

LES TROUBLES MOTEURS OESOPHAGIENS AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : FREQUENCE ET FACTEURS PREDICTIFS

Sami Karoui*, Meriem Serghini*, Mouna Ghouma*, Lilia Zouiten*, Samira Matri*, Imed Ben Ghorbel**, Lamia Kallel*, Jalel Boubaker*, Habib Houmane**, Azza Filali*.

* : Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta.

** : Service de Médecine Interne. Hôpital la Rabta.

S. Karoui, M. Serghini, M. Ghouma, L. Zouiten, S. Matri, I. Ben Ghorbel, L. Kallel, J. Boubaker, H. Houmane, A. Filali.

S. Karoui, M. Serghini, M. Ghouma, L. Zouiten, S. Matri, I. Ben Ghorbel, L. Kallel, J. Boubaker, H. Houmane, A. Filali.

LES TROUBLES MOTEURS OESOPHAGIENS AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : FREQUENCE ET FACTEURS PREDICTIFS

OESOPHAGEAL MOTILITY ABNORMALITIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS: FREQUENCY AND PREDICTIVE FACTORS

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°08) : 511 - 515

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°08) : 511 - 515

R É S U M É

Prérequis : L'atteinte oesophagienne est fréquente au cours de la sclérodermie. Il s'agit d'anomalies motrices, dont le diagnostic repose sur la manométrie oesophagienne.

Buts : Déterminer la fréquence et le type des anomalies motrices oesophagiennes chez des patients présentant une sclérodermie systémique ; et rechercher des facteurs associés à un plus grand risque d'apparition de ces troubles.

Méthodes : Une étude rétrospective portant sur toutes les manométries oesophagiennes réalisées chez des patients présentant une sclérodermie systémique a été menée.

Résultats : Durant une période de 12 ans, 128 cas ont été étudiés. Des anomalies de la manométrie oesophagienne ont été retrouvées chez 97 malades (76%). Une atteinte sclérodermique de l'œsophage a été retrouvée chez 52 malades (42%), et des troubles moteurs oesophagiens non spécifiques chez 31 malades (24%). Le seul facteur associé à l'existence d'un œsophage sclérodermique est l'existence d'une dysphagie.

Conclusion : Les anomalies motrices oesophagiennes sont fréquentes au cours de la sclérodermie systémique. Elles peuvent être spécifiques et non spécifiques. La manométrie oesophagienne devrait être systématiquement réalisée chez ces patients, même en l'absence de dysphagie.

S U M M A R Y

Background: Esophageal involvement is frequent during systemic sclerosis. It consists on esophageal motor abnormalities. Esophageal manometry is the gold standard for the diagnosis.

Aim : To determine the frequency and the type of the esophageal motor abnormalities among patients presenting a systemic sclerosis; and to look for factors associated with a greater risk of these disorders.

Methods: A retrospective study relating to all the esophageal manometries carried out among patients presenting a systemic sclerosis was undertaken.

Results: During a 12 years period, 128 cases were studied. Esophageal motor abnormalities were found among 97 patients (76%). Specific esophageal involvement was found among 52 patients (42%), and non specific motor abnormalities among 31 patients (24%). The only associated factor with a specific esophageal involvement is occurrence of dysphagia.

Conclusion: Esophageal motor abnormalities are frequent in patients with systemic sclerosis. They can be specific and nonspecific. Esophageal manometry should be systematically performed among these patients, even in the absence of dysphagia.

M O T S - C L É S

Oesophage – Sclérodermie systémique

KEY - WORDS

Esophagus – Systemic sclerosis

الإختلالات الحركية للمريء أثناء تصلب الجلد المجموعي : التواتر والعوامل الإندارية.

الباحثون : قروي . س - سرغيني . م - قومة . م - زويتن . ل - مطري . س - بن غريبال . ع ؟ قلال . ل - بوبكر . ج - هومان . ح - فيلال . ع .

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد تواتر ونمط الإختلالات الحركية في المريء لدى المرضى المصابين بتصلب الجلد المجموعي . اشتملت دراستنا على 128 حالة خلال 12 سنة وجدنا إختلال في قيس الضغط المريء لدى 97 مريضا (76%) وإصابة تصلب الجلد في المريء لدى 52 مريضا (42%) وإختلال لا حركيا في المريء لدى 31 مريضا (24%) (الجلد في المريء هو وجود عسر في البلع .

نستنتج أنه يجب إجراء قيس لضغط المريء لدى المرضى المصابين بتصلب الجلد المريء حتى في غياب علامة عسر البلع .

الكلمات الأساسية : مريء : تصلب الجلد المجموعي .

La sclérodermie systémique est une connectivite caractérisée par une fibrose généralisée du tissu conjonctif, associée à une micro-angiopathie et dont l'étiologie reste inconnue. Elle affecte principalement la peau et, à l'inverse de la forme cutanée, la forme systémique comporte, outre les manifestations vasculaires et articulaires, de nombreuses localisations viscérales qui altèrent le pronostic fonctionnel et qui peuvent engager le pronostic vital (1).

La sclérodermie est la connectivite qui touche le plus le tube digestif. En effet, l'atteinte digestive représente la plus fréquente des localisations viscérales de la maladie. Elle peut concerner tous les segments du tube digestif, mais celle de l'œsophage est la plus fréquente et la mieux étudiée. Elle est retrouvée dans 50% à 90% des cas selon la méthode diagnostique utilisée (2,3).

L'atteinte oesophagienne au cours de la sclérodermie comporte essentiellement les troubles moteurs oesophagiens; ainsi que le reflux gastro-oesophagien et ses complications. La manométrie oesophagienne représente le gold standard pour le diagnostic positif de l'atteinte sclérodermique motrice de l'œsophage, qui peut se révéler par une dysphagie, ou être totalement asymptomatique (4).

Les buts de notre étude sont : d'étudier la fréquence et la sévérité des troubles moteurs oesophagiens au cours de la sclérodermie systémique et de déterminer les facteurs prédictifs d'atteinte oesophagienne au cours de cette affection.

PATIENTS ET METHODES

1- Patients

Nous avons mené une étude rétrospective sur 12 ans (Janvier 1996 à Décembre 2007), ayant inclus tous les patients adressés pour manométrie et chez qui le diagnostic positif de sclérodermie a été retenu. Les critères diagnostiques de la sclérodermie systémique utilisés pour l'inclusion des malades sont ceux de l'ex ARA (American Rheumatism Association), devenus en 1989 de l'ACR (American College of Rheumatology) (5), à savoir :

- **Critère majeur** : sclérodermie proximale

Modification sclérodermique typique de la peau (peau tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet) touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs.

- **Critères mineurs** : Sclérodactylie, cicatrice déprimée d'un doigt ou ulcération de l'extrémité d'un doigt et Fibrose pulmonaire des bases.

Le diagnostic de sclérodermie systémique est retenu sur la présence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs (5).

Nous avons revu tous les comptes-rendus des manométries œsophagiennes pratiquées dans notre service chez ces patients. Différents paramètres épidémiologiques, cliniques et manométriques ont été relevés.

2- Méthodes

Technique de la manométrie oesophagienne (6) :

La manométrie a été réalisée à l'aide de sondes perfusées comportant quatre cathéters percés latéralement d'un orifice

