

Zajęcie układu krążenia u chorych na toczeń rumieniowaty układowy – przegląd literatury i własne obserwacje. Serologiczne czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych

Cardiovascular system involvement in systemic lupus erythematosus – review and own observations. Serological risk factor of cardiological complications

Lidia Ostanek¹, Edyta Płońska², Marek Brzosko¹, Krzysztof Mokrzycki³,
Małgorzata Peregud-Pogorzelska², Katarzyna Fischer¹

¹Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

²Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach

³Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Seweryn Wiechowski

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, zmiany w sercu, serologiczne czynniki ryzyka, przeciwciała antyfosfolipidowe.

Key words: systemic lupus erythematosus; heart abnormalities, serological risk factor, antiphospholipid antibodies.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą autoimmunologiczną, w której przebiegu zajęcie układu krążenia należy do częstych i istotnych prognostycznie manifestacji narządowych. Zajęcie serca dotyczy głównie osierdzia oraz aparatu zastawkowego, rzadziej mięśnia sercowego. Chorzy na toczeń rumieniowaty układowy narażeni są na powikłania wczesnej miażdżycy w postaci choroby wieńcowej i zawału mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do ogólnej populacji, czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w toczeniu są przede wszystkim przeciwciała antyfosfolipidowe, czas trwania choroby, czas leczenia glikokortykosteroidami, jak również zaburzenia lipidowe, obecność przeciwciał anti-oxLDL, wysokie stężenie CRP, α_1 -antytrypsyny i homocysteiny. Autorzy przedstawiają własne obserwacje dotyczące manifestacji kardiologicznych w grupie chorych na toczeń rumieniowaty układowy oraz serologiczne czynniki ryzyka związane z ich występowaniem.

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną o bogatej symptomatologii klinicznej. Zajęcie układu krążenia należy do istotnych manifestacji narządowych w przebiegu TRU, gdyż choroby układu sercowo-naczyniowego uznawane są

Summary

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease, in the course of which involvement of the circulatory system is one of the common systemic manifestations, very important from the prognostic point of view. Involvement of the heart affects most commonly pericardium and valvular system; myocardium is affected rarely. Patients with SLE have a high risk of early atherosclerosis in the form of coronary disease and myocardial infarct. Unlike in the general population, risk factors of cardiovascular complications in the SLE patients are mainly antiphospholipid antibodies, duration of the disease, duration of glucocorticoid therapy, as well as lipid disorders, anti-oxLDL antibodies, and high levels of CRP, α_1 -antitrypsin and homocysteine. Own observations on cardiac manifestation in the SLE patients and serological risk factors related to cardiac involvement are discussed in the paper.

obecnie za 3. przyczynę zgonu (po powikłaniach infekcyjnych i nerkowych) w tej grupie chorych [1, 2].

Częstość zajęcia serca i aorty w TRU oceniana jest różnie, średnio na 50–60% [3–8]. Inne dane uzyskuje się na podstawie badania ultrasonograficznego (USG)

Adres do korespondencji:

dr med. Lidia Ostanek, Klinika Reumatologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, +48 91 425 337, faks +48 91 425 33 44, e-mail: lidia-55@go2.pl

serca metodą przezklatkową (34%) [9], inne przy zastosowaniu echokardiografii metodą przezprzełykową (46–61%) [9, 10]. Najwyższą częstość (65–100%) stwierdza się w badaniach pośmiertnych [3, 6, 11–13].

Nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na TRU przejawiają się w postaci:

- 1) zajęcia osierdzia (płyn, pogrubienie blaszek osierdzia),
- 2) uszkodzenia aparatu zastawkowego (wegetacje, pogrubienie, zwapnienie, wzmożone wysycenie płatków),
- 3) odcinkowej lub globalnej dysfunkcji komór w wyniku:
 - choroby naczyń wieńcowych,
 - zapalenia mięśnia sercowego i zmian pozapalnych,
 - serca płucnego.

Czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych u chorych na TRU różnią się od tych, które występują w populacji ogólnej. Są to: odczyn zapalny w śródbłonku naczyń, zapoczątkowany odkładającymi się kompleksami immunologicznymi, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL), powikłania zakrzepowe i wczesna miażdżycza w grupie chorych na TRU. Istotnymi czynnikami ryzyka są także: skumulowana dawka glikokortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne i zaburzenia metaboliczne (m.in. w przebiegu zajęcia nerek, indukowanej cukrzycy i/lub zaburzeń lipidowych) [3, 4, 12].

Zapalenie osierdzia należy do najczęściej (20–60%) stwierdzanych nieprawidłowości w badaniu USG u chorych na TRU [3, 5, 14, 15]. W zdecydowanej większości przypadków przebiega subklinicznie. Tylko u 1/3 chorych przebieg jest jawny i zwykle wiąże się z aktywną postacią tocznia. Płyn, grubość warstwy którego najczęściej nie przekracza 10 mm, cechuje się odczynem kwaśnym (pH <7), podwyższoną leukocytozą z granulocytozą obojętnochłonną, niskim lub prawidłowym stężeniem glukozy, podwyższonym stężeniem białka, niskim poziomem dopełniacza, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych [16]. Rzadko opisywano tamponadę lub zaciskające zapalenie osierdzia. Związek zapalenia osierdzia z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) potwierdzili w swoich badaniach Nihoyanopoulos i wsp. [3] i Straburzyńska-Migaj i wsp. [17], natomiast Gentile i wsp. [18], Omdal i wsp. [9] oraz Jędryka-Góral i wsp. [19] nie obserwowali tej zależności.

Zmiany w aparacie zastawkowym u chorych na TRU występują często (u 11–59%) [8, 17]. Podkreśla się większą czułość i swoistość przezprzełykowego badania echokardiograficznego w porównaniu z metodą przezklatkową. Najczęściej opisywaną nieprawidłowością jest pogrubienie płatków zastawek. W następnej kolejności opisywane są: zwłóknienie płatków, zwapnienia (częściej dotyczą zastawki aortalnej), obecność

zmian brodawkowatych i aseptyczne wegetacje, będące wyrazem niebakteryjnego zapalenia wsierdzia typu Libmana-Sacksa [10]. Zwykle zmiany w aparacie zastawkowym są klinicznie *nieme* [20], jakkolwiek w pewnym odsetku przypadków, w miarę czasu trwania choroby, dochodzi do powstania istotnej wady – najczęściej jest to niedomykalność zastawki mitralnej. Około 1–9% chorych wymaga leczenia operacyjnego [21, 22].

Istnieją doniesienia, że w badaniu przezprzełykowym zmiany zastawki aortalnej są częstsze niż to dotychczas opisywano i mogą być nawet częstsze niż zmiany stwierdzone na zastawce mitralnej [9]. Wady zastawki trójdziennej i płucnej występują najrzadziej i zwykle są związane z obecnością nadciśnienia płucnego [23].

Większość autorów podkreśla wyraźny związek między występowaniem nieprawidłowości w aparacie zastawkowym u chorych na TRU a czasem trwania choroby i obecnością aCL [18, 24] bądź antykoagulantu toczeniowego (LA) [12]. Inne doniesienia nie potwierdzają tej zależności [9, 10, 25]. Podobnie sprzeczne opinie dotyczą związku nadciśnienia tętniczego i aktywności TRU z obecnością zmian na zastawkach. Jansen-Urstad i wsp. [22] podkreślają związek pomiędzy występowaniem nieprawidłowości w aparacie zastawkowym i chorobą naczyń wieńcowych u chorych na TRU.

Wegetacje, złożone zwykle z płytek krwi i włókniaka, zlokalizowane są najczęściej na stronie przedsionkowej zastawki mitralnej i tętniczej zastawki aortalnej [26]. Zwykle są nieruchome. W miarę upływu czasu te zmiany mogą ulegać inwolucji lub progresji. Włóknienie zmiany może być przyczyną skrócenia zastawki, co powoduje jej dysfunkcję. Rzadziej wegetacje są przyczyną stenozy. W przebiegu procesu zapalnego (*valvulitis*) może dochodzić do fenestracji płatków z szybko postępującą dysfunkcją zastawki. Niebakteryjne zatory, których źródłem są wegetacje na zastawkach, mogą być przyczyną udaru mózgu lub zatorów obwodowych (13% chorych) [12]. Eiken i wsp. [26], na podstawie badań chorych zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego, podkreślają, że niebakteryjne zapalenie wsierdzia i epizody zakrzepowo-zatorowe występują 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a układowa zatorowość, często nierozpoznawana, jest dominującym objawem w tej grupie chorych. Badania pośmiertne 36 chorych na TRU wykazały, że makro- i mikroskopowy obraz zapalenia wsierdzia typu Libmana-Sacksa zmienia się pod wpływem leczenia glikokortykosteroidami — zmiany brodawkowate są mniejsze, mniej liczne, dotyczą pojedynczych zastawek, najczęściej lewej połowy serca [12]. Narośla są całkowicie lub częściowo wygojone bądź zwapniałe.

