and the clinical activity consensus score ($R = 0.598$, $p = 0.0053$) [16]. MEGS showed a weak-moderate correlation with PCDAI ($R = 0.46$; $p = 0.007$) [8]. There are many advantages of MEGS such as the detection of extraintestinal manifestations and a comprehensive evaluation of the entire gastrointestinal tract including the length of segments affected by the disease, which is claimed to be an important indicator of the total burden of the disease [22]. The main disadvantages of the above-mentioned score involve the requirement of contrast administration and the complexity of calculations, which makes the evaluation of MEGS time-consuming.

Visual Analogue Score (VAS)

The Visual Analogue Score (VAS) is a subjective assessment of the global inflammatory activity shown by MRE at the patient level. In a 2014 conference poster, Focht *et al.* proposed implementing VAS as an MR-based diagnostic tool to assess CD activity in paediatric patients. However, their results showed low correlation with SES-CD ($R = 0.37$; $p < 0.003$) [23]. In the multicentre ImigeKids sub study, VAS was assessed for each bowel section and globally for the entire bowel. The severity of inflammation was assessed on the basis of bowel wall thickness, T1 enhancement, T2 hyperintensity, diffusion-weighted imaging signal, mucosal signs of ulcerations, and mesenteric signs [9]. Another

study, conducted by Inbar Weinstein-Nakar *et al.*, also assessed the degree of MRE inflammation using the VAS score. To define transmural healing by VAS, they used the MARIA score as a reference standard. Eventually, the best cut-off for VAS indicating an inactive disease was < 19.5 mm with AUROC 0.84; 95% CI 0.74–0.94. Additionally, the interobserver agreement for the per-segment VAS scoring assessment was high: $R = 0.81$ (95% CI: 0.78–0.83; $p < 0.0000001$), and for the entire bowel global assessment it was $R = 0.76$ (95% CI: 0.65–0.83; $p < 0.0000001$) [10]. Further use of VAS in CD paediatric patients is a subject of debate.

Discussion

The main drawback of MRE in assessing CD activity is the subjectivity of evaluation. This review revealed that there are not many original papers using MRE-derived CD activity scores in the paediatric population and even fewer comparing different MRE-based indices. There are more publications that evaluate individual MRE signs to assess CD activity [24] than those which evaluate MRE-based scoring systems. MRE-based CD activity scores correlate with endoscopic findings and clinical activity scores. The reviewed indices were designed to be used in adult patients and were not initially dedicated to assessing CD activity in children. The distribution and aetiology of paediatric IBD is different from adult-onset disease, and MRE examination tolerability in children is lower. Moreover, there are reported differences in MRE imaging findings between adult and paediatric populations [25]. At present, there is no preferred paediatric MRE-based CD activity index that would be accepted and approved for better monitoring of paediatric patients, or which could predict disease course and help in clinical decision-making. In response to the increasing demand for more comprehensive MRE measurement methods of CD activity and bowel damage, the multicentre prospective ImageKids study was designed. The ImageKids study aims to construct new MRE-based scoring systems dedicated to paediatric patients: the Paediatric Crohn's Disease MRE Index (PICMI), the Paediatric MRE Damage Index in Crohn's Disease (pMEDIC) and the already published Paediatric MRE-based Perianal Crohn's Disease (PEMPAC) Index. The development of PICMI is underway [9]. It might reduce the frequency of enema and gadolinium contrast use. Unlike the ImageKids study, the other reviewed studies were conducted on relatively small numbers of patients. What is more, there is inconsistency when it comes to the methodology used in the analysed papers, which makes evaluating the capacity of the MRE-based CD activity indices difficult.

Transmural healing is reported to be associated with better long-term outcomes in small bowel Crohn's

disease than mucosal healing alone. In adult patients, CDMI and MARIA were able to reflect the responsiveness to anti-tumour necrosis factor treatment on transmural inflammation and stenotic lesions [26, 27]. MARIA was found to predict mucosal healing in adult patients with a specificity of 85.3% [28]. It is assumed that MRE may be also useful in identifying relapse in clinically asymptomatic patients and therefore in supporting clinicians in decision-making [29]. The results from studies performed on adult populations seem to indicate that, although ileocolonoscopy with histopathological examination remains the gold standard for the evaluation of mucosal healing, the radiological assessment of transmural involvement should also be an integral part of the examination, especially in asymptomatic Crohn's disease patients on treatment.

