

Manifestaciones de esclerosis sistémica en el aparato digestivo. Clínicas, endoscópicas y por manometría

Reynaldo Roberto Santos-Navarro,¹
Reyna Méndez-del-Monte,¹
Carlos del Real-Calzada,²
Olga Lidia Vera-Lastra³

¹Departamento de Endoscopia

²Departamento de Fisiología

Gastrointestinal

³Departamento de Medicina Interna

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Olga Lidia Vera-Lastra.
Tel: (55) 5724 5900,
extensión 23161.
Correo electrónico:
olgavera62
@yahoo.com.mx

RESUMEN

Introducción: las alteraciones gastrointestinales se presentan hasta en 90 % de los pacientes con esclerosis sistémica. El objetivo de esta investigación fue determinar las manifestaciones gastroesofágicas clínicas, endoscópicas y por manometría en dicha enfermedad.

Material y métodos: se estudiaron 60 pacientes con edad promedio de 48 ± 11 años, y evolución de la enfermedad de 11 ± 8 años. Se les realizó endoscopia del tubo digestivo superior y manometría esofágica.

Resultados: las manifestaciones clínicas fueron disfagia 80 %, pirosis y regurgitación 78 %; las endoscópicas, esofagitis 60 %, hernia hiatal 65 %, hiato laxo 15 % y esófago de Barrett 18 %; en la manometría, esfínter esofágico inferior hipotenso 95 %. Se encontró aperistalsis 41 %, hipomotilidad leve 30 % e hipomotilidad intensa 27 %. Las manifestaciones gástricas fueron saciedad temprana 45 %, dolor en epigastrio 35 %, náusea 20 %, vómito 10 %. Por endoscopia se observó alteraciones gástricas en 80 %, de los cuales 40 % de gastropatía no erosiva, 30 % erosiva y 10 % nodular.

Conclusiones: las alteraciones endoscópicas más frecuente fueron esofagitis y hernia hiatal; por manometría, esfínter esofágico inferior hipotenso y aperistalsis, alteraciones que traducen trastornos de la motilidad y disfunción del esfínter esofágico inferior. El esófago de Barrett siempre se asoció a hernia hiatal.

SUMMARY

Background: in the systemic sclerosis (SSc) gastrointestinal manifestations are present up to 90 % and the esophagus is the most affected organ. The purpose was to investigate clinical, endoscopic and manometric upper gastroesophageal manifestations in patients with SSc.

Methods: we studied 60 patients with SSc, mean age of 48 ± 11 years and a mean disease evolution of 11 ± 8 years. An endoscopy of gastro-esophageal tract and esophageal manometry were performed.

Results: the clinical manifestations were: dysphagia 80 %, pirosis and regurgitations 78 %. Endoscopic findings were: esophagitis 60 %, hiatal hernia 65 %, loose hiatus 15 % and Barrett's esophagus 18 %. Manometric findings were hypotensive lower esophageal sphincter (LES) 95 %. Aperistalsis (41 %), slight hypomotility (30 %), severe hypomotility (27 %) were found. Gastric manifestations were: early satiety 45 %, abdominal pain 35 %, nausea 20 % and vomiting 10 %, and by endoscopy we observed: Gastric disturbances in 80 %, of these 40 % corresponds to non erosive gastropathy, 30 % to erosive gastropathy and 10 % to nodular gastropathy.

Conclusions: the most frequent endoscopic finding were esophagitis and hiatal hernia, and by manometry were aperistalsis and hypotensive LES. These alterations imply disorders of motility and dysfunction of LES. Barrett's esophagus was always associated with hiatal hernia.