Zapalenie mięśnia sercowego u chorych na TRU najczęściej przebiega bezobjawowo. Klinicznie jawny przebieg występuje tylko u ok. 10% chorych. Objawami toczniowego zapalenia mięśnia sercowego mogą być: gorączka, duszność, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej. Osłuchowo można stwierdzić pojawienie się nowego szmeru nad sercem, przyspieszony rytm zatokowy, rytm cwałowy. Może wystąpić uogólnione powiększenie serca, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, obrzęki obwodowe, w badaniu elektrokardiograficznym: nadkomorowe zaburzenia rytmu, zaburzenia przewodnictwa, niespecyficzne zmiany załamka T [15, 27].

Ustępowanie procesu zapalnego wiąże się z ogniskowym włóknieniem mięśnia sercowego, co prowadzi do zaburzeń przewodnictwa, *usztynienia* ściany lewej komory i wzrostu późnoskurczowego ciśnienia obu komór. Przeciwciałami o prawdopodobnym działaniu patogennym w przebiegu toczniowego zapalenia mięśnia sercowego są przeciwciała: aPLs, SS-A, przeciw rybonukleoproteinie, i przeciwmiodialne [3, 28–31].

Zmiany w naczyniach wieńcowych są następną przyczyną prowadzącą do uszkodzenia mięśnia serca u chorych na TRU. Są one rezultatem różnych mechanizmów patofizjologicznych: miażdżycy, zapalenia naczyń, zakrzepicy, zatorowości, skurczu naczyń, nieprawidłowej rezerwy wieńcowej. Zajęcie naczyń wieńcowych w TRU opisano dużo później niż pozostałe manifestacje sercowo-naczyniowe. Zajęcie dużych niasierdziowych naczyń wieńcowych rozpoznawane jest dopiero od połowy XX w. Wcześniejsze doniesienia nie wspominały o zajęciu naczyń wieńcowych, względnie odnotowywały tylko zajęcie małych śródściennych naczyń wieńcowych. Najczęstszym przejawem zajęcia naczyń wieńcowych jest zawał mięśnia sercowego w młodym wieku, nawet u dzieci [32] oraz u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Ryzyko wystąpienia zawału serca w grupie chorych na TRU jest 50-krotnie większe niż w grupie kontrolnej [33], jest wprost proporcjonalne do czasu trwania TRU, a choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu u chorych na TRU powyżej 50. roku życia [14, 34]. Fatalny przebieg zawału serca jest 3-krotnie częstszy w grupie chorych na TRU niż w populacji ogólnej. O ile ryzyko choroby wieńcowej u chorych na TRU jest wysokie, o tyle tylko niewielu chorych ma jej kliniczne manifestacje [35, 36]. Dusznicza bolesna i zawał mięśnia sercowego występują u 2–16% chorych na TRU, bardzo często mają przebieg bezobjawowy.

U 40% chorych na TRU bez objawów kardiologicznych i 80% z dolegliwościami ze strony układu sercowo-naczyniowego w badaniu scyntygraficznym stwierdzono zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego

[37, 38]. Wykazano, że nieprawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej serca może być wczesnym wykładnikiem subklinicznej miażdżycy [39]. W badaniach autopsyjnych wykazano istotnie częstsze zwężenie światła tętnic wieńcowych niasierdziowych w grupie TRU niż w grupie kontrolnej [12]. Wykazano, że u chorych na TRU z ciężką postacią miażdżycy naczyń wieńcowych częściej współistnieje zapalenie osierdzia i zmiany w aparacie zastawkowym, co sugeruje udział czynników immunologicznych w zwężeniu światła naczyń wieńcowych [22, 40]. Zwykle są to pacjenci z dłuższym czasem trwania choroby.

