

LUPUS INDUZIDO POR FÁRMACOS

D. PASCOALINHO, J. NAMORA DOS SANTOS, F. PIMENTEL DOS SANTOS,
L. BIGOTTE DE ALMEIDA, D. MENESES, A. CARVALHO
Serviço de Medicina. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.

RESUMO/SUMMARY

Os autores descrevem um caso de isquemia aguda distal do membro inferior direito numa doente de 42 anos, ocorrida na sequência de terapêutica anti-tuberculosa, e confirmada por arteriografia. A investigação efectuada, ao evidenciar aspectos de vasculite e a presença de anticorpos anti-histona, orientou para o diagnóstico de Lupus induzido por fármacos.

Procedem em seguida à discussão clínica e a uma breve revisão teórica sobre esta entidade patológica.

Palavras-chave: isquemia de um membro, vasculite, lupus induzido por fármacos.

DRUG INDUCED LUPUS

A case of acute ischemia of the right inferior limb after anti-tuberculous therapy in a 42-Year old woman is reported. This complication was confirmed by artheriography and the investigation revealed vasculitis and anti-histone antibodies. Drug-induced lupus was then diagnosed. A brief review about this subject is also made.

Key words: ischemia of a limb, vasculitis, drug-induced lupus.

INTRODUÇÃO

As trombozes vasculares em doentes relativamente jovens são pouco frequentes, sobretudo se nos reportarmos às trombozes arteriais. Este diagnóstico implica não só a detecção de factores predisponentes, que podem ser comuns a todas as trombozes vasculares (como o traumatismo, a obesidade, a imobilização prolongada, o estado post-operatório, a dislipidemia, entre outros), mas obriga também à exclusão de patologia embólica, nomeadamente de origem cardíaca, como a fibrilhação auricular, os trombos intracavitários, a endocardite e o mixoma, e ao diagnóstico diferencial entre várias doenças sistémicas¹.

Conhecem-se, no entanto, diversas patologias que predis põem para esta complicação. É o caso das vasculites com os fenómenos inerentes à inflamação e à trombose

vascular predominantemente arteriais, quer nos casos de vasculites primárias envolvendo preferencialmente vasos de pequeno e médio calibre, como a poliangeite microscópica, a periarterite nodosa, a síndrome de Churg-Strauss e a granulomatose de Wegner, ou vasos de maiores dimensões, como nos casos de arterite de células gigantes, de arterite de Takaiasu, de doença de Behcet, de tromboangeite obliterante e do aneurisma aórtico inflamatório. As vasculites podem ainda ser secundárias a várias outras doenças, tais como as conectivites, como o lupus eritematoso sistémico, a polimiosite/dermatomiosite, a artrite reumatóide maligna, entre outras, ou ainda a neoplasias, apresentando-se nestes casos geralmente como vasculite leucocitoclásica, podendo no entanto, em casos raros atingir vasos de maior calibre².

A síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos, primária

ou secundária ao lupus, é outra patologia que inclui trombozes vasculares arteriais ou venosas recorrentes^{3,4}.

A história pessoal e familiar de trombozes vasculares predominantemente venosas e de repetição, por vezes com uma localização pouco frequente, pode apontar para a existência de trombofilias, como as deficiências hereditárias de anti-trombina III, proteína C, proteína S, factor V de Leiden (resistente à inibição pela proteína C activada), bem como as disfibrinogénias e vários defeitos fibrinolíticos.

É bem conhecida a coexistência de trombose venosa com carcinomas viscerais – a síndrome de Trousseau – nomeadamente acompanhando a neoplasia pancreática, mas também as neoplasias do pulmão, do tubo digestivo, da mama, do ovário, das vias genitourinárias, cerebrais e ainda os linfomas. Por este motivo é fundamental o despiste de neoplasia oculta no contexto de trombozes venosas recentes, sobretudo se recidivantes¹.

Descreve-se em seguida o caso clínico de uma doente internada por isquemia aguda de um membro e cuja sintomatologia surgiu na sequência de terapêutica anti-tuberculosa.

DOENÇA ACTUAL

R.M.M.R.P., do sexo feminino, 42 anos, doméstica, internada no Hospital Garcia de Orta por quadro de algidez, parestesias e dôres no pé direito.

Cerca de oito meses antes, na sequência de queixas de astenia, anorexia, emagrecimento e odinofagia e, como apresentasse reacção de Mantoux exuberante, foi medicada pelo médico de família com isoniazida 450 mg /dia e rifampicina 900 mg/dia. Dois meses depois do início desta terapêutica surgiram artralguas intensas dos punhos e joelhos, que aliviavam com anti-inflamatórios não esteróides e, no mês seguinte, sensação de adormecimento, algidez e dôres progressivamente intensas no pé direito. Por estes motivos foi internada no Hospital de Lagos, tendo então sido diagnosticada isquemia aguda do pé direito e a doente medicada com penicilina, buflomedil e varfarina. Por agravamento do quadro clínico foi então transferida para o Hospital Garcia de Orta.

Nos antecedentes pessoais havia a referir tuberculose pulmonar diagnosticada e tratada quatro anos antes. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

À entrada apresentava bom estado geral, apirexia, TA 150-100 mmHg, pulso radial 88/mn rítmico, não havia lesões cutâneas nem sinais de artrite, não se palpavam adenomegalias, a auscultação cardiopulmonar era normal, não se detectavam visceromegalias, o membro inferior esquerdo não apresentava alterações e o membro inferior direito evidenciava ausência de pulsos pedioso e tibial

posterior, bem como palidez e algidez distal.

A avaliação laboratorial inicial revelava hemoglobina 12 gr/dl, hematócrito 39%, eritrócitos 4.380.000/mm³, leucócitos 4.300/mm³ (neutrófilos 31%, eosinófilos 1%, basófilos 0%, linfócitos 56% e monócitos 12%), a velocidade de sedimentação (VS) era 27 mm na primeira hora, a Proteína C reactiva (PCR) inferior a 0,8, ureia 38 mg/dl, glucose 76 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, aspartato aminotransferase (AST) 12 U/L, alanina aminotransferase (ALT) 19 U/L e o sedimento urinário era normal. Não havia alterações relevantes no electrocardiograma e na radiografia do tórax. O ecocardiograma modo M e bidimensional era normal, não apontando para patologia tromboembólica de origem cardíaca. A avaliação hemodinâmica por eco-doppler dos membros inferiores revelou abolição dos pulsos distais do pé direito, estando os restantes conservados. A arteriografia detectou abrupta interrupção do fluxo da artéria tibial anterior direita e ausência de circulação distal do pé direito (Figuras 1 e 2).

O rastreio de neoplasia subjacente foi negativo, salientando-se mamografia, exame ginecológico, ecografia cervical e tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica completamente normais.

Foram descartadas trombofilias, dado que os doseamentos de anti-trombina III, proteína C e proteína S

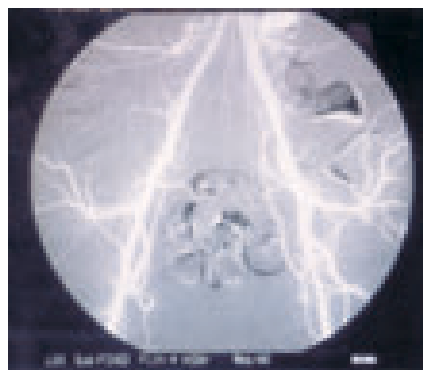


Fig. 1 - Aortoarteriografia dos membros inferiores: sector aorto-ileo-femural sem lesões.

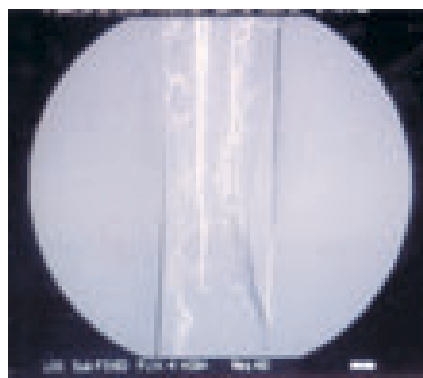


Fig. 2 - Aortoarteriografia dos membros inferiores: oclusão dos 3 vasos distais do pé direito (arterias peroneal, tibial anterior e tibial posterior) e ausência de circulação pedal significativa.

eram normais. Não foram detectadas alterações grosseiras da coagulação.

O estudo visando apoiar a hipótese clínica de conectivite e vasculite revelou doseamentos normais de imunoglobulinas e do complemento. A pesquisa de crioglobulinas foi negativa. Os anticorpos anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, ANCA e anticardiolipina eram negativos. A pesquisa de anticoagulante lúpico circulante foi negativa. Os anticorpos antinucleares (ANA) eram positivos a um título de 1/160 (padrão homogêneo) e o anticorpo anti-histona (AH) era fortemente positivo (IgM).

Para detecção de eventual compromisso neurológico foi efectuado electromiograma dos membros inferiores, que não revelou alterações. Foi realizado um segundo exame hemodinâmico arterial dos membros inferiores por eco-doppler o qual, além dos aspectos já referidos no exame anterior, detectou espessamento parietal das artérias popliteias esboçando calcificações relativamente inespecíficas. A biópsia do nervo safeno externo e do músculo tibial anterior à esquerda (membro contralateral ao da lesão) detectou alterações compatíveis com processo de vasculite no nervo sensitivo e no músculo, havendo no nervo degenerescência axonal com desmielinização secundária e, no músculo estriado, sinais moderados de atrofia muscular de tipo neurogénico (Figuras 3 e 4).

A coexistência do quadro clínico descrito com vasculite e a presença praticamente isolada de anticorpos anti-histona orientaram para o diagnóstico de Lupus induzido por fármacos, estando, neste caso seguramente implicada a isoniazida. Salienta-se ainda que não foi encontrada qualquer evidência de tuberculose em actividade, assim

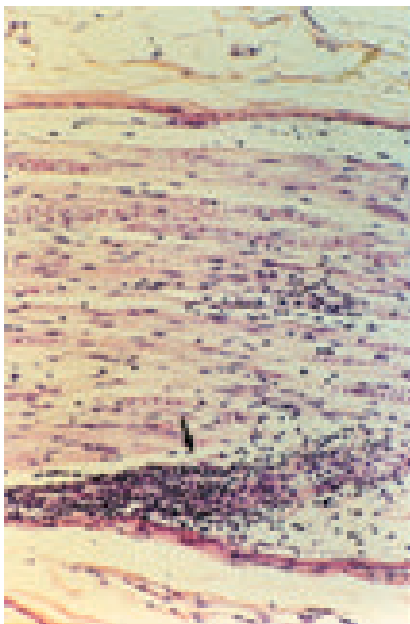


Fig. 3 - Nervo safeno externo em corte transversal. Observa-se numeroso infiltrado pericapilar de células mononucleares sanguíneas no endonervo (seta). Coloração: hematoxilina-eosina.

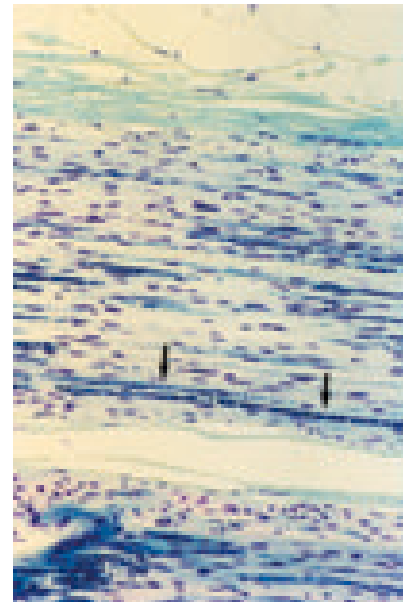


Fig. 4 - Nervo safeno externo em corte transversal. Perda acentuada de axónios mielinizados, observando-se apenas raras fibras nervosas íntegras (setas). Coloração: Luxol Fast Blue - Violeta de Cresil.

como não foi detectada a presença de fenómeno de Raynaud.

