

DOENÇAS CARDIOVASCULARES AUTOIMUNES

Dr. João Joaquim de Oliveira, Dra. Sandra Regina A. S. Silva

Serviço de Cardiologia
Hospital das Clínicas Faculdade Medicina - UFG goiânia Go
Endereço para Correspondência:
Rua R-4 Qd R-6 Lote 10 - Setor Oeste - Goiânia Go - 74125-060

RESUMO

Muitas das doenças cardiovasculares autoimunes são secundárias a várias doenças autoimunes sistêmicas. Diversos tipos de autoanticorpos são produzidos durante miocardites e outras injúrias miocárdicas, representando resposta imunológica cruzada a patógenos e miocárdio lesado, e.g; anticorpos antisarcolema, antimiolema, antiendocárdio. Estudos recentes sugerem que em indivíduos geneticamente susceptíveis certos autoanticorpos podem causar cardiomiopatia crônica. Por isso, torna-se importante que nós continuemos a investigar e estudar os diversos eventos imunológicos humoral e celular afetando o sistema cardiovascular buscando soluções para imunoterapia específica.

Palavras-chave: cardiopatia autoimune, miocardite, cardiomiopatia, autoanticorpos

SUMMARY

Most of the autoimmune cardiovascular diseases are secondary manifestations of various systemic autoimmune diseases. Various types of myocardial autoantibodies are produced during myocarditis and others types of myocardial injury, representing crossreactive immunologic response to pathogens and damaged myocardium, e, g: antisarcolemma, antimyolemma and anti-endocardium autoantibodies.

Recent studies suggest that in genetically susceptible individuals, certain myocardial autoantibodies can cause of chronic cardiomyopathy. It is important that we continue to study and investigate the various humoral, cellular and cytokine-mediated immunologic events affecting the cardiovascular systems, for provide potential avenues for specific immunotherapy.

Key-words: autoimmune myocardial disease, autoantibodies, myocarditis, cardiomyopathy

SISTEMA IMUNOLÓGICO E AUTOANTICORPOS NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Cerca de 50% de pessoas que procuram atendimento médico em clínicas e hospitais padecem de várias formas de doenças cardiovasculares num espectro que varia de doença arterial coronária isquêmica, hipertensão arterial, cardiomiopatia idiopática ou de causa definida (chagásica, hipertensiva, isquêmica), arritmias, valvulopatia reumática até doença cardiovascular mediada por autoimunidade. Muitas dessas lesões cardiovasculares autoimunes são consequências de autoanticorpos de doenças sistêmicas. Diversos tipos de autoanticorpos (AAC) miocárdicos circulantes por reação cruzada ou não lesam estruturas do miocárdio como

sarcolema, miolema, proteínas mitocondriais e sistema de condução. Estas lesões são encontradas em 30%-90% dos pacientes com doenças por autoanticorpos¹. Embora um elo causal direto entre esses autoanticorpos e várias formas de cardiomiopatias não tem sido bem definido, já existem diversos estudos indicando que muitos autoanticorpos miocárdicos são cardiopatogênicos causando lesões cardíacas de diversas expressões clínicas. Um exemplo clássico de doença cardíaca por autoimunidade é a febre reumática, cujos anticorpos contra os antígenos estreptocócicos, agridem também os sarcômeros de válvulas cardíacas (pela semelhança antigênica). Este trabalho versará sobre: **1-** doenças cardiovasculares autoimunes secundárias a doenças autoimunes sistêmicas; **2-** tipos de autoanticorpos miocárdicos sintetizados na vi-

gência e seguindo lesões miocárdicas; **3-** autoanticorpo miocárdico específico causador de cardiomiopatia dilatada e distúrbios de condução cardíaca; **4-** o papel de autoanticorpo anti-oXLDL na doença aterosclerótica; **5-** exames diagnósticos por autoanticorpos e biópsia endomiocárdica; **6-** terapia imunossupressora¹⁻².

DOENÇAS CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS A DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES

Os principais fatores etiopatogênicos das lesões sistêmicas autoimunes são autoanticorpos, imunocomplexos, células ativadas citolíticas e mediadores pro-inflamatórios como citocinas liberadas por células ativadas. As citocinas em geral, determinam a extensão e grau de dano tecidual.

