

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, OD
UNIDAD DE MEDICINA Y MOTILIDAD EXPERIMENTAL**

*SENSIBILIDAD VISCERAL ESOFÁGICA DETERMINADA POR BAROSTATO Y
HALLAZGOS MANOMÉTRICOS Y ENDOSCÓPICOS
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA COMPARADOS
CON VOLUNTARIOS SANOS.*

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

MARÍA LUISA MENDOZA LUNA

TUTOR DE TESIS: DR. RICHARD A. AWAD

COTUTOR: DR. SANTIAGO CAMACHO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MÉXICO, D. F., JULIO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Richard A. Awad

Jefe, Unidad de Medicina y Motilidad Experimental U-107A. Servicio de Gastroenterología

Investigador Nacional (SNI) Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Hospital General de México

Tutor de Tesis

Dr. Santiago Camacho

Unidad de Medicina y Motilidad Experimental U-107 A

Hospital General de México

Co-tutor de Tesis

Dr. Antonio González Chávez

Jefe del Servicio de Medicina Interna y Titular del Curso de Especialización

Hospital General de México.

DEDICATORIA

A mis padres, Luisa y José Luis,
por darme la vida, su amor, y todas las herramientas para triunfar en la vida

A mi hermano, Luis Guillermo,
por su cariño, su nobleza,
por ser el mejor ejemplo de constancia y dedicación

A mis abuelos, Luisa y Guillermo, Eloisa y Miguel,
siempre están en mi corazón

A mi tía Bertha,
por haberme inspirado para ser Médico, por ser mi imagen a seguir como Médico Internista

A los doctores Richard Awad y Santiago Camacho,
por su tiempo, paciencia y la invaluable dirección de este trabajo

Al Dr. Reyes Haro Valencia,
por su apoyo incondicional desde el inicio de mi formación profesional hasta el día de hoy

A Augusto, Viridiana, Kristel, Raúl, Maru, Josué y César,
por su amistad sincera a lo largo del camino recorrido

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN -----	5
MATERIAL Y MÉTODOS -----	7
SITIO-----	7
SUJETOS-----	7
DISEÑO -----	8
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL -----	8
UNIDADES DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-----	11
NIVEL DE SIGNIFICACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA-----	11
RESULTADOS -----	16
SUJETOS-----	16
ESTUDIO DE SENSIBILIDAD VISCERAL ESOFÁGICA -----	16
ENDOSCOPIA -----	16
DISCUSIÓN -----	21
REFERENCIAS -----	23

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune multisistémica asociada con el desarrollo de anomalías vasculares y fibróticas¹. Su prevalencia se estima entre 3 y 24 por 100000 habitantes, es más frecuente en mujeres y parece ser mayor en Estados Unidos y Australia en comparación con Europa y Japón².

La producción y liberación de citocinas son eventos clave de esta patología, caracterizada por activación de la célula T y de la producción de autoanticuerpos que conducen a daño microvascular, inflamación y fibrosis³. Dicho daño microvascular representa el marcador morfológico y funcional más temprano de la enfermedad⁴.

Debido a su heterogeneidad clínica y a su alta tasa de morbilidad y mortalidad, la esclerosis sistémica representa un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica. Entre sus manifestaciones más importantes se encuentran la fibrosis intersticial, la hipertensión arterial pulmonar, la crisis renal aguda, la vasculopatía periférica y enfermedades gastrointestinales⁵.

La afección gastrointestinal es una complicación grave y frecuentemente afecta; en ambas variantes, difusa y limitada⁶; cualquier parte del trayecto del tubo digestivo⁷. La afección esofágica ocurre en casi todos los pacientes con síntomas tales como la disfagia y el reflujo gastroesofágico⁶. También se ha documentado en estos pacientes esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma; además de esofagitis infecciosa y esofagitis inducida por fármacos, con formación de estenosis así como anomalías en la motilidad⁸.

Para la atención oportuna se deben utilizar procedimientos diagnósticos (por ejemplo: serie esofago-gastro-duodenal, endoscopia, manometría esofágica, pHmetría y estudios de sensibilidad visceral efectuados con barostato^{7, 9-11}) ya que los pacientes pueden tener anomalías gastrointestinales asintomáticas, y el diagnóstico y el tratamiento apropiados mejoran la calidad de vida y previenen complicaciones⁸.

Existen cuestionarios de síntomas para determinar el dolor en pacientes con ES¹², sin embargo, no se han realizado hasta ahora estudios especializados para determinar el tono y la sensibilidad visceral para estímulos no nocivos y estímulos nocivos, como el dolor^{10, 11}. El barostato es un instrumento que permite evaluar la sensación visceral aferente en respuesta al estímulo mecánico de la distensión^{10, 11}.

El objetivo de este estudio es investigar las alteraciones esofágicas en la morfología, por medio de la endoscopía; la actividad mecánica de la célula muscular lisa, por medio de la manometría y de la sensibilidad visceral, por medio del barostato; en pacientes con esclerosis sistémica y compararlo con controles sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

SITIO

El presente estudio se realizó en la Unidad de Medicina y Motilidad Experimental U-107-A del servicio de Gastroenterología y en el servicio de Reumatología del Hospital General de México. Este hospital es uno de los más grandes en América Latina, y recibe pacientes de todas las clases sociales y de todas las partes de México. La unidad realiza investigación básica con aplicación clínica en motilidad, fisiología, farmacología, hormonas gastrointestinales y retroalimentación biológica.