A terapêutica inicial consistiu na suspensão da terapêutica anti-tuberculosa e início de prednisona 40mg/dia, oral. Em virtude de se ter constatado agravamento clínico, confirmado por arteriografia selectiva, instituiu-se medicação com heparina e pentoxifilina endovenosas, bem como nifedipina oral. Verificou-se novo agravamento, pelo que, face a arteriopatia tibioperoneal não aterosclerótica, à presença de actividade simpática evidente e de simultânea isquémia grave do pé direito, foi submetida a simpaticectomia lombar, também sem qualquer melhoria. Iniciou então prostaciclina na concentração 200 ng/ml em perfusão contínua endovenosa de 30 a 40 ml/hora durante seis horas, em três dias consecutivos. Assistiu-se então a progressiva melhoria, o que permitiu a suspensão da heparina e início de varfarina, assim como a uma concomitante lenta redução da corticoterapia.

Após a alta hospitalar passou a ser seguida em consulta externa de medicina e cirurgia vascular, onde permanece desde há quatro anos. Tem-se mantido assintomática, mantendo bom estado geral, com boa amplitude dos pulsos distais dos membros inferiores. A avaliação hemodinâmica dos membros inferiores por eco-doppler tem-se mantido normal.

As análises de rotina, VS e PCR permanecem normais. Está desde há três anos medicada apenas com nifedipina 30 mg/dia oral e ácido acetilsalicílico 250 mg/dia oral. Os anticorpos ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, ANCA e anticardiolipina têm sido sempre negativos. Os anticorpos anti-histona só negativaram ao fim de três anos.

DISCUSSÃO

O Lupus induzido por fármacos (LIF) consiste numa síndrome com um quadro clínico e imunológico muito similar ao Lupus eritematoso sistémico (LES) e que surge após o início de determinado fármaco, sendo normalmente necessários longos períodos (vários meses a anos) de terapêutica crónica para que se desenvolvam as manifestações clínicas. A suspensão do fármaco envolvido leva habitualmente à completa resolução do quadro clínico, em dias ou semanas, e laboratorial em meses ou anos. A incidência é idêntica em ambos os sexos e é menos frequente na raça negra. Por outro lado constata-se ser mais prevalente em doentes com HLA DR4, assim como nos acetiladores lentos⁵⁻⁸.

A etiopatogenia da doença continua a ser um enigma. As investigações actuais parecem apontar para metabolitos activos dos fármacos, susceptíveis a oxidação mediada pelos neutrófilos periféricos activados, como verdadeiramente responsáveis pelo desenvolvimento destas doenças. A evidência indirecta de que estes metabolitos são necessários para a indução de autoimunidade é sugerida pela forte ligação entre a susceptibilidade de transformação oxidativa do fármaco, mediada pela mieloperoxidase (MPO), que se liberta aquando da desgranulação dos neutrófilos activados, e a propensão para o fármaco induzir LIF. Este facto explica também a *protecção* dada pelo fenótipo de acetilação rápida, uma vez que a N-acetilação hepática compete com a N-oxidação dos neutrófilos, bloqueando a formação de metabolitos oxidados⁹⁻¹¹.