Conclusions

The available evidence on MRE-based CD activity indices in children is insufficient, and the small numbers of patients involved in most studies do not allow for definitive conclusions. However, the reviewed results are encouraging. The studies published over the last 13 years showed the advantages of using CD activity indices in children. The reviewed MRE-based indices integrate imaging findings in a systematic and reproducible manner and help to standardize measured outcomes in clinical trials and academic research. They can provide a quantified clinical decision tool for estimating mucosal and transmural healing and therefore be supportive in the decision-making process regarding therapy. There is an urgent need to develop a specific MRE index of activity for the paediatric population.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Yoon HM, Suh CH, Kim JR, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance enterography for detection of active inflammation in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 1208-16.
2. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795-806.
3. Rozendorn N, Amitai MM, Eliakim RA, et al. A review of magnetic resonance enterography-based indices for quantification of Crohn's disease inflammation. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818765956.
4. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for

- Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
5. Hyams J, Ferry G, Mandel F, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-47.
 6. Krzesiek E, Nienartowicz E, Iwańczak B. Value of magnetic resonance enterography in diagnosis and treatment follow up in Crohn's disease in children. *Adv Med Sci* 2020; 65: 214-22.
 7. Kang B, Choi SY, Chi S, et al. Baseline wall thickness is lower in mucosa-healed segments 1 year after infliximab in pediatric Crohn disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 279-85.
 8. Pomerri F, Al Bunni F, Zuliani M, et al. Assessing pediatric ileocolonic Crohn's disease activity based on global MR enterography scores. *Eur Radiol* 2017; 27: 1044-51.
 9. Weiss B, Turner D, Griffiths A, et al. Simple endoscopic score of Crohn disease and magnetic resonance enterography in children: report from ImageKids Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69: 461-5.
 10. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, et al. Associations among mucosal and transmural healing and fecal level of calprotectin in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1089-97.
 11. Lee S, Choi YH, Cho YJ, et al. Quantitative evaluation of Crohn's disease using dynamic contrast-enhanced MRI in children and young adults. *Eur Radiol* 2020; 30: 3168-77.
 12. Radhakrishnan S, Chellathurai A, Sankaranarayanan S, et al. Role of MR enterography in evaluation of disease activity in pediatric Crohn's disease: correlation between MR enterography and Pediatric Crohn's Disease Activity Index Scores. *J Gastrointest Abdom Radiol* 2020; 3: 118-25.
 13. Cococcioni L, Fitzke H, Menys A, et al. Quantitative assessment of terminal ileum motility on MR enterography in Crohn disease: a feasibility study in children. *Eur Radiol* 2021; 31: 775-84.
 14. Zheng X, Li M, Wu Y, et al. Assessment of pediatric Crohn's disease activity: validation of the magnetic resonance enterography global score (MEGS) against endoscopic activity score (SES-CD). *Abdom Radiol* 2020; 45: 3653-61.
 15. Barber JL, Lozinsky AC, Kiparissi F, et al. Detecting inflammation in the unprepared pediatric colon – how reliable is magnetic resonance enterography? *Pediatr Radiol* 2016; 46: 646-52.
 16. Barber JL, Zambrano-Perez A, Olsen ØE, et al. Detecting inflammation in inflammatory bowel disease – how does ultrasound compare to magnetic resonance enterography using standardised scoring systems? *Pediatr Radiol* 2018; 48: 843-51.
 17. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113-20.
 18. Bitoun A, Bianchi A, Contou JF, et al. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut* 1989; 30: 983-9.
 19. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: 273-84E.
 20. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, et al. Development and validation of a simplified magnetic resonance index of activity for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019; 157: 432-9.
 21. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2080-8.
 22. Makanyanga JC, Pendsé D, Dikaios N, et al. Evaluation of Crohn's disease activity: Initial validation of a magnetic resonance enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin. *Eur Radiol* 2014; 24: 277-87.
 23. Focht G, Traub T, Church P, et al. P-046: Damage and inflammatory activity in pediatric Crohn's disease (CD) based on radiologist and gastroenterologist physician global assessment. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: S410.
 24. Church PC, Turner D, Feldman BM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 153-66.
 25. MacCioni F, Viola F, Carrozzo F, et al. Differences in the location and activity of intestinal Crohn's disease lesions between adult and paediatric patients detected with MRI. *Eur Radiol* 2012; 22: 2465-77.
 26. Tielbeek JAW, Löwenberg M, Bipat S, et al. Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1943-50.
 27. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 374-82.
 28. Sakuraba H, Ishiguro Y, Hasui K, et al. Prediction of maintained mucosal healing in patients with Crohn's disease under treatment with infliximab using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Digestion* 2014; 89: 49-54.
 29. Morani AC, Smith EA, Ganeshan D, et al. Diffusion-weighted MRI in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Roentgenol* 2015; 204: 1269-77.