Chorzy na TRU mają istotnie mniej klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej niż inni pacjenci [41]. Są nimi: nadciśnienie tętnicze, wzrost poziomu cholesterolu, cukrzyca, palenie papierosów, obciążony wywiad rodzinny. Dodatkowymi, innymi niż klasyczne czynnikami ryzyka w tej grupie chorych są: czas leczenia glikokortykosteroidami, okres pomenopauzalny, późny wiek chorego w chwili rozpoznania TRU i czas trwania choroby [33]. Niezależnym czynnikiem ryzyka wczesnej miażdżycy w TRU jest obecność aPLs [42–46], w tym głównie aCL [33]. Svenungsson i wsp. [47] oraz Frostegard i wsp. [48] podkreślają patogenetyczne znaczenie przeciwciał anty-oxLDL, dyslipidemii, wysokiego stężenia białka C-reaktywnego, α_1 -antytrypsyny, aPLs (w tym antykoagulantu toczniowego) i hiperhomocysteinemii jako istotnych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w TRU [48].

Dysfunkcja mięśnia sercowego u chorych na TRU najczęściej przejawia się zwiększeniem wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory [19], zaburzeniem czynności rozkurczowej lewej komory, bardziej nasilonym u chorych z aktywną postacią tocznia [17]. Giunta i wsp. [11] w grupie 75 chorych na TRU u 23 stwierdzili upośledzenie funkcji lewej komory. Byli to chorzy z dłuższym czasem trwania choroby [11]. W patogenezie dysfunkcji mięśnia sercowego istotne znaczenie może mieć także mikrowaskulopatia, potwierdzona w badaniach scyntygraficznych, niewykrywalna w badaniach koronarograficznych [50].

Istotne klinicznie nadciśnienie płucne u chorych na TRU występuje stosunkowo rzadko, jakkolwiek należy je uwzględniać w każdym przypadku niedomykalności zastawki płucnej i dysfunkcji prawej komory. Przyczynami nadciśnienia płucnego w TRU mogą być:

- choroba zakrzepowo-zatorowa (najczęściej wtórna do obecności aPLs) [14],
- proliferacja błony wewnętrznej tętnic płucnych (prawdopodobnie stymulowana przez aPLs) [51],
- płucny zespół Raynauda,
- bardzo rzadko zapalenie naczyń płucnych.

W badaniach własnych autorzy poddali analizie grupę 103 chorych na TRU i 25 osób z grupy kontrolnej, pod względem płci i wieku zbliżonych do grupy badanej. W badanej grupie było 91 kobiet i 12 mężczyzn, w wieku 16–74 lat. U wszystkich chorych wykonano badanie kliniczne i echokardiograficzne jedno- i dwuwymiarowe oraz metodą Dopplera. Analizowano morfologię serca, czynność skurczową i rozkurczową lewej komory oraz parametry dopplerowskie. U chorych wykonano oznaczenia panelu przeciwciał przeciwwądrowych, ENA, antyfosfolipidowych, przeciw cytoplazmie granulocytów i przeciwendotelialnych.

Wykazano, że w grupie chorych na TRU istotnie częściej występują:

- zmiany w osierdziu (w postaci wysięku i/lub pogrubienia blaszek osierdzia),
- pogrubienie płatków zastawki mitralnej i aortalnej,
- istotna hemodynamicznie niedomykalność zastawki mitralnej,
- upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory,
- powiększenie wymiaru aorty.

Wiek chorych powyżej 40. roku życia był istotnym czynnikiem ryzyka jedynie dla powiększenia wymiaru aorty i zmian (zwapnienia) płatków zastawki aortalnej. Dłuższy czas trwania choroby zwiększał ryzyko wystąpienia zmian organicznych w obrębie zastawki aortalnej (zwapnienia płatków), natomiast zapalenie osierdzia istotnie częściej występowało u chorych z czasem trwania choroby krótszym niż 10 lat. Aktywna postać tocznia ok. 4-krotnie zwiększała ryzyko zapalenia osierdzia, natomiast istotnie nie wpływała na inne oceniane parametry kardiologiczne.

