



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Anormalidades esofágicas na esclerodermia localizada juvenil: associação com outras manifestações extracutâneas?



Clarissa C.M. Valões^a, Glaucia V. Novak^a, Juliana B. Brunelli^a, Katia T. Kozu^a, Ricardo K. Toma^b e Clovis A. Silva^{a,c,*}

^a Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Unidade de Reumatologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 17 de março de 2016

Aceito em 30 de julho de 2016

On-line em 17 de setembro de 2016

Palavras-chave:

Esclerodermia localizada juvenil

Gastrointestinal

Esôfago

Metotrexato

Crianças

R E S U M O

Objetivo: Avaliar o envolvimento do esôfago (EE) na população com esclerodermia localizada juvenil (ELJ) e a possível associação entre essa manifestação gastrointestinal e dados demográficos, características clínicas, exames laboratoriais, tratamentos e desfechos.

Métodos: Durante 31 anos, 5.881 pacientes com doenças reumáticas foram acompanhados em nossa Divisão de Reumatologia Pediátrica. O EE foi definido pela presença de sintomas (disfagia para sólidos/líquidos, azia, regurgitação esofágica, náuseas/vômitos e epigastralgia) e confirmado com pelo menos um exame que revelou EE: radiografia contrastada com bário, endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica de 24 horas.

Resultados: Observou-se ELJ em 56/5.881 pacientes (0,9%), principalmente do subtipo morfea linear. O EE foi observado em 23/56 (41%) dos pacientes com ELJ. Oito (35%) dos 23 pacientes com ELJ com EE eram sintomáticos e apresentavam azia (5/8), disfagia para sólidos e líquidos (3/8), náuseas e epigastralgias (1/8). A frequência de quaisquer manifestações extracutâneas cumulativas (calcinose, artrite/artralgia, envolvimento do sistema nervoso central, pneumonite intersticial, nefrite mesangial e/ou arritmias) foi significativamente maior em pacientes com ELJ com EE em comparação com aqueles sem essa complicação (56% vs. 24%, $p=0,024$). Não foi evidenciada diferença nos dados demográficos, subtipos de ELJ e quaisquer manifestações extracutâneas entre os grupos ($p>0,05$). A frequência de uso de metotrexato foi significativamente maior em pacientes com ELJ com EE em comparação com aqueles sem EE (52% vs. 12%, $p=0,002$). O perfil de autoanticorpos (anticorpos antinucleares, anti-SCL-70, fator reumatoide, anticentrômero, anticardiolipina, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) foi semelhante nos dois grupos ($p>0,05$).

Conclusões: Este estudo demonstrou que o EE foi frequentemente observado em pacientes com ELJ, principalmente naqueles assintomáticos com o subtipo linear da doença. O EE ocorreu em pacientes com ELJ com outras manifestações extracutâneas e exigiu tratamento com metotrexato.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: clovisaasilva@gmail.com (C.A. Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.07.005>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Esophageal abnormalities in juvenile localized scleroderma: is it associated with other extracutaneous manifestations?

A B S T R A C T

Keywords:

Juvenile localized scleroderma
Gastrointestinal
Esophagus
Methotrexate
Children

Objective: To assess esophageal involvement (EI) in juvenile localized scleroderma (JLS) population and the possible association between this gastrointestinal manifestation and demographic data, clinical features, laboratory exams, treatments and outcomes.

Methods: For a period of 31 years, 5,881 patients with rheumatic diseases were followed in our Pediatric Rheumatology Division. EI was defined by the presence of symptoms (solid/liquid dysphagia, heartburn, esophageal regurgitation, nausea/vomiting and epigastralgia) and confirmed by at least one EI exam abnormality: barium contrast radiography, upper gastrointestinal endoscopy and 24-hour esophageal pH-monitoring.

Results: JLS was observed in 56/5881 patients (0.9%), mainly linear morphea subtype. EI was observed in 23/56(41%) of JLS patients. Eight(35%) of 23 EI patients with JLS were symptomatic and presented heartburn(5/8), solid and liquid dysphagia(3/8), nausea and epigastralgia(1/8). The frequency of any cumulative extracutaneous manifestations (calcinosis, arthritis/arthralgia, central nervous system, interstitial pneumonitis, mesangial nephritis and/or arrhythmia) was significantly higher in JLS patients with EI compared to those without this complication (56% vs. 24%, $p=0.024$). No differences were evidenced in demographic data, JLS subtypes and in each extracutaneous manifestation in both groups ($p>0.05$). The frequency of methotrexate use was significantly higher in JLS patients with EI compared to those without (52% vs. 12%, $p=0.002$). Autoantibody profile (antinuclear antibodies, anti-SCL-70, rheumatoid factor, anticentromere, anti-cardiolipin, anti-Ro/SSA and anti-La/SSB) was similar in both groups ($p>0.05$).

