

## LAVORO ORIGINALE

# Alterazioni della peristalsi esofagea nelle diverse forme cliniche e specificità anticorpali della sclerodermia: studio scintigrafico in 100 pazienti

## *Esophageal dysmotility in scleroderma patients with different disease forms and ANA patterns: a scintigraphic study in 100 cases*

F. Cozzi, P. Zucchetta<sup>1</sup>, N. Durigon, M.C. Marzola<sup>1</sup>, A. Bullo, M. Favaro, F. Bui<sup>1</sup>, S. Todesco

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Padova;

<sup>1</sup>Servizio di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova

### SUMMARY

**Objective:** To define the prevalence and severity of esophageal involvement in systemic sclerosis (SSc) and its relationship with the different clinical forms and ANA specificities of the disease.

**Methods:** A hundred consecutive patients with SSc, 48 with cutaneous limited, 26 with intermediate and 26 with diffuse form of disease, 49 with anti-centromere and 37 with anti-Scl70 ANA pattern, were submitted to scintigraphy using a semisolid orally ingested bolus to detect esophageal hypomotility.

**Results:** An impairment of esophageal function has been observed in 68% of SSc patients. Esophageal dysmotility was significantly more frequent and severe in patients with cutaneous diffuse and intermediate forms of SSc and with anti-Scl70 ANA pattern.

**Conclusions:** Esophageal involvement is very common in SSc. The scintigraphy confirms to be a useful and non invasive diagnostic method; moreover it permits to quantify the severity of the esophageal dysmotility by analyzing both global and segmental function.

Reumatismo, 2003; 55(2):86-92

### INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una connettivite caratterizzata dall'elevata prevalenza di impegni viscerali. Tra essi uno dei più comuni è quello a carico dell'esofago, la cui frequenza è stata descritta come vicina a quella dell'interstiziopatia polmonare e superiore a quelle degli impegni cardiaco e renale (1, 2).

Il danno anatomico-patologico provocato dalla SSc è simile in tutte le porzioni del tubo digerente: il bersaglio principale delle lesioni istologiche è rappresentato dalla tonaca muscolare, soprattutto nella sua componente circolare. In uno studio autop-

tico condotto su 46 pazienti affetti da SSc, nella cui storia clinica c'era una prevalenza di disfagia del 65%, le alterazioni istologiche riscontrate furono atrofia e/o fibrosi della tonaca muscolare liscia nel 74% dei casi, con localizzazione elettiva nei 2/3 inferiori del viscere, esofagite e ulcerazioni della mucosa nel 40% dei casi (3).

Alla patogenesi delle lesioni si ritiene concorrano alterazioni della vascolarizzazione a carico delle arteriole, con ispessimento concentrico dell'intima, rigonfiamento delle cellule endoteliali e conseguente irregolarità del lume vasale, ed alterazioni del sistema nervoso autonomo, vista la sregolazione neurovegetativa ampiamente descritta nella SSc (4-7). Tappa finale del processo è l'attivazione dei fibroblasti con deposito di collagene sia nella parete vasale sia nella tonaca muscolare del viscere (8).

La lesione iniziale è la compromissione dello sfintere esofageo inferiore, con conseguente reflusso

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Franco Cozzi,

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Policlinico Universitario,

Via Giustiniani 2, 35128 Padova

e-mail: franco.cozzi@unipd.it

gastro-esofageo, favorito anche dalla elevata coesistenza di ernia jatale (9). Le lesioni istologiche si estendono progressivamente al corpo esofageo, con compromissione della peristalsi fino ad una completa atonia nelle fasi più avanzate del processo. Clinicamente il paziente lamenta disfagia, inizialmente per i cibi solidi e in un secondo tempo anche per i liquidi; accusa inoltre pirosi, rigurgiti e gli altri sintomi tipici del reflusso gastro-esofageo. L'esposizione al succo gastrico acido della mucosa esofagea è causa di esofagite, che può esitare anche in una stenosi a livello cardiaco (10-13).