Palabras clave

- ✓ esclerosis sistémica
- ✓ sistema digestivo
- ✓ esofagitis
- ✓ hernia hiatal
- ✓ peristalsis
- ✓ endoscopia
- ✓ manometría

Key words

- ✓ systemic scleroderma
- ✓ digestive system
- ✓ esophagitis
- ✓ hiatal hernia
- ✓ peristalsis
- ✓ endoscopy
- ✓ manometry

Recibido: 18 de mayo de 2007

Aceptado: 17 de enero de 2008

Introducción

La esclerosis sistémica afecta fundamentalmente la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones, los riñones y el corazón.¹ Después de la piel,

el tracto gastrointestinal es el órgano más lesionado con una frecuencia de 75 a 90 %.² Las manifestaciones del tracto gastrointestinal son una causa importante de morbilidad y en algunos casos de mortalidad.³

La patogenia de las alteraciones del tracto gastrointestinal es de tipo nervioso, vascular y por fibrosis, siendo éstas similares en toda su longitud.³ La disfunción neuronal se considera la afección más temprana,⁴ además, se han encontrado anticuerpos que inhiben los receptores muscarínicos M3, que median la neurotransmisión colinérgica.⁵ También se han demostrado cambios vasculares que producen isquemia, entre ellos arteritis, proliferación de la mioíntima de los vasos musculares lisos con estrecheces, fibrosis de la íntima y disrupción de la elástica interna. La característica patogénica primordial de la esclerosis sistémica es la fibrosis del músculo liso.⁶

En la esclerosis sistémica cualquier parte del tracto gastrointestinal puede estar afectada, aunque el esófago es el órgano blanco en más de 90 %, ³⁻⁹ seguido del área anorrectal en 50 a 70 %, ^{3,10} gástrica en 40 a 70 %, ^{3,11} el colon en 10 a 50 % ^{3,9} y el intestino delgado en 40 %.^{3,9}

Las manifestaciones gastroesofágicas son el reflujo con acidez (77 %), pirosis, odinofagia y disfagia (66 %), entre otras; aunque se pueden presentar manifestaciones atípicas como dolor precordial no isquémico, hipo y sensación de globo esofágico. La disfagia no siempre está asociada a estenosis y cuando es intermitente indica enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) como manifestación de hipomotilidad.¹²⁻¹⁵ Las complicaciones de ERGE son esofagitis, sangrado de las úlceras esofágicas con anemia crónica, disfagia secundaria a estenosis (29 %) o esófago de Barrett (12 a 16 %).^{16,17} Los pacientes con este último y esclerosis sistémica tienen mayor riesgo de adenocarcinoma de esófago.¹⁸⁻²⁰ Las infecciones por *Candida*, herpes simple y citomegalovirus pueden complicar los síntomas de ERGE y causar disfagia.²¹ Las complicaciones extraesofágicas son asma, neumonía por aspiración, tos crónica, etcétera.

En la esclerosis sistémica existe asociación entre hipomotilidad esofágica y disminución de los volúmenes pulmonares. De hecho, se ha observado daño pulmonar debido a incremento de ERGE.²²⁻²⁴ La manometría esofágica es el estándar de oro para evidenciar la hipomotilidad esofágica con disminución del esfínter esofágico inferior (hipotenso) y de la amplitud de las contracciones.²⁴ La endoscopia es el mejor estudio para valorar las complicaciones de ERGE (esofagitis erosiva y estenosis).

El objetivo de este estudio es evaluar las manifestaciones clínicas, endoscópicas y por manometría a nivel del aparato digestivo superior en pacientes con esclerosis sistémica.

Material y métodos

De 250 pacientes con esclerosis sistémica que reunían los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, se estudiaron 60 pacientes que asistieron a la clínica de esclerosis sistémica del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo de enero a diciembre de 2006. Los criterios de inclusión fueron edad mayor a 16 años, diagnóstico de esclerosis sistémica (tanto de la forma difusa como de la limitada), riesgo ASA I o II, carta de consentimiento informado para participar en el estudio y para efectuar endoscopia y manometría esofágica. Los criterios de exclusión fueron ingesta de medicamentos como metoclopramida, domperidona, cisaprida, eritromicina en el último mes; coexistencia de diabetes mellitus, sangrado del tubo digestivo alto activo, embarazo, esclerodermia localizada (morfea y lineal), síndrome de sobreposición, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome indiferenciado del tejido conjuntivo, lupus eritematoso sistémico, dermatopolimiositis. Se eliminaron los pacientes con manometrías o endoscopias incompletas. Para la realización del estudio se obtuvo la autorización por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron sometidos a:

1. *El cuestionario de Jonson*. Se aplicó para evaluar los síntomas de ERGE y consiste en las siguientes preguntas: ¿usted experimenta sensación desagradable que sube y se expande detrás del esternón en forma frecuente? ¿Esta molestia frecuentemente se combina con la sensación de quemadura o ardor en su pecho? ¿Los antiácidos mejoran estas molestias? ¿Ha tenido estos síntomas durante cuatro o más días en la última semana? La respuesta positiva a las cuatro preguntas se relaciona con una probabilidad de 85 % de que el enfermo tenga esofagitis erosiva o pHmetría anormal.

2. *Un cuestionario para evaluar manifestaciones gástricas*. Se buscó identificar sensación de plenitud

posprandial o saciedad temprana, dolor en epimesogastrio de tipo ardoroso, náusea y vómitos.

3. *Endoscopia de tubo digestivo superior.* Previa toma de signos vitales por personal de enfermería, se pasó al paciente a la sala de endoscopia en donde un gastroenterólogo endoscopista le aplicó xilocaína en spray a 10 % en la orofaringe; tres minutos después se le introdujo el videopañendoscopio marca Pentax EG2930 y se realizó exploración del esófago y estómago; se tomó biopsia si se consideraba necesario por el tipo de lesión observada. Al finalizar el procedimiento endoscópico se llevó a cabo un informe por escrito en el que se describieron las lesiones esofágicas de acuerdo con la Clasificación de Los Ángeles para Esofagitis: grado *A*, una o más rupturas de la mucosa esofágica menores de 5 mm de longitud sin afectar la cresta de dos pliegues; grado *B*, una o más rupturas de la mucosa mayores de 5 mm de longitud que afectan cuando mucho dos crestas de los pliegues de la mucosa; grado *C*, rupturas de la mucosa que afectan más de dos crestas de pliegues de la mucosa, pero que comprenden menos de 75 % de la circunferencia del esófago; grado *D*, rupturas de la mucosa que afectan al menos 75 % de la circunferencia del esófago.

También se valoró la presencia de hernia hiatal por endoscopia, considerando como parámetros el desplazamientos de los pliegues gástricos hacia el hiato o más de 2 cm entre la unión esófago gástrica y el hiato. El esófago de Barrett se sospechó por endoscopia ante la presencia de un desplazamiento proximal de la unión escamocilíndrica mayor de 2 cm de la unión esófago-gástrica de color rojo-salmón.

4. *Manometría esofágica.* Todos los estudios de manometría fueron realizados por el mismo médico gastroenterólogo. Fue utilizado un equipo Medtronic Polygram ocupando catéteres de perfusión de cuatro canales con 5 cm de separación entre cada uno. Después de la calibración del equipo, el paciente fue colocado en decúbito supino para instalar catéter nasal u oral, localizándolo en la cavidad gástrica; mediante técnica de retirada estacionaria fue movilizado paulatinamente desde el estómago hacia el esófago, centímetro a centímetro hasta localizar la zona de alta presión (esfínter esofágico inferior), evaluando sus dos funciones principales: el tono en reposo y su relajación durante la deglución.

Se considera presión de reposo del esfínter esofágico inferior normal entre 10 y 25 mm Hg; cuando es inferior se cataloga como esfínter esofágico inferior hipotenso.