Received: 27.01.2022

Accepted: 26.02.2022

XI. Oświadczenia współautorów

Kraków, 28.02.2022

Dr n. med. Paulina Dumincka
Zakład Diagnostyki Medycznej,
Wydział Farmaceutyczny UJCM

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: 'Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients.' Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2021. doi:10.5114/pg.2021.109623, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- analizie statystycznej wyników
- pomocy w przygotowaniu manuskryptu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy
- odpowiedzi na uwagi recenzentów



(podpis współautora)

Kraków, 28.02.2022

prof. dr hab. Krzysztof Fyderek
Klinika Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia
IP, UJCM

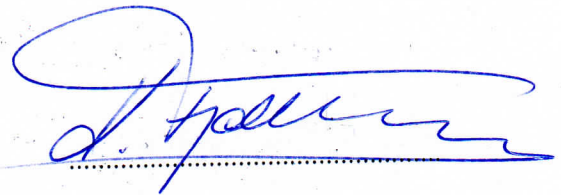
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: 'Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients.' Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2021. doi:10.5114/pg.2021.109623, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 20 % i polegał na prowadzeniu nadzoru formalnego, naukowego i merytorycznego nad planowaniem, przygotowaniem, przebiegiem badań oraz interpretacją i prezentacją wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy do publikacji



(podpis współautora)

Kraków, 28.02.2022

Dr n. med. Stanisław Pieczarkowski
Klinika Pediatrii
Gastroenterologii i Żywienia
IP, UJCM

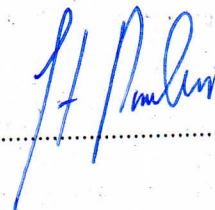
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: 'Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients.' Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2021. doi:10.5114/pg.2021.109623, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na przeprowadzeniu badań endoskopowych, ocenie zaawansowania zapalenia na podstawie skali SES-CD, oraz na nadzorze merytorycznym nad przeprowadzanymi badaniami.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy do publikacji



(podpis współautora)

Kraków, 28.02.2022

lek.med. Agnieszka Wyżgowska

.....
(stopień/tytuł, imię i nazwisko, afiliacja)
Klinika Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia
IP, UJCM

OŚWIADCZENIE

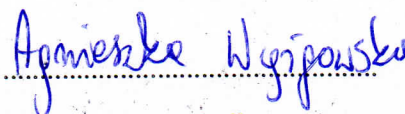
Jako współautor pracy: 'Clinical usefulness of the Mucosal Inflammation Noninvasive Index in newly diagnosed paediatric Crohn's disease patients.' Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2021. doi:10.5114/pg.2021.109623, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- gromadzenie materiałów badań
- kompletacja dokumentacji medycznej
- pomoc w tworzeniu bazy danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy
- odpowiedzi na uwagi recenzentów



(podpis współautora)

Kraków, 28.02.2022

Dr n. med. Paulina Duminicka
Zakład Diagnostyki Medycznej,
Wydział Farmaceutyczny UJCM

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease Patients Assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J Clin Med.* 2021;10(23):5613. Published 2021 Nov 29. doi:10.3390/jcm10235613, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- analizie statystycznej wyników
- pomocy w przygotowaniu manuskryptu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy
- odpowiedzi na pytania recenzentów



(podpis współautora)

Kraków, 28.02.2022

Prof. dr hab. Krzysztof Fyderek
Klinika Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia
IP, UJCM

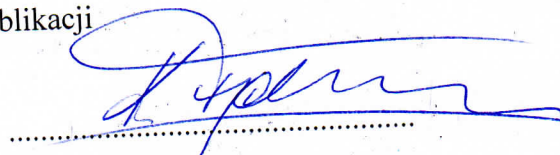
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease Patients Assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J Clin Med.* 2021;10(23):5613. Published 2021 Nov 29. doi:10.3390/jcm10235613, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 20 % i polegał na prowadzeniu nadzoru formalnego, naukowego i merytorycznego nad planowaniem, przygotowaniem, przebiegiem badań oraz interpretacją i prezentacją wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy do publikacji



(podpis współautora)

Kraków, 28.02.2022

Dr n. med. Stanisław Pieczarkowski
Klinika Pediatrii
Gastroenterologii i Żywienia
IP, UJCM

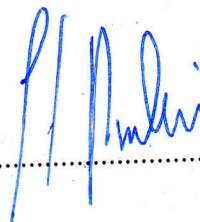
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease Patients Assessed by the Mucosal Inflammation Noninvasive Index. *J Clin Med.* 2021;10(23):5613. Published 2021 Nov 29. doi:10.3390/jcm10235613, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na przeprowadzaniu badań endoskopowych, oznaczeniu stopnia nasilenia zmian zapalnych w skali SES-CD, pomocy merytorycznej podczas interpretacji wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu badań
- stworzeniu hipotezy badawczej
- uzyskanie zgody komisji bioetycznej
- zebranie materiału do pracy badawczej
- analiza i interpretacja wyników badań
- przygotowanie manuskryptu pracy do publikacji



.....
(podpis współautora)

Kraków, 21.03.2022

Dr n. med. Paulina Dumnicka
Zakład Diagnostyki Medycznej,
Wydział Farmaceutyczny UJCM

OŚWIADCZENIE

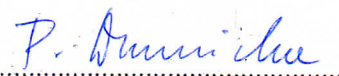
Jako współautor pracy: A review of magnetic resonance enterography – based Crohn's disease activity indices in pediatric patients Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022 doi: 10.5114/pg.2022.114753, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- pomocy merytorycznej w interpretacji wyników prac poddanych analizie,
- pomocy w przygotowaniu manuskryptu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu pracy przeglądowej
- przygotowanie metodologii
- zebranie materiału do pracy przeglądowej
- wykonanie przeglądu piśmiennictwa oraz analiza wyników
- przygotowanie manuskryptu pracy
- odpowiedzi na uwagi recenzentów



(podpis współautora)

Kraków, 21.03.2022

prof. dr hab. Krzysztof Fyderek
Klinika Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

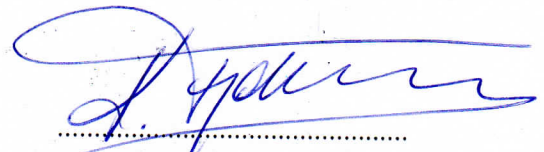
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: A review of magnetic resonance enterography – based Crohn’s disease activity indices in pediatric patients Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022 doi: 10.5114/pg.2022.114753 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na: prowadzeniu nadzoru formalnego, naukowego i merytorycznego nad planowaniem, przygotowaniem, przebiegiem oraz interpretacją i prezentacją wyników przeglądu piśmiennictwa.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Romę Beatę Herman jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Romy Beaty Herman polegający na:

- opracowywaniu pomysłu pracy przeglądowej
- przygotowanie metodologii
- zebranie materiału do pracy przeglądowej
- wykonanie przeglądu piśmiennictwa oraz analiza wyników
- przygotowanie manuskryptu pracy
- odpowiedzi na uwagi recenzentów



(podpis współautora)

XII. Streszczenie w języku polskim

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit o złożonej i nie w pełni poznanej etiologii. Proces chorobowy często prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń przewodu pokarmowego, a u pacjentów pediatrycznych dodatkowo do zaburzeń tempa wzrastania i procesu dojrzewania płciowego. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na ChLC wśród dzieci oraz wyraźną tendencję do obniżania się wieku wystąpienia pierwszych objawów. Prezentacja kliniczna ChLC i jej przebieg różnią się u dorosłych i u dzieci, dlatego stworzono specjalne, przeznaczone dla populacji pediatrycznej narzędzia klinimetryczne oceny fenotypu (klasyfikacja paryska) i aktywności klinicznej choroby [Pediatric Crohn's Disease activity index (PCDAI) i zmodyfikowany wskaźnik (wPCDAI) oraz Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI)]. Standardy diagnostyczne ChLC (zmodyfikowane kryteria Porto 2014) obejmują: wykluczenie przyczyn infekcyjnych zapalenia jelit, laboratoryjną ocenę morfologii, odczynu Biernackiego (OB), białka C-reaktywnego (CRP) i albuminy w surowicy oraz kalprotektyny w kale, badania endoskopowe (gastroduodenoskopia i ileokolonoskopia z oceną histopatologiczną wycinków) oraz badania obrazowe (enterografia rezonansu magnetycznego (MRE)). Dla powyższych metod diagnostycznych stworzono skale oceniające stopień aktywności schorzenia. Wybór metody leczenia zależy od holistycznej oceny zaawansowania choroby, która oparta jest także na wynikach określonych z pomocą wyżej wymienionych skal klinimetrycznych. Z uwagi na brak możliwości leczenia przyczynowego stosowane wspólnie sposoby leczenia mają na celu uzyskanie remisji schorzenia, definiowanej jako remisja śluzówkowa lub pełnościenna zapalenia, zapobieganie powikłaniom i progresji choroby, utrzymanie prawidłowego rozwoju fizycznego i godnej jakości życia. Postępowanie terapeutyczne obejmuje leczenie żywieniowe, terapię przeciwzapalną, immunosupresyjną i leczenie biologiczne.

Aby ocenić wartość metod kliniczno-laboratoryjnych oraz enterografii rezonansu magnetycznego w monitorowaniu dzieci z ChLC, przeprowadzono systematyczną analizę piśmiennictwa oraz zaprojektowano badanie obserwacyjne. Rozpoczęcie realizacji projektu było poprzedzone uzyskaniem zgody Komisji Bioetycznej oraz zaprojektowaniem Clinical Report Form (CRF). Stworzono prospektywną bazę danych dla dzieci zakwalifikowanych do badania. Do badania włączeni zostali pacjenci pediatryczni z rozpoznaną (na podstawie kryteriów Porto 2014) ChLC, leczeni w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia w Instytucie Pediatrii UJCM w Krakowie w latach 2015–2017. Następnie prowadzono 1,5-roczną systematyczną obserwację i kontrolę stanu pacjentów (follow-up). Ewaluacja nasilenia aktywności choroby była wykonywana w momencie rozpoznania, po 6–12 tygodniach od włączenia leczenia indukującego remisję, po 1–1,5 roku od ustalenia rozpoznania oraz w trakcie każdej hospitalizacji związanej z badaniami kontrolnymi i zaostrzeniami choroby podstawowej.

W pierwszej kolejności oceniano wartość kliniczną nowo powstałej (2020 rok) nieinwazyjnej skali służącej do oceny stopnia zapalenia śluzówki jelita: Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI). Spośród 60 kolejnych nowo rozpoznanych przypadków ChLC do badania włączono 55 dzieci, które spełniły określone kryteria. Wykazano, iż MINI koreluje pozytywnie zarówno ze skalą endoskopową SES-CD, jak i z dotychczas stosowaną skalą PCDAI. Dodatkowo ustalono próg punktowy w skali MINI, który w populacji naszych pacjentów wskazywał na ciężką postać choroby, definiowaną jako ± 16 pkt w skali SES-CD (z czułością 90% i specyficznością 50%).

Na tej podstawie wyciągnięto wnioski, że nowo powstała skala MINI może być brana pod uwagę jako nieinwazyjne narzędzie klinimetryczne do oceny stopnia stanu zapalnego śluzówki w nowo rozpoznanych przypadkach pacjentów pediatrycznych z ChLC.