Das cininas estimuladoras podemos citar interleucina 1 (IL-1), IL-2, fator de necrose tumoral a (TNF) etc. Dentre as citocinas quimiotóxicas e pro-inflamatórias temos as IL-3, IL-5 e IL-8 que podem recrutar células efetoras ativadas autoimunes do sangue periférico para vários sítios, podendo serem citotóxicas para miócitos e células endoteliais. Exemplos clássicos dessas lesões são o bloqueio átrioventricular induzido por autoanticorpos anti-SS-A/Ro, distúrbios de condução cardíaca secundário a polimiosite autoimune, miocardite e endocardite associadas com lupus eritematoso sistêmico, lesões coronárias associadas com artrite reumatóide ou esclerodermia, aortite e arterite coronária na doença de Takayasu, aneurisma coronário na Síndrome de Kawasaki, fibroelastose endomiocárdica, reação eosinofílica granulomatosa na Síndrome de Churg-Straus³⁻⁴.

BLOQUEIO ÁTRIO-VENTRICULAR CONGÊNITO ASSOCIADO COM LES MATERNO

Diversos estudos demonstram associação entre recém-natos com lupus neonatal e BAV congênito nascidos de mães com lupus eritematoso sistêmico (LES) e autoanticorpo anti-SS-A/Ro. Tudo parece depender de reação cruzada entre autoanticorpo tipo IgG anti-SS-A/Ro materno transplacentário e antígenos do sistema de condução cardíaca do feto. Estas reações cruzadas ativam o complemento com lesão tecidual. No exame anatomopatológico o nódulo átrioventricular (NAV) de recém-natos com bloqueio átrioventricular apresenta processo inflamatório, fibrose e calcificação, além de vasculite lúpica em miócitos cardíacos⁷⁻⁸.

BLOQUEIO DE RAMO DO FEIXE DE HIS NA POLIMIOSITE AUTOIMUNE

Distúrbios de condução dos ramos do feixe de His são encontrados em muitos pacientes com polimiosite autoimune. As manifestações cardíacas podem ser tormentuosas desde arritmias, insuficiência cardíaca exigindo terapêutica imunossupressora e citolítica para alívio sintomático. Cerca de 30%-70% dos pacientes afetados apresentam autoanticorpotipo anti-SRP, anti-SS-A/Ro e complexo ribonuclear citoplásmico com reação inflamatória tipo miosite (miocardite).

Os autoanticorpos mencionados têm sido implicados na causa de doença miocárdica e distúrbios de condução mediados por fatores imunológicos.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS COM LES

Das doenças vasculares do colágeno o lupus eritematoso sistêmico é a mais comum, afetando mais as mulheres, com maior incidência nas segunda e terceira décadas de vida. De etiologia desconhecida, parece ser uma doença por hipersensibilidade ou auto-imune. Acomete praticamente todos os sistemas, mas principalmente a pele, rins, articulações, cérebro, membranas serosas, vasos e coração. Nos exames subsidiários é comum a elevação sérica das gamaglobulinas e crioproteínas além de fatores antinucleares e anticitoplasmáticos. O LES produz uma pericardite com envolvimento inclusive de coronárias. A pericardite com derrame é a mais freqüente das lesões cardíacas. O derrame que é de natureza fibrinosa contém leucócitos mononucleares e às vezes, célula LE, podendo tornar-se purulento, especialmente em pacientes debilitados e em uso de imunossupressores. A endocardite verrucosa ou de Libman-Sacks acomete mais as valvas esquerda com preferência pela mitral. São verrugas muito semelhantes à endocardite trombótica não bacteriana ou marântica que acomete pacientes debilitados ou terminais com neoplasias de estômago e pâncreas. A miocardite caracterizada por necrose celular e fibrose substitutiva é uma complicação mais rara do LES. O envolvimento coronária pode se dar em decorrência de necrose fibrinóide ou oclusão tromboembólica. Arterites intramiocárdicas e mesmo no sistema de condução podem causar arritmias e distúrbios de condução.

Endocardite com vegetações valvares assépticas tipo Libman-Sacks ocorre em cerca de 40% de pacientes lúpicos. As vegetações valvares são mais comuns em valva mitral. No exame histopatológico existe necrose fibrinóide

com infiltrado linfoplasmocitário e tardiamente fibrose valvular com calcificação. Os AAC mais comuns são anti-dsDNA e anti-SS-A/Ro⁶.

DOENÇA CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATÓIDE E ESCLERODERMIA

A artrite reumatóide raramente afeta o coração, pode comprometer endo, mio e pericárdio, artérias coronárias e seus ramos. A pericardite fibrofibrinosa difusa pode ser leve, assintomática até mais grave com derrames volumosos e necessitando tratamento cirúrgico (pericardiocentese de alívio). Outras estruturas cardíacas como valvas e sistema de condução podem ser afetados com incidência de 1%-4% em estudos pós-mortem. Os mecanismos etiopatogênicos envolvem imunocomplexos, fator reumatóide (FR) e outros autoanticorpos.

ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA

As esclerose sistêmica progressiva (ESP) ou esclerodermia se caracteriza por um espessamento fibrinoso de pele e alterações fibrótico-degenerativas de dedos e vísceras como esôfago, rins, pulmões e coração. Nos vasos coronários as lesões mais comuns são espessamento esclerótico intimal concêntrico e estenose coronária com isquemia miocárdica. O mecanismo destas lesões envolvem injúria citotóxica e citolítica por AAC, interleucina-1 e TNF contra células endoteliais⁷. O miocárdio pode ser afetado com degeneração miofibrilar ou necrose das bandas de contração. O fenômeno de Raynaud (hiperreatividade vascular) pode ocorrer em qualquer víscera. As manifestações clínicas de acometimento cardiovascular são: insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, IAM, angina e morte súbita. Pericardite fibrosa ou fibrinosa pode ocorrer com derrames pericárdicos pequenos ou volumosos, necessitando, às vezes de tratamento cirúrgico. As valvas cardíacas quase nunca são afetadas. A ESP pode causar hipertensão pulmonar, tendo como componentes característicos vasoespasmo arterial, hiperreatividade vascular com fenômeno de Raynaud, lesões plexiformes e arterites necrotizantes. O prognóstico destas complicações é ruim e quase sempre leva à rápida deterioração cardiorrespiratória e morte súbita.

ARTRITE E ARTERITE CORONÁRIA NA DOENÇA DE TAKAYASU

A doença de Takayasu se caracteriza por vasculite crônica com lesão tecidual destrutiva envolvendo endotélio e adventícia de aorta e

coronárias. O quadro clínico inclui claudicação de membros superiores, dor muscular e hipertensão arterial renovascular. No histopatológico há arterite granulomatosa com fibrose intimal variável, fibrose de camada média, infiltrado inflamatório transmural e obstrução luminal. O mecanismo destas lesões engloba hiperprodução de citocinas por leucócitos ativados, lesões citolíticas, reação por imunocomplexos. O tratamento com corticóides e imunossupressores melhora a evolução clínica, mas a HA pode ser de difícil controle⁵.

TABELA I
Autoanticorpos nas doenças cardiovasculares
tipo e % de positividade

	Nº p	ASA	AMLA	AEA	AANTA
Indivíduos sadios	200	31	35	17	0
Miocardites	332	70	75	70	0
Pericardites	51	80	80	30	0
Pós-pericardiotomia	40	90	90	73	0
DAC	96	36	38	19	0
IAM	10	50	50	50	0
Cardiomiopatia dilatada	110	25	21	29	15
Rejeição transplante cardíaco	70	85	85	89	0

ASA = AC antisarcolema, AMLA = AC antimiolema, AEA = AC antiendocárdio, AANTA = AC anti-translocador adenina nucleóide

(Refs 4,19) p=pacientes

ANEURISMAS CORONÁRIOS E ARTERITE NECROTIZANTE NA SÍNDROME DE KAWASAKI

A Síndrome linfomucocutânea de Kawasaki é uma doença auto-imune possivelmente desencadeada por toxinas estafilocócicas e/ou de yersina mitógenos. Clinicamente se apresenta com conjuntivite, "rash" cutâneo, edema facial, microadenopatia cervical, poliarterite necrotizante, lesões vasculares nodosas com tropismo especial para vasos coronários. No quadro clínico as manifestações mais dramáticas podem ser infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte súbita. Aneurismas coronários e fibrose miocárdica são complicações tardias da doença. O início da doença é usualmente precedido por infecção estafilocócica e/ou yersínica. O mecanismo destas lesões compreende produção de citocinas imunoestimulatória por leucócitos T ativados levando a dano vascular inflamatório, crioglobulinas e autoanticorpos anti-endotelial. O tratamento mais efetivo é associação de agentes anti-inflamatórios (corticóides) e imunoglobulina intravenosa⁹.

FIBROELASTOSE ENDOMIOCÁRDICA

Trata-se de CMP restritiva associada com hipereosinofilia. Os danos endomiocárdicos são

tanto necrótico e trombótico com grânulos eosinofílicos e fibroelástico com fibrose do endotélio valvular. Em países ocidentais a fibroelastose endomiocárdica (FEM) comumente ocorre em pacientes com doença linfoproliferativa, linfoma de células T e atopias sistêmicas severas. Em outras regiões tropicais a FEM usualmente está associado com parasitismo tipo filariose ou helmintíase. O início da doença geralmente é insidioso com mais de 80% dos pacientes apresentando disfunção e/ou insuficiência cardíaca por tempo prolongado após a hipereosinofilia. Trombólise profilática ou trombectomia pode ser salvador de vida durante os estágios iniciais da doença. A substituição das valvas cardíacas fibróticas pode ser necessária em insuficiência cardíaca por disfunção valvar severa¹⁰.