La motilità esofagea può essere studiata con diverse metodiche. Una delle più utilizzate è la scintigrafia esofagea che valutando la progressione lungo l'esofago di un bolo radioattivo consente di studiare la funzionalità peristaltica del viscerale e di quantificare la compromissione del suo svuotamento. L'esame non è invasivo, è molto ben tollerato e prevede solo una modesta irradiazione; è in grado di rilevare alterazioni di lieve entità in pazienti ancora asintomatici e di fornire una valutazione quantitativa della motilità dell'esofago non solo globale, ma anche parziale, relativa alle porzioni superiore, media ed inferiore (14).

Abbiamo sottoposto a scintigrafia esofagea un'ampia casistica di pazienti affetti da SSc al fine di precisare la prevalenza e l'entità della compromissione della peristalsi esofagea e di ricercarne le correlazioni con le diverse forme cliniche e specificità anticorpali caratteristiche della malattia.

## CASISTICA E METODI

Lo studio è stato condotto in 100 pazienti consecutivi affetti da SSc, giunti alla nostra osservazione nella corsia o negli ambulatori della Divisione di Reumatologia dell'Università di Padova. La diagnosi di SSc è stata posta in base ai criteri stabiliti dall'American Rheumatism Association nel 1980 (15).

La nostra casistica comprendeva 91 donne e 9 uomini, di età compresa tra 28 e 76 anni ( $m \pm d.s.$ :  $54,6 \pm 12,4$  a.) e con durata di malattia variabile da 1 a 44 anni ( $m \pm d.s.$ :  $10,1 \pm 7,6$  a.).

In base alla classificazione di Giordano et al. (16) 48 pazienti presentavano la forma cutanea limitata, 26 quella intermedia e 26 quella diffusa di SSc. La durata media di malattia era sovrapponibile nei tre gruppi di pazienti (10,0, 11,1 e 10,4 anni). L'età al momento dello studio era rispettivamente di 58,8, 53,6 e 50,8 anni.

Gli ANA erano positivi in 98 pazienti, in 49 dei quali con specificità anti-centromero, in 37 anti-Sc170 e in 10 senza ANA specifici della SSc.

Lo studio è stato eseguito mediante la scintigrafia esofagea, metodica che prevede l'ingestione di un bolo semi-solido gelatinoso marcato con  $^{99m}Tc$ -colloide in un unico atto deglutitivo. L'esame è stato eseguito in ortostatismo; sono state acquisite immagini dinamiche mediante gamma-camera, in proiezione obliqua posteriore, per un intervallo di tempo di 5 minuti. Da almeno una settimana prima dell'esame scintigrafico i pazienti non assumevano farmaci procinetici esofagei.

La scintigrafia fornisce una valutazione quantitativa della funzione peristaltica esofagea espressa mediante la percentuale di svuotamento del viscerale sia globale, sia relativa ai suoi segmenti superiore, medio e inferiore. Sono state considerate patologiche percentuali di svuotamento inferiori al 75%, in base a quanto stabilito da Siraj et al. (17).

Le alterazioni scintigrafiche sono state correlate con il sesso dei pazienti, con le diverse forme cliniche e con i pattern autoanticorpali specifici della SSc.

La valutazione statistica è stata effettuata mediante il test del Chi-Square e l'analisi della varianza (ANOVA).

## RISULTATI

Applicando alla casistica globale di 100 pazienti sclerodermici il suddetto cut-off di normalità, alterazioni dello svuotamento esofageo totale sono state rilevate alla scintigrafia nel 68% dei casi; il tratto inferiore è risultato colpito nel 67% dei casi, quello medio nel 35%, quello superiore nel 4%.

