

Vyšší výskyt tyreopatií u achalázie jícnu. Genetická, autoimunitní, regionální či jen náhodná souvislost?

R. Kroupa, K. Starý, A. Hep, J. Suchánková, J. Dolina

Interní hepato-gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Souhrn: *Úvod:* Etiologie achalázie jícnu je dosud z velké části neznámá. Možným podkladem onemocnění je zánětlivá odezva na iniciační podnět na terénu genetické a/nebo imunitně podmíněné dispozice. Konečným důsledkem je progresivní zánik gangliových buněk v myenterickém plexu a narušení motility. Autoimunitní tyreopatie (AIT) je typickým onemocněním s genetickým pozadím a poruchou imunitní odpovědi. *Pacienti a metody:* Na přítomnost onemocnění štítné žlázy bylo vyšetřeno 44 pacientů (30 žen, 14 mužů) s diagnostikovanou achalázií jícnu a kontrolní skupina nemocných s refluxní nemocí jícnu odpovídajícího věku a pohlaví. *Výsledky:* U 15 z 44 pacientů s achalázií (34 %) bylo zjištěno onemocnění štítné žlázy. Tyreopatie byla přítomna u 11 žen (37 %) a 4 mužů (28 %). U 10 pacientů byla zjištěna AIT, u 4 z nich s hypofunkcí, u 4 eufunkční cystická nebo uzlová struma, 1 pacient byl po strumektomii pro benigní uzel. U 4 pacientů s achalázií byla nově zachycena pozitivita antityreoidálních protilátek, u jednoho z nich subklinická hypotyreóza. V kontrolní skupině byla přítomna 2krát AIT se subklinickou hypofunkcí a 1krát eufunkční struma (7 %). Rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,01$). *Závěr:* U pacientů s achalázií jícnu byl prokázán vyšší výskyt onemocnění štítné žlázy než u kontrol. Četnost tyreopatie významně převyšovala výskyt v populaci. Asociace achalázie s převážně autoimunitní tyreopatií může podporovat význam autoimunity v etiopatogenezi onemocnění.

Klíčová slova: achalázie – motilita jícnu – refluxní nemoc jícnu – štítná žláza – genetika – autoimunita

Higher incidence of thyropathy in patients with oesophageal achalasia. Genetic, autoimmune, regional or just a random association?

Summary: *Introduction:* The etiology of esophageal achalasia is still largely unknown. Inflammatory response to an initial stimulus on the level of genetic and/or immune predisposition may be the underlying cause of the disease. The final result is progressive disappearance of ganglion cells in the myenteric plexus and motility disorder. Autoimmune thyropathy (AIT) is a typical disease involving genetic background and immune response disorder. *Patients and methods:* 44 patients (of which 30 women and 14 men) with diagnosed esophageal achalasia and a control group of patients with esophageal reflux of corresponding age and sex were screened for thyroid disease. *Results:* Thyroid disease was diagnosed in 15 out of 44 patients with achalasia (34%). Thyropathy was detected in 11 women (37%) and 4 men (28%). AIT was detected in 10 patients, in 4 of whom with hypofunction, nontoxic cystic or nodular goitre was detected in 4 patients, 1 patient was after strumectomy for benign node. Positive antithyroid antibody was newly detected in 4 patients with achalasia; subclinical hypothyreosis was found in one of them. There were two cases of AIT with subclinical hypofunction and 1 case of nontoxic goitre in the control group (7%). The difference was statistically significant ($p < 0.01$). *Conclusion:* The incidence of thyroid disease proved higher in patients with achalasia than in the controls. The rate of occurrence of thyroid disease exceeded significantly the occurrence in the population. The association of achalasia with prevalently autoimmune thyropathy may corroborate the importance of autoimmunity in the etiopathogenesis of the disease.