Posterior a ello se evaluó el cuerpo esofágico. Se colocó el catéter 3 cm por arriba del borde superior del esfínter esofágico inferior; para desencadenar en el cuerpo esofágico la secuencia presiva se procedió a dar 10 degluciones líquidas con 10 mL de agua cada una, para evaluar la presencia de ondas peristálticas primarias que se desplazan en sentido craneocaudal, mismas que fueron evaluadas en el tercio distal del cuerpo esofágico a 3 y 8 cm por arriba del borde superior del esfínter esofágico inferior. Se consideró peristalsis esofágica normal cuando el promedio de la amplitud de las ondas peristálticas fue igual o mayor a 60 mm Hg; hipomotilidad leve cuando la amplitud estaba entre 30 y 60 mm Hg; hipomotilidad intensa cuando la amplitud era menor a 30 mm Hg o cuando por lo menos 30 % de las ondas no transmitían; aperistalsis cuando no hubo ondas posterior a las degluciones líquidas. Finalmente se evaluó el esfínter esofágico superior constituido por una zona de alta presión, valorando su presión en reposo y la coordinación faringoesofágica durante la deglución.

Las biopsias del esófago y del estómago fueron analizadas por el mismo médico patólogo.

Para la descripción de los resultados se utilizaron frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión. Para la asociación entre hernia hiatal y esofagitis se empleo χ^2 .

Resultados

Se estudiaron 60 pacientes, 59 mujeres (98 %) y un hombre (2 %), con edad promedio de 48 ± 11 años y una evolución de la enfermedad de 11 ± 8 años. Las manifestaciones clínicas más importantes a nivel esofágico fueron disfagia en 48/60 (80 %) pacientes, pirosis y regurgitación en 47/60 (78 %). Las manifestaciones gástricas fueron saciedad temprana 24/60 (45 %), dolor en epimesogastrio 21/60 (35 %), náusea 12/60 (20 %), vómitos 6/60 (10 %).

Respecto a los hallazgos endoscópicos, en 36 (60 %) pacientes se observó esofagitis (cuadro I). La hernia hiatal se identificó en 39 (65 %) en-

fermos (36 con hernia hiatal de 3 cm y en 3 hernia hiatal gigante mayor a 5 cm). La presencia de hernia hiatal no se asoció a una mayor frecuencia de síntomas de ERGE ni a esofagitis. También se observó la presencia de hiato laxo en nueve (15 %); 11 presentaron imagen sugestiva de esófago de Barrett (18 %), la cual fue confirmada por histología. Las dimensiones endoscópicas del esófago de Barrett fueron: segmento largo (más de 3 cm) en ocho pacientes, segmento corto (1-3 cm) en dos pacientes y segmento ultracorto (menos de un cm) en un paciente.

Se observó gastropatía en 80 % de los pacientes (cuadro I).

Los hallazgos manométricos (cuadro II y figuras 1 y 2) se encontraron en 57 (95 %) pacientes con esfínter esofágico inferior hipotenso; tres fueron normales (5 %). La motilidad esofágica mostró trastornos en 98 % de los enfermos, con aperistalsis en 25 (41 %), hipomotilidad leve en 18 (30 %), 16 (27 %) con hipomotilidad intensa y uno (2 %) con motilidad normal.

Discusión

En la esclerosis sistémica tanto difusa como limitada, la afección del tracto esófago-gastrointestinal se presenta entre 75 y 90 % de los pacientes. El esófago es el órgano que se afecta con mayor frecuencia en esta enfermedad. Si es-

tas alteraciones no se diagnostican en forma temprana ni se da un tratamiento oportuno, las complicaciones son la esofagitis (que conduce a estenosis y esófago de Barrett) y un mayor riesgo de afección pulmonar.²⁵ En nuestro estudio, la manifestación clínica más frecuente fue la disfagia en 80 % seguida de la pirosis y la regurgitación en 78 % de los pacientes, y se considera que son consecuencia de ERGE y la dismotilidad esofágica; estas manifestaciones son causa importante de morbilidad y son similares a las publicadas por otros autores.²⁶