SUJETOS

Los pacientes estudiados fueron referidos por la consulta externa del servicio de Reumatología. El comité de ética e investigación del Hospital General de México aprobó el protocolo en Diciembre del 2007 y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Individuos mayores de 18 años
2. Que aceptaran participar en el estudio
3. Que reunieran los criterios de clasificación de esclerosis sistémica del American College of Rheumatology (ACR)¹³:

Criterio Mayor:

- *Esclerodermia proximal*: Engrosamiento simétrico e induración de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsfalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, cara, cuello y tronco.

Criterios menores.

- *Esclerodactilia:* Engrosamiento simétrico e induración de la piel limitados a los dedos.
- *Cicatrices digitales deprimidas o pérdida de la sustancia de la yema del dedo.* Áreas deprimidas en las yemas de los dedos o pérdida del tejido resultante de isquemia.
- *Fibrosis pulmonar basal bilateral:* Patrón reticular bilateral de densidades lineales y/o nodulares en la región basal de los pulmones por radiografía de tórax convencional. Puede tomar un aspecto moteado o difuso no atribuible a enfermedad pulmonar primaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con neuropatía visceral no relacionada con la ES.
2. Pacientes en tratamiento con procinéticos y antidepresivos dentro de los tres meses previos.
3. Pacientes con enfermedad esofágica o rectal no relacionada con la ES.
4. Pacientes con arritmias.
5. Pacientes con cualquier enfermedad o condición clínica que pudiera interferir con el estudio o complicarse en el desarrollo de éste
6. Pacientes que hubieran participado en protocolos farmacológicos en los últimos tres meses.

DISEÑO

Es un estudio experimental, observacional, transversal y descriptivo.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Los sujetos ingresaron a la ruta crítica de 4 visitas:

Visita 1.

Se invitó al paciente a participar en el estudio. Se realizó historia clínica de reumatología y gastroenterológica. Se solicitaron estudios de laboratorio generales. Se obtuvo el consentimiento informado.

Visita 2.

Se realizó la manometría esofágica. El estudio de manometría fue realizado con la metodología que se describe a continuación^{9, 14, 15}. El catéter diseñado bajo especificaciones del Dr. Richard A. Awad (Konigsberg Instruments, Inc., Pasadena, CA, USA) cuenta con 4 transductores de presión intraluminales de estado sólido (sensores pequeños de 3.3 mm de diámetro). Los tres transductores proximales están separados a intervalos de 5 cm cada uno y a 3 cm del transductor distal. El más distal es un transductor circunferencial específico para esfínter (Figura 1). Después de una noche de ayuno, con el sujeto en posición sentada, introducimos el catéter vía nasal hasta el estómago. La posición intrabdominal fue confirmada al mostrar una deflexión positiva en todos los canales de presión durante la fase inspiratoria de la respiración. La presión del esfínter esofágico inferior se evaluó por la técnica de “pull-through” como está establecido en la literatura¹⁶, subsecuentemente se dejó el transductor circunferencial en la presión pico del esfínter esofágico inferior. Se realizaron 10 tragos de agua de 7 ml para obtener la amplitud y duración de la onda esofágica en cada tercio así como la inhibición del esfínter esofágico inferior (Figura 2). Posteriormente se retiró el catéter.

Visita 3.

Se realizó el estudio de sensibilidad esofágica mediante el barostato de acuerdo a la metodología descrita a continuación¹⁷. El barostato es un dispositivo que mantiene una presión constante en una bolsa llena de aire a través de un mecanismo de retroalimentación. Ésta fue diseñada y construida en la Unidad de Medicina y Motilidad Experimental, y consiste en una

bolsa cilíndrica ultra delgada de polietileno de distensibilidad infinita que puede inflarse hasta un máximo de 600 ml, la cual se conecta a la punta de un catéter de polivinilo (G & J Electronics). La bolsa se colocó a 5 cm del esfínter esofágico inferior (previamente valorado por manometría), y se insuflaba o desinflaba automáticamente¹⁷ (Figura 3). Se determinó la Presión Interna de Operación (PIO). Los 15 minutos siguientes se emplearon para medir el tono esofágico. Los umbrales de sensibilidad se determinaron utilizando el método de límites ascendentes (MLA), que consiste en programar una serie de distensiones fásicas de 30 segundos de duración, separadas por períodos de 30 segundos durante los cuales la presión de la bolsa regresaba a la PIO^{10, 11}. Durante cada distensión, se pidió al paciente que indicara su percepción. Los estímulos de distensión se programaron con aumentos graduales de 2 mmHg de presión, y las sensaciones en respuesta a la distensión se determinaron mediante un panel de percepción (G & J Electronics) conectado al software del barostato, que presentaba la numeración correspondiente a: 1) Umbral de sensación, 2) Incomodidad, pirosis, 3) Dolor leve, 4) Dolor moderado, 5) Dolor moderado a intenso y 6) Dolor intenso (Figura 4).

Visita 4.

Se realizó endoscopia superior en donde se buscaron datos compatibles con esofagitis de acuerdo a la clasificación de Los Angeles¹⁸:

CLASIFICACIÓN DE ESOFAGITIS DE LOS ÁNGELES

GRADO	DESCRIPCIÓN
Grado A	Una o más rupturas de la mucosa confinadas a los pliegues mucosos, cada uno <5 mm.
Grado B	Por lo menos una ruptura de >5 mm, confinada a los pliegues mucosos pero sin la continuidad de los bordes de dos de los pliegues.
Grado C	Por lo menos una ruptura de la mucosa entre los límites de dos pliegues de la mucosa, pero sin ser circunferencial
Grado D	Ruptura circunferencial de la mucosa

Se diagnosticó la presencia de hernia hiatal cuando la distancia entre la impresión crural y la unión gastroesofágica fue de 2 cm o más¹⁹. Se describió cualquier otra anormalidad y si se requería, se tomaban muestras de mucosa para evaluar posibles complicaciones tales como esófago de Barrett.