espacés de 5 cm. Les pressions ont été mesurées par des capteurs de pressions externes et transmises grâce à une chaîne d'amplification à un ordinateur en vue d'un traitement informatique des données. L'examen était pratiqué en ambulatoire, chez un patient à jeun depuis au moins six heures. La sonde était introduite par voie nasale en plaçant les orifices de perfusion dans l'estomac. L'exploration manométrique était faite successivement du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) au corps de l'œsophage puis au sphincter supérieur de l'œsophage. L'étude du SIO a comporté la mesure de la pression moyenne au repos sur les quatre voies d'enregistrement ainsi que l'étude de la relaxation du sphincter en faisant faire au malade au moins 10 déglutitions de 10 ml d'eau. L'étude du corps de l'œsophage a été faite en plaçant les orifices de perfusion à trois, huit, 13 et 18 cm au dessus du SIO avec au minimum 10 déglutitions de 10 ml d'eau. Pour chaque contraction obtenue, l'amplitude, la durée et la vitesse de propagation ont été déterminées. L'étude du sphincter supérieur de l'œsophage a comporté l'évaluation de sa pression de repos, sa relaxation et la coordination entre la relaxation sphinctérienne et la contraction pharyngée. La manométrie était jugée normale en cas de pression de repos normale du SIO sans anomalies de ses relâchements et sans anomalies du péristaltisme oesophagien. L'hypotonie du SIO était définie par une pression du SIO inférieure à 10 mmHg. Les différents troubles moteurs ont été préalablement définis selon les données récentes de la littérature (7) : L'œsophage sclérodermique a été défini par l'existence de contractions oesophagiennes soit non transmises, soit de très faible amplitude (< 30 mmHg) avec des anomalies de la propagation des contractions ; associées ou non à une hypotonie du SIO. Les troubles à type d'hypomotilité oesophagienne non spécifiques ont été définis par l'existence de contractions oesophagiennes de faible amplitude (< 50 mmHg) avec ou sans anomalies de leur propagation.

3- Etude statistique

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel d'épidémiologie et de statistiques, SPSS 11.0. La comparaison des valeurs qualitatives a été effectuée à l'aide du test de Chi 2 ou du test exact du Fisher. Les valeurs quantitatives ont été comparées avec le test t de Student. La différence était significative lorsque la probabilité p était inférieure ou égale à 0,05.

RESULTATS

1- Population étudiée

Notre étude a inclus 128 malades, répartis en 109 femmes et 19 hommes, d'âge moyen 45,41 ans \pm 17,61, (15 à 76 ans). La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 6,62 \pm 6,27 ans (1-27 ans). Des manifestations cutanées, pulmonaires et articulaires étaient retrouvées chez respectivement 90%, 12% et 11% des patients. Onze malades présentaient des affections associées à la sclérodermie (Syndrome sec dans cinq cas, diabète dans deux cas, maladie coeliaque dans deux cas, polymyosite et maladie de Parkinson dans un cas). Un

syndrome de Raynaud était retrouvé chez 30 malades (23%). Sur le plan digestif, 62 patients se plaignaient de dysphagie (48,4%). La durée d'évolution moyenne de la dysphagie était de $18,2 \pm 38,5$ mois (1-156 mois).

2- Fréquence et type des troubles moteurs oesophagiens

La pression moyenne du SIO était de $8,86 \pm 6,2$ mmHg, [0-39mmHg]. Quarante-cinq malades avaient une hypotonie du SIO, soit 40 % de la population. L'amplitude moyenne des contractions était de $49,4 \pm 32,7$ mmHg [0-148mmHg]. Cinquante-huit patients avaient une amplitude moyenne des contractions oesophagiennes inférieure à 50 mmHg, soit 45% des patients. L'absence totale de contractions oesophagienne a été notée chez 28 patients (22,4 %). Le pourcentage de propagation des contractions oesophagiennes était inférieur à 50% chez 27 malades (21,4%). Un apéristaltisme oesophagien était noté chez 21 malades, soit 16,3% des patients. Une diminution de l'amplitude des contractions au niveau de l'oesophage proximal n'a été retrouvée que chez 2 malades (1,5%). Ainsi, la manométrie oesophagienne était normale chez 31 malades (24%). Un oesophage sclérodermique a été retrouvé chez 52 patients (42%). Ailleurs, il s'agissait d'une hypotonie isolée du SIO (10%) ou de troubles moteurs oesophagiens non spécifiques dans le sens d'une hypomotilité (24%).

