

Skleroderma ve Gastrointestinal Sistem

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. Tanja ÜÇER²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹,
Gastroenteroloji Bilim Dalı², SAMSUN

- ✓ Sklerodermada gastrointestinal sistem tutulumu siktir. En sık tutulum özofagustadır. Bunu anorektal bölge, ince barsak, mide ve kolon izler. Karaciğer hastalığı çok nadir olarak rapor edilmektedir. Düz kas atrofisi, ösefagial peristaltizm kaybına, alt ösefagial sfinkter bozukluğuna ve gastrik hipomotiliteye neden olur. Bunlar ciddi reflü özofajiti için predispoze durumlardır. Gastroenterologlar daha çok ösefagial tutulumun doğru tanısı ve uzun süreli tedavi yaklaşımları üzerine yoğunlaşmışlardır. Sık görülen anorektal tutulum %50 ile %70 oranında bildirilirken, kolon tutulumu hastaların %50'sinde rapor edilmektedir. Bu makalede sklerodermadaki gastrointestinal tutulumun klinik semptomları, patofizyolojisi, teşhisi ve tedavisi anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Skleroderma, özofagus, reflü özofajit

- ✓ **Scleroderma and Gastrointestinal System**

The gastrointestinal tract is commonly involved in scleroderma. The esophagus is the most frequently affected, followed by the anorectal region, the small bowel, stomach and colon. Liver disease is only rarely reported. Smooth muscle atrophy leads to a loss of esophageal peristalsis, a defect of the lower esophageal sphincter, and gastric hypomotility, thus predisposing to severe reflux esophagitis. The gastroenterologist will have to focus on rational diagnosis of esophageal involvement, which may lead to long-term therapeutic consequences. Anorectal involvement is commonly involved, with a prevalence 50%-70%. Small bowel and colon involvement are reported to 50% of patients. This article is to describe the clinical symptoms, pathophysiology, diagnosis and management of gastrointestinal disease in scleroderma.

Key words: Scleroderma, esophagus, reflux esophagitis

Skleroderma, deri ve iç organların bağ dokusunda fibrotik değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Bu fibrotik değişiklikler etkilenen organların normal yapısının bozulması sonucu organın disfonksiyonu veya yetersizliği ile sonuçlanır. Bu olguların deri ve iç organlarında, kollajenden zengin ekstrasellüler matriks birikimi mevcuttur. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Vasküler lezyonlar, immün sistem, fibroblastlar ve sitokinlerin patogeneze yerleri vardır. Sklerodermalı olgularda fibroblastların yaşam süreleri normalden farklı değildir ancak kültürlerde tekrarlayan proliferasyon gösterirler. Le Roy ve arkadaşları sklerodermalı hasta deri fibro-

blast kültürlerinde, fibroblastların aşırı miktarda tip I kollagen ürettiklerini gösterdiler⁽¹⁾. Bir çok çalışmada skleroderma fibroblastlarının tip I, tip III, tip VI ve tipVII kollagen, fibronektin, dekorin içeren konnektif doku komponentlerinin üretimini arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁻⁵⁾. Skleroderma patogenezinde vasküler zedelenme çok önemli yer tutar. Sklerodermadaki damar anomallikleri tablo I'de gösterilmiştir. Bu değişikliklerin gastrointestinal tutulumdaki katkıları tam olarak bilinmemektedir. Sklerodermada belirgin olarak T hücre aktivasyonu vardır. T hücre infiltrasyonları derinin perivasküler ve interstisyel bölgelerinde belirgindir⁽⁶⁾. Bu infiltrasyon

küçük damar vaskülopatisinin ve fibrozisin öncü lezyonudur. Hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri deride artar. Ancak CD4+ T hücre artışı daha belirgindir. Sklerodermaya özgü otoantikolar hastalığın önemli bir özelliğidir (Tablo II). Hastalık için yüksek düzeyde özgüllük gösteren bu otoantikoların patogenezinde rolleri açık değildir. Gastrointestinal tutulumda özel bir otoantikor belirlenmiş değildir. Ancak sklerodermanın bir alt grubu olan CREST sendromunda (Kalsinosis, raynound fenomeni, özofagial tutulum, sklerodaktili ve telenjektazi) antisentromer antikor sıklığı ve özgüllüğü artar.

Tablo I. Sklerodermada Vasküler Olaylar.

Tablo II. Sklerodermada Otoantikolar (kaynak 7'den değiştirilerek).

Otoantijen	Sıklık
DNA topoizomeras	%40
RNA polimeraz	%23
Sentromer proteinler	%70-80
Fibrillarin	%6
Th veya To	Nadir
Pm-Scl	%3

SINIFLAMA

Skleroderma ile ilgili hastalıklar lokalize ve

sistemik olarak ikiye ayrılırlar (Tablo III). Pre-skleroderma özellikle özofagial semptomları olan kişilerde tırnak yatağı kapiller örneğinin anormal olması ile tanımlanabilir. Anti Scl-70 (skleroderma-70) otoantikorumun bakılması bu durumu ortaya koyabilir. Ayrıca "sklerodermasız skleroderma" denilen tabloda, deri tutulumu olmadan özellikle gastrointestinal ve diğer organ tutulumları mevcuttur. Raynound fenomeninin her olguda rastlanmaması bu teşhisi zorlaştırır. Tırnak yatağı kapillerlerinde genişleme ve sklerodermaya özgü otoantikolar ile tanı konulabilir.

Tablo III. Skleroderma Sınıflandırması.

Lokalize skleroderma
Morfea
Lineer skleroderma
<i>En coup de sabre</i>
Sistemik skleroderma
Pre-skleroderma
Sınırdaki kütanöz sistemik skleroz
Diffüz kütanöz sistemik skleroz
Sklerodermasız skleroderma
Çeşitli çevresel etkenlerle oluşan skleroderma
Çakışma sendromları

GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

Skleroderma tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilir. Gastrointestinal organ tutulumları değişkendir (Tablo IV, V). Furst ve ark. diffüz form ile lokalize form arasında gastrointestinal tutulum açısından fark gözlememişlerdir⁽¹⁶⁾.

Özofagus deriden sonra en sık tutulan organdır. Özofagus tutulumu %50-80 oranında görülür⁽⁸⁻¹⁰⁾. Tipik olarak düz kas hücrelerini tuttuğundan özofagus 2/3 alt kısmını ve alt özofagus sfinkterini etkiler. Özofagial tutulumlu hastaların özofagus biyopsilerinde hidroksiprolin, hidroksilizin gibi kollagen spesifik aminoasitler yüksek konsantrasyonda bu-

Tablo IV. Sklerodermanın Gastrointestinal Manifestasyonları.

Özofagus	Gastroözofajial reflü Barett özofagusu Adenokarsinom Anormal motilite İnfeksiyöz özofajit İlaca bağlı özofajit
Mide	Gastroparezi Telenjektazi
İnce barsak	Psödoobstrüksiyon Bakteriyel aşırı üreme Pnömotosis cystoides intestinalis İnce barsak divertikülü
Kolon	Geniş ağızlı divertikül Fekaloit Sterkoral ülserasyon Megakolon Perferasyon Telenjektazi
Anorektum	Bozulmuş internal sfinkter releksasyonu Azalmış rektal komplians Rektal prolapsus
Hepatik	Primer bilier siroz İlaca bağlı hepatit

Tablo V. Sklerodermada Gastrointestinal Tutulum Sıklığı.

Tutulum yeri	Sıklık	Kaynak
Özofagus	%50-80	8-10
Mide-ince barsak	%40-60	8-11
Kolon	%10-50	12-13
Anorektum	?	
Karaciğer	Nadir	14
Pankreas	%25	15

lunurlar⁽¹⁷⁾. Sklerodermada, gastrointestinal sistemde ana patolojik değişiklikler muscularis propriada oluşur. Bu tabakada atrofi ve fragmantasyon siktir. Hastalık ilerledikçe kollagen infiltrasyonu ve fibrozis belirgin hale gelir. Bu değişiklikler longitudinal kas tabakasından çok, sirküler kas tabakasında meydana gelir⁽¹⁸⁾. Gap junction'da lokalize düz kas hücre sayısı azalır ve fibrozis kalıcı bir hal alır. Atrofi ve fibrozis dışında özofajial tutulumda vasküler yapılarda da değişiklikler olur. Büyük ve orta boy arterler genellikle korunmuştur. Ancak küçük boy arterler ve kapillerler anormaldir. Endotelial hücrelerde şişme, adventia tabakasında fibrozis, periarterial kapiller ve lenfatiklerde tıkanma sık gözlenen histopatolojik bulgularıdır⁽¹⁹⁾. Auerbach pleksusunda nöronal disfonksiyon elektron mikroskopisi ile gösterilebilir⁽²⁰⁾. Nörojenik hipotez, kas atrofisinin nörojenik olaylara sekonder olarak geliştiğini savunur⁽²¹⁾. Özofagusta motilite bozukluğu raynound fenomenin varlığı ile ilişki gösterirken bu da nörojenik hipotezi destekler⁽²²⁾.