UNIDADES DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos clínicos incluyen sexo, edad expresada en años, endoscopia con descripción de hallazgos. Para la manometría las ondas de contracción se midieron en mmHg y segundos. Para el barostato se midió la presión interna de operación en mmHg, el tono en ml, y las variables de sensibilidad esofágica en mmHg. Los datos paramétricos fueron comparados usando la prueba t de Student. Los datos expresaron la media \pm desviación estándar y en porcentajes. Alfa = 0.05

NIVEL DE SIGNIFICACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se investigó la relación entre el tamaño de la muestra, el poder y la diferencia detectable, basándose en un estudio previo¹⁰ que evaluó el umbral del dolor registrado con el barostato en un grupo problema y un grupo control. Se efectuó el análisis comparando las dos medias con la t de Student no pareada, con dos colas y un valor alfa de 0.05. La desviación estándar anticipada para cada grupo resultó del promedio entre la desviación estándar del grupo problema (8.3) con el grupo control (8.8) resultando un valor de 8.5. La diferencia entre medias (grupo control = 35.9 y grupo problema = 27.2), resultó en 8.7. Con estos datos y utilizando la siguiente formula:

$$[FORMULA: \Delta = (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2}) SD \sqrt{2(N-1)} + 1.21 (Z_{1-\alpha/2} - 1.06) / (N-1) \sqrt{2N}]^{20}$$

Se obtuvo un tamaño de la muestra de 16 sujetos con un poder estadístico del 80%.



Figura 1. Equipo de manometría esofágica.