3- Facteurs associés à l'atteinte oesophagienne

Nous avons procédé à une étude analytique, en comparant les 2 groupes suivants, afin de déterminer les facteurs prédictifs d'une atteinte oesophagienne sclérodermique :

Groupe I : Tracé manométrique de type sclérodermique

Groupe II : Tracé manométrique n'évoquant pas une sclérodermie

Les seuls facteurs associés à l'existence d'une atteinte sclérodermique de l'oesophage sont l'existence d'une dysphagie et l'ancienneté de la dysphagie (Tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs associés à l'atteinte sclérodermique oesophagienne manométrique

Paramètres étudiés**	Groupe I	Groupe II
Age (ans)	48,1±16,39	43,61±18,28
Sexe féminin (%)	89	83
Durée d'évolution de la maladie (année)	6,03±5,02	7,32±7,3
Atteinte cutanée (%)	90	90
Atteinte pulmonaire (%)	10	13,3
Atteinte articulaire (%)	11,5	10,6
Syndrome de Raynaud (%)	17	28
Dysphagie (%)	59,6	31,1
Durée de la dysphagie (mois)*	29,6±52,8	6,6±7,1

* p = 0,006

** Pas de différence statistique pour les autres variables

DISCUSSION

Le pronostic vital de la sclérodermie est lié aux atteintes viscérales. La mortalité est due en particulier aux complications rénales et cardio-pulmonaires. Ce pronostic varie aussi selon l'extension cutanée, avec une survie à 10 ans est proche de 90% dans les formes cutanées limitées, entre 60 et 65 % dans les formes cutanées diffuses (7).

Dans sa forme diffuse et viscérale, l'atteinte digestive peut s'étendre à l'ensemble du tube digestif et représente la première atteinte viscérale en terme de fréquence, devant les manifestations rénales, cardiaques et pulmonaires.

Les manifestations digestives, toutes formes confondues de sclérodermie, existent chez environ 80 % des patients et comprennent principalement les troubles moteurs oesophagiens, le reflux gastro-oesophagien, et les troubles moteurs intestinaux pouvant entraîner une pseudo-obstruction intestinale chronique et une colonisation bactérienne chronique du grêle. L'atteinte digestive peut être grave, amenant à des états de dénutrition majeure source de morbidité et de mortalité (8).

L'atteinte oesophagienne est la plus fréquente des localisations digestives. Elle précède souvent les signes cutanés et parfois le syndrome de Raynaud. Sa symptomatologie fonctionnelle est dominée par une dysphagie progressivement grave et des brûlures rétro-sternales. Les examens manométriques, radiocinétiques et endoscopiques retrouvent des anomalies oesophagiennes, souvent latentes cliniquement (9).

Sur le plan clinique, la dysphagie et les signes cliniques du reflux gastro-oesophagien sont les signes cliniques les plus fréquents au niveau du tractus digestif supérieur.

Sur le plan manométrique, l'atteinte sclérodermique se traduit à la manométrie par l'altération de la fonction du SIO faite d'une hypotonie du tonus de base, associée à un trouble de la relaxation lors des déglutitions et surtout l'atteinte du péristaltisme intéressant la musculature lisse oesophagienne (6).

Environ 80% des patients sclérodermiques, présentent des anomalies manométriques oesophagiennes. Ces anomalies sont caractéristiques de la sclérodermie ; bien que rapportées parfois au cours d'autres connectivites telles que la polymyosite ou encore plus rarement le lupus. La fréquence des anomalies manométriques varie entre 60 et 80% dans les principales séries de la littérature (10 – 15). Dans notre étude, la fréquence globale des anomalies oesophagienne est de l'ordre de 75,6 %. L'hypotonie du SIO, définie par une pression de base inférieure à 10 mmHg, est en règle associée à des anomalies motrices du corps de l'oesophage. Sa fréquence varie selon les séries de 34 à 81 % (13,14). Dans notre série, l'hypotonie du SIO était retrouvée chez 40% des patients ; elle était isolée chez 13,3% des patients.

Les troubles moteurs du corps de l'oesophage retrouvés au cours de la sclérodermie sont à type d'une diminution de l'amplitude des ondes de contraction dans 48% à 81% des cas, d'une atonie dans 23% à 52% des cas et/ou de troubles de la propagation chez 40% à 91% des patients (10 – 15). Dans notre série, une diminution de l'amplitude des contractions oesophagiennes a été notée chez 58% des patients, une atonie chez 22,4% d'entre eux et des troubles de la propagation dans 21,4 % des cas. Un

apéristaltisme a été noté chez 16,3 % des patients.