As investigações que têm tentado determinar os mecanismos através dos quais estes fármacos induzem o aparecimento de auto-anticorpos e de doença clínica continuam sem obter respostas concretas. Estudos em que células T são tratadas com fármacos como a procainamida ou a hidralazina verificaram existir hipometilação do DNA, o que se relaciona directamente com o aumento de transcrição genética e da expressão de importantes moléculas de adesão, como o *lymphocyte function antigen 1* (LFA1), com real importância na estabilização dos linfócitos T como células *apresentadoras* de antígeno. Embora este não pareça ser o mecanismo desencadeante do fenómeno de LIF, pode no entanto ser responsável pelo agravamento do processo, determinando uma activação policlonal, não específica para cada antígeno. Outro mecanismo proposto é o de que estes fármacos não estimulariam linfócitos maduros mas induziriam a aquisição de auto-tolerância *de novo* durante o desenvolvimento das células T no Timo, tanto na criança como na idade adulta. Como resultado seriam produzidas células T maduras

capazes de sofrer activação espontânea na presença de autoantígenos semelhantes na periferia. Actualmente considera-se que este último mecanismo possa ser responsável pelo desencadear do processo¹¹⁻¹⁴.

Não existem estudos prospectivos de avaliação do risco de desenvolvimento de LIF (número de casos por ano, sob terapêutica crónica), excepto nos casos da hidralazina (20%) e da procainamida (5-8%)¹⁶⁻¹⁷. Várias dezenas de fármacos têm sido identificados como indutores de LIF, mas constantemente novos fármacos são identificados como o ácido 5-aminosalicílico, a minociclina e o zafirlukast¹⁸⁻²³. Os fármacos são habitualmente classificados, pelo número de casos reportados, em de alto, moderado ou baixo risco. A isoniazida é normalmente considerada como de risco moderado ou mesmo baixo (Quadro I).

Quadro I - Fármacos que podem induzir doença LUPUS-LIKE

FÁRMACO	RISCO
Antiarrítmicos	
Procainamida	elevado
Quinidina	moderado
Disopiramida	muito baixo
Propafenona	muito baixo
Antihipertensores	
Hidralazina	elevado
Metildopa	baixo
Captopril	baixo
Acebutolol	baixo
Enalapril	muito baixo
Clonidina	muito baixo
Atenolol	muito baixo
Labetalol	muito baixo
Pindolol	muito baixo
Minoxidil	muito baixo
Prazosina	muito baixo
Antipsicóticos	
Clorpromazina	baixo
Perfenazina	muito baixo
Fenelzina	muito baixo
Clorprotixeno	muito baixo
Carbonato de lítio	muito baixo
Antibióticos	
Isoniazida	baixo
Minociclina	baixo
Nitrofurantoina	muito baixo
Anticonvulsivantes	
Carbamazepina	baixo
Fenitoina	muito baixo
Trimetadona	muito baixo
Pirimidona	muito baixo
Etosuximida	muito baixo

Antitiroideos	
Propiltiuracilo	baixo
Antiinflamatórios	
D-penicilamina	baixo
Sulfasalazina	baixo
Fenilbutazona	muito baixo
Diuréticos	
Clortalidona	muito baixo
Hidroclorotiazida	muito baixo
Vários	
Estatinas	muito baixo
Levodopa	muito baixo
Aminoglutetimida	muito baixo
Alfa-interferon	muito baixo
Timolol colírio	muito baixo

O risco refere-se à indução de doença lupus-like e não à indução de autoanticorpos que é em regra muito mais frequente.
Adaptado de: Rubin RL.: Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheum* 1999; 11:357-363

Clinicamente considera-se que o LIF produz sintomas mais ligeiros que o LES, com predomínio de sintomas constitucionais, febre, queixas articulares e alterações pleuro-pericárdicas. São raros os envolvimento do sistema nervoso central, renal, a anemia, a leucopenia e as lesões mucocutâneas, mais frequentes no LES (Quadro II).