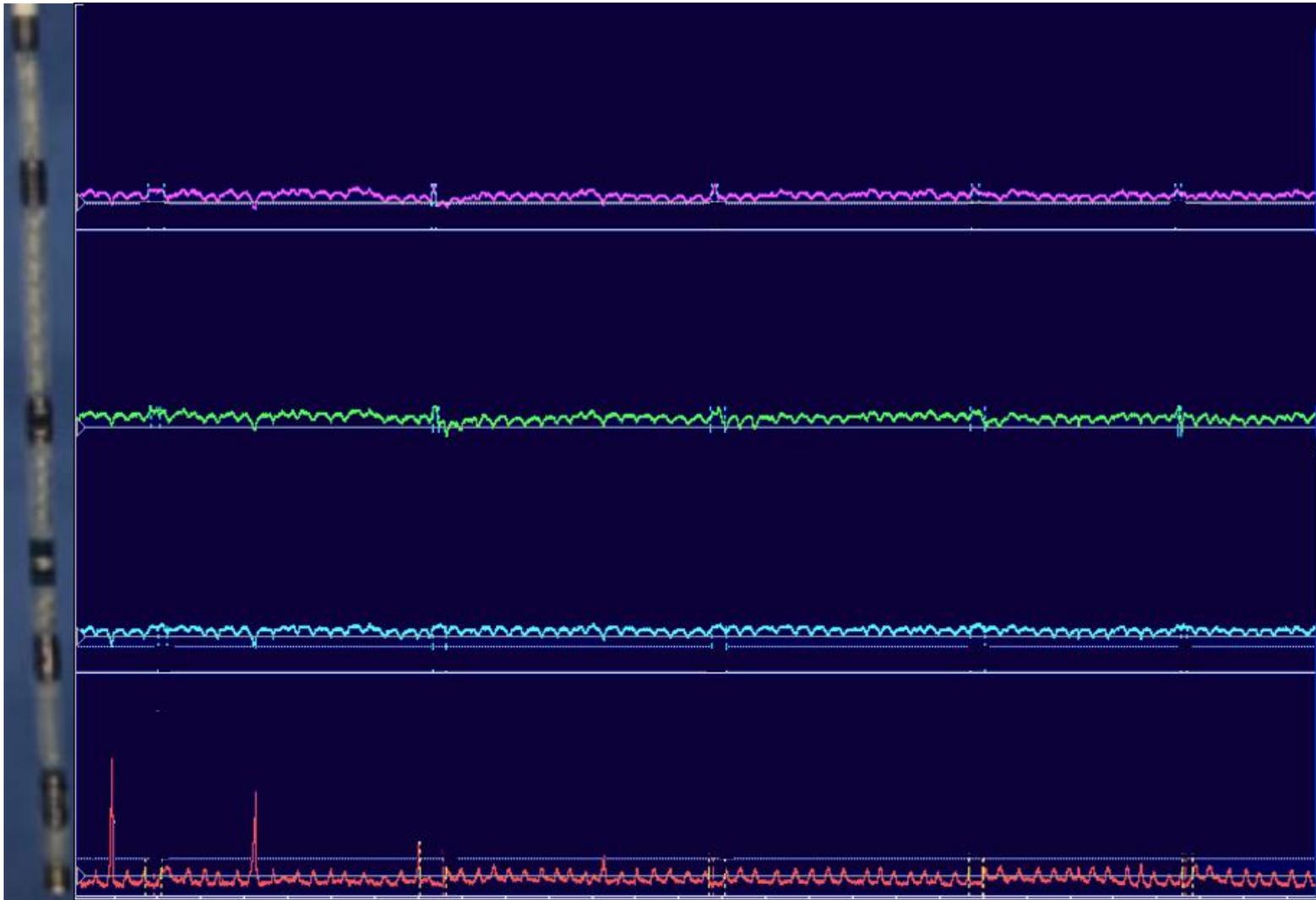


Figura 2. Registro de Manometría de un paciente con Esclerosis Sistémica



Figura 3. Estudio de Barostato Esofágico

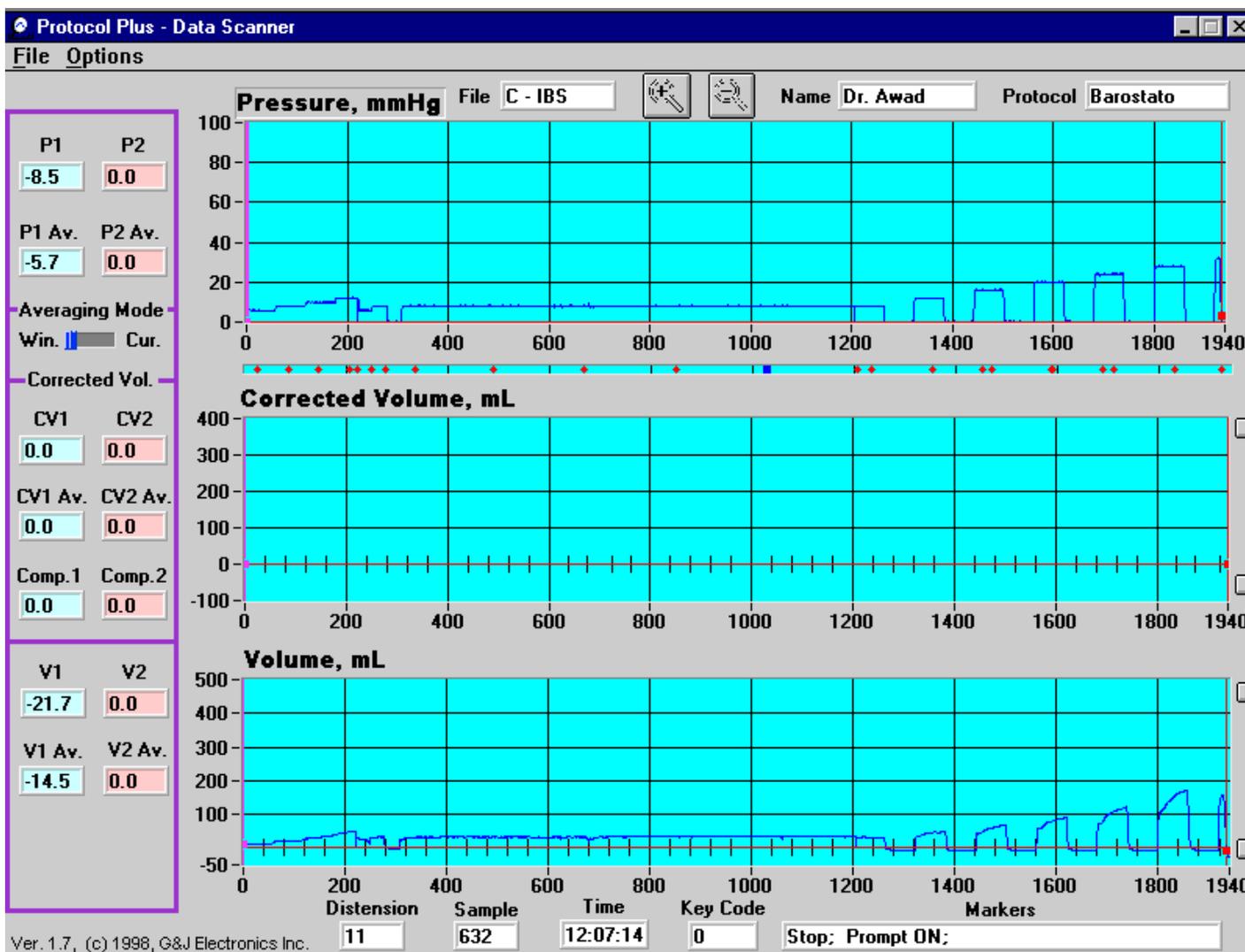


Figura 4. Registro de Barostato

RESULTADOS

SUJETOS

Se reclutaron 16 pacientes (edad promedio de 40.81 ± 14.17 años rango de 19 a 65 años; 14 mujeres) que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron referidos de la clínica de esclerosis sistémica del Servicio de Reumatología a la Unidad de Medicina y Motilidad Experimental.

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD VISCERAL ESOFÁGICA

Comparados con sujetos sanos ($n=5$, 21.4 ± 3.78 años, 4 mujeres), los pacientes con ES mostraron menor distensibilidad esofágica (2.2 ± 0.7 vs. 1.31 ± 0.5 , $p=0.016$, respectivamente) pero tono esofágico similar (3.5 ± 2.2 vs. 2.5 ± 1.2 , $p=0.37$). El umbral para estímulos no-nocivos de primera sensación y pirosis no fueron diferentes entre sujetos normales y pacientes con ES. El estímulo nocivo de dolor, a pesar de no ser significativo ($p=0.207$), fue reportado por los pacientes con ES a menor presión que los sujetos normales (Figura 5).

ENDOSCOPIA

Los hallazgos endoscópicos mostraron esofagitis en 9 pacientes con ES (9/16; de acuerdo con la clasificación de Los Angeles, grado A=1, grado B=1, grado C=4 y grado D=3).