Concernant l'extension des troubles moteurs de l'œsophage, pour la plupart des auteurs, ces anomalies touchent surtout l'œsophage distal dans plus de 95% des cas, l'atteinte proximale étant exceptionnelle. Elle se voit volontiers dans les formes très évoluées de la maladie où la responsabilité d'un reflux gastro-œsophagien massif et étendu est incriminée (3). Nos résultats sont concordants ; en effet, l'atteinte distale est largement prédominante et l'extension proximale est rare puisqu'elle n'a été notée que dans 1,5% des cas.

Les résultats concernant la corrélation entre les symptômes cliniques et les anomalies motrices œsophagiennes au cours de la sclérodémie sont discordants : Certains auteurs ont retrouvé une plus grande fréquence des anomalies motrices chez les patients dysphagiques, comme c'est le cas dans notre étude (16,17) ; alors que d'autres n'ont pas retrouvé cette association, avec à l'inverse, une grande proportion de manométries œsophagiennes normales chez des patients dysphagiques (18) : Dans cette dernière étude, l'existence de symptômes avait une sensibilité de 64%, une spécificité de 52%, une valeur prédictive négative de 50% et une valeur prédictive positive de 62% ; justifiant la réalisation systématique de la manométrie œsophagienne chez les patients sclérodermiques, qu'ils soient symptomatiques ou non. Dans notre série, la manométrie était le plus souvent pathologique en présence de symptômes œsophagiens, tout en sachant qu'environ le tiers des malades ayant des troubles moteurs œsophagiens étaient asymptomatiques.

Il est actuellement admis que l'atteinte œsophagienne survient précocement au cours de la sclérodémie systémique (8,17). Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative, quant à la fréquence des troubles manométriques en fonction de l'ancienneté de la maladie, mais une atteinte œsophagienne de type sclérodermique était d'autant plus fréquente que la dysphagie est ancienne. Cependant, l'évolution ultérieure est plus controversée. Pour certains auteurs, la fréquence et la sévérité des troubles augmentent avec l'ancienneté de la maladie. Alors que pour d'autres, ni la fréquence ni la sévérité des troubles ne sont liées à l'ancienneté de la sclérodémie (15,16).

Une association entre l'atteinte œsophagienne et pulmonaire au

cours de la sclérodémie a été rapportée par certains auteurs (19,20), mais elle n'a pas été démontrée par d'autres (21). Dans une série portant sur 43 patients sclérodermiques, une corrélation entre la dysmotilité œsophagienne et le syndrome restrictif pulmonaire a été retrouvée (20). Cette corrélation pourrait être expliquée par une fréquence élevée du reflux gastro-œsophagien en association à ces deux phénomènes ou à une étiopathogénie commune secondaire à une fibrose extensive.

De même, les données concernant la relation entre l'atteinte œsophagienne et cutanée sont aussi controversées (22,23). Dans notre étude, aucune corrélation entre les anomalies œsophagiennes et les autres atteintes de la maladie n'a été retrouvée. La présence de certains anticorps semble être corrélée à l'existence d'une atteinte œsophagienne : En effet, dans une étude portant sur 37 patients ayant une sclérodémie (24), les patients ayant des anticorps anti-nucléaires positifs avec auto-anticorps anti-centromère positifs et des anti-Scl70 négatifs avaient plus de troubles moteurs œsophagiens comparés aux patients ayant des anticorps anti-centromère négatifs avec ou sans anticorps anti-Scl70. De même, Cozzi et al. ont étudiés dans une série de 100 patients, la prévalence et la sévérité des manifestations œsophagiennes en fonction des formes cliniques et de l'expression d'anticorps spécifiques à cette pathologie : Une atteinte de la motricité œsophagienne était observée chez 68% des malades. La dysmotilité œsophagienne était plus fréquente et plus sévère en cas d'une atteinte cutanée diffuse et en cas d'expression d'anticorps anti-Scl70 (25).