Quadro II - Aspectos Clínicos do Lupus induzido por Fármacos

	LES	LIF
Idade (anos)	20-40	50
Sexo (F:M)	9	1
Raça	todas	não negra
Tipo acetilador	lento ou rápido	lento
Início dos sintomas	gradual	abrupto
Sintomas constitucionais	83%	50%
Artralgias e artrite	90%	95%
Pleuropericardite	90%	50%
Hepatomegalia	25%	25%
Rash cutâneo	74%	10-20%
Lesões discoides	20%	0%
Eritema malar	42%	2%
Doença renal	53%	5%
Doença do SNC	32%	5%
Doença hematológica	frequente	rara

LES- lupus eritematoso sistémico
LIF - lupus induzido por fármacos
Adaptado de: Schur PH.: Clinical features of SLE. In: Kelley WN et al. *Textbook of Rheumatology*, 4 th ed., 1993: 1035-1036.

As alterações imunológicas são pouco importantes, mas os anticorpos antinucleares (ANA) são frequentemente positivos. Os anticorpos anti-histona, presentes em 25% dos casos de LES, são positivos em 90 a 95% dos casos de LIF (Quadro III). Raramente existem anticorpos anti-DNA, anti-Sm, alterações do complemento e imunocomplexos circulantes⁵⁻⁸.

Quadro III - Aspectos Imunológicos do LUPUS induzido por Fármacos

	LES	LIF
ANA	95%	95%
Células LE	90%	90%
Anti-RNP	40-50%	20%
Anti-Sm	20-30%	raro
Anti-DNA	80%	raro
Anti-histona	25%	90%
Complemento	baixo	normal
Imunocomplexos	elevados	normais

LES - lupus eritematoso sistémico
LIF - lupus induzido por fármacos
Adaptado de: Schur PH.: Clinical features of SLE. In: Kelley WN et al. *Textbook of Rheumatology*, 4 th ed., 1993: 1035-1036.

O LIF regride em regra após a suspensão do fármaco implicado. Os corticoides apenas são necessários nos casos mais graves e durante curtos períodos (2 a 10 semanas). Muito raramente, em casos resistentes à terapêutica, o tratamento é controverso, mas geralmente semelhante aos casos complicados de LES, incluindo pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, ou ainda imunoglobulina e plasmáfereze.

No caso clínico em questão a doente desenvolveu após dois meses de terapêutica com isoniazida e rifampicina em doses muito elevadas, queixas de artralgias dos joelhos e punhos e, um mês depois surgiu um quadro de isquemia aguda do pé direito, confirmada por arteriografia. O estudo imunológico realizado revelou a presença de ANA 1/160 e AH fortemente positivos IgM. A biópsia de músculo e nervo foi compatível com um processo sistémico de vasculite. Dos dois fármacos com que a doente se encontrava medicada não existe qualquer registo de algum caso de LIF pela rifampicina, ao contrário da isoniazida, pelo que admitimos ser esta última responsável pelo caso de LIF relatado. Como particularidade deste caso de LIF há a salientar a rapidez de desenvolvimento do quadro clínico (dois meses), bem como a gravidade do mesmo. Pensamos que estes aspectos poderão estar relacionados com a dose

excessivamente elevada de isoniazida prescrita. Destaca-se ainda que o processo de vasculite envolveu artérias de calibre considerável, que foi refratário à terapêutica e respondeu bem à prostaciclina, fármaco vasodilatador e com ação antiagregante plaquetária, cuja eficácia tem sido comprovada em processos de vasculite grave com isquemia distal dos membros, descrita, por exemplo, na periarterite nodosa e na esclerodermia^{24,25}.