Key words: achalasia – esophageal motility – thyroid gland – genetic – autoimmunity

Úvod

Achalázie je primární porucha motility jícnu neznámé etiologie charakterizovaná narušenou relaxací a zvýšeným klidovým tlakem dolního jícnového svěrače a chyběním peristaltiky v těle jícnu. Všechny tyto faktory vedou k funkční obstrukci distálního jícnu s městnatým stravou a slin nad překážkou a následnému rozvoji dilatace jícnu. Nejčastěji obtíže pacientů s achalázií jsou

dysfagie, regurgitace, pocit bolesti či tlaku za hrudní kostí, často ve vazbě na polykání a pokračující váhový úbytek. Vývoj potíží trvá někdy mnoho let. Jde o relativně vzácné onemocnění s odhadovanou roční incidencí 0,5 až 2 pacientů na 100 000 obyvatel (kolletem 10 nově diagnostikovaných pacientů v milionovém regionu).

Etiologie achalázie jícnu je dosud z velké části neznámá. Možným pod-

kladem onemocnění je zánětlivá odezva na iniciační podnět ze zevního prostředí (např. virovou infekci) na terénu genetické a/nebo imunitně podmíněné dispozice. Autoimunní etiologii onemocnění podporuje přítomnost cirkulujících protilátek proti myenterickému plexu, zánětlivý infiltrát T-lymfocytů v myenterickém plexu a zvýšená vazba achalázie s určitými antigeny hlavního histokompatibilního komplexu

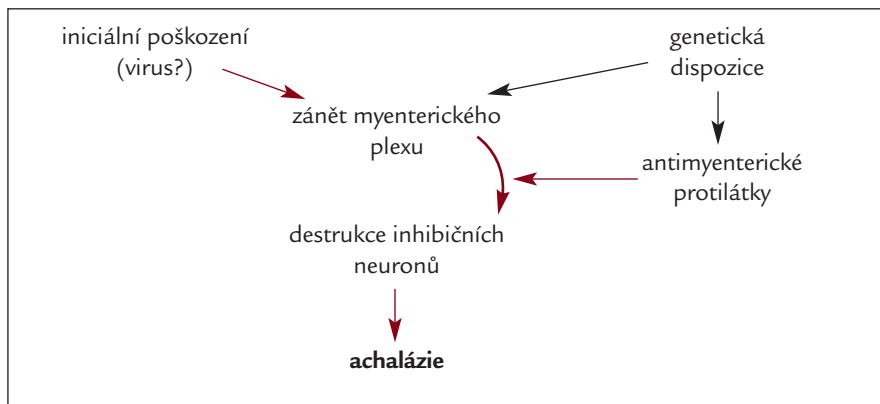


Schéma. Uvažované etiopatogeneze achalázie jícnu.

II. třídy HLA (Human Leukocytic Antigen). Konečným důsledkem je progresivní zánik gangliových buněk v myenterickém plexu s narušením peristaltiky jícnu a funkce dolního jícnového svěrače [1] (obr. 1).

Výskyt jiných onemocnění asociovaných s achalázií by mohl ukázat na podobnou etiopatogenezi.

Autoimunitní tyreopatie (AIT) jsou typickým příkladem onemocnění, které vzniká interakcí genetického pozadí, poruchy imunitní odezvy a vlivem prostředí. Mezi AIT patří chronická autoimunitní tyreoiditida a Gravesova-Basedowova choroba. Chronickou autoimunitní tyreoiditidu tvoří 3 nozologické jednotky: Hashimotova tyreoiditida, atrofická tyreoiditida a němá tyreoiditida [2]. Pravděpodobným mechanismem vzniku AIT je zevní inzult působící na štítnou žlázu, který vede k uvolnění autoantigenů, ke stimulaci cytokiny mediované exprese HLA II antigenů na disponovaném terénu a k autoimunitní zánětlivé reakci. Negenetické faktory zahrnují životní prostředí, stres, chemické znečištění a působení řady mikroorganismů. AIT je působena převážně poruchou buněčné imunity, která se projeví defektem funkce supresorových T-buněk. Nyní se přikládá význam změněnému poměru Th1 a Th2 lymfocytů ve prospěch Th1 u chronické autoimunitní (Hashimotovy) tyreoiditidy a Th2 u Gravesovy-Basedowovy choroby. Dědičnost má v rozvoji onemocnění značný význam. 33 % sourozenců pacientů s AIT onemocní tou-