Obecność aPLs okazała się bardzo istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych. Przeciwciała antykardioliipinowe wyraźnie korelowały z niedomykalnością mitralną, zapaleniem osierdzia oraz zmianami organicznymi zastawki aortalnej. Przeciwciała przeciw β 2GPI istotnie częściej występowały u chorych ze wzmożonym wysyceniem płatków zastawki mitralnej i jej niedomykalnością. Również przeciwciała przeciwprotrombinowe zwiększały ryzyko organicznych zmian zastawki mitralnej. Obecność LA istotnie wiązała się z powiększeniem wymiaru aorty i występowaniem niedomykalności mitralnej.

Wtórny zespół antyfosfolipidowy w przebiegu tocznia wyraźnie zwiększał ryzyko zapalenia osierdzia, wystąpienia niedomykalności mitralnej i zwapnień w zastawce aortalnej oraz wzrostu wymiaru rozkurczowego tylnej ściany lewej komory.

Z innych niż aPLs serologicznych czynników ryzyka z patologią w układzie sercowo-naczyniowym wiązała się obecność przeciwciał przeciw ziarnistościom cyto-

plazmy granulocytów (ANCA), które towarzyszyły zmianom w obrębie płatków zastawki mitralnej (przeciwciała przeciw laktoferrynie), oraz hipokinezie mięśnia sercowego (przeciwciała przeciw mieloperoksydazie i przeciw elastazie). Przeciwciała przeciw histonom oraz przeciw nukleosomom zwiększały ryzyko wystąpienia zapalenia osierdzia, a przeciwciała przeciwendotelialne zwiększały ryzyko zmian w zastawce aortalnej. Czynniki środowiskowe tylko w bardzo umiarkowanym stopniu wpływały na częstość obserwowanych powikłań kardiologicznych. Nadciśnienie tętnicze zwiększało ryzyko powiększenia lewej komory w rozkurczu, powiększenia wymiaru przegrody międzykomorowej w rozkurczu oraz obecności zwapnień w płatkach zastawki aortalnej. Zwiększenie stężenia frakcji LDL-cholesterolu zwiększało ryzyko powiększenia wymiaru lewego przedsionka i wymiaru rozkurczowego tylnej ściany lewej komory, a obniżenie poziomu HDL wiązało się z powiększeniem wymiaru aorty.

Wnioski

1. Manifestacje kardiologiczne należą do częstych i wczesnych objawów narządowych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. Dotyczą głównie osierdzia oraz aparatu zastawkowego.
2. Podstawowymi czynnikami ryzyka powikłań kardiologicznych w tej grupie chorych są czynniki serologiczne (głównie przeciwciała antyfosfolipidowe), a nie – jak w populacji ogólnej – czynniki metaboliczne i środowiskowe. Potwierdza to immunologiczno-zapalną etiologię wczesnej miażdżycy w toczniu rumieniowatym układowym.

Powyższe wnioski mają istotne znaczenie prognostyczne i terapeutyczne u chorych na tocznię rumieniowatą układową.

Piśmiennictwo

1. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 345-51.
2. Riboldi P, Gerosa M, Luzzana C, et al. Cardiac involvement in systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 247-61.
3. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990; 82: 369-75.
4. Leszczynski P, Straburzynska-Migaj E, Korczowska I, et al. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 405-8.
5. Straburzynska-Migaj E, Leszczynski P, Piszczek I, et al. Echocardiographic heart assessment in systemic lupus erythematosus. *Pol Merkuriusz Lek* 1997; 3: 76-8.
6. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275-84.