BIBLIOGRAFIA

1. COCCHERI S, PALARETI G: Pro-thrombotic states and their diagnosis. *Ann-Ital-Med.Int.* 1994; 9 (1):16-21
2. VALENTE RM, HALL S, O'DUFFY JD: Vasculitis and related disorders. In: Kelley W.N. et al, *Textbook of Rheumatology*, 5 th ed., 1997: 1079-1122
3. MOCCIA F, GRECO G: Antiphospholipid antibody syndrome. *Clin-Ter.* 1994; 145(7): 65-9
4. ORDI-ROS J, PEREZ-PEMAN P, MONASTERIO J: Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies (Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies). *Haemostasis.* 1994; 24 (3): 165-74
5. SCHUR PH: Clinical features of SLE. In: Kelley W.N. et al, *Textbook of Rheumatology*, 4 th ed., 1993;1035-1036
6. LAHITA RG: Clinical presentation of Systemic lupus erythematosus. In: Kelley W.N. et al, *Textbook of Rheumatology*, 5 th ed., 1997; 1028-1039
7. MEYER O: Définition, diagnostic et classification des lupus. *La Revue du Practicien (Paris)* 1998; 48: 609-14
8. LE GOFF P, SARAUX : A. Les lupus induits. *Ver. Rhum. (Ed. Fr.)* 1996; 66 (1): 43-48
9. RAO T, RICAARDSON B: Environmentally induced autoimmune diseases – potential mechanisms. *Environ Health Presp* 1999; Oct; 107 (Suppl): 737-742
10. YUNG RL, JOHNSON KJ, RICHARDSON BC: Biology of disease – New concepts in the pathogenesis of Drug-induced Lupus. *Laboratory investigation* 1995; 73 (6): 746
11. YUNG R, POWERS D, JOHNSON K, et al: Richardson B. Mechanisms of Drug-induced Lupus II. T cells overexpressing Lymphocyte Function-Associated Antigen 1 become autoreactive and cause a Lupus like disease in a Syngenic mice. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; 97 (12): 2866-2871
12. YUNG R, WILLIAMS R, JOHNSON K et al: Mechanisms of Drug-induced lupus III. Sex-specific differences in T cell Homing may explain increased disease severity in female mice. *Arthritis-Rheum* 1997; 40 (7): 1334-1343
13. YUNG R, CHANG S, HEMATI N, JOHNSON K, RICHARDSON B: Mechanisms of Drug-induced lupus IV. Comparison of Procainamide and Hydralazine with analogs in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (8) :1436-1443
14. KRETZ-ROMMEL A, RUBIN RL: Persistence of autoreactive T cell drive is required to elicit anti-chromatin antibodies in a murine model of Drug-induced lupus. *The Journal of Immunology* 1999; 162:813-820
15. RUBIN RL: Etiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11 (5): 357-63
16. MC LAUGHIN K, GHOULOUM B, GUIRAUDON C, JEUNIKAR A, MUIRHEAD N: Rapid development of drug-induced lupus nephritis in the absence of extrarenal disease in a patient receiving procainamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(4): 698-702
17. VARGAS-ALARCON G, YAMAMOTO-FURUSHO J K, ZUNIGA J, CANOSO R, GRANADOS J: HLA DR7 in association with chlorpromazine-induced lupus anticoagulant (LA). *J. Autoimmun* 1997; 10(6): 579-83
18. TOEPFER M, SITTER T, LOCHMULLER H, PONGRATZ D, MULLER-FELBER W: Drug-induced systemic lupus erythematosus after 8 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (2): 193-4
19. KIRKPATRICK A W, BOOZMANN A A, HABAL F: Lupus-like syndrome caused by 5-aminosalicylic acid in a patient with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1999; 13 (2): 159-162
20. ELKAYAM O, YARON M, CASPI D: Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview. *Semin. Arthritis Rheum.* 1999; 28 (6): 392-7
21. CHRISTODOULOU CS, EMMANUEL P, RAY RA, GOOD RA, SCHNAPF BM, CAWKWELL GD: Respiratory distress due to minocycline-induced pulmonary lupus. *Chest* 1999; 115 (5): 1471-3
22. KNIGHTS SE, LEANDRO MJ, KHAMASHATA MA, HUGHES GR: Minocycline-induced arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16 (5): 587-90
23. ARKACHAISRI T, LEHMAN TJ: Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11 (5): 384-92
24. WIGLEY FM, WISE RA, SEIBOLD JR et al: Intravenous iloprost infusion in a patient with Raynaud phenomenon secondary to Systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;Feb 1, 120 (3):199-206
25. DORMANDY JA: Postanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease – The European experience. *Vasc. Med* 1996; 2: 155-8