těž nemocí a více než 1/2 má pozitivní specifické autoprotiátky. Bylo identifikováno několik genů, které by mohly hrát roli v rozvoji AIT. V asociačních studiích však nebyl jejich jednoznačný vztah k rozvoji tyreopatie potvrzen. Imunoregulační geny (HLA, CTLA-4 – Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4) mohou představovat společný genetický faktor ovlivňující predispozici k vzniku autoimunity. Molekulární mechanismy, které mohou být podkladem asociace genů HLA a lokusu CTLA-4 s autoimunitními endokrinopatiemi, nejsou doposud přesně známy. Poznání těchto mechanismů může v budoucnosti poskytnout prostředky pro šetrnou intervenci v iniciačních fázích vzniku autoreaktivity [3,4].

Cílem pilotní práce bylo vyšetřit přítomnost onemocnění štítné žlázy případně jiných autoimunitně podmíněných nemocí u pacientů s achalázií a porovnat jejich výskyt s kontrolní skupinou. Získaná data by měla být podkladem pro rozsáhlejší multicentrickou studii zahrnující více regionů a větší počet pacientů, která by umožnila omezit náhodné vlivy ve výskytu sledovaných onemocnění.

Pacienti a metody

Prospektivně bylo vyšetřeno 44 pacientů s diagnostikovanou achalázií jícnu (30 žen, 14 mužů) sledovaných na Interní hepato-gastroenterologické klinice FN Brno, pracoviště Bohunice. Na tomto specializovaném pracovišti

jsou vyšetřováni i léčeni nemocní nejen z jihomoravského regionu, ale i ze vzdálenějších oblastí. Diagnóza achalázie byla verifikována jícnovou manometrií. Endoskopicky, endosonograficky a dle CT vyšetření byla vyloučena pseudoachalázie. Kontrolní skupinu tvořili náhodně vybraní pacienti s refluxní nemocí jícnu bez dysmotility odpovídajícího pohlaví a věku (44 pacientů, 30 žen, 14 mužů) ze stejného regionu. Hodnocena byla anamnestická přítomnost onemocnění štítné žlázy, která byla dokladována písemnou dokumentací z endokrinologického pracoviště. Bylo provedeno základní klinické vyšetření endokrinologem, odběry tyreoidálních hormonů (TSH, volného tyroxinu – fT_4) a antityreoidálních protilátek (antityreoglobulin – antiTG, antityreoidální peroxidáza – antiTPO). Hladina protilátek byla stanovena metodou elektrochemiluminiscence Elecsys firmy Roche. Sonografické vyšetření štítné žlázy bylo provedeno jen u pacientů s laboratorní abnormitou nebo anamnesticky známou tyreopatií. Nálezby byly hodnoceny dle funkčního stavu štítné žlázy, přítomnosti autoprotilátek a morfologie postižené štítné žlázy. Cíleným dotazem a přehlédnutím dostupné dokumentace bylo pátráno po přítomnosti diabetes mellitus 1. typu, celiakie a revmatoidních onemocnění, zvláště ankylozující spondylitidy. Stejným způsobem byla vyšetřena i kontrolní skupina nemocných. Srovnání výskytu sledovaných znaků u nemocných s achalázií a u kontrol bylo statisticky hodnoceno pomocí χ^2 testu a Fischerova testu dle očekávaných četností. Data o populačním výskytu onemocnění štítné žlázy byla získána z recentních publikovaných a prezentovaných zdrojů.

Výsledky

V průběhu let 2005–2007 bylo vyšetřeno 44 pacientů s manometricky verifikovanou achalázií. 10 pacientů bylo vyšetřeno před léčbou, 34 s různým odstupem po endoskopické nebo chirurgické terapii. Charakteristika

Tab. 1. Klinický obraz vyšetření pacientů s achalázií.

Klinický obraz vyšetřených pacientů s achalázií (není-li uvedeno jinak: průměr, SD, min, max)	Kontrolní skupina	
věk	52,8 (± 16,0)(21–81)	49,7 (± 14,3)(23–78)
muži/ženy	14/30	14/30
trvání symptomů do stanovení diagnózy (měsíce)	11,7 (± 12,8)(2–60)	
váhový úbytek (kg)	6,1 (± 4,3)(0–20)	
klidový tlak dolního jícnového svěrače (mm Hg)	30,0 (± 18,4)(10,7–68,2)	
dosud neléčení n (%)	10 (23 %)	
léčba: botulotoxin a pneumatická dilatace n (%)	21 (47 %)	
léčba: myotomie n (%)	13 (30 %)	
přetrvávající efekt iniciační terapie n (%)	24 (71 %)	
selhání iniciační terapie (nutnost další léčby) n (%)	10 (29 %)	

souboru pacientů dle klinického obrazu a prodělané terapie je uvedena v tab. 1.

U 15 z 44 pacientů s achalázií (34 %) bylo zjištěno onemocnění štítné žlázy. Tyreopatie byla přítomna u 11 žen (37 %) a 4 mužů (28 %). U 10 pacientů byla zjištěna autoimunitní tyreopatie, u 4 z nich s hypofunkcí, u 4 eufunkční cystická nebo uzlová struma, 1 pacient byl po strumektomii pro benigní uzel. U 4 pacientů s achalázií bez známé tyreopatie byla nově zachycena pozitivita antityreoidálních protilátek, u jednoho z nich subklinická hypothyreóza.

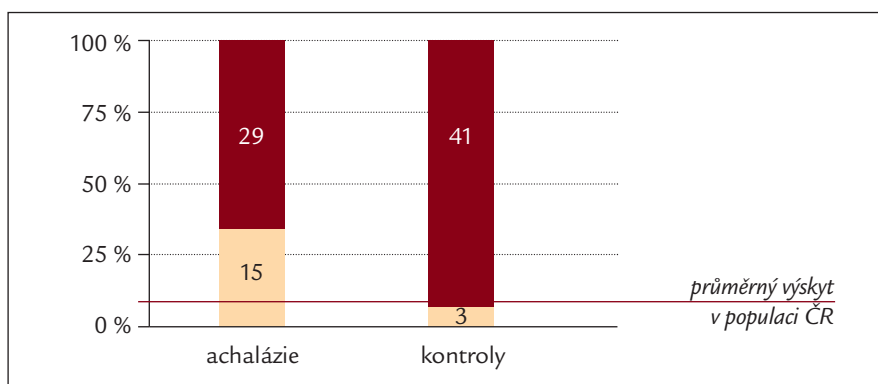
V kontrolní skupině bylo onemocnění štítné žlázy zjištěno u 3 žen z 44 pacientů (7 %). Byla přítomna 2krát chronická autoimunitní tyreoiditida se subklinickou hypofunkcí a 1krát eufunkční struma. Výskyt tyreopatie byl ve skupině nemocných s achalázií statisticky významně vyšší než u kontrol ($p < 0,01$) – tab. 2, graf.

Hypothyreózu má v České republice asi 500 000 obyvatel (u žen přes 70 let 20 %) a hypertyreózu více než 200 000 obyvatel. Obecně se vyskytují nemoci štítné žlázy u 6,5 % české populace a až v 10 % u žen, pro autoimunitní tyreopatie je udávána prevalence 3–7 %, což koreluje s naší kontrolní skupinou [4–6].

U nemocných s achalázií byla častěji zjištěna i jiná onemocnění s předpokládanou autoimunitní složkou při jejich vzniku: u 3 nemocných ankylozující spondylitida a u 1 nemocného

Tab. 2. Výskyt tyreopatie.

Onemocnění štítné žlázy	achalázie	kontroly
autoimunitní tyreopatie eufunkční	6	0
autoimunitní tyreopatie hypofunkční	4	2
struma cystická nebo uzlová, eufunkční	4	1
stav po strumektomii pro benigní uzel	1	0
celkem	15 (34 %)	3 (7 %)



Graf. Výskyt onemocnění štítné žlázy u pacientů s achalázií jícnu a u kontrol. Rozdíl je statisticky signifikantní $p < 0,01$.

Tab. 3. Jiná imunologicky podmíněná onemocnění.

Jiná imunologicky podmíněná onemocnění	achalázie	kontroly
DM1T	1	0
ankylozující spondylitida, HLA B27 pozitivní	3	1

diabetes mellitus 1. typu (tab. 3) Vzhledem k malým počtům není ale tento nález signifikantně průkazný.

Diskuse

Etiologie a patogeneze achalázie jícnu je zatím z velké části neznámá. Zá-

kladním mechanismem ve vývoji onemocnění je zánětlivě mediovaný postupný zánik gangliových buněk (převážně inhibičních) v myenterickém plexu jícnu s rozvojem typického narušení motility jícnu. Publikované práce předpokládají spoluúčast iniciačního

faktoru ze zevního prostředí – nejčastěji virové agens (herpetické viry), genetickou dispozici vzniku onemocnění a možnou roli autoimunity v patogenezi onemocnění [7]. Velmi limitovaná data a vzácný rodinný výskyt onemocnění ukazují na slabou hereditární vazbu. Nicméně je známá asociace achalázie s některými genetickými syndromy, jako u Downova syndromu [8] nebo Allgroveův syndromu triple A (achalázie, alakrimie, adrenokortikální insuficience a autonomní dysfunkce), u kterých je achalázie přímo součástí syndromu se současným endokrinním postižením. Zde byl již identifikován defektní gen v určitých mutacích [9,10]. U idiopatické izolované achalázie se však známé mutace tohoto genu nevyskytují [11]. Autoimunitní onemocnění, jehož je autoimunitní tyreopatie modelovým příkladem, má také zvýšený výskyt u některých genetických syndromů [12,13].

Asociace achalázie s některými antigeny HLA 2. třídy byla popsána v několika studiích. Podrobná typizace ukázala signifikantní vazbu s různými alelami DQ podtypů. Zvýšený výskyt achalázie byl asociován s alelami DQB1*0602 a DRB1*15 [14]. Jiní autoři prokázali zvýšený výskyt u alel DQA1*0103, DQB1*0603 a heterodimeru DQA*0103-DQB1*0603 [15] nebo s alelami DQB1*0502 a DQB1*0601 [16]. Při přítomnosti některých asociovaných alel byl pozorován i výskyt protilátek proti neuronům myenterického plexu. Diskrepance mezi jednotlivými údaji je vysvětlována rozdílnými vyšetřovanými populacemi a možnou nedostatečnou silou průkazu signifikantní asociace při limitovaných počtech nemocných. U onemocnění štítné žlázy byla popsána vazba na určité antigeny HLA systému podobným způsobem. Ani zde nejsou výsledky jednotné s jasnou asociací pro konkrétní haplotyp [17,18].

Antimyenterické protilátky IgG byly opakovaně detekovány pomocí nepřímé imunofluorescence. Jejich výskyt

v séru achalatických pacientů byl prokázán v 39–100 % vs 0–43 % u kontrol. Přítomnosti těchto protilátek byla detekována i u jiných onemocnění jícnu [19]. Dle současných dat pak pravděpodobně antimyenterické protilátky jsou spíše nespecifickou reakcí na postižení jícnu než přímým etiologickým faktorem. Při experimentální kultivaci neuronů myenterického plexu spolu se sérem pacientů s achalázií byly pozorovány změny v produkci neuromediátorů podobné jako u achalázie. Tento nálezní podporuje možnou úlohu nějakých sérových faktorů v patogenezi onemocnění [20].