7. Płońska E, Gackowski A, Brzosko M, et al. Choroby układowe tkanki łącznej. W: *Echokardiografia*. Hoffman P, Kasprzak JD (red.). Gdańsk, 2004; 257-62.
8. Płońska E, Ostanek L, Brzosko M, et al. Choroby układowe tkanki łącznej. W: *Echokardiografia praktyczna*. T. 2. Tracz W, Podolec P, Hoffman P (red.). Kraków, 2004; 465-75.
9. Omdal R, Lunde P, Rasmussen K, et al. Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examinations in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 275-81.
10. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1424-30.
11. Giunta A, Picillo U, Maione S, et al. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol* 1993; 48: 183-97.
12. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58: 243-64.
13. Petri M. Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system: the heart, in *Systemic lupus erythematosus*, Lahita RG (ed.). Churchill Livingstone, New York, 1999: 687-706.
14. Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3: 167-72.
15. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985; 110: 1257-65.
16. Kindig JR, Goodman MR. Clinical utility of pericardial fluid pH determination. *Am J Med* 1983; 75: 1077-9.
17. Straburzynska-Migaj E, Klama K, Leszczynski P, et al. Anticardiolipin antibodies and cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 107: 231-5.
18. Gentile R, Lagana B, Tubani L, et al. Assessment of echocardiographic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with levels of antiphospholipid antibodies. *Ital Heart J* 2000; 1: 487-92.
19. Jędryka-Góral A, Szwed H, Firek B, et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnostic role of anticardiolipin antibodies. *Kardiol Pol* 1999; 51: 113-20.
20. Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 854-9.
21. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, et al. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 817-23.
22. Jensen-Urstad K, Svenungsson E, de Faire U, et al. Cardiac valvular abnormalities are frequent in systemic lupus erythematosus patients with manifest arterial disease. *Lupus* 2002; 11: 744-52.
23. Morelli S, Perrone C, Valesini G. Tricuspid valve steno-insufficiency in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 318-20.
24. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996; 5: 196-205.
25. Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, et al. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1993; 125: 1123-9.
26. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1204-12.
27. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2002; 113: 419-23.
28. Leung WH, Wong KL, Lau CP, et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 89: 411-9.
29. Logar D, Kveder T, Rozman B, et al. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 627-9.
30. Borenstein DG, Fye WB, Arnett FC, et al. The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 619-24.
31. Das SK, Cassidy JT. Antiheart antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1973; 265: 275-80.
32. Miller DJ, Maisch SA, Perez MD, et al. Fatal myocardial infarction in an 8-year-old girl with systemic lupus erythematosus, Raynaud's phenomenon, and secondary antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 768-73.
33. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
34. Hejtmančík R, Wright JC, Quint R, et al. The cardiovascular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1964; 68: 119-30.
35. Czuszyńska Z, Romanowicz G. Myocardial perfusion in women with systemic lupus erythematosus and no symptoms of coronary artery disease. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2004; 7: 171-4.
36. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2519-23.
37. Lin JJ, Hsu HB, Sun SS, et al. Single photon emission computed tomography of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus – a preliminary report. *Jpn Heart J* 2003; 44: 83-9.
38. Sun SS, Shiau YC, Tsai SC, et al. The role of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) in the detection of cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus patients with non-specific chest complaints. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1106-11.
39. Sella EM, Sato EI, Leite WA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1066-70.
40. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus; quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med* 1981; 70: 775-81.
41. Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2363-8.
42. Sherer Y, Tenenbaum A, Praprotnik S, et al. Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies. *Cardiology* 2001; 95: 20-4.

43. Jansen NL, Snell JR, Moy JN. Myocardial infarction as the presenting manifestation of systemic lupus erythematosus with antiphosphatidylserine antibodies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 266-8.
44. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus* 1998; 7 (suppl. 2): 132-4.
45. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res* 2004; 114: 593-5.
46. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 501-7.
47. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 104: 1887-93.
48. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 233-7.
49. Straburzynska-Migaj E, Szyszka A, Leszczynski P, et al. Dopplerowska ocena czynności rozkurczowej lewej komory serca u chorych z toczniem rumieniowatym układowym. *Pol Przegl Kardiol* 2002, 4: 23-7.
50. Nanke Y, Kotake S, Shimamoto K, et al. Systemic lupus erythematosus with myocardial dysfunction due to microvasculopathy. *Lupus* 2000; 9: 464-7.
51. Winslow TM, Ossipov M, Redberg RF, et al. Exercise capacity and hemodynamics in systemic lupus erythematosus: a Doppler echocardiographic exercise study. *Am Heart J* 1993; 126: 410-4.