Conclusions: Our study demonstrated that EI was frequently observed in JLS patients, mainly in asymptomatic patients with linear subtype. EI occurred in JLS patients with other extracutaneous manifestations and required methotrexate therapy.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A esclerodermia juvenil é uma doença autoimune rara, caracterizada por inflamação da pele e lesões fibrosas e que ocorre antes dos 18 anos.¹⁻⁴ Essa condição é composta por dois tipos principais em crianças e adolescentes: esclerodermia localizada juvenil (ELJ) e esclerose sistêmica juvenil (ESJ).^{1,5,6}

As manifestações são principalmente limitadas à pele e aos tecidos subcutâneos em pacientes com ELJ, ao passo que os órgãos internos são frequentemente afetados nos pacientes com ESJ.^{1,5} Relataram-se manifestações extracutâneas em até 25% dos pacientes com ELJ; essas manifestações extracutâneas são caracterizadas principalmente por envolvimento musculoesquelético, particularmente artrites e tenossinovites.⁷

O envolvimento do esôfago (EE) tem sido descrito como uma manifestação extracutânea frequente na ESJ.⁷⁻¹⁰ Esse envolvimento foi estudado em crianças e adolescentes com ELJ; contudo, esses trabalhos geralmente são limitados a relatos de casos ou séries de casos.⁵⁻¹² Que se tem conhecimento, não há estudos que avaliem exclusivamente pacientes com ELJ em comparação com aqueles com e sem EE.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de EE na população com ELJ e as possíveis associações entre essa manifestação gastrointestinal e os dados demográficos, as características clínicas, os exames laboratoriais, tratamentos e desfechos.

Métodos

Estudo retrospectivo feito na Unidade de Reumatologia Pediátrica de um Hospital Universitário terciário da cidade de São Paulo, Brasil. Ao longo de 31 anos (1983-2014), 5.881 pacientes com doenças reumáticas pediátricas foram acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica. Os critérios de inclusão foram pacientes consecutivos com diagnóstico de ELJ acompanhados de 1986 a 2014. Síndromes de sobreposição com outras doenças autoimunes foram sistematicamente excluídas.

Coletaram-se dados demográficos e características clínicas dos prontuários médicos. Os subtipos clínicos de ELJ foram definidos de acordo com os critérios de Pádua de 2004 e classificados em cinco subtipos: morfea circunscrita, esclerodermia linear, morfea generalizada, morfea panesclerótica e morfea mista.⁴

O EE foi definido pela presença de sintomas gastrointestinais (disfagia para líquidos/sólidos, azia, regurgitação esofágica, náuseas/vômitos e epigastralgia) e confirmado por anormalidades em pelo menos um exame laboratorial: radiografia contrastada com bário, endoscopia digestiva alta e pHmetria esofágica de 24 horas. Registrou-se sistematicamente também a presença de manifestações extracutâneas relacionadas com a ELJ – como calcinose, envolvimento articular, do sistema nervoso central, pulmonar, cardíaco e renal – e os tratamentos feitos.

Tabela 1 – Dados demográficos, subtipos clínicos de ELJ e outras manifestações extracutâneas em 56 pacientes com ELJ com e sem envolvimento do esôfago

Variáveis	ELJ com envolvimento do esôfago (n = 23)	ELJ sem envolvimento do esôfago (n = 33)	p
<i>Dados demográficos</i>			
Idade no início da ELJ, anos	3,5 (2,8-7,4)	5,0 (3,0-9,8)	0,255
Idade ao diagnóstico, anos	5,6 (3,7-9,7)	7,15 (5,3-10)	0,253
Tempo entre o início da ELJ e o diagnóstico, anos	1,3 (1,0-4,0)	1,0 (0,4-2,0)	0,204
Gênero feminino	19 (83)	28 (85)	1,000
<i>Subtipos de ELJ</i>			
Morfeia circunscrita	3 (13)	5 (15)	1,000
Esclerodermia linear	15 (65)	22 (67)	1,000
Morfeia generalizada	3 (13)	3 (9)	0,600
Morfeia mista	2 (9)	3 (9)	1,000
<i>Manifestações extracutâneas cumulativas</i>			
Pelo menos uma	13 (56)	8 (24)	0,024
Fenômeno de Raynaud	0 (0)	0 (0)	1,000
Calcinose	1 (4)	0 (0)	0,400
Artrite/artralgia	7 (30)	5 (15)	0,190
Envolvimento do SNC	1 (4)	1 (3)	1,000
Pneumonite intersticial	3 (13)	1 (3)	1,000
Nefrite mesangial	0 (0)	1 (3)	1,000
Envolvimento cardíaco	1 (4)	0 (0)	0,400
	3,5 (2,8-7,4)	5,0 (3,0-9,8)	0,255