Mezi tyreoidální autoprotilátky patří protilátky proti TSH receptorům, protilátky proti tyreoidálním hormonům a proti některým dalším povrchovým strukturám tyreocytů (proteiny 64 kDa, 55 kDa a G2s), které mají přímý patogenetický význam v rozvoji autoimunitních tyreopatií a jejich komplikací (endokrinní orbitopatie). Druhou skupinu tvoří protilátky proti tyreoidální peroxidáze a tyreoglobulinu, jejichž význam je diagnostický a nemají patogenetický vliv [4,21].

V našem souboru pacientů jsme popsali zvýšený výskyt onemocnění štítné žlázy u pacientů s achalázií než u kontrolní skupiny i ve srovnání s udávanou prevalencí v populaci. Achalázie se častěji vyskytovala u žen stejně jako autoimunitní onemocnění obecně. Při předpokládaném zastoupení sledované i kontrolní skupiny ze stejné oblasti lze předpokládat omezení geografické variability, která by mohla data zkreslovat.

Výskyt tyreopatie ve většině případů předchází vzniku achalázie. Ve sledovaném souboru byla v několika případech detekována AIT až následně po diagnostice či léčbě achalázie. Ukazuje to na nezávislost ve vývoji onemocnění. Literárně velmi zřídka popisované sekundární změny motility jícnu při hypotyreóze mají odlišnou manometrickou i klinickou charakteristiku než idiopatická achalázie [22,23]. Nelze proto předpokládat, že vznik

achalázie je důsledkem onemocnění štítné žlázy. Pravděpodobně jde o výskyt podobných faktorů (zevních či genetických), které se mohou podílet na etiopatogenezi těchto onemocnění.

Poruchy motility jícnu se vyskytují jako sekundární projev některých systémových onemocnění. Dysmotilita může doprovázet systémovou sklerózu, Sjögrenův syndrom a diabetes mellitus. Manometrický obraz těchto onemocnění zahrnuje především ineffektivní motilitu se snížením amplitudy a propagace kontrakcí. Dolní jícnový svěrač je u těchto onemocnění většinou hypotonický. Předpokládaným mechanismem vzniku dysmotility je významná spoluúčast gastroezofageálního refluxu, méně se uplatňuje atrofie hladkých svalů, fibróza stěna a polyneuropatie [24,25]. Ve srovnání s achalázií jde zcela o odlišné změny. Současný výskyt ankylozující spondylitidy a achalázie nebyl popsán. Může jít o náhodný nálezní nebo o lokální souhru etiologických faktorů.

V patogenezi achalázie jícnu nebyl prokázán vliv infekce *Helicobacter pylori*. Na vývoji autoimunitních tyreopatií je její spoluúčast dle dostupných dat nejednoznačná [26].

V anglicky psané literatuře (Medline databáze) jsme našli pouze 1 práci týkající se vyšetřování tyreopatie u nemocných s achalázií. Íránští autoři vyšetřili 30 pacientů, našli zvýšenou asociaci onemocnění štítné žlázy s achalázií u 7/30 (23 %). Srovnávali data jen s populačními údaji bez kontrolní skupiny [27].

Vzhledem k nízké incidenci achalázie jícnu je obtížné spolehlivě prokázat její asociaci s jinými onemocněními. Dlouhodobý sběr dat, spolupráce více center a rozšíření vyšetření o molekulární a genetické markery by mohly v budoucnosti přinést jednoznačné závěry [28].

Závěr

U pacientů s achalázií jícnu byl prokázán vyšší výskyt onemocnění štítné žlázy než u pacientů s refluxní nemocí

jícnu. Četnost tyreopatie významně převyšovala výskyt v populaci. Asociace achalázie s onemocněním štítné žlázy může podporovat význam autoimunity v etiopatogenezi onemocnění. Nelze vyloučit ani vlivy genetické, geografické či jen náhodný výskyt při relativně malých počtech nemocných.