La prevalenza dell'alterato svuotamento esofageo nelle diverse forme cliniche di SSc è riportata nella tabella I. La compromissione dello svuotamento è risultata significativamente meno frequente nella forma cutanea limitata rispetto a quelle diffuse e intermedia nel viscerale in toto ( $p=0,001$ ) e nel suo tratto inferiore ( $p=0,002$ ). Il tratto medio è apparso colpito nel 50% dei pazienti con forma diffusa, nel 26,9% di quelli con forma intermedia, nel 31,2% di quelli con forma limitata ( $p= n.s.$ ). Il tratto superiore è risultato indenne in quasi tutti i pazienti indipendentemente dalla forma clinica di malattia.

La prevalenza dell'alterato svuotamento esofageo nei pazienti con diversi pattern anticorpali specifici della SSc è riassunta nella tabella II. La com-

**Tabella I** - Prevalenza di alterato svuotamento alla scintigrafia esofagea nei gruppi di pazienti con diverse forme cliniche di SSc.

	<i>Esofago totale</i>	<i>Esofago superiore</i>	<i>Esofago medio</i>	<i>Esofago inferiore</i>
Forma diffusa	84,6%	0,0%	50,0%	84,6%
Forma intermedia	84,6%	3,8%	26,9%	80,8%
Forma limitata	50,0%	6,2%	31,2%	50,0%
p	0,001	n.s.	n.s.	0,002

**Tabella II** - Prevalenza di alterato svuotamento alla scintigrafia esofagea nei gruppi di pazienti con diversi ANA specifici.

	<i>Esofago totale</i>	<i>Esofago superiore</i>	<i>Esofago medio</i>	<i>Esofago inferiore</i>
ANA anti-Scl70	83,8%	2,7%	43,2%	83,8%
ANA anti-centromero	63,3%	2,0%	30,6%	63,3%
p	0,036	n.s.	n.s.	0,036

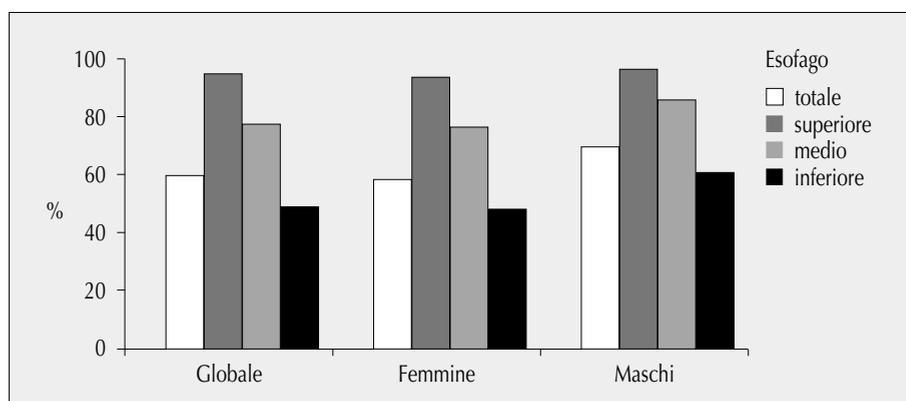
**Tabella III** - Svuotamento percentuale dell'esofago alla scintigrafia (m±d.s.) in 100 pazienti affetti da SSc.

	<i>Esofago totale</i>	<i>Esofago superiore</i>	<i>Esofago medio</i>	<i>Esofago inferiore</i>
Casistica globale (n. 100 pazienti)	58,3 ± 24,9	92,7 ± 7,3	76,4 ± 19,9	48,4 ± 35,8
Femmine (n. 91)	57,3 ± 25,2	92,5 ± 7,5	75,5 ± 20,4	47,2 ± 36,1
Maschi (n. 9)	68,5 ± 20,5	95,1 ± 3,2	85,1 ± 11,5	60,1 ± 33,4

promissione dello svuotamento esofageo è risultata significativamente più frequente nei pazienti con pattern anticorpale anti-Scl70 rispetto a quelli con pattern anti-centromero nel viscere in toto ( $p=0,036$ ) e nel suo tratto inferiore ( $p=0,036$ ); il tratto medio atto è apparso colpito rispettivamente nel 43,2% e nel 30,6% dei casi ( $p= n.s.$ ), il tratto

superiore è risultato pressochè indenne in entrambi i gruppi di pazienti.