Rejürasyon, sıvı gıdalara karşı disfaji ve nokturnal aspirasyona bağlı respiratuvar semptomlar sık görülür. Bununla birlikte bu semptomların olmaması özofagus tutulumunu ekarte ettirmez. Özofajial motor bozukluklu olan %25 hasta asemptomatiktir. Diğer yandan semptomatik hastaların %18'inde normal özofagus incelemesi vardır⁽⁸⁾.

Özofajial tutulum: Baryum çalışması, özofajial manometri, 24 saatlik ambulatuvar pH metre, endoskopi, özofagus geçiş sin-tigrafisi ile saptanabilir.

Özofagus tutulumu olan sklerodermalı hastaların baryum çalışmasında hava dolu özofagus, bozulmuş veya kaybolmuş bir peristaltizm, özofagus dilatasyonu ve dikey pozisyonda orta bölgesinden hızlı kontrast geçişi olan bir özofagus (şelale özofagus) saptanabilir. Baryum çalışmaları non-invazivdir, fakat

sensivitesi düşüktür. Özofagial sineradyografilerde özofagustaki dismotilite ortaya çıkarılabilir. Sklerodermalı bir hastanın baryum incelemesinde, özofagusta ince retiküler mukozal görünüm bu hastalığın ileri bir komplikasyonu olan Barrett özofagusunu destekler.

Özofagial manometri özofagus motilite bozuklukları için yüksek sensivite ve spesiviteye sahiptir. Karakteristik bulgular azalmış alt özofagus sfinkter basıncı ve özofagus 2/3 alt kısmında aperistaltizmdir. Manometri çalışmaları sklerodermalı hastalarda cilt tutulumunun belirginleşmediği aşamalarda bile özofagus tutulumunu gösterebilir. Bu açıdan özofagial manometri subklinik skleroderma, preklinik skleroderma ve "skleroderma in skleroderma" tablolarında önem kazanır.

Gastrointestinal endoskopi özofagial inflamasyonu göstermede ve bunun sonucu olan striktür ve Barrett özofagusunu saptamada yararlı olabilir. Bunun yanında sklerodermalı hastaların %30'unda bulunan özofagial kandidiasis tanınmasını sağlar^(23,24). Yüksek rezülosyonlu endoluminal sonografi sklerodermada özofagus tutulumunu gösterebilir. Normalde hipoekojenik muskularis mukoza tabakası sklerodermada fibrozise bağlı olarak hiperekoik olarak görülür⁽²⁵⁾.

Özofagus transit sintigrafisi non-invaziv sensitif bir metottur. Uzamış özofagus kliren-

sini çok iyi saptar ancak spesifik değildir^(26,27).

Uzamış ve sık gastroözofagial reflü, sklerodermalı hastalarda erozif özofajite, ülserasyona sonunda da distal özofagus striktürlerine neden olur. Sklerodermalı hastalarda özofagial striktür oranları %2 ile %48 arasında değişir^(8,9) (Tablo VI).

53 sklerodermalı hasta içeren bir grup çalışmasında endoskopi ve biyopsi ile hastaların 32'sinde (%60) özofajit saptanmıştır⁽²⁹⁾.

MİDE VE İNCE BARSAK TUTULUMU

Sklerodermalı hastalarda mide tutulumu sık değildir. İnce barsak tutulumu ise %50 hastada vardır. Semptomlar daha çok bulantı, kusma ve karın şişkinliğidir. Bunlar daha çok uzamış gastrik boşalma ve ince barsak hipomotilitesi nedeniyle. Mide boşalım zamanında gecikme sintigrafik olarak gösterilebilir. Majör histolojik bulgular düz kas hücrelerinde kollagen birikimi, vakuolar dejenerasyondur. Baryum çalışmasında intestinal dilatasyon, jejunal divertikül, azalmış motilite, segmentasyon ve baryum flaktasyonu saptanabilir. Bazı vakalarda jejunal divertikülosis intestinal psödoobstrüksiyon ile birlikte. İntestinal staz bakteriyel aşırı üremeye sebep olarak diyare ve karın şişliği semptomlarına yol açar. Bakteriyel aşırı üreme sonucu sklerodermalı hastalarda, as-

Tablo VI. Sklerodermada Özofagial Striktür Sıklığı (Kaynak 28'den değiştirilerek).