Następnie ewaluacji poddano znaczenie metod kliniczno-laboratoryjnych (MINI, PCDAI i kalprotektyny) w monitorowaniu skuteczności indukcji remisji u dzieci z ChLC. Indukcja opierała się głównie na wyłącznym leczeniu żywieniowym trwającym 6–8 tygodni. Na kolejnym etapie określano liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzeń ChLC w ciągu roku od zakończenia leczenia żywieniowego. Spośród 55 pacjentów 31 ukończyło 6–8 tygodni wyłącznego leczenia żywieniowego. U 24 (77%) pacjentów uzyskano remisję kliniczną. U dzieci, u których obserwowano remisję kliniczną, MINI uległo istotnemu statystycznie obniżeniu z 19 pkt do 12 pkt. Zarówno dla MINI, jak i kalprotektyny oznaczanych po indukcji obserwowano wysoką czułość i swoistość diagnostyczną dla niepowodzenia leczniczego [AUC: 0,899 (95% CI: 0,737–1,000) i 0,762 (95% CI: 0,570–0,954)]. Dodatkowo 25 (80,6%) pacjentów ukończyło roczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia żywieniowego. W wyniku przeprowadzonej analizy potwierdzono skuteczność MINI jako narzędzia do monitorowania odpowiedzi na indukcję remisji. Wykazano również, iż w przeciwieństwie do kalprotektyny wynik MINI po zakończeniu indukcji może mieć wartość prognostyczną dla utrzymywania się remisji klinicznej w ciągu roku od zakończenia leczenia żywieniowego.

W celu oceny wartości enterografii rezonansu magnetycznego (MRE) przeprowadzono analizę piśmiennictwa. Na podstawie przeglądu 316 prac z bazy PubMed (styczeń 2008 – listopad 2021) dotyczących indeksów aktywności ChLC używanych w enterografii rezonansu magnetycznego stwierdzono, iż dotychczas jedynie cztery skale były stosowane u dzieci: Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS), visual analogue scale (VAS).

Badania dotyczące wykorzystania indeksów oceny aktywności choroby w MRE przeprowadzone w ciągu ostatnich 13 lat wykazały korzyści płynące z zastosowania tych skal zarówno w procesie diagnostycznym, jak i monitorowaniu efektu terapeutycznego. Wiele z nich koreluje z endoskopowymi (Simple Endoscopic Score – SES-CD) oraz klinicznymi (PCDAI) skalami oceny aktywności choroby. Indeksy pozwalają na obiektywną, systematyczną i wystandaryzowaną ocenę zaawansowania choroby u dzieci. Niestety, dotychczas nie została stworzona skala przeznaczona dla pacjentów pediatrycznych, jednak prowadzone są badania w tym celu (Pediatric Inflammatory Crohn's MRE Index – PICMI).

W Polsce możliwość refundacji niektórych form terapii u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna zależy m.in. od liczby punktów przyznanych w skalach oceniających aktywność choroby (PCDAI). Prawidłowa ocena zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, a następnie odpowiedzi na leczenie jest kluczowa dla utrzymania remisji śluzówkowej i pełnościenniej, zapobiegania powikłaniom i niepełnosprawności. Poszukuje się prostych, intuicyjnych i jak najmniej inwazyjnych metod oceny aktywności choroby, ponieważ częsta ocena aktywności za pomocą badań endoskopowych jest u dzieci trudna do realizacji i obciążona ryzykiem powikłań (z uwagi na konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego). Przedstawione wyniki dotyczące nowych, nieinwazyjnych metod oceny aktywności ChLC mogą przyczynić się do ułatwienia podejmowania decyzji klinicznych, zmniejszenia częstości

wykonywania inwazyjnych procedur diagnostycznych u dzieci oraz pomóc w efektywnym monitorowaniu aktywności choroby.

XIII. Streszczenie w języku angielskim (summary)

Crohn's disease (CD) is a type of inflammatory bowel disease (IBD). It is a chronic transmural disorder that may affect any segment of the gastrointestinal tract. CD pathogenesis is not fully understood and involves a complex interplay over time between genetic, epigenetic, immunological and microbiological mechanisms affected by exposure to triggering factors. Although IBD is usually diagnosed in young adults, the rate of pediatric diagnosis has steadily been increasing over the recent years. Studies show that an early onset of CD has a different disease pattern and more aggressive evolution compared to adult onset. Therefore, clinimetric methods assessing disease phenotype (The Paris Classification) and disease activity in pediatric patients (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI; Mucosal Inflammation Noninvasive Index – MINI) were created. According to the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2014 revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents, an accurate diagnosis of IBD should be based on the following data: past medical history, physical and laboratory examination (with the exclusion of enteric infections), esophagoduodenoscopy (EGD), ileocolonoscopy with histology and imaging of the small bowel. For the above-mentioned diagnostic procedures, specific activity scores were invented. Studies have demonstrated a lack of correlation between clinical symptoms and disease activity, therefore achieving mucosal healing (MH) and transmural healing (TH) is nowadays the most eligible therapeutic goal. Ileocolonoscopy remains the gold standard in assessing MH, however, the use of ileocolonoscopy in pediatric patients is fraught with several limitations. Therefore, surrogate markers of MH are investigated. In adult as well as in pediatric population of patients, the correlation between endoscopic scores, imaging scores and clinical activity scores are inconclusive, yet the score derived from these scales (PCDAI) may imply further management. In Poland, PCDAI is one of the inclusion criteria to the National Health Fund Therapeutic Program for the biological treatment (Infliximab, Adalimumab) of pediatric patients.