Para el diagnóstico de las manifestaciones del tracto esófago-gastrointestinal existen varios métodos de estudios, entre ellos la endoscopia y la manometría esofágica siendo este último el estudio de mayor sensibilidad para la evaluación de las alteraciones de la motilidad.²⁵ Otros estudios son la gammagrafía esofágica y gástrica,^{27,28} la pHmetría, entre otras.⁸ En el presente estudio, la alteración endoscópica más frecuente fue la esofagitis en 60 % y de acuerdo a la clasificación de Los Ángeles la que se observó con mayor porcentaje fue la grado A (leve) en 35 %, seguida de la B en 15 %, la C en 8 % y la D en 2 %. La esofagitis es atribuible al ERGE y a la dismotilidad esofágica; a pesar de tratamiento con procinéticos e inhibidores de la bomba de protones, el reflujo gastroesofágico persiste en estos pacientes y finalmente se produce la esofagitis por reflujo.^{6,29}

En la patogénesis de ERGE participan la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, la hipomotilidad esofágica y la gastroparesia. El esfínter esofágico inferior actúa como barrera entre el contenido gástrico y el esófago; la presión del esfínter esofágico inferior está disminuida con cierre incompleto del esfínter en la esclerosis sistémica.^{30,31} La eliminación insuficiente del contenido del reflujo gástrico por hipomotilidad esofágica contribuye al ERGE y a sus complicaciones en la esclerosis sistémica. El vaciamiento gástrico retardado también influye en la gravedad de ERGE por aumento del contenido gástrico.^{32,33}

Otros de los hallazgos endoscópicos que se observaron en este estudio fue la presencia de hernia hiatal en 65 %, lo que sugiere una correlación directa con la esofagitis. La hernia hiatal constituye el paso de parte del estómago a la cavidad torácica a través del hiato esofágico en

Cuadro I
Hallazgos endoscópicos en pacientes con esclerosis sistémica (n = 60)

	n	%
Grado de esofagitis según Clasificación de Los Ángeles		
Grado A	21	35
Grado B	9	15
Grado C	5	8
Grado D	1	2
Alteraciones gástricas		
Gastropatía no erosiva	24	40
Gastropatía erosiva	18	30
Gastropatía nodular antral	6	10

Cuadro II
Hallazgos por manometría en pacientes con esclerosis sistémica (n = 60)

	n	%
Esfínter esofágico inferior		
Hipotenso	57	95
Normal	3	5
Cuerpo esofágico		
Aperistalsis	25	41
Hipomotilidad leve	18	30
Hipomotilidad intensa	16	27
Motilidad normal	1	2

el diafragma; la hernia hiatal por deslizamiento se debe a la debilidad de los ligamentos situados entre la unión gastroesofágica y el diafragma, contracción longitudinal del esófago o aumento de la presión intraabdominal, lo cual hace que la región del cardias y el fundus asciendan.

La presencia de hernia hiatal se asocia a síntomas de ERGE, aumenta la prevalencia y severidad de la esofagitis por reflujo, así como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico.³⁴ En nuestro estudio no se demostró que los pacientes con esclerosis sistémica y hernia hiatal tuvieran mayor frecuencia de síntomas de ERGE y esofagitis como se ha demostrado en pacientes sin esclerosis sistémica.³⁵⁻³⁷ En los paciente con esclerosis sistémica, la presencia de hernia hiatal no se ha analizado a profundidad ni sus mecanismos en la producción de esofagitis; existen algunos estudios que informan coexistencia de hernia hiatal y esclerosis sistémica hasta en 88 %.³⁸ Debido a la alta frecuencia de hernia hiatal y esclerosis sistémica se considera que esta entidad tiene un papel importante en la producción de la esofagitis, aunada a los trastornos de la motilidad y a la insuficiencia del esfínter esofágico inferior.