ANGÉITE EOSINOFÍLICA GRANULOMATOSA NA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Constitui uma doença sistêmica caracterizada por eosinofilia tecidual e sanguínea afetando pulmões, pele, coração, nervos periféricos, cérebro, trato gastrointestinal e rins. Os vasos sanguíneos dos órgãos envolvidos são permeados por eosinófilos, histiócitos e neutrófilos. No exame histopatológico as lesões características são necrose fibrinóide e destruição granulomatosa da parede vascular. As manifestações clínicas podem ser leves a severas como pericardite, infarto miocárdico e hipertensão arterial severa. A IgE sérica está elevada na maioria dos casos com hiperprodução de interleucinas 3 e 5 por ativação de linfócitos T com lesão endocárdica e vascular. A doença pode ocorrer em pacientes com asma, alergias sistêmicas e outras afecções que curam com eosinofilia de causa idiopática. Complicações renal, respiratória e cardíaca são comuns. Os quadros de vasculite hemorrágica digestiva e encefálica podem ser fatais. Terapia com corticóides e outros imunossuppressores costuma melhorar a evolução da doença. Mais recentemente tem sido empregados como terapia de suporte e remissiva da doença os inibidores específicos das citocinas e anticorpos monoclonais para interleucinas.

POLIARTERITE NODOSA

A poliarterite nodosa (PN) é uma vasculocolagenosa sistêmica que se caracteriza por inflamação necrosante de artérias de médio e pequeno calibre, inclusive coronárias e seus ramos. Os principais diagnósticos diferenciais seriam arterite de células gigantes, angiíte por hipersensibilidade, arterite temporal e arterite de aorta e seus ramos. Nas coronárias a PN se ca-

racteriza por trombose e dilatações aneurismáticas fatais por necrose vascular e formações nodulares. É comum o infarto do miocárdio, o comprometimento vascular do sistema de condução, principalmente nódulos sinusal e átrio-ventricular com distúrbios de condução e arritmias. A cardiomegalia e hipertrofia ventricular esquerda são mais comuns em pacientes com hipertensão arterial (presente em 90% dos casos) por nefropatia.

CARDIOMIOPATIA DILATADA E AUTOANTICORPO

O diagnóstico de cardiomiopatia dilatada idiopática até então é feito quando se tem insuficiência cardíaca congestiva com cardiomegalia em pacientes sem outra doença cardíaca, hipertensão arterial ou doença sistêmica como fator etiológico de descompensação cardíaca. A incidência da doença é em torno de 80 casos/10⁶ de pessoas. O quadro clínico se assemelha a cardiomiopatia periparto e outras formas de insuficiência cardíaca congestiva. Cerca de 25% dos pacientes têm anticorpos antivírus coxsackie B e o RNA deste agente pode ser detectado em mais de 20% dos exames histopatológicos. Mais de 50% dos pacientes têm autoanticorpo antiscoralema e antimiolema com ação citolítica "in vitro". Parece existir uma susceptibilidade genética, uma vez que 30% - 48% dos pacientes com miocardite dessa natureza são HLA-DR4 e/ou B17 positivos¹³.

DISTÚRBIOS DE CONDUÇÃO CARDÍACA SECUNDÁRIOS A AUTOANTICORPOS MIOCÁRDICOS

O mecanismo destas lesões no sistema de condução parece depender de autoanticorpos antinodulo sinusal e anti-nodulo AV presentes em mais de 30% destes pacientes. A maioria tem história de doença reumática. Os sintomas principais são angina pectoris, palpitações, insuficiência cardíaca, síncope e eventualmente complicações embólicas. Áreas irregulares de infiltrados de linfócitos e fibrose são visibilizadas no tecido nodal afetado. Os autoanticorpos mencionados não são detectados em indivíduos saudáveis e vários estudos têm mostrado como fatores prognósticos os distúrbios de condução em pacientes com doença reumática¹⁴.

AUTOANTICORPO E ATEROGÊNESE

Várias formas de lipoproteínas de baixa densidade oxidada (oxLDL) são aterogênicas. IgM nativa tipo autoanticorpo anti-oxLDL pode ser detectada em indivíduos saudáveis sendo os títulos de

colesterol influenciado por dieta, estilo de vida, atividade física e determinantes genéticos. Os autoanticorpos anti-oxLDL constituindo imunocomplexos podem ser encontrados circulantes ou em placas de ateroma em indivíduos com doença miocárdica isquêmica, estenose corotídea e hipertensão arterial¹⁵.

Estes complexos imunes oxLDL-anti-oxLDL são capazes de causar acúmulo de colesterol em macrófagos e fibroblastos; induzem a expressão do receptor para LDL-colesterol; ativam células imunoefetoras para produção de citocinