

Przeciwciała antyfosfolipidowe w surowicy krwi chorych z nabytymi wadami zastawkowymi serca

Maciej Grabowski¹, Tomasz Hryniewiecki¹, Jadwiga Janas²,
Irena Rawczyńska-Englert¹ i Dariusz Sitkiewicz²

¹Klinika Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

²Zakład Biochemii Klinicznej Instytutu Kardiologii w Warszawie

Serum antiphospholipid antibodies in patients with acquired heart valve diseases

Background: *Antiphospholipid antibodies (APA) could play a role in mediating cardiac valvular damage in patients without rheumatic history. The aim of the study was to evaluate serum APA in patients with acquired valvular heart diseases and their influence on APTT.*

Material and methods: *Study group consisted of 64 patients with valvular heart disease (VHD). Diagnosis of VHD was established on clinical, physical and echocardiographic examination. In the first part of the study the presence of APA in sera was detected by ELISA semiquantitative test. Results were divided into 3 groups: negative, positive, highly positive. In the second part of the study in 38 consecutive patients APA were detected by ELISA quantitative test in 3 antibody classes: IgG, IgM, IgA. In all patients APTT was measured.*

Results: *Elevated concentration of APA was detected in 22 patients (34%). History of rheumatic disease was present in 13 (59%) of them. In 4 patients (out of 22 with APA) prolonged APTT was detected. IgM was the most often detected APA class (37%).*

Conclusions: *In the group of patients with acquired heart valve diseases serum antiphospholipid antibodies are found. Most of them have a rheumatic fever history. Abnormal APTT in patients with acquired heart valve diseases and serum antiphospholipid antibodies occurs seldom. Serum antiphospholipid antibodies in patients with acquired heart valve diseases and no rheumatic history could be considered in etiology of a heart valve diseases. (Folia Cardiol. 2003; 10: 769–774)*

antiphospholipid antibodies, acquired heart valve diseases

Wstęp

Najważniejszą przyczyną powstawania nabytych wad zastawkowych w polskiej populacji jest przebycie choroby reumatycznej. Jednak znaczna część pacjentów ze stwierdzoną wadą zastawkową neguje chorobę reumatyczną lub powtarzające się

zakażenia paciorkowcowe. Wydaje się także, że zmiany zwyrodnieniowe zastawek jako przyczyna wad serca nie są tak częste i dotyczą zwłaszcza osób w wieku starszym. Część autorów zajmujących się chorobami tkanki łącznej zwraca uwagę na fakt, że przeciwciała antyfosfolipidowe (APA, *antiphospholipid antibodies*) mogą być odpowiedzialne za niektóre przypadki idiopatycznych wad zastawkowych u chorych z negatywnym wywiadem choroby reumatycznej [1, 2].

Przeciwciała antyfosfolipidowe stanowią niejednorodną grupę immunoglobulin różnych klas i swoistości (IgG, IgM, IgA), do których należą:

Adres do korespondencji: Dr med. Maciej Grabowski
Klinika Wad Nabytych Serca IK
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
Nadesłano: 9.01.2003 r. Przyjęto do druku: 27.11.2003 r.

antykoagulant toczniowy (LA, *lupus anticoagulant*) i przeciwciała antykardiolipinowe (ACA, *anticardiolipine antibodies*). Wiążą się one z fosfolipidami błon komórkowych obdarzonymi ujemnym ładunkiem elektrycznym w obecności swoistych kofaktorów. Przeciwciała antykardiolipinowe wykrywa się za pomocą enzymatycznego testu immunosorpcyjnego (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) z ludzką kardiolipliną [3, 4]. Rozróżnia się dwa typy przeciwciał: I — hamujący reakcje krzepnięcia zależne od fosfolipidów, II — pozbawiony aktywności antykoagulacyjnej. Obecność APA może powodować fałszywie dodatnie odczyny kilowe w teście VDRL (*veneral disease research laboratory test*), co wymaga weryfikacji za pomocą testu immunofluorescencyjnego (FTA-ABS, *fluorescent treponema antibody absorption test*) i odczynu hemaglutynacji krętków (TPHA, *treponema pallidum hemagglutination test*) [5–7]. Badania przeprowadzane wśród zdrowych ochotników wykazały, że APA mogą występować u 2–8,3% populacji [8, 9], w tym ACA stwierdza się u 4–6% badanych, a LA u około 3,6% [10]. W poszczególnych klasach immunoglobulin APA stwierdza się: w 6,7% w klasie IgG i w 3% w klasie IgM [9].

Celem pracy była ocena częstości występowania APA w surowicy krwi chorych z nabytymi wadami zastawkowymi serca i ich wpływu na aktywowany czas częściowej tromboplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*).

Material i metody

Grupę badaną stanowiło 64 chorych (18 mężczyzn i 46 kobiet) z nabytymi wadami zastawkowymi serca, hospitalizowanych w Klinice Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie w latach 1999–2001. Dokładną charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 1.

Kryterium włączenia do grupy badanej stanowiła obecność nabytej wady zastawkowej serca, natomiast do kryteriów wyłączenia należały: prze-

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

Table 1. Study group characteristics

Grupa badana	64 osoby (18 mężczyzn, 46 kobiet)
Wiek [lata]	31–76 (57,6 ± 10)
Wada serca:	
aortalna	20 (w tym 7 z wywiadem reumatycznym)
mitralna	42 (w tym 18 z wywiadem reumatycznym)
dwuzastawkowa	2 (w tym 1 z wywiadem reumatycznym)

byte operacyjne leczenie wady zastawkowej serca, przebyte infekcyjne zapalenie wsierdza, choroby układowe, zakażenie HIV lub HBV, dodatnie odczyny kilowe (USR) oraz choroba nowotworowa.

Każdorazowo rozpoznanie wady ustalono na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych (RTG klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne). Informacje na temat przebiegu choroby reumatycznej bądź powtarzających się infekcji paciorkowcowych uzyskano z wywiadu. U wszystkich chorych wykonano testy USR oraz testy na obecność wirusa HIV i antygeny HBs (zakażenia HIV i HBV mogą powodować wytworzenie APA) oraz określono APTT.

W pierwszym etapie pracy oceniano całkowite stężenie przeciwciał antyfosfolipidowych u wszystkich badanych (64 chorych). Badania wykonano za pomocą testu półilościowego zestawem *Anti-Cardiolipin-Ab Screen* firmy DIALAB GmbH, metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Otrzymane wyniki podzielono na 3 grupy — wynik negatywny, pozytywny, wysoce pozytywny (tab. 2).

W drugim etapie pracy dokonano analizy stężenia przeciwciał w podziale na klasy: IgG, IgA, IgM w podgrupie kolejnych 38 chorych. Stężenie APA w poszczególnych klasach immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) określano za pomocą testu ilościowego ELISA (firmy Pharmacia & Upjohn). Zakresy stężeń (negatywne, pozytywny, wysoce pozytywny) w poszczególnych klasach immunoglobulin przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Zakresy stężeń przeciwciał antyfosfolipidowych w teście półilościowym

Table 2. Antiphospholipid antibodies concentration ranges in semi-quantitative test

Wynik testu	Zakres wartości
Negatywny	< 10 U/ml
Pozytywny	30–90 U/ml
Wysoce pozytywny	> 90 U/ml

Tabela 3. Zakresy stężeń przeciwciał antyfosfolipidowych w podziale na klasy immunoglobulin

Table 3. Antiphospholipid antibodies concentration ranges in different immunoglobulin classes

Wynik testu	Zakres wartości		
	IgG	IgA	IgM
Negatywny	< 12 U/ml	< 10 U/ml	< 6 U/ml
Pozytywny	12–18 U/ml	10–15 U/ml	6–10 U/ml
Wysoce pozytywny	> 18 U/ml	> 15 U/ml	> 10 U/ml

Tabela 4. Charakterystyka grupy kontrolnej**Table 4.** Control group characteristics

Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy	20 (10 mężczyzn, 6 kobiet) 5
osoby z chorobą wieńcową	15
Wiek [lata]	29–76 (51,5 ± 17)

Grupę kontrolną stanowiło 20 osób (zdrowi ochotnicy lub pacjenci z chorobą wieńcową), u których nie stwierdzono wady serca i dodatkowego wywiadu w kierunku choroby reumatycznej. Oceny APA dokonano za pomocą testu półilościowego ELISA. Charakterystykę grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 4.

Wyniki

Cała grupa badana

Podwyższone stężenie APA wykazano u 22 chorych spośród 64 badanych (34%). Wynik w zakresie wartości określanych jako pozytywny stwierdzono u 15 (23%), a wysoce pozytywny — u 7 pacjentów (11%). Wśród tych 22 chorych 13 osób (59%) przebyło chorobę reumatyczną.

Ogółem w wywiadzie przebyłą chorobę reumatyczną stwierdzono u 26 chorych (41%), u których istotnie częściej obserwowano podwyższone stężenie APA (u 13 osób — 50%) (tab. 5).

Wydłużony ponad normę (26–36 s) APTT stwierdzono ogółem u 11 pacjentów, przy czym u 4 (36%) z nich odnotowano podwyższone stężenie APA (u 2 — wynik pozytywny, u 2 — wynik wysoce pozytywny). Ze wszystkich 22 chorych z APA jedynie u tych 4 (18%) wykazano nieprawidłowy APTT.

Wyniki z uwzględnieniem podziału APA na poszczególne klasy immunoglobulin

W podgrupie 38 chorych (10 mężczyzn, 28 kobiet) oceniono stężenie APA w poszczególnych

Tabela 5. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (APA) a wywiad reumatyczny w całej grupie badanej ($p < 0,05$)**Table 5.** Antiphospholipid antibodies (APA) in patients with or without rheumatic history in hole study group ($p < 0.05$)

	N	Choroba reumatyczna (+)	Choroba reumatyczna (–)
APA (+)	22	13	9
APA (–)	42	13	29

klasach immunoglobulin (IgG, IgA, IgM). Podwyższone stężenie APA stwierdzono ogółem u 16 osób, w tym u 2 pacjentów w grupach IgA i IgM, a u 1 pacjentki w grupie IgG i IgM. U pozostałych 13 chorych wykryte przeciwciała należały tylko do jednej z klas immunoglobulin (IgG — 5, IgA — 4, IgM — 4). Ogółem rozkład wykrytych APA wyglądał następująco: IgG — 6 (32%), IgA — 6 (32%), IgM — 7 (37%); różnice częstości były nieistotne. W każdej grupie przeciwciał, w zależności od stwierdzonego stężenia APA, dokonano podziału na wynik pozytywny i wysoce pozytywny. W powyższej grupie u 15 pacjentów odnotowano dodatni wywiad w kierunku choroby reumatycznej. Dokładny rozkład wykrytych przeciwciał przedstawiono w tabeli 6.

Grupa kontrolna

U żadnego z badanych nie stwierdzono podwyższonego stężenia APA (> 10 U/ml). Oznaczony APTT u wszystkich badanych pozostawał w granicach normy.

Dyskusja

Rola przeciwciał antyfosfolipidowych w powstawaniu zastawkowych wad serca nie jest w pełni udokumentowana. Z danych z piśmiennictwa wynika, że u pacjentów z podwyższonym stężeniem APA w przebiegu pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego (APS, *antiphospholipid syndrome*) i toczenia trzewnego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) czę-

Tabela 6. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w poszczególnych klasach immunoglobulin**Table 6.** Antiphospholipid antibodies in different immunoglobulin classes

Klasa immunoglobulin	Liczba pacjentów		
	Ogółem	Osoby z chorobą reumatyczną	
IgG	Pozytywny > 12 U/ml	5	2
	Wysoce pozytywny > 18 U/ml	1	1
IgA	Pozytywny > 10 U/ml	4	2
	Wysoce pozytywny > 15 U/ml	2	2
IgM	Pozytywny > 6 U/ml	3	2
	Wysoce pozytywny > 10 U/ml	4	3

ściej niż w ogólnej populacji stwierdza się wady serca [11]. W pierwotnym APS częstość wad zastawkowych serca określano na 32—38%, natomiast w zdrowej populacji kontrolnej — 0—4% [12]. Po raz pierwszy związek między aseptycznymi zmianami zapalnymi wosierdzia w SLE (zapalenie typu Libmana i Sacksa) a przeciwciałami antyfosfolipidowymi u chorej na SLE z obecnością APA opisali w 1985 r. D'Alton i wsp. [13]. W badaniach przeprowadzonych w następnych latach nie udowodniono jednoznacznie zależności pomiędzy obecnością APA a wadami zastawkowymi serca, mimo że w echokardiografii przezklatkowej wykazano znacznie częstsze występowanie zmian zastawkowych u chorych z SLE i APA niż u chorych bez przeciwciał [14, 15]. Pojawiły się też doniesienia o braku korelacji stężenia APA ze zmianami zastawkowymi [16–18]. Niewiele jest danych na temat częstości występowania APA u chorych z izolowaną wadą zastawki bez stwierdzanej choroby układowej [19]. Barbut i wsp. [1] w grupie 97 chorych z istotną hemodynamicznie niedomykalnością zastawki mitralnej lub aortalnej zbadali obecność APA w klasie IgG lub IgM. U 30% pacjentów stwierdzili podwyższone miano ACA klasy IgG oraz brak tych przeciwciał w grupie kontrolnej. U pacjentów nie odnotowano żadnej choroby układowej, nie przyjmowali oni również leków mogących wpływać na stężenie ACA.

Patogeneza powstawania zmian na wosierdziu zastawkowym polega na wiązaniu się APA z komórkami śródbłonna [6], przy czym możliwe jest ich bezpośrednie połączenie z fosfolipidami błon komórkowych, lub poprzez kofaktory, np. β_2 -GP I [7]. Zmieniona powierzchnia śródbłonna interferuje z krążącymi płytkami krwi, białkami układu krzepnięcia, prowadząc do powstania zakrzepów, których organizacja powoduje powstanie ognisk zwłóknień. Ze względu na fakt łączenia się ACA z fosfolipidami błon komórkowych rozważa się także teorię immunologicznego uszkodzenia zastawek [20]. Opiera się ona na wykazaniu obecności złogów immunoglobulin i składników dopełniacza w ścianach naczyń ognisk neoangiogenezy w zmianach brodawkowatych [13], znajdowano także złogi IgG i składniki dopełniacza na brzegach płatków zastawek. Podobnych zmian nie stwierdzono u chorych bez APA [13]. Ziporen i wsp. [21], używając APA przeciwko kardiolipinie, zidentyfikowali w depozytach przeciwciała antykardiolipinowe. Nie wykazano jedynie, czy przyczyną jest uszkodzenie przy obecności immunoglobulin powierzchni wosierdzia i następnie powstawanie zakrzepu, czy też pierwotny zakrzep powoduje zmiany degeneracyjne wosierdzia i odkładanie się przeciwciał. Opisywane w pierwotnym zespole antyfosfolipidowym zmiany zastawkowe

mają postać zmian brodawkowatych o charakterze włóknikowatym, które mogą pojawić się w każdym punkcie wosierdzia, ze szczególnym uwzględnieniem komorowej powierzchni zastawki mitralnej. Stanowią je depozyty fibryny i miejsca organizacji włóknikowej, ogniska neoangiogenezy i nacieku zapalnego z komórkami jednojądrzastymi i złogami hematoksyliny [12]. Ich zejściową formą jest blaszka włóknista z ogniskami zwapnień. Rozległość zmian, ich lokalizacja na płatkach powoduje deformację zastawki i jej dysfunkcję, zrosty spoidel, skrócenie nici ścięgnistych, a nawet przytwierdzenie tylnego płatka mitralnego do wosierdzia ściennego [6]. Zmiany oceniane w badaniu echograficznym mają charakter brodawkowatych zgrubień na płatkach zastawek oraz uogólnionego pogrubienia płatków [12]. Dominującym typem wady u chorych z pierwotnym APS jest niedomykalność zastawki. Zwężenie ujścia stwierdza się rzadko. Najczęściej zajęta jest zastawka mitralna, następnie aortalna. Zajęcie zastawki trójdzielnej lub płucnej występuje sporadycznie [12].

W opracowanym przez autorów niniejszej pracy materiale stwierdzono, że u 34% pacjentów z nabytą wadą zastawkową serca stężenie APA jest podwyższone. Jednakże przeważała (59%) grupa, w której podwyższonemu stężeniu APA towarzyszył fakt przebycia choroby reumatycznej. Oba z powyższych czynników mogły wpływać na rozwój wady serca. Z danych z piśmiennictwa wynika, że częstość zajęcia zastawek jest większa w przypadku obecności przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG niż IgM [14, 22]. W badanej przez autorów podgrupie 38 osób z oznaczonym ilościowo stężeniem APA w poszczególnych klasach immunoglobulin aż u 16 pacjentów (42%) stwierdzono istotnie podwyższone ich stężenie, przy czym najczęściej obserwowano przeciwciała klasy IgM (różnica w częstości klas immunoglobulin była nieistotna). Wykazano także, że w grupie 11 pacjentów z wydłużonym APTT u 4 osób (36%) stężenie APA było podwyższone. Jednocześnie spośród 22 pacjentów z APA jedynie u 4 (18%) APTT był nieprawidłowy. Prawdopodobnie u pozostałych osób przeciwciała antykardiolipinowe nie miały aktywności antykoagulacyjnej.

Ponieważ istotnie podwyższone stężenie APA może predysponować do powikłań w postaci zakrzepicy żyłnej bądź tętniczej, zatorowości płucnej, wystąpienia niewydolności nerek [5], chorzy ci wymagają szczególnej kontroli po operacji wszczępienia protezy zastawkowej. Ponadto niektórzy autorzy zalecają, aby pacjent z implantowaną sztuczną zastawką i wysokim stężeniem APA otrzymywał antykoagulanty w dawce utrzymującej wskaźnik INR w granicach 3–3,5, niekiedy łącznie z kwasem acetylosalicylowym [3]. Badania w kierunku obecności

ści APA u chorych z nabytą wadą zastawkową można także stosować w celu uniknięcia powikłań śród- i pooperacyjnych. Ich wykonanie należy rozważyć zwłaszcza u chorych po przebytych incydencie zatorowym lub w przypadku obecności innych danych mogących sugerować obecność przeciwciał.

Wnioski

1. U części chorych z nabytymi wadami serca w surowicy krwi występują przeciwciała an-

tyfosfolipidowe. U większości tych osób wywiad w kierunku choroby reumatycznej jest dodatni.

2. U chorych z nabytymi wadami serca i przeciwciałami antyfosfolipidowymi w surowicy krwi nieprawidłowy APTT występuje rzadko.
3. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych w przypadkach negatywnego wywiadu reumatycznego u pacjentów z nabytymi wadami serca można brać pod uwagę jako czynnik odpowiedzialny za rozwój wady.

Streszczenie

Przeciwciała antyfosfolipidowe u chorych z wadami serca

Wstęp: *Przeciwciała antyfosfolipidowe (APA) mogą być odpowiedzialne za powstawanie niektórych nabytych wad zastawkowych u chorych bez wywiadu choroby reumatycznej. Celem pracy była ocena częstości występowania przeciwciał antyfosfolipidowych w surowicy chorych z nabytymi wadami zastawkowymi serca i ich wpływ na układ krzepnięcia (APTT)*

Materiał i metody: *Grupę badaną stanowiło 64 pacjentów z nabytymi wadami zastawkowymi serca (z dodatnim wywiadem w kierunku choroby reumatycznej lub bez niego). Rozpoznanie wady ustalono na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych (RTG klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne). W pierwszym etapie oceniano całkowite stężenie APA w surowicy krwi za pomocą testu półilościowego metodą immunoenzymatyczną (ELISA), wyniki podzielono na 3 grupy: negatywny, pozytywny i wysoce pozytywny. W drugim etapie dokonano analizy stężenia przeciwciał w podziale na klasy: IgG, IgA, IgM w podgrupie kolejnych 38 chorych za pomocą testu ilościowego metodą ELISA. U wszystkich chorych określono APTT.*