En el presente estudio, el esófago de Barrett se encontró en 18 % de los pacientes con esclerosis sistémica; esta manifestación se ha informado entre 12 y 37 %.^{16,18,26} En una casuística reciente de 110 paciente con esclerosis sistémica se demostró esófago de Barrett en 12.7 % y en 21 %, displasia esofágica, por lo que estos paciente se deben vigilar en forma estrecha;¹⁸ en ninguno de nuestros pacientes se encontraron datos de adenocarcinoma. En nuestra investigación el esófago de Barrett siempre se asoció a hernia hiatal.

Las manifestaciones clínicas gástricas más frecuentes fueron saciedad temprana en 45 %, dolor en epimesogastrio en 35 % y náusea en 20 %. Las alteraciones gástricas se demostraron en 80 %, de las cuales 40 % fue por gastropatía no erosiva, 30 % por gastropatía erosiva y 10 % por gastropatía nodular antral. En la esclerosis sistémica los trastornos gástricos se han informado con frecuencia variables; en un estudio de 144 pacien-

Reynaldo Roberto Santos-Navarro et al.
Manifestaciones gastroesofágica en esclerosis sistémica

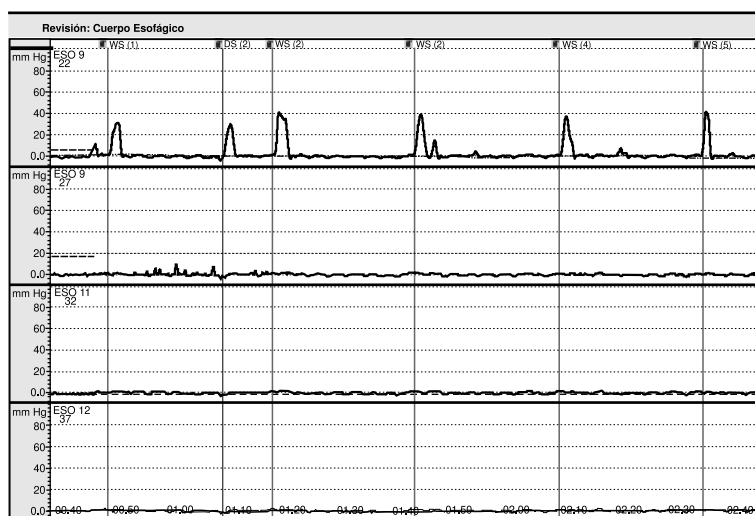


Figura 1. Manometría esofágica de una paciente con esclerosis sistémica de 30 años de edad y siete años de evolución. En los tres últimos canales, aperistalsis del cuerpo esofágico y esfínter esofágico inferior hipotenso

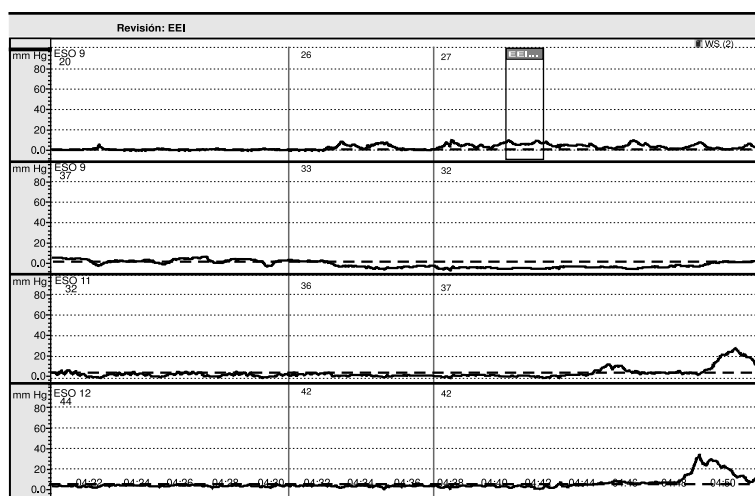


Figura 2. El esfínter esofágico inferior se observa hipotenso con una presión de 7 mm Hg.