MANOMETRÍA

Comparados con controles normales ($n=14$, 23.8 ± 4 años, 6 mujeres), los hallazgos manométricos mostraron motilidad esofágica anormal en el 100% de los pacientes con ES caracterizada por un esfínter esofágico inferior hipotenso en 11 (11/16, 68.7%, $p=0.0002$), aperistalsis en 11 (11/16, 68.7%) y ondas esofágicas distales de baja amplitud o abolidas. Los datos de amplitud y duración de la onda esofágica en los tercios superior, medio e inferior se muestran en las figuras 2, 6 y 7. La figura 8 muestra la presión del esfínter esofágico inferior.

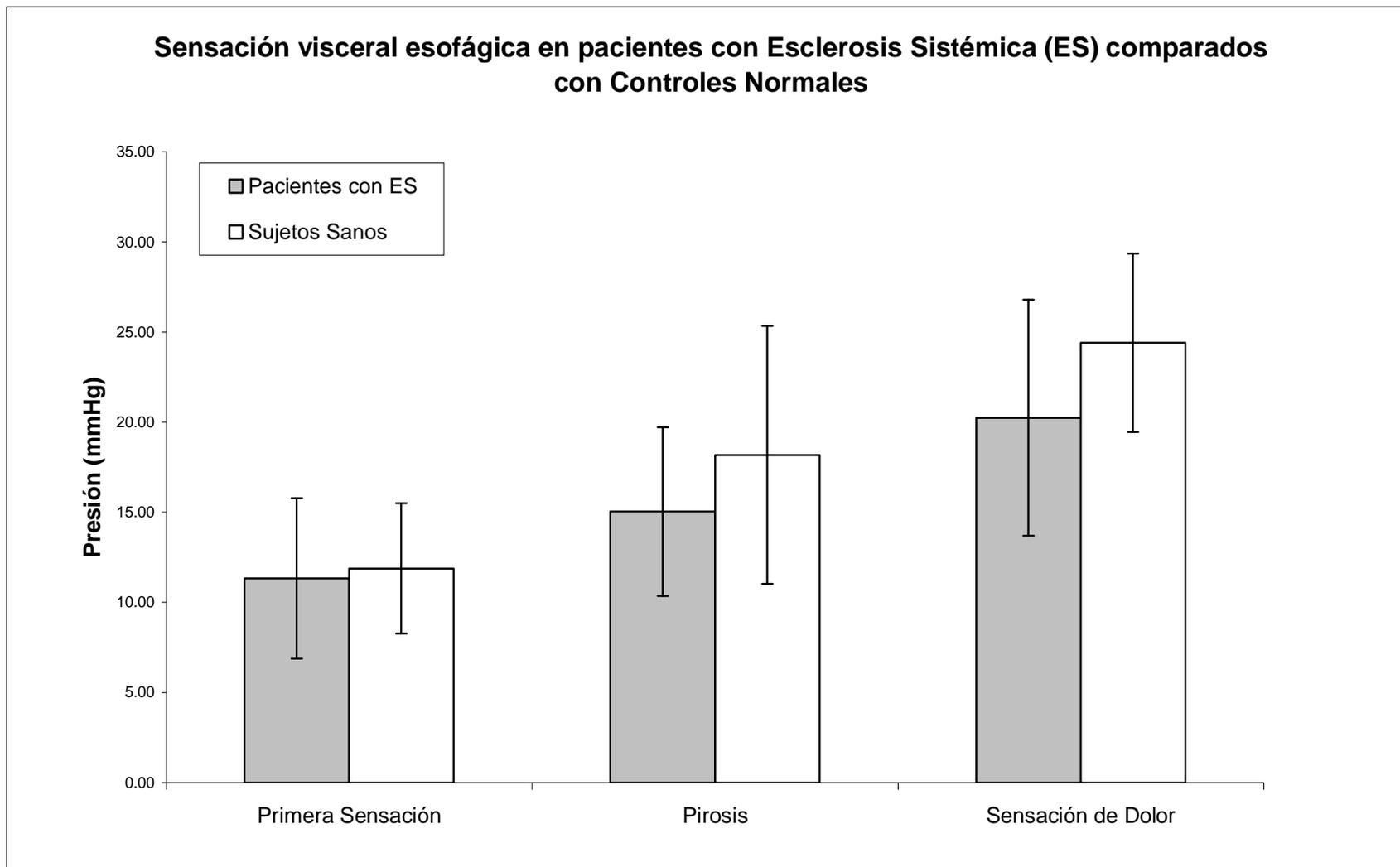


Figura 5.

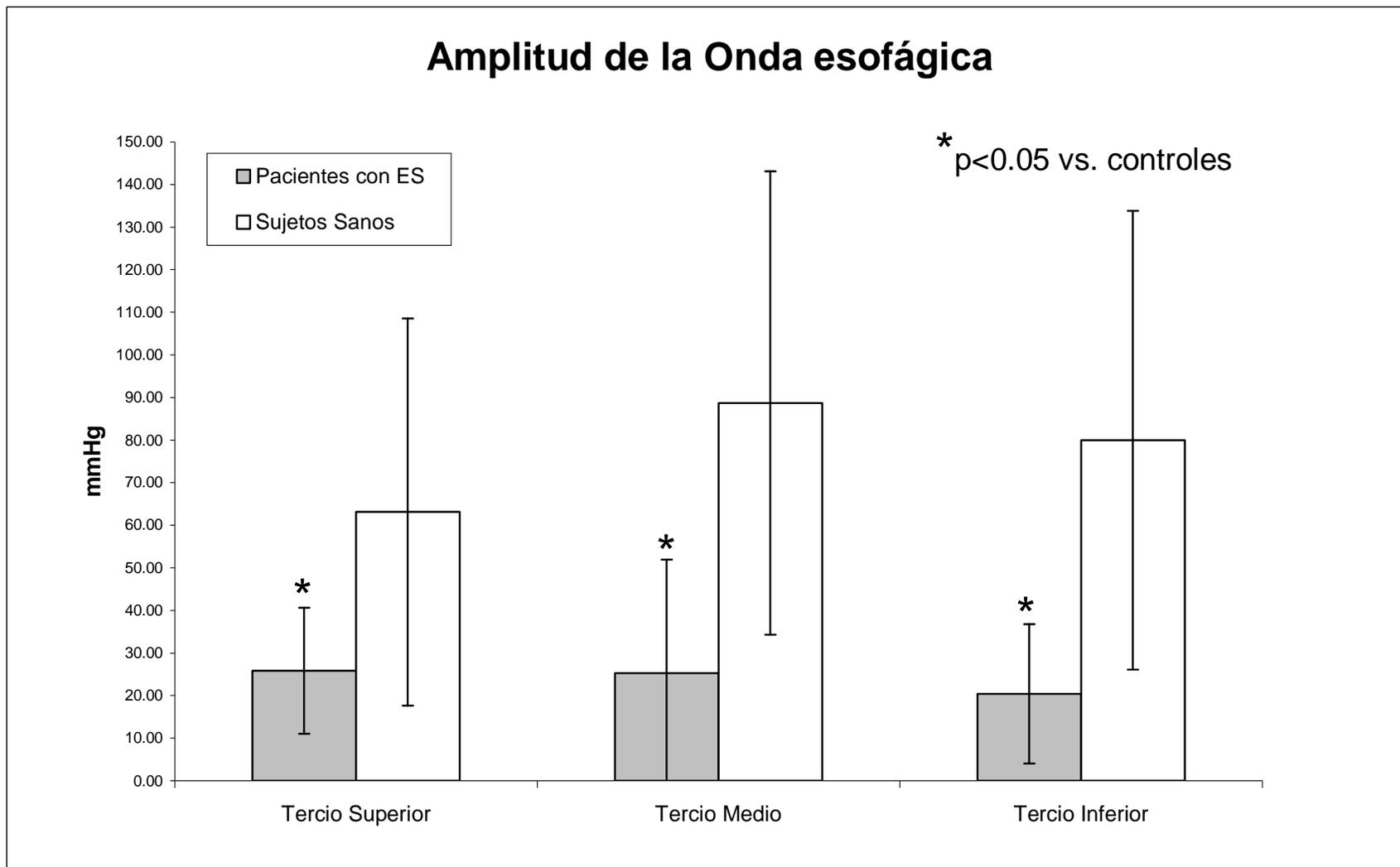


Figura 6.

