

## STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Rosnąca częstość zachorowań na eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE), kosztowne, źle tolerowane i inwazyjne badania kontrolne pod postacią powtarzanych okresowo ezofagogastroduodenoskopii (EGD) z pobraniem wycinków z przełyku do oceny histopatologicznej, wraz z utrzymującymi się i nawracającymi objawami dysfunkcji przełyku pod postacią dysfagii, nie tylko obniżają poziom jakości życia pacjentów, ale skłaniają liczne grupy badaczy do poszukiwania alternatywnych małoinwazyjnych metod monitorowania EoE.

**CELE:** Podstawowym celem projektu była ocena korelacji wyników manometrii przełykowej wysokiej rozdzielczości (HRM) i stężeń specyficznych biomarkerów zapalenia (eotaksyny 3, głównego białka zasadowego - MBP, interleukiny 5 - IL-5 i interleukiny 13 - IL-13 oraz transformującego czynnika wzrostu  $\beta 1$  - TGF- $\beta 1$  we krwi obwodowej) z oceną kliniczną, endoskopową i histologiczną, a także oceną jakości życia pacjentów z EoE. Dodatkowym celem pracy była weryfikacja hipotezy sugerującej powstawanie pierścienia Schatzkiego (SR) jako efektu zaawansowanego włóknienia i trachealizacji przełyku w przebiegu EoE.

**MATERIAŁ I METODY:** Prospektywne badanie kohortowe przeprowadzono w dniach od 1.11.2017 r. do 30.04.2020 r. w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii oraz Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Do projektu zrekrutowano 58 pacjentów z dysfagią, wykluczając chorych obciążonych schorzeniami przebiegającymi z eozynofilią oraz z rozpoznaną chorobą nowotworową przełyku. Każdy uczestnik wypełnił ankietę dotyczącą nasilenia objawów i jakości życia, miał wykonaną HRM, EGD z pobraniem wycinków z przełyku poddanych weryfikacji histopatologicznej i oceną EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) całkowitego, zapalnego i fibrostenotycznego oraz oznaczone w surowicy krwi stężenia: IL-5 i IL-13, TGF- $\beta 1$ , MBP i eotaksyny 3 za pomocą testu immunoenzymatycznego. Pacjenci spełniający kryterium histologiczne EoE zostali przez 8 tygodni leczeni inhibitorami pompy protonowej, a następnie ponownie poddani diagnostyce jak przy włączeniu do projektu. Udział w badaniu był dobrowolny, a projekt otrzymał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej. Uzyskane wyniki poddano ocenie statystycznej, a przyjęty poziom istotności wynosił  $p \leq 0.05$ . Numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov to: NCT04803162.

**WYNIKI:** Stężenie MBP i TGF- $\beta$ 1 istotnie korelowało z rozpoznaniem EoE, natomiast MBP i eotaksyny 3 ze szczytową ilością eozynofili. Wartości EREFS były dodatnio skorelowane z wyjściowym stężeniem MBP i stężeniem eotaksyny 3 po leczeniu. IL-13 ujemnie koreluje z EREFS fibrostenotycznym, natomiast TGF- $\beta$ 1 po leczeniu wykazuje ujemną korelację z EREFS zapalnym i dodatnią z fibrostenotycznym. EoE, erozyjna postać choroby refluksowej przełyku (ERD), jak i SR, korelują dodatnio z nieefektywną motoryką (IEM), choć istotność statystyczną uzyskano jedynie dla ERD. W EoE rozpoznanie IEM lub utrudnienia przepływu żołądkowo-przełykowego (EGJ outflow obstruction) poprzedza rozwój choroby, natomiast konsekwencją jest brak kurczliwości (absent contractility), w przeciwieństwie do ERD, gdzie IEM rozwija się wtórnie do zmian erozyjnych. SR nie wiąże się zaawansowaną trachealizacją przełyku, jednak jest przyczyną najcięższej dysfagii. Najniższą ocenę jakości życia wśród pacjentów z dysfagią uzyskali chorzy z prawidłowym obrazem endoskopowym i histopatologicznym przełyku.