Práce vznikla s podporou projektu NPV II 11002.

Literatura

- Kroupa R, Hep A. Achalázie jícnu – aktuální přehled etiopatogeneze a dostupné terapie. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2006; 60: 135–138.
- Fountoulakis S, Tstsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: A unifying hypothesis. J Clin Endocrinol. 2004; 60: 397–409.
- Guarneri F, Benvenga S. Environmental factors and genetic background that interact to cause autoimmune thyroid disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14: 398–409.
- Jiskra J. Význam autoimunity u onemocnění štítné žlázy. In: Límanová Z. Trendy soudobé endokrinologie 2. Štítná žláza. Praha: Galén 2006: 79–114.
- Dvořáková M, Bílek R, Čerovská J et al. Štítná žláza od minulosti k současnosti u dětské a dospělé populace v České republice. Diabet Metabol Endokrin Výž 2007; 10: 43–48.
- Zamrazil V, Němec J. Diagnostika a léčba uzlové strumy. In: Stárka L (ed). Pokroky v endokrinologii. Praha: Maxdorf 2007: 369–387.
- Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: The current understanding. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1404–1414.
- Zarate N, Mearin F, Gil-Vernet JP et al. Achalasia and Down's syndrome: co-incident association or something else? Am J Gastroenterol 1999; 94: 1974–1977.
- Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. Nat Genet 2000; 26: 332–335.
- Brooks BP, Kleta R, Stuart C et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000–2005. Clin Genet 2005; 68: 215–221.
- Di Nardo G, Tullio-Pelet A, Annese V et al. Idiopathic achalasia is not allelic to alacrima achalasia adrenal insufficiency syndrome at the ALADIN locus. Dig Liver Disease 2005; 37: 312–315.
- Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 1998; 79: 242–245.
- Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón M P del et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol 2007; 26: 1601–1606.
- Verne GN, Hahn AB, Pineau BC et al. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia. Gastroenterology 1999; 117: 26–31.
- Ruiz de Leon A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. Dig Dis Sci 2002; 47: 15–19.
- Latiano A, De Giorgio R, Volta U et al. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 520–525.
- Šterzl I, Hrdá P, Matucha P et al. Autoimunitní tyreoiditida – vybrané etiopatogenetické mechanismy. Vnitř Lék 2006; 52: 891–899.
- Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. Thyroid 2007; 17: 949–961.
- Moses PL, Ellis LM, Anees MR et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-esophageal reflux disease. Gut 2003; 52: 629–636.
- Bruley des Varannes S, Chevalier J, Pimont S et al. The serum of achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and NO-mediated motor response in normal human fundus. Gut 2006; 55: 319–326.
- Hermann M, Magee M, Kleniv RJ et al. Differential autoantibody response to thyroid peroxidase in patients with Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1098–1101.
- Eastwood GL, Braverman LE, White EM et al. Reversal of lower esophageal sphincter hypotension and esophageal aperistalsis after treatment for hypothyroidism. J Clin Gastroenterology 1982; 4: 307–310.
- Pustorino S, Calipari G, Foti M et al. Esophageal transit and esophageal motility disorders in patients with nontoxic goiter and recurrent dysphagia. Recent Prog Med 2002; 93: 235–239.
- Volter F, Fain O, Mathieu E et al. Esophageal function and Sjögren's syndrome. Dig Dis Sci 2004; 49: 248–253.
- Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 769–775.
- Srbová L. Tyreopatie a vnější vlivy. In: Stárka L (ed). Pokroky v endokrinologii. Praha: Maxdorf 2007: 345–357.
- Emami MH, Raisi M, Amini J et al. Achalasia and thyroid disease. World J Gastroenterol 2007; 13: 594–599.
- Santiago JL, Martínez A, Benito MS et al. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. Hum Immunol 2007; 68: 867–870.

MUDr. Radek Kroupa

www.fnbrno.cz

e-mail: rkroupa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 16. 1. 2008

Přijato po recenzi: 6. 2. 2008