La metodica scintigrafica ha consentito anche di quantificare la compromissione della peristalsi valutando la percentuale dello svuotamento esofageo nel viscere in toto e nei suoi tre segmenti superiore, medio e inferiore.

**Figura 1** - Svuotamento percentuale medio dell'esofago alla scintigrafia nella casistica globale (n=100), nelle pazienti di sesso femminile (n=91) e in quelli di sesso maschile (n=9).

**Tabella IV** - Svuotamento percentuale dell'esofago alla scintigrafia (m±d.s.) nei gruppi di pazienti con diverse forme cliniche di SSc.

	<i>Esofago totale</i>	<i>Esofago superiore</i>	<i>Esofago medio</i>	<i>Esofago inferiore</i>
Forma diffusa	53,4 ± 22,4	92,4 ± 4,2	70,6 ± 23,1	41,5 ± 32,2
Forma intermedia	51,1 ± 19,2	92,8 ± 7,7	75,4 ± 15,8	38,0 ± 29,3
Forma limitata	64,9 ± 27,5	92,9 ± 8,4	80,9 ± 19,7	57,7 ± 39,1

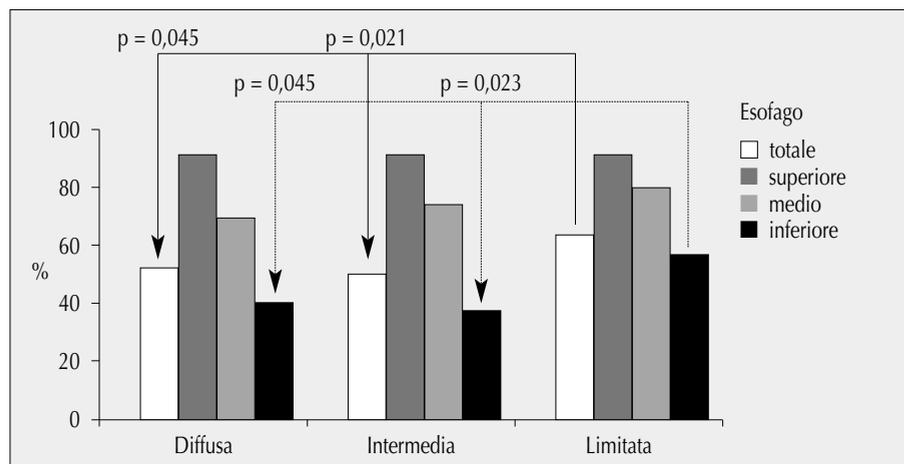
I dati relativi alla casistica globale, suddivisa anche tra pazienti femmine e maschi, sono riportati nella tabella III e nella figura 1. Nella casistica globale lo svuotamento dell'esofago totale è risultato del 58,3±24,9% (m±d.s.), con valori percentuali medi normali nel tratto superiore (92,7±7,3%), "borderline" in quello medio (76,4±19,9%), molto alterati in quello inferiore (48,4±35,8%). Lo svuotamento è apparso maggiormente compromesso nelle pazienti di sesso femminile, senza significatività statistica rispetto ai maschi.

Lo svuotamento percentuale dell'esofago totale e dei suoi tre tratti superiore, medio e inferiore nelle diverse forme cliniche di SSc è riportato nella tabella IV e nella figura 2.