Çalışmacı	Hasta Sayısı	Striktürlü hasta sayısı	%
Kemp Harper	52	1	2
Atkinson	22	3	13
Porrier	283	9	3.2
Brindley	59	5	8.5
Henderson	26	12	48
Orringer	53	13	25
Toplam	495	43	8.7

korbbik asid, α -tokoferol, karoten ve selenyum miktarları kontrol gruplarına düşer⁽³⁰⁾. İnce barsak motilitesinin azalması sonucu kronik psödoobstrüksiyon, intusepsiyon ya da volvulusa neden olabilir. Çok nadir olarak sklerodermalı hastalarda pnömotosis sistoides intestinalis görülebilir. Bu komplikasyon nadir ancak prognostiktir⁽³¹⁾. Bu tabloda, ince barsak ve kolon duvarında gaz dolu kistler mevcuttur. Daha çok ileri evre sklerodermalı hastalarda görülür. Bilgisayar tomografi ile tanısı konur. Sklerodermada bu komplikasyon patogenezi açık değildir. Bakteriye aşırı üreme sonucu dokuya invaze olan bakterilerin gaz üretimleri düşünülen mekanizmadır. Bu kistler rüptüre olabilir ve bunun sonucu pnömoperitonyum oluşabilir⁽³²⁾.

Telenjektaziler mide ve ince barsakla görülebilir. Bu vasküler ektaziler gastrointestinal kanama nedenidir ve demir eksikliği anemisine neden olur. Endoskopik termal ablasyon tedavide başarı ile kullanılabilir^(33,34). Bu lezyonlarda kanamayı durdurmak için östrojen-progesteron tedavisi de endoskopik tedaviye alternatiftir⁽³⁵⁾.

Prokinetik ajanlar, gastrik ve incebarsak dismotilitesinin tedavisinde kullanılabilir. İntestinal psödoobstrüksiyonu nazogastrik tüp kullanılarak yapılan dekompresyon ile tedavi edilir. Pilorik sfinkter hipotonik olduğu için, ince barsak dekompresyon tüpleri gerekebilir.

Bakteriyel aşırı üreme metranidazol, amipisilin gibi antibiyotiklerle tedavi edilebilir. İnce barsak mikrobiyal kültürleri yapılarak spesifik antibiyotik bulunabilir. Bakteriye aşırı üremede laktozsuz diyet ve orta zincirli yağ asitlerini içeren diyet, diyare ve steatoreyi kontrol altına alabilir. Kobalamin malabsorpsiyonu vitamin B12 tedavisi gerektirebilir. Kalsiyumi çinko, vitamin K, selenyum, folat, askorbik asit tedavisi gerekebilir.

KOLON VE ANOREKTUM

Anorektal fonksiyonlarda bozulma ve dismotilite sklerodermalı hastalarda sık görülür. Sklerodermada fekal inkontinans değişen derecelerde görülür. Nedeni sıklıkla anal sfinkter zayıflığıdır. Rektal prolapsus da oluşabilir⁽³⁶⁾. Sklerodermada anorektal disfonksiyon, anemnez, proktoskopi ve anorektal manometri ile gösterilebilir. Sklerodermadaki anorektal manometri çalışmalarında elde edilen sonuçlar değişkendir (Tablo VII). Anorektal istirahat basıncı tüm hastalarda ve çalışmalarda düşük bulunmuştur⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Bu anal sfinkterin düz kas hücrelerinin tutulumunu düşündürür. Maksimum sıkma basıncı bazı çalışmalarda normal, bazılarında ise azalmış olarak bulunmuştur⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Rektumda balon distansiyonu ile ölçülebilen rektoanal inhibitör refleksin amplitüdü azalmış veya yok olmuştur.