Our study aimed to assess the utility of magnetic resonance enterography (MRE) and clinimetric methods in monitoring Lesniowski-Crohn disease treatment in pediatric patients.

This preliminary, observational, single-centre research involved 60 consecutive newly diagnosed CD pediatric patients (diagnosed between 2015 and 2017 at the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, University Children's Hospital of Cracow, Poland). The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University, Krakow (No: 122.6120.52.2015). The obtained results were published in a series of articles in 2021-2022.

In the first publication we examined the relationship between the Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD), the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), laboratory findings and the newly developed MINI index. Our analysis revealed a strong positive correlation between MINI and PCDAI and a moderate positive correlation between MINI and SES-CD. We also established that the MINI score of 17 points or more indicated severe CD defined as SES-CD ≥ 16 points (with sensitivity of 90% and specificity of 50%). The study showed that the newly

developed MINI index is a simple and intuitive clinimetric score which can be useful in assessing mucosal inflammation among newly diagnosed CD pediatric patients.

The aim of the second publication was to evaluate MINI as a tool for assessing the effectiveness of induction of remission. The primary objective of this study was to compare the MINI and fecal calprotectin (FC) pre- and post-induction therapy with exclusive enteral nutrition (EEN) in children who achieved and those who did not achieve a clinical response defined as reduction in PCDAI score of ≥ 12 points. The secondary objective involved finding associations between the post-EEN MINI score, post-EEN FC and the number of exacerbations of CD during one-year follow-up. Data from 31 children who completed 6-8 weeks of EEN were analyzed. As many as 24 (77%) children responded to EEN. In responders we observed a significant decrease of the MINI score from 19 to 12 points. The diagnostic accuracy of post-EEN MINI and post-EEN fecal calprotectin (FC) for treatment failure were AUC: 0.899 (95% CI: 0.737-1.000) and 0.762 (95% CI: 0.570-0.954), respectively. In the follow-up of 25 patients (80,6%), the post-EEN MINI score of 13 points predicted CD relapse (87,5% sensitivity; 64,7% specificity) while FC had no prognostic value. This result shows that MINI is a simple, noninvasive, clinimetric tool that allows for tight monitoring of induction therapy in pediatric CD patients. The decrease of MINI by fewer than 4 points during EEN is prognostic for an unfavorable treatment outcome. Overall, post-EEN MINI performed better as a prognostic factor of CD relapse than FC.

The aims of the last publication were threefold: to objectively compare different MRE scoring systems for Crohn's disease activity in the pediatric population, to show the strengths and weaknesses of these systems and to evaluate their usefulness in pediatrician's clinical practice. Following the PubMed database literature search (January 2008 – November 2021), out of 316 research papers, 10 original papers about MRE-CD activity indexes were included in the analysis. Four MRE-based scoring systems were discussed: the Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), the Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), the Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS) and the visual analogue scale (VAS). The review revealed that over the last 13 years, studies have proved that MRE-based CD activity indexes correspond with endoscopic findings and clinical scores of CD activity. They integrate imaging findings in a systematic and reproducible manner and help to standardize measured outcomes in clinical trials and academic research.

The last decade brought a shift in therapeutic goals in pediatric CD, from symptom control to mucosal and transmural healing. What is more, complete MH after EEN induction predicts sustained remission. To date, studies in children and in adults have shown the overall superiority of composite scores (including FC, biochemical inflammatory markers and the activity score assessed with PCDAI or with the Crohn's Disease Activity Index – CDAI) over individual items such as CRP or calprotectin alone in indicating mucosal inflammation. The results from a series of articles presented above confirm this hypothesis. Both MRE-based CD activity indices as well as newly developed noninvasive activity scores are helpful during the clinical decision-making process and may contribute to effective and tight monitoring of pediatric patients with Crohn's disease.