tes con esclerosis sistémica y sangrado del tubo digestivo, las alteraciones gástricas se encontraron mediante endoscopia en 22 % y las causas del sangrado se atribuyeron a úlcera péptica en 31 % y gastritis erosiva en 13 %.³⁹ La gastritis aguda o crónica de etiología diversa como los medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos) o por la enfermedad *per se* es causa importante de morbilidad. En 27 pacientes con esclerosis sistémica mediante endoscopia se encontró gastritis en 85 % y el estudio histológico mostró gastritis crónica agudizada en 80 % y gastritis crónica en 20 %.¹³

En nuestro estudio las alteraciones manométricas esofágicas de dismotilidad se identificó en la mayoría de los pacientes (98 %), caracterizadas por un esfínter esofágico inferior hipotenso; la motilidad esofágica mostró trastornos en 98 % de los enfermos, con aperistalsis en 41 %, hipomotilidad leve en 30 %, hipomotilidad intensa en 27 % y en solo un paciente (2 %) la motilidad fue normal. Los trastornos de la motilidad esofágica son de las alteraciones más frecuentes. Los estudios de motilidad muestran disminución de la amplitud y aperistalsis en los dos tercios inferiores del esófago y disminución del esfínter esofágico inferior, por lo que estos pacientes refieren disfagia, eructos y regurgitación debido al ERGE y la dismotilidad.^{26,40-43}

Los pacientes con esclerosis sistémica tienen un alto riesgo para desarrollar ERGE y todas sus complicaciones, debido a las alteraciones en la presión del esfínter esofágico inferior y a la motilidad del cuerpo esofágico, aunadas a los trastornos inherentes a la enfermedad como la hernia hiatal, la cual contribuye a aumentar el reflujo de estos pacientes, de tal manera que se recomienda que sean estrechamente vigilados por el riesgo alto en comparación con la población general de desarrollar primero esofagitis como complicación de la enfermedad y después adenocarcinoma.^{18,33,44}

Conclusiones

- Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron disfagia, pirosis y regurgitación, que dependen directamente de los trastornos de motilidad y disfunción del esfínter esofágico inferior.

- Las manifestaciones clínicas gástricas más frecuentes fueron saciedad temprana, dolor difuso en epimesogastrio y náuseas.
- La esofagitis y la hernia hiatal tuvieron alta incidencia.
- n El esófago de Barrett siempre se acompañó de hernia hiatal, lo que sugiere correlación directa, y no solo dependiente de los trastornos de motilidad, aunado a los grados de dismotilidad más severos (intensa y aperistalsis).
- La alteración manométrica más frecuente fue la dismotilidad esofágica manifestada por aperistalsis.

Referencias

1. Vera-Lastra O. Esclerosis sistémica. Med Int Mex 2006;22:231-245.
2. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:563-594.
3. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:797-823.
4. Sjögren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. Curr Opin Rheumatol 1996;8:569-575.
5. Goldblatt F, Gordon TP, Waterman SA. Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. Gastroenterology 2002;123:1144-1150.
6. Attar A. Digestive involvement of scleroderma. Ann Med Interne 2002;153:260-264.
7. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther 2006 15; 23:691-712.
8. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, Germani U, Quiriconi F, Dughera L, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma. Arthritis Rheum 1997; 40:2252-2259.
9. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestation of systemic sclerosis. Sem Arthritis Rheum 1994;24:29-39.
10. Hamel-Roy J, Devroede G, Arhan P, Tetreault L, Duranceau A, Menard H. Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma. Gastroenterology 1985;88:1-7.
11. Clements PJ. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders: clinical aspect. Baillieres Clin Rheumatol 2000;14:1-16.