Kolonik tutulum, baryum çalışmalarında %10 ile %50 arasında gösterilir. Konstipas-

Tablo VII. Sklerodermada Anorektal Manometri Çalışmaları.

Araştırmacı	Hasta sayısı	Bazal basınç	Maksimum dolma basıncı	Rektoanal inhibitör refleks	Kaynak
Hamel-Roy	15	azalmış	normal	%74 azalmış	37
Frieling	7	azalmış	azalmış	azalmış	38
Chiou	17	azalmış	normal	%71 yok	39
Leighton	8	azalmış	azalmış	%50 yok	36
Basilisco	14	azalmış	normal	5/6 yok	40

yon genellikle oluşabilir. Karakteristik radyolojik bulgular geniş ağzılı divertiküller, hasturasyon kaybı ve atonik kolondur⁽⁴¹⁾. Gecikmiş kolonik transit zamanı sintigrafik yöntemlerle belirlenebilir. Sklerodermalı hastalarda görülen diğer nadir komplikasyonlar ; sterkorol ülserasyonlar, perferasyon, divertikülozis, pnömotosis koli, kolon volvulusu ve kolonik telenjektazidir⁽⁴²⁻⁴³⁾.

HEPATİK TUTULUM

Sklerodermalı hastalarda karaciğer tutulumu sık değildir. Reynolds ve ark.'nın 41 primer bilier sirozlu hasta serisinde, 6 hastada skleroderma ve Raynound fenomeni mevcuttu⁽⁴⁴⁾. Clarke ve arkadaşları retrospektif olarak 83 primer bilier sirozlu hastanın 13'ünde skleroderma saptadılar⁽⁴⁵⁾. Ayrıca sklerodermada anormal transferaz düzeyleri ile seyreden subklinik karaciğer hastalığında sık görülür. Sklerodermada kullanılan ilaçlara bağlı karaciğer toksisiteside gelişebilir.

Sonuç olarak skleroderma yaygın gastrointestinal tutulum ile seyreden bir konnektif doku hastalığıdır.

Geliş tarihi : 30.05.2001

Yayına kabul tarihi : 01.10.2001

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No. 13 D. 12

SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Le Roy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblast in vitro: A possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblasts. J Clin Invest 1974; 54: 880-886.
2. Jimenez SA, Feldman G, Bashey R, et al. Co-ordinate increase in the expression of type I and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts. Biochem J 1986; 237: 837-844.
3. Kahari V, Vuorio T, Salonon K, et al. Increased Type

I collagen mRNA levels in cultured scleroderma fibroblasts. Biochem Biophys Acta. 1984; 781: 183-191.

4. Kahari V, Sandberg M, Kalimo H, et al. Identification of fibroblast responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization. J Invest Dermatol 1988; 90: 664-670.
5. Rudnicka L, Varga J, Christiano AM, et al. Elevated expression of type VII collagen in the skin of patients with systemic sclerosis: Regulation by transforming growth factor β . J Clin Invest 1994; 93: 1709-1715.
6. Prescott RJ, Freement AJ, Jones CJP, et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. J Pathol 1992; 166: 255-264.
7. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis. Rhe Dis. Clinics of North America. 1996; 22: 709-735.
8. Poirer TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases. Am J Gastroenterol. 1997; 58: 30-44.
9. Orringer MB, Dabich L, Zorafonetis CJD et al. Gastro-esophageal reflux in esophageal scleroderma: Diagnosis and implications. Ann Thorac Surg 1976; 22: 120-30.
10. Zaninotto G, Peserico A, Costantini M, et al. Esophageal motility and lower oesophageal sphincter competence in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 95-102.
11. Bluestone R, MacMahan M, Dowson JM. Systemic Sclerosis and small bowel involvement. Gut 1969; 10: 185-193.
12. D'Angelo WA, Fries WJ, Masi AT, et al. Pathologic observation in systemic sclerosis. Am J Med 1969; 46: 428-443.
13. Cohen S, Laufer I, Snape WJ, et al. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: Pathogenesis and management. Gastroenterology 1980; 79: 155-166.
14. Shoji I, Takagi T, Kasukawa R. Anti-centromere

- antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 1992; 31: 1348-1355.
15. Hendel L, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 461-466.
 16. Furst DE, Clements PJ, Saab M, et al. Clinical and serological comparison of 17 chronic progressive systemic sclerosis and 17 CREST syndrome patients matched for sex, age and disease duration. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 794-801.
 17. Hendel L, Ammitzball T, Dirksen K, et al. Collagen in the esophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol Stockh* 1984; 4: 480-484.
 18. Rohrmann CA, Ricci MT, Krihnamurthy S, et al. Radiologic and histologic differentiation of neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract. Visceral myopathies, visceral neuropathies, and progressive systemic sclerosis. *AJR* 1981; 141: 933-942.
 19. Campbell PM, Le Roy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis. Avascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4: 351-359.
 20. Cameron AJ, Payne WS. Barrett's esophagus occurring as a complication of scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 612-620.
 21. Treacy WL, Bangenstass AH, Slocumb CH, et al. Scleroderma of the esophagus. A correlation of histologic and physiologic findings. *Ann Intern Med* 1963; 59: 351-360.
 22. Stevens MB, Hookman P, Siegel CL, et al. Aperistalsis of the esopagus in patients with connective tissue disorders and Raynound phenomenon. *N Eng J Med* 1964; 279: 1218-1224.
 23. Girsson AJ, Akesson A, Gustafson T, et al. Cineradiography identifies esophageal candidiasis in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 43-46.
 24. Akesson A, Akesson B, gustafson T, et al. Gastrointestinal function in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 441-448.
 25. Miller LS, Liu JB, Klenn PJ, et al. Endoluminal ultrasonography of the distal esopagus in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 31-39.
 26. Akesson A, Grustafson T, Wolheim T, et al. Esophageal dysfunction and radionuclide transit in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 291-309.
 27. Drane WE, Karvelis K, Johnson DA, et al. Progressive systemic sclerosis: radionuclide esophageal scan and manometry. *Radiology* 1986; 160: 73-76.
 28. Feussner H, Kreis M, Weiser HF. Motilitatsstörungen des Ösophagus bei progressiver systemischer Sklerose *Hautarzt* 1988; 39: 291-297.
 29. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, et al. Esophagitis in scleroderma: Prevalance and risk factors. *Gastroenterology* 1982; 92: 421-429.
 30. Lunberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1993; 51: 1143-1148.
 31. Stafford-Brady F, Kahn HJ, Ross TM, et al. Advanced scleroderma bowel . Coplications and management. *J Rheumatol* 1988; 15: 869-874.
 32. Lang B, Meske S, Billmann P, et al. Spontanes pneumoperitoneum bei progressiver systemsklerose *2 Rheumatol* 1986; 45: 64-67.
 33. Naveau S, Aubert A, Poynard T, et al. Long-term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation *Dig Dis Sci* 1990; 35: 821-829.
 34. Quintero E, Pique JM, Bambi JA, et al. Upper gastrointestinal bleeding caused by gastroduodenal vascular malformations. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 897-895.
 35. Von Cutsem E, Rutgrees P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone *Lancet* 1990; 935: 953-963.
 36. Leighton JA, Vaidouins MA, Pemberton JH, et al. Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 182-185.
 37. Hamel-Ray J, Devroede G, Arhan P, et al.

- Comperative esophageal and anorectal motility in scleroderma. *Gastroenterology* 1985; 88: 17-25.
38. Frieling T, Enck P, Bremer G, et al. Anorektale Motilität bei systemischer Sklerodermia. *Z Gastroenterol* 1988; 26: 689-693.
39. Chiou AWH, Link JK, Wang FW. Anorectal abnormalities in progressive systemic sclerosis *Dis Coln Rectum* 1989; 32: 417-421.
40. Basilisco G, Berbero R, Vanoli M et al. Anorectal dysfunction and delayed colonic transit in patients with progressive systemic sclerosis. *Dis Dig Sci* 1993; 38: 1525-1529.
41. Mapp E. Colonic manifestations of the connective tissue disorders. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 386-393.
42. Budd DC, nirdlinger EL, Sturtz DL et al. Transverse colon volvulus associated with scleroderma. *Am J Surg* 1977; 133: 370-372.
43. Baron M, Srolovitz H. Colonic teleongectasios in a patient with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 282-285.
44. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, et al. Primary biliary Cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon, and telengiectasia *Am J Med* 1971; 50: 302-311.
45. Clarka AK, Galbraith RM, Hamilton EB, et al. Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 42-49.