Os resultados são apresentados como a mediana (intervalo) e n (%).
ELJ, esclerodermia localizada juvenil; SNC, sistema nervoso central.

O perfil de anticorpos séricos incluíam os anticorpos antinucleares (ANA, incluindo a avaliação dos anticorpos anticentrômero por imunofluorescência indireta), anti-SCL-70 (DNA-topoisomerase 1 por ensaio de imunoadsorção enzimática [Elisa]), fator reumatoide (FR, por imunonefelmometria), anticorpos anticardiolipina (ACL IgM e IgG por Elisa), anti-Ro/SSA e anti-La/SSB (por Elisa) e anti-RNP por Elisa. Também foi feita capilaroscopia da prega ungueal no momento do diagnóstico de ELJ.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como número (frequência) e mediana (variação) ou média \pm desvio padrão. Os pacientes com ELJ foram divididos de acordo com a presença ou ausência de EE e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher e as variáveis contínuas pelo teste U de Mann-Whitney ou o teste t de Student, conforme indicado. A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$.

Resultados

Encontrou-se ELJ em 56/5.881 (0,9%) pacientes. Evidenciou-se EE em 23/56 (41%) pacientes com ELJ. O EE foi observado em 6/23 (26%) antes de um ano do diagnóstico de ELJ e 17/23 (74%) após um ano do diagnóstico de ELJ. O EE estava presente em 16/23 (69%) antes de dois anos do diagnóstico de ELJ e em 7/23 (30%) após dois anos de diagnóstico.

O EE foi diagnosticado por endoscopia digestiva alta em 4/23 (17%) pacientes, radiografia contrastada com bário em 20/23 (87%) e pHmetria esofágica de 24 horas em 0/1

(0%) paciente com ELJ. O diagnóstico de refluxo gastroesofágico foi feito por esofagografia em 16/23 (69%) pacientes com ELJ. Quinze dos 23 (65%) pacientes com ELJ com EE eram assintomáticos. A azia e a regurgitação esofágica só foram observadas em 1/15 pacientes (previamente assintomático) após dois anos de seguimento.

Oito (35%) de 23 pacientes com ELJ com EE eram sintomáticos e apresentavam azia (5/8), disfagia para sólidos e líquidos (3/8) e náuseas e epigastralgias (1/8). A presença de vômitos não foi relatada. Inibidores da bomba de prótons eram usados por 4/8 pacientes com ELJ, antagonistas do receptor de histamina-2 por 3/8 e fármacos pró-cinéticos por 4/8.

Em relação aos desfechos, as anormalidades nos exames de imagem do esôfago foram reavaliadas em 17/23 pacientes com ELJ com EE após um ano do exame anterior; 12/17 apresentaram manutenção da imagem esofágica. Nenhum deles necessitou de intervenção cirúrgica. Nenhum deles apresentou estenose de esôfago, esôfago de Barrett ou adenocarcinoma de esôfago.

Os dados demográficos, os subtipos clínicos e as manifestações extracutâneas nos pacientes com ELJ com e sem EE são apresentados na [tabela 1](#). A frequência de quaisquer manifestações extracutâneas cumulativas foi significativamente maior em pacientes com ELJ com EE em comparação com os pacientes sem essa complicação (56% vs. 24%, $p = 0,024$). Não foi evidenciada diferença nas manifestações extracutâneas entre os grupos ($p > 0,05$). A idade média ao diagnóstico e a duração da doença foram semelhantes entre os grupos, bem como a frequência de morfeia circunscrita, esclerodermia linear, morfeia generalizada e morfeia mista ($p > 0,05$, [tabela 1](#)).