Wyniki: *Podwyższone stężenie APA wykazano u 22 osób (34%), wśród których u 13 (59%) odnotowano w wywiadzie przebytą chorobę reumatyczną. U 4 osób z tej grupy stwierdzono nieprawidłowy APTT. Najczęściej APA występowały w klasie IgM (37%).*

Wnioski: *U części chorych z nabytymi wadami serca w surowicy krwi występują APA. U większości tych pacjentów wywiad w kierunku choroby reumatycznej jest dodatni. U osób z nabytymi wadami serca i APA w surowicy krwi nieprawidłowy APTT występuje rzadko. Obecność APA w przypadkach negatywnego wywiadu reumatycznego u pacjentów z nabytymi wadami serca można brać pod uwagę jako czynnik odpowiedzialny za rozwój wady. (Folia Cardiol. 2003; 10: 769–774)*

przeciwciała antyfosfolipidowe, nabyte wady zastawkowe serca

Piśmiennictwo

1. Barbut D., Borer J.S., Gharavi A. i wsp. Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 901–905.
2. Ford S.E., Charette E.J., Knight J. i wsp. A possible role for anticardiolipin antibodies in acquired cardiac valve deformity. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1499–1503.
3. Al-Sayegh F.A., Ensworth S., Huang S. i wsp. Hemorrhagic complications of longterm anticoagulant therapy in 7 patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1716–1718.
4. Huges G. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341–344.

5. Łopaciuk S. Zakrzepy i zatory. PZWL, Warszawa 1996; 69–74.
6. Shahian D.M., Labib S.B., Schneebaum A.B. Etiology and management of chronic valve disease in antiphospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Card. Surg.* 1995; 10: 133–139.
7. Galli M., Bevers E.M. Inhibition of phospholipid-dependent coagulation reactions by antiphospholipid antibodies: possible models of action. *Lupus* 1994; 3: 223–228.
8. Lockwood C.J., Romero R., Feinberg R.F. i wsp. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 369–373.
9. Zima T., Fialova L., Mikulikowa L. i wsp. Antibodies against phospholipids and oxidized LDL in alcoholic patients. *Physiol. Res.* 1998; 47: 351–355.
10. Shi W., Krilis S.A., Chong B.H. i wsp. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust. N. Z. J. Med.* 1990; 20: 231–236.
11. Schlant R., Gonzalez E., Roberts W. The connective tissue diseases. W: Alexander R.W. red. *The heart.* McGraw-Hill, New York 1998; 2271–2294.
12. Hojnik M., George J., Ziporen L. i wsp. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579–1587.
13. D'Alton J.G., Preston D.N., Bormanis J. i wsp. Multiple transient ischemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke* 1975; 16: 512–514.
14. Khamashata M.A., Cervera R., Asherson R.A. i wsp. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541–1544.
15. Jouhikainen T., Pohjola-Sintonen S., Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3: 167–172.
16. Gabrielli F., Alcini E., Di Prima M.A. i wsp. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid system: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int. J. Cardiol.* 1995; 51: 117–126.
17. Roldan C.A., Shilvely B.K., Lau C.C. i wsp. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of the antiphospholipid antibodies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1127–1134.
18. Meyer O., Golstein M., Nicaise P. i wsp. Heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1995; 13: 49–56.
19. Grabowski M., Brzezińska A. Zespół przeciwciał antyfosfolipidowych a wady zastawkowe, choroba niedokrwienna serca i zakrzepica naczyńniowa. *Przegl. Lek.* 2000; 57: 296–299.
20. Kaplan S.D., Chartash E.K., Pizzarello R.A. i wsp. Cardiac manifestation of the antiphospholipid syndrome. *Am. Heart J.* 1992; 124: 1331–1338.
21. Ziporen L., Goldberg I., Kopolovic Y. i wsp. Libman Sacks endocarditis: the possible pathogenic role of anticardiolipin antibodies deposited at the valve subendothelium. *Lupus* 1995; 4 (supl. 2): 100 (streszczenie).
22. Gleason C.B., Stoddard M.F., Wagner S.G. i wsp. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1123–1129.