En conclusion, l'atteinte motrice œsophagienne est fréquente au cours de la sclérodémie systémique. Elle peut se traduire par des anomalies motrices très évocatrices, représentées par l'atteinte sévère du SIO associée aux anomalies du péristaltisme œsophagien, respectant la partie proximale de l'œsophage ; mais elle peut aussi se traduire par des troubles moteurs non spécifiques. Bien que ces anomalies étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients dysphagiques, nous recommandons la réalisation systématique de la manométrie œsophagienne ; dès que le diagnostic de sclérodémie est posé. L'impact pronostique de l'atteinte manométrique œsophagienne reste cependant à démontrer dans des études prospectives ultérieures.

RÉFÉRENCES

1. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol. 2006;24:374-92.
2. Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. Am J Gastroenterol 1997;92:763-71.
3. Sallem H, Mcnearney TA, Chen J D Z. Systematic review: Pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:691-712.
4. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. J Clin Gastroenterol 2006;40:769-75.
5. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. J Rheumatol. 2007;34:1855-63.
6. Karoui S, Boubaker J, Hamzaoui S, Matri S, Fekih M, Filali A. La manométrie œsophagienne : Techniques et indications en pratique courante. Tunis Med 2000; 78 : 622-627.
7. Furst D, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Clements P, Steen V, Pope J, Merkel P, Foeldvari I, Seibold J, Pittrow D, Polissou R, Strand V. Systemic sclerosis - continuing progress in developing clinical measures of response. J Rheumatol 2007;34:1194-200.
8. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Presse Med. 2006;35(12 Pt 2):1952-65
9. Ling TC, Johnston BT. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? J Clin Gastroenterol. 2001;32:33-6.
10. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoloti AF, Furst DE, Clements PJ, Weinstein WN. Esophagitis in scleroderma . Prevalence and risk factors. Gastroenterology 1987;92:412-8.

11. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastro-intestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:29-39.
12. Correia I, Palma R, Ferreira P, Pires E, Lopes J, Carvalhinhos A. Esophageal manometry in progressive systemic sclerosis. *Gut* 1996;39 (suppl 3):A198.
13. Henry MA, Harbermann MC, Rocha OM. Esophageal motor disturbances in progressive systemic sclerosis. *Dis Esophagus*. 1999;12:51-3.
14. Szamosi S, Szekanecz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int*. 2006;26:1120-4.
15. Airò P, Della Casa D, Danieli E, Missale G, Cattaneo R, Cestari R. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2005;24:370-6
16. Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Jergas M, Altmeyer P. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 1994;39:2209-15.
17. Weston S, Thumshirn M, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998 ;93:1085-9.
18. Lock G, Zeuner M, Straub RH, Hein R, Lang B, Scholmerich J et al. Esophageal manometry in systemic sclerosis: screening procedure or confined to symptomatic patients ? *Rheumatol Int* 1997;17:61-6.
19. Johnson DA, Drane WE, Curran T, Catau EL, Ciarleglio, Khan A et al. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis . A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration? *Arch Intern Med* 1989 ;149:589-593.
20. Lock G, Pfeifer M, Straub RH, Zeuner M, Lang B, Scholmerich J, Holstege A. Association of esophageal dysfunction and pulmonary function impairment in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:341-5.
21. Troshinsky MB, Kane GC, Vargas J et al. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;121:6-10.
22. Bassoti G, Battaglia E, Debernadi V, Germani U, Quiriconi F, Dughera L et al. Esophageal dysfunction in scleroderma : relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum* . 1997;40:2252-9.
23. Villadsen GE, Storkholm J, Zachariae H, Hendel L, Bendtsen F, Gregersen H. Oesophageal pressure-cross-sectional area distributions and secondary peristalsis in relation to subclassification of systemic sclerosis. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 199–210.
24. Gonzalez R, Storr M, Bloching H, Seige M, Ott R, Allescher HD. Auto-antibody profile in progressive systemic sclerosis as marker of oesophageal involvement. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 123-127.
25. Cozzi F, Zucchetta P, Durigon N, Marzola MC, Bullo A, Favaro M, Bui F, Todesco S. Changes in esophageal peristalsis in diverse clinical forms and antibody specificity in scleroderma: a scintigraphic study in 100 cases. *Reumatismo*. 2003; 55 : 86-92.