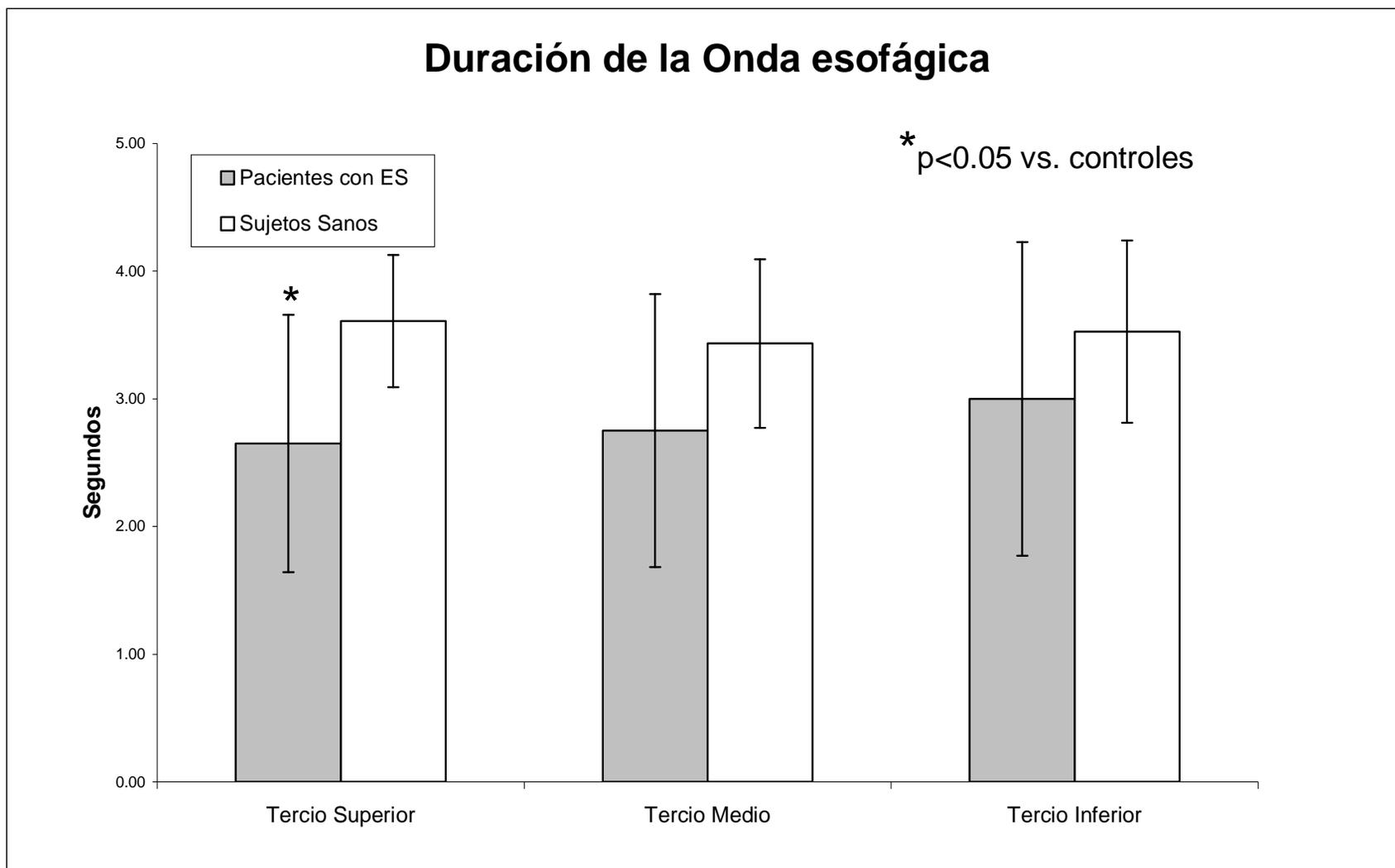


Figura 7.

Presión del Esfínter esofágico Inferior

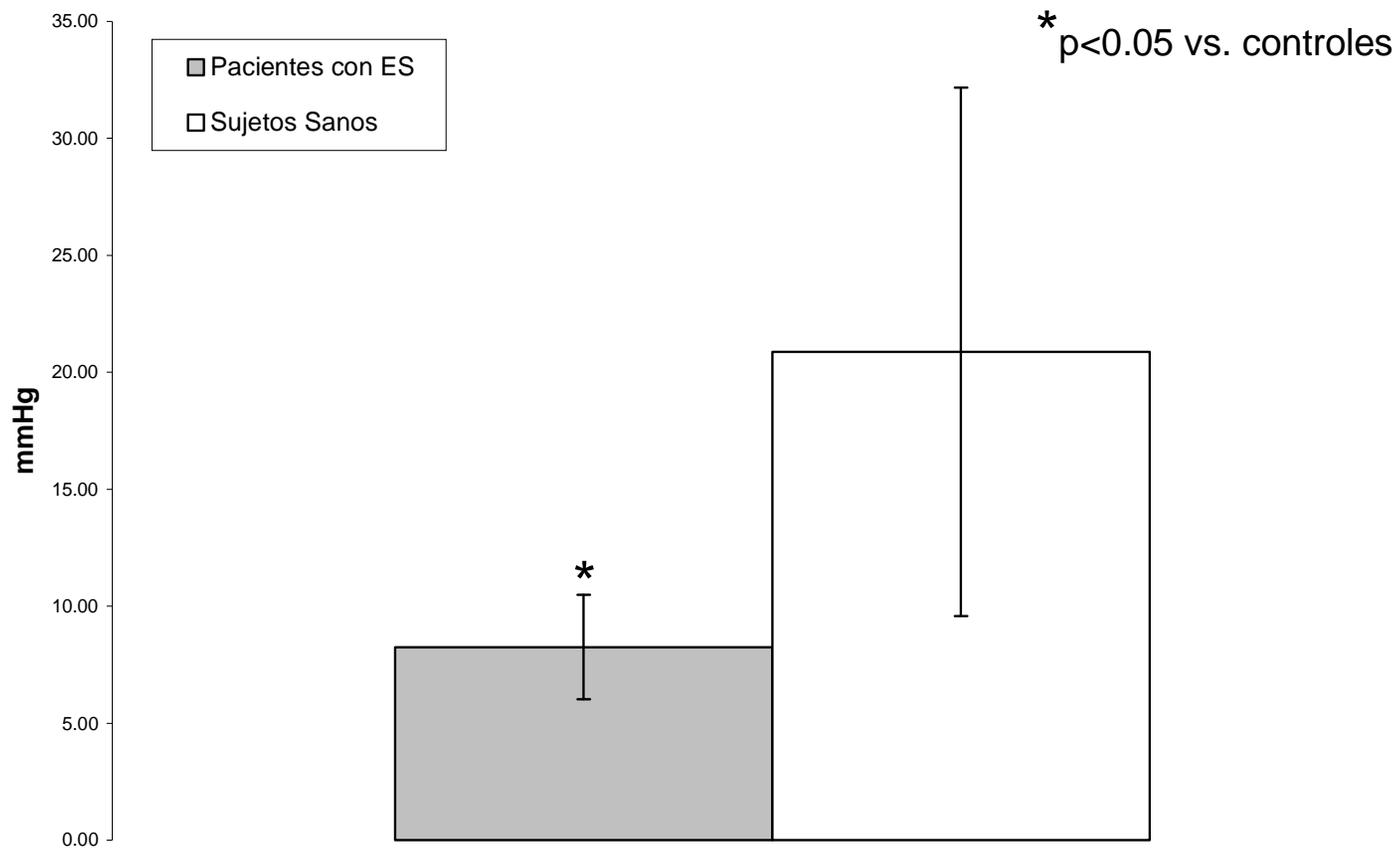


Figura 8.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra por primera vez las características de sensibilidad visceral esofágica en pacientes con ES, además de conjuntarlas con estudio endoscópico y manométrico. De esta manera, se observaron alteraciones en la morfología y en la motilidad, pero no en la sensibilidad visceral.