Tabela 2 – Exames laboratoriais e tratamentos em 56 pacientes com ELJ com e sem envolvimento do esôfago

Variáveis	ELJ com envolvimento do esôfago (n = 23)	ELJ sem envolvimento do esôfago (n = 33)	p
<i>Exames laboratoriais no momento do diagnóstico</i>			
VHS, mm/1ª hora	11 (6,5-19,5)	17 (8,7-30,2)	0,173
Eosinófilos no sangue, mm ³	279 (200-350)	196 (106,5-478,5)	0,314
<i>Autoanticorpos cumulativos</i>			
ANA	8/22 (37)	9/29 (31)	0,760
Fator reumatoide	1/10 (10)	1/14 (7)	1,000
Anti-SCL 70	1/20 (5)	1/19 (5)	1,000
Anticentrômero	0/22 (0)	0/29 (0)	1,000
Anti-Ro/SSA	1/9 (11)	1/9 (11)	1,000
Anti-La/SSB	2/9 (22)	0/9 (0)	0,470
Anti-RNP	1/16 (6)	0/26 (0)	0,381
Anticardiolipina IgM/IgG	0/10 (0)	0/15 (0)	1,000
Capilaroscopia normal	5/5 (100)	4/4 (100)	1,000
<i>Tratamento cumulativo</i>			
Metotrexato	12 (52)	4 (12)	0,002
Corticosteroides orais	5 (22)	2 (6)	0,110
Colchicina	7 (30)	6 (18)	0,340
D-penicilamina	4 (17)	3 (9)	0,420

Os resultados são apresentados como a mediana (intervalo) e n (%).

ANA, autoanticorpos antinucleares; ELJ, esclerodermia localizada juvenil; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Os exames laboratoriais e tratamento de pacientes com ELJ com e sem EE são apresentados na [tabela 2](#). A frequência de uso de metotrexato foi significativamente mais elevada em pacientes com ELJ com EE em comparação com pacientes sem essa complicação (52% vs. 12%, $p = 0,002$). A mediana de eosinófilos no sangue foi semelhante nos dois grupos ($p > 0,05$), bem como a frequência do perfil de autoanticorpos (ANA, anti-SCL-70, FR, anticentrômero, ACL IgG e IgM, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e anti-RNP) ($p > 0,05$, [tabela 2](#)).

Fez-se biópsia da lesão de pele em 38/56 (68%) dos pacientes com ELJ. Em todos os 38 pacientes, a biópsia revelou infiltrado inflamatório linfo-histiocítico com fibroblastos ou fibrose na derme que substituía o panículo adiposo, compatível com a histologia encontrada na esclerodermia.

Discussão

O presente estudo demonstrou que o EE foi frequentemente observado no momento do diagnóstico em pacientes com ELJ. O EE ocorreu em pacientes com ELJ com outras manifestações extracutâneas e exigiu tratamento com metotrexato. Essa manifestação gastrointestinal foi observada principalmente em pacientes assintomáticos com o subtipo linear.

A vantagem do presente estudo foi a inclusão de uma população com ELJ de um hospital universitário com o uso da definição padronizada desses subtipos de esclerodermia localizada.⁸ Além disso, os pacientes com ELJ acompanhados em nosso serviço tinham sido submetidos a exames periódicos anuais, incluindo o rastreamento à procura de envolvimento esofágico, pulmonar e cardíaco. Na verdade, o EE foi observado em um terço dos pacientes com ELJ dois anos após o diagnóstico, o que reforça a importância desta avaliação longitudinal.

O EE é raramente estudado em pacientes com ELJ.⁵⁻¹² Guariso et al.⁵ relataram a presença de EE em 8/14 (57%) pacientes com ELJ, em que apenas três eram assintomáticos, em contraste com o presente estudo, em que quase dois terços dos pacientes eram assintomáticos. Zulian et al.⁷ relataram refluxo gastroesofágico (preferencialmente avaliado por radiografia contrastada com bário ou pHmetria esofágica de 24 horas) em 1,6% dos pacientes com ELJ. Neste estudo, o diagnóstico de refluxo gastroesofágico foi feito apenas em pacientes sintomáticos.