12. Roberts CG, Hummers LK, Ravich WJ, Wigley FM, Hutchins GM. A case-controlled study of the pathology of oesophageal disease in systemic. *Gut* 2006;55:1697-1703.
13. Vera-Lastra O. Esclerosis sistémica y tracto gastro-intestinal. Abordaje diagnóstico y terapéutico. *Reumatol Clin* 2006;2:24-30.
14. Misra R, Singh G, Aggarwal P, Aggarwal A. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia. *Clin Rheumatol* 2007;26(8):1259-1262.
15. Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK, Krishna SM. Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:416-420.
16. Dantas RO, Aprile LR. Esophageal striated muscle contractions in patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2002;47:2586-2590.
17. Szigeti N, Fabian G, Gomori E, Czirkak L. Barrett esophagus in systemic sclerosis. *Orv Hetil* 2001; 142:671-674.
18. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;59: 2882-2888.
19. Niv Y, Abu-Avid S, Yelin A, Liberman Y. Barrett's epithelium and esophageal adenocarcinoma in scleroderma. *Am J Gastroenterol* 1988;83:792-793.
20. Heath EI, Limburg PJ, Hawk ET. Adenocarcinoma of the esophagus: risk factors and prevention. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:507-514.
21. Contreras MA, Salas C, Andreu JL, Mulero J. Cytomegalovirus esophagitis as a treatable complication of systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2001;7: 384-387.
22. Marie I, Dominique S, Levesque H. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45:346-354.
23. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):41S-44S.
24. Al-Amri SM. The pattern of esophageal manometry in progressive systemic sclerosis. *Saudi Med J* 2003; 24:68-71.
25. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med* 2006;35:1952-1965.
26. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:769-775.
27. Pitrez EH, Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Vieira MV, et al. Oesophageal dysmotility in systemic sclerosis: comparison of HRCT and scintigraphy. *Br J Radiol* 2006;79: 719-24.
28. Bestetti A, Carola F, Marasini B, Gatti M, Tarolo GL. Esophageal motility in systemic sclerosis and primary Raynaud' phenomenon by esophageal scintigraphy with semisolid meal. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1999;45:107-117.
29. Martin J, Ferraro P, Duranceau A. Reflux esophagitis and scleroderma. *Chest Surg Clin N Am* 2001;1: 619-638.
30. Weinstein WM, Kadell BM. The gastrointestinal tract in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. Second edition. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 293-317.
31. Steen VD, Medsger Jr. TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-2444.
32. Jaovisidla K, Csuka ME, Almargo UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Sem Arthritis Rheum* 2004;34:689-702.
33. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1117-1122.
34. Gordon C, Kang JY, Neild PJ, Maxwell JD. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 719-732.
35. Berstad A, Weberg R, Froyshov Larsen I, Hoel B, Hauer-Jensen MScand J. Gastroenterol. Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. 1986;21:55-58.
36. Holloway RH, Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal sphincter dysfunction in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:517-535.
37. Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Way LW. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg* 1996;171:182-186.
38. Montesi A, Pesaresi A, Cavalli ML, Serri L, Salmistraro D, Candela M, et al. Correlation between the radiologic study of deglutition and the clinical picture in systemic sclerosis (scleroderma) *Radiol Med* 1990;80:296-300.
39. Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1453-1456.
40. Becvar R, Stork J, Jansa P. New trends in diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Vnitr Lek* 2006; 52:712-717.

41. Cozzi F, Zucchetta P, Durigon N, Marzola MC, Bullo A, Favaro M, et al. Changes in esophageal peristalsis in diverse clinical forms and antibody specificity in scleroderma: a scintigraphic study in 100 cases. *Reumatismo* 2003;55:86-92.
42. Wojas-Pelc A, Stepień A, Lipko-Godlewska S, Wielowieyska-Szybirska D, Zabinska-Plazak E, Kieltyka A. Esophageal scintigraphy in patients with systemic sclerosis: clinical symptoms correlated with the esophagus noted by the patients. *Przegl Lek* 2002;59:973-976.
43. Ling TC, Johnston B. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? *J Clin Gastroenterol* 2001;32:33-36.
44. Nakamura T, Shirakawa K, Sotote A. A prospective endoscopic study of GERD in Japanese systemic sclerosis patients. *Gastrointest Endosc* 2005;61:138-135. 