En este trabajo, los pacientes con ES presentaron, en comparación con sujetos sanos, una menor distensibilidad esofágica pero tono esofágico similar, lo cual podría explicarse por las alteraciones estructurales que presentan estos pacientes en el cuerpo esofágico. Este conocimiento es novedoso, sin embargo, al no haber estudios semejantes en la literatura no puede compararse con otros datos relacionados.

En nuestros pacientes con ES los umbrales para los estímulos no nocivos de primera sensación y pirosis no fueron diferentes comparados contra el grupo control. Además, el estímulo nocivo de dolor, aunque no en forma significativa, fue reportado en los pacientes con ES a menor presión que en sujetos sanos. La implicación de estos hallazgos es que los pacientes con ES no presentan hipersensibilidad visceral, por lo que podría sugerirse que el proceso patológico inmune en sujetos con ES altera las estructuras mucosa y muscular, pero no las vías centrales para los estímulos nocivos y no nocivos. Estos hallazgos no pueden compararse con otros de la literatura puesto que, hasta nuestro conocimiento, este es el primer trabajo a nivel mundial que estudia hipersensibilidad esofágica en pacientes con ES. En relación a hipersensibilidad visceral, se ha descrito anteriormente, pero en sujetos con síndrome de intestino irritable y constipación¹⁰.

11.

Con relación al estudio de manometría, la totalidad de los pacientes con ES presentaron motilidad esofágica anormal (esfínter esofágico inferior hipotenso, aperistalsis y ondas esofágicas distales de baja amplitud o abolidas). Los hallazgos manométricos ya han sido descritos en la

literatura²¹ y concuerdan con lo que encontramos en nuestro grupo de pacientes, en estudios realizados por Valentini et al²² y Zuber-Jerger et al²³.

Asimismo, la mayoría de los pacientes (9/16) presentaron algún grado de esofagitis de acuerdo con la clasificación de Los Angeles, lo cual es similar a lo descrito por Nishimagi²⁴, Lahcene²¹ y Zuber-Jerger²³.

Nuestros hallazgos son muy importantes porque al hacer un seguimiento temprano podríamos encontrar las alteraciones descritas en las fases iniciales para así detener su progresión y por ende mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Este estudio es único en su tipo, y da la pauta para continuar efectuando medición por barostato en otras poblaciones del mundo y así poder realizar diversas comparaciones entre grupos de pacientes.

LIMITACIONES.

Una limitación de este estudio fue que el número de controles sanos fue menor al de los pacientes con ES, dada la dificultad de reclutar sujetos sanos para este tipo de estudio. Particularmente cinco, para el estudio de barostato, por lo cual valdría la pena continuar realizando las mediciones efectuadas con 16 sujetos sanos, a fin de determinar si existe algún cambio estadísticamente significativo en el análisis realizado.

CONCLUSIONES.

Estos resultados sugieren que en los pacientes con esclerosis sistémica, a pesar de las alteraciones estructurales y motoras, las vías neurales de los estímulos dolorosos y no dolorosos están preservadas, y no presentan hipersensibilidad visceral esofágica.

REFERENCIAS

1. Manno R, Boin F. Immunotherapy of systemic sclerosis. *Immunotherapy* 2010;2:863-878.
2. Ranque B, Mouthon L. Geoeidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A311-A318.
3. Baraut J, Michel L, Verrecchia F, Farge D. Relationship between cytokine profiles and clinical outcomes in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;10:65-73.
4. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:578-587.
5. Distler O, Gay S. [Scleroderma]. *Internist (Berl)* 2010;51:30-38.
6. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:132-136.
7. Camacho S, Bernal F, Abdo M, Awad RA. Endoscopic and symptoms analysis in Mexican patients with irritable Bowel syndrome, dyspepsia, and gastroesophageal reflux disease. *An Acad Bras Cienc* 2010;82:953-962.
8. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:173-181.
9. Awad RA, Camacho S. Reference values for stationary and 24-hour ambulatory esophageal manometry and pH data in Hispanic population. *Arch Med Res* 2003;34:388-393.
10. Awad RA, Camacho S, Martin J, Rios N. Rectal sensation, pelvic floor function and symptom severity in Hispanic population with irritable bowel syndrome with constipation. *Colorectal Dis* 2006;8:488-493.

11. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2010;12:1131-1138.
12. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:409-413.
13. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
14. Campos GM, Oberg S, Gastal O, Theisen J, Nigro JJ, Hagen JA, Costantini M, Bremner CG, DeMeester TR, Crookes PF. Manometry of the lower esophageal sphincter: inter- and intraindividual variability of slow motorized pull-through versus station pull-through manometry. *Dig Dis Sci* 2003;48:1057-1061.
15. Awad RA, Camacho S. Helicobacter pylori infection and hiatal hernia do not affect acid reflux and esophageal motility in patients with gastro-esophageal reflux. *J Gastroenterol* 2002;37:247-254.
16. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994;107:1865-1884.
17. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. *Dig Dis Sci* 1997;42:223-241.
18. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.

19. Fein M, Ritter MP, DeMeester TR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999;3:405-410.
20. Choen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale NJ: 1988.
21. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:466-469.
22. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, Cozzolino D, Del GG, Santoriello C. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:317-323.
23. Zuber-Jerger I, Muller A, Kullmann F, Gelbmann CM, Endlicher E, Muller-Ladner U, Fleck M. Gastrointestinal manifestation of systemic sclerosis--thickening of the upper gastrointestinal wall detected by endoscopic ultrasound is a valid sign. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:368-372.
24. Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Takagi K, Ichida H, Kanno T, Soejima M, Baba S, Kamatani N, Hara M. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J Rheumatol* 2007;34:2050-2055.