A radiografia contrastada com bário foi usada para excluir anormalidades anatômicas no esôfago; no entanto, esse exame não é capaz de diferenciar entre o refluxo gastroesofágico não patológico e a doença do refluxo gastroesofágico.¹³ No presente estudo, nenhum dos pacientes com ELJ era lactente. Isso sugere que essa anomalia pode estar relacionada com a esclerodermia, como também foi previamente relatado.⁷

Um estudo internacional relatou manifestações extracutâneas em 22% dos pacientes com ELJ e vários envoltimentos extracutâneos (mais de um) em 4% dos pacientes. Neste estudo multicêntrico, as principais manifestações extracutâneas foram os envoltimentos articular (47%), neurológico (17%) e gastrointestinal (6%); o envolvimento respiratório (3%) foi raramente relatado.⁷ A alta frequência de manifestações extracutâneas (31/56-55%), principalmente de EE, artrite/artralgia e pneumonite intersticial, observada no presente estudo pode estar relacionada ao fato de que o nosso hospital geralmente acompanha pacientes com doenças crônicas moderadas/graves.

A contagem de eosinófilos no sangue e o perfil de autoanticorpos não possibilitam diferenciar entre pacientes com ELJ com e sem EE. Além disso, os autoanticorpos mais frequentemente encontrados nos pacientes com ELJ com envolvimento do esôfago estudados foram os ANA, também semelhante ao relatado por outros estudos.^{4,5,7,8}

O tratamento geral do EE, que envolve a doença do refluxo gastroesofágico e a esofagite, inclui mudanças no estilo de vida, tratamento farmacológico e intervenção cirúrgica¹³ e parece não ser diferente da esclerose sistêmica em adultos com EE.^{14,15} Em nossa coorte, introduziu-se tratamento convencional para os pacientes sintomáticos, com resposta adequada e sem complicações esofágicas. Além disso, estudos recentes relataram que o uso de metotrexato foi benéfico para o tratamento da ELJ.^{4,8} A alta frequência de uso desse agente imunossupressor pelos pacientes com ELJ com EE estudados pode ser decorrente da gravidade da doença observada entre esses indivíduos.

A principal limitação do presente estudo foi seu desenho retrospectivo, com possíveis dados em falta, bem como o emprego de diferentes tratamentos em pacientes com ELJ ao longo dos anos. Atualmente, a impedância-pHmetria esofágica é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico.¹³ No entanto, a impedância-pHmetria e a manometria esofágica não foram feitas em todos os pacientes do presente estudo, uma vez que esses exames foram incorporados ao nosso serviço apenas recentemente.

Em conclusão, o EE foi frequentemente observado nos dois primeiros anos em pacientes com ELJ, principalmente em pacientes assintomáticos com o subtipo de escleroderma linear. O EE ocorreu em pacientes com ELJ com outras manifestações extracutâneas e exigiu tratamento com metotrexato. Este estudo reforça a necessidade de rastreamento periódico à procura de envolvimento de outros órgãos e sistemas em pacientes com ELJ.

Financiamento

Este estudo foi apoiado por bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 303422/2015-7 – nível 1A para CAS), Fundação Federico (para CAS) e pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd) para CAS.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

A Ulysses Doria-Filho pela análise estatística.

REFERÊNCIAS

- Zullian F, Giorgio C, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:643–50.
- Giacomin MF, França CM, Oliveira ZN, Machado MC, Sallum AM, Silva CA. Generalized morphea in a child with harlequin ichthyosis: a rare association. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56:82–5.
- Couto SB, Sallum AM, Henriques LS, Malheiros DM, Silva CA, Vaisbich MH. Nephrotic syndrome as the first manifestation of juvenile systemic scleroderma. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:613–5.
- Laxer RM, Zullian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:606–13.
- Guariso G, Conte S, Galeazzi F, Vettorato MG, Martini G, Zullian F. Esophageal involvement in juvenile localized scleroderma: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:786–9.
- Foeldvari I. New developments in juvenile systemic and localized scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:905–20.
- Zullian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2873–81.
- Zullian F, Athreya H, Laxer R, Nelson AM, Oliveira SKF, Punaro MG, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. *An international study*. *Rheumatology*. 2006;45:614–20.
- Flick JA, Boyle JT, Tuchman DN, Athreya BH, Doughty RA. Esophageal motor abnormalities in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *Pediatrics*. 1988;82:107–11.
- Weber P, Ganser G, Frosch M, Roth J, Hülskamp G, Zimmer KP. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2000;27:2692–5.
- Birdi N, Laxer RM, Thorner P, Fritzler MJ, Silverman ED. Localized scleroderma progressing to systemic disease. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1993;36:410–5.
- Diaz-Perez JL, Connolly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol*. 1980;116:169–73.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:498–547.
- Carlson DA, Hinchcliff M, Pandolfino JE. Advances in the evaluation and management of esophageal disease of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:475.
- 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;52:2882–8.