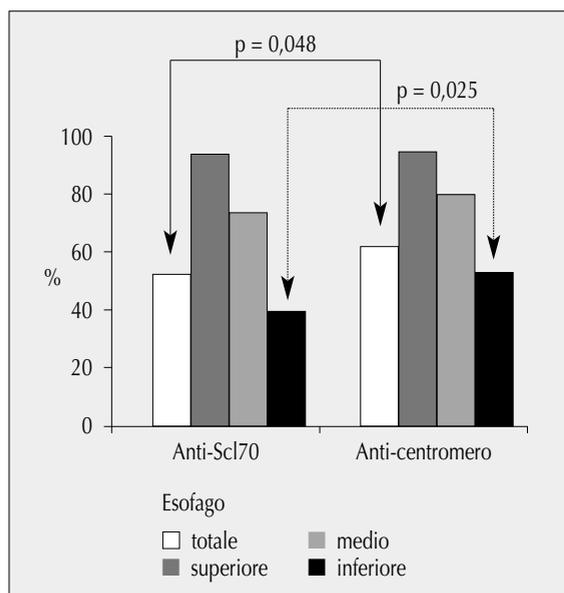
Lo svuotamento esofageo totale e quello del tratto inferiore sono risultati significativamente minori

nei pazienti con forma cutanea limitata rispetto a quelli con forma diffusa (rispettivamente  $p=0,045$  e  $p=0,045$ ) e a quelli con forma intermedia (rispettivamente  $p=0,021$  e  $p=0,023$ ). Non sono emerse differenze significative per lo svuotamento del tratto esofageo medio e di quello inferiore nei gruppi di pazienti con diversa forma clinica di SSc.

Lo svuotamento percentuale dell'esofago totale e dei suoi tratti superiore, medio e inferiore nei pazienti con diversi pattern anticorpali specifici della SSc è riportato nella tabella V e nella figura 3. Lo svuotamento esofageo totale e quello del tratto inferiore sono risultati significativamente minori nei pazienti con pattern anticorpale anti-Sc170 rispetto a quelli con pattern anti-centromero (rispettivamente  $p=0,048$  e  $p=0,025$ ). Non sono emerse differenze significative per lo svuotamento del trat-

**Figura 2** - Svuotamento percentuale medio dell'esofago alla scintigrafia nei gruppi di pazienti con diverse forme cliniche di SSc.**Tabella V** - Svuotamento percentuale dell'esofago alla scintigrafia (m±d.s.) nei gruppi di pazienti con diversi ANA specifici.

	<i>Esofago totale</i>	<i>Esofago superiore</i>	<i>Esofago medio</i>	<i>Esofago inferiore</i>
ANA anti-Sc170	51,1 ± 21,4	92,5 ± 6,9	71,4 ± 19,7	38,4 ± 30,6
ANA anti-centromero	60,4 ± 26,4	93,0 ± 6,8	78,5 ± 20,5	51,3 ± 37,7



**Figura 3** - Svuotamento percentuale medio dell'esofago alla scintigrafia nei gruppi di pazienti con diversi ANA specifici della SSc.

to medio e di quello inferiore nei gruppi di pazienti con diverso pattern anticorpale specifico. Non sono infine risultate correlazioni significative tra la compromissione dello svuotamento esofageo e la durata di malattia dei pazienti al momento dello studio.

## DISCUSSIONE

La nostra indagine è stata condotta in una casistica molto ampia di pazienti affetti da SSc. Le loro caratteristiche demografiche apparivano in linea con quelle dello studio epidemiologico di recente pubblicazione, che ha raccolto i dati di 1012 pazienti italiani (2). In particolare sono risultate in accordo la netta predominanza delle pazienti di sesso femminile (F/M: 10/1), la prevalenza della forma cutanea limitata rispetto a quelle intermedia e diffusa di SSc, la maggiore frequenza dell'anticorpo specifico anti-centromero rispetto all'anti-Scl70. Tenuto anche conto della durata di malattia dei pazienti, mediamente molto lunga, ci sembra di poter affermare che la nostra casistica consente di ottenere un dato attendibile sulla reale prevalenza del coinvolgimento esofageo nella SSc.