**WNIOSKI:** Nie można wyłonić jednego biomarkera surowicy ani zidentyfikować swoistego wzorca motorycznego, pozwalającego z czułością i swoistością porównywalną do stosowanych obecnie badań endoskopowych z pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej, jednocześnie diagnozować i monitorować przebieg EoE. Potencjalna rola MBP w przewidywaniu rozpoznania, eotaksyny 3 w przewidywaniu zaawansowania i korelacji IL-13 i TGF- $\beta$ 1 w różnicowaniu przebiegu zapalnego i fibrostenotycznego choroby, przy jednoczesnym uwzględnieniu ich wzajemnych zależności, a być może także wzorców i parametrów manometrycznych skorygowanych długością opóźnienia diagnostycznego, może posłużyć do skonstruowania algorytmu rokującego poprawę precyzji i indywidualizacji terapii EoE.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The increasing incidence of eosinophilic esophagitis (EoE), costly, poorly tolerated and invasive follow-up examinations in the form of periodically repeated esophagogastroduodenoscopy (EGD) with the collection of esophageal specimens for histopathological evaluation, and persistent and recurrent symptoms of esophageal dysfunction in the form of dysphagia lower the quality of life of patients and induce numerous groups of researchers to look for alternative minimally invasive methods of monitoring EoE.

**OBJECTIVES:** The main goal of the project was to assess the correlation of high-resolution esophageal manometry (HRM) results, and the concentrations of specific biomarkers of inflammation (eotaxin 3, the main basic protein – MBP, interleukin 5 – IL-5 and interleukin 13 – IL-13, and transforming growth factor  $\beta$ 1 – TGF- $\beta$ 1 in peripheral blood) with clinical, endoscopic and histological assessments, as well as the assessment of the quality of life of patients with EoE. An additional aim of the study was to verify the hypothesis suggesting the formation of the Schatzki ring (SR) as an effect of advanced esophageal fibrosis and trachealisation in the course of EoE.

**MATERIAL AND METHODS:** A prospective cohort study was conducted from 1.11.2017 to 30.04.2020 at the Department of Gastroenterology and Hepatology and the Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery at Wroclaw Medical University. 58 patients with dysphagia were recruited for the project, excluding patients with eosinophilia and diagnosed esophagus cancer. Each participant completed a questionnaire regarding the severity of symptoms and quality of life. HRM, EGD with esophageal biopsy for histopathological examination, assessment of total, inflammatory and fibrostenotic Eosinophilic Esophagitis Reference Score (EREFS) and serum levels of IL-5 and IL-13, TGF- $\beta$ 1, MBP and eotaxin 3 by enzyme immunoassay were performed. Patients who met the histological criterion of EoE were treated with proton pump inhibitors for 8 weeks and then re-diagnosed as at the beginning of the project. Participation in the study was voluntary, and the project received a positive opinion from the Bioethics Committee. The obtained results were statistically assessed, and the adopted level of significance was  $p < 0.05$ . The study number in the ClinicalTrials.gov registry is: NCT04803162.

**RESULTS:** The concentration of MBP and TGF- $\beta$ 1 significantly correlated with the diagnosis of EoE, while MBP and eotaxin 3 with the peak eosinophil count. EREFS values were positively correlated with the baseline MBP concentration and the concentration of eotaxin 3 after treatment. IL-13 negatively correlates with fibrostenotic EREFS, while TGF- $\beta$ 1 after treatment shows a negative correlation with inflammatory EREFS and positive with fibrostenotic EREFS. EoE, erosive gastroesophageal reflux disease (ERD), and SR correlate positively with ineffective esophageal motility (IEM), although statistical significance was only obtained for ERD. In EoE, diagnosing IEM or esophagogastric junction outflow obstruction (EGJOO) precedes disease development, while the consequence is absent contractility, unlike ERD where IEM develops secondary to erosive changes. SR is not associated with advanced esophageal trachealisation but is the cause of the most severe dysphagia. The lowest quality of life scores among patients with dysphagia was obtained by patients with normal endoscopic and histopathological images of the esophagus.

**CONCLUSIONS:** It is impossible to select a single serum biomarker or identify a specific motility pattern that allows sensitivity and specificity comparable to current endoscopic examinations with histopathological specimens while diagnosing and monitoring the course of EoE. The potential role of MBP in predicting the diagnosis, eotaxin 3 in predicting the advancement and correlation of IL-13 and TGF- $\beta$ 1 in the differentiation of the inflammatory and fibrostenotic course of the disease, considering their interrelationships, and perhaps also manometric patterns and parameters adjusted by the length of the diagnostic delay, can be used to construct an algorithm that looks promising to improve the precision and individualization of EoE therapy.