La scelta della scintigrafia come metodica di studio è stata dovuta da un lato alla sua ottima tollerabilità, dall'altro alla possibilità che l'esame fornisce di quantificare la funzione peristaltica esofa-

gea valutando la percentuale di svuotamento del bolo radioattivo da parte del viscere in toto e dei suoi segmenti superiore, medio e inferiore. D'altro canto autorevoli lavori di comparazione hanno sottolineato la buona correlazione tra i dati scintigrafici e quelli forniti dalla cineradiografia con pasto baritato e dalla manometria, con una lieve maggiore sensibilità a vantaggio di quest'ultima metodica, peraltro mal tollerata dai pazienti (18, 19).

Il nostro studio conferma che l'impegno esofageo è uno dei più frequenti nella SSc, secondo anche nella nostra esperienza solo a quello polmonare (20); a tale riguardo è stato di recente suggerito che il reflusso gastro-esofageo potrebbe favorire la progressione dell'interstiziopatia polmonare (21). La compromissione della peristalsi mostrava nella nostra casistica la distribuzione caratteristica della SSc, coinvolgendo il terzo inferiore del viscere in quasi tutti i pazienti e quello medio in circa la metà, risparmiando invece il tratto superiore.

La prevalenza della compromissione dello svuotamento esofageo nella nostra casistica (68% dei pazienti) è in linea con i maggiori studi della letteratura che hanno impiegato la scintigrafia (14, 19, 22) e si avvicina a quelle riportate dai lavori che hanno utilizzato la manometria (23, 24).

L'alterato svuotamento esofageo non è risultato correlato con la durata di malattia, molto protratta e simile nei gruppi di pazienti con diversa forma clinica di SSc della nostra casistica. Lo svuotamento è risultato meno compromesso nei pazienti di sesso maschile, ma il loro numero esiguo non consente in alcun modo di valorizzare il dato, tra l'altro non significativo rispetto alle pazienti di sesso femminile.

La compromissione della peristalsi del viscere, sia in toto sia del suo terzo inferiore, è risultata significativamente meno frequente e di minore entità nei pazienti con forma cutanea limitata rispetto a quelli con forme diffusa e intermedia di SSc. Questo dato è in accordo con la maggior parte dei lavori della letteratura (23-26) e mette in discussione il vecchio assioma che identificava nell'esofagopatia uno degli elementi caratterizzanti la forma cutanea acrolocalizzata di SSc, la cosiddetta CREST. In effetti soltanto il 50% dei nostri pazienti con forma limitata di SSc presentava una peristalsi esofagea alterata. Un solo lavoro di rilievo della letteratura sull'argomento non ha invece evidenziato una distribuzione significativamente diversa della esofagopatia nei diversi subsets clinici di malattia (18). I nostri dati confermano invece che la forma cutanea diffusa risulta particolarmente colpita da impe-

gni viscerali, che ne condizionano negativamente la prognosi. Suggestiscono anche che la forma cutanea intermedia si discosta poco da quella diffusa per quanto concerne l'esofagopatia, in linea con quanto riportato nello studio epidemiologico italiano (2). La compromissione dello svuotamento esofageo è risultata significativamente meno frequente nei pazienti con anticorpo specifico anti-centromero rispetto a quelli con specificità anti-Sc1-70. Sotto questo profilo i dati della letteratura non sono uni-

voci: alcuni recenti lavori sono in accordo con i nostri risultati (27, 28), altri negano correlazioni significative con le specificità anticorpali della SSc (14, 29, 30). Il nostro studio sotto questo profilo consente di ribadire che il pattern anticorpale anti-Sc170 identifica spesso pazienti sclerodermici con quadro clinico severo caratterizzato da impegni viscerali plurimi; tra questi, accanto a quelli polmonare (31) e cardiaco (32), va a nostro parere annoverato anche quello esofageo.

### RIASSUNTO

Il nostro studio ha inteso valutare la prevalenza e la severità dell'impegno esofageo in 100 pazienti affetti da sclerosi sistemica, utilizzando come metodica di indagine la scintigrafia esofagea.

La compromissione della peristalsi esofagea, valutata mediante lo svuotamento percentuale del viscere, è risultata molto frequente, interessando il 68% dei pazienti (nel tratto superiore nel 4% dei casi, in quello medio nel 35%, in quello inferiore nel 67%).

Le alterazioni dello svuotamento sono apparse significativamente più frequenti e marcate nei pazienti con forme cutanee diffuse e intermedia rispetto a quelli con forma limitata di malattia. La compromissione dello svuotamento è risultata significativamente più frequente e severa nei pazienti con pattern anticorpale anti-Sc170 rispetto a quelli con pattern anti-centromero. Non sono emerse correlazioni significative tra alterato svuotamento dell'esofago, sesso e durata di malattia dei pazienti.

I nostri dati confermano che analogamente ad altri impegni viscerali anche quello esofageo colpisce maggiormente i subsets di pazienti sclerodermici con forma cutanea diffusa e con pattern anticorpale anti-Sc170.

**Parole chiave** - Sclerosi sistemica, alterazioni della peristalsi esofagea, scintigrafia.

**Key words** - *Systemic sclerosis, esophageal dysmotility, scintigraphy.*

### BIBLIOGRAFIA

- Rocco VK, Hurd ER. Scleroderma and scleroderma-like disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 22-69.
- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-53.
- D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
- Russel ML, Friesen D, Henderson RD, Hanna WM. Ultrastructure of the esophagus in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1117-23.
- LeRoy EC, Trojanowska M, Smith EA. The pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis, SSc). *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 173-7.
- Dessein PH, Joffe BI, Metz RM, Millar DL, Lawson M, Stanwix AE. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Am J Med* 1992; 93: 143-50.
- Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1-4.
- Strelhow D, Korn JH. Biology of the scleroderma fibroblast. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 572-8.
- Murphy JR, McNally P, Peller P, Shay SS. Prolonged clearance is the primary abnormal reflux parameter in patients with progressive systemic sclerosis and esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 833-41.
- 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.
- Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265-82.
- Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1085-9.
- Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 563-94.
- Kaye SA, Siraj QH, Agnew J, Hilson A, Black CM. Detection of early asymptomatic esophageal dysfunction in systemic sclerosis using a new scintigraphic grading method. *J Rheumatol* 1996; 23: 297-301.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Thera-

- peutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
16. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-6.
  17. Siraj QH, Buscombe JR, Kaye SA, Agnew JE, Black CM, Hilson AJW. Esophageal scintigraphy in systemic sclerosis: a simplified imaging and reporting method. *J Nucl Med Technol* 1996; 24: 316-320.
  18. Klein HA, Wald A, Graham TO, Campbell WL, Steen VD. Comparative studies of esophageal function in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1551-6.
  19. Parkman HP, Maurer AH, Caroline DF, Miller DL, Krevsky B, Fisher RS. Optimal evaluation of patients with nonobstructive esophageal dysphagia. Manometry, scintigraphy, or videoesophagography? *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1355-68.
  20. Cozzi F, Chiesura Corona M, Rizzi M, Durigon N, Mancin S, Todesco S. La TC polmonare ad alta risoluzione nelle diverse forme cliniche e specificità anticorpali della sclerodermia. *Reumatismo* 2001; 53: 55-62.
  21. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346-54.
  22. Edenbrandt L, Theander E, Hogstrom M, Scheja A, Akesson A, Palmer J. Esophageal scintigraphy of systemic sclerosis. *J Nucl Med* 1995; 36: 1533-8.
  23. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, Germani U, Quiriconi F, Dughera L, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2252-9.
  24. 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.
  25. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestation in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 281-6.
  26. Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Takehara K. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 97-101.
  27. Stacher G, Merio R, Budka C, Schneider C, Smolen J, Tappeiner G. Cardiovascular autonomic function, autoantibodies, and esophageal motor activity in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 692-7.
  28. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al. Coexistence of anti-topoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 121-7.
  29. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
  30. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
  31. Diot E, Giraudeau B, Diot P, Degenne D, Ritz L, Guilmet JL, et al. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? *Chest* 1999; 115: 715-20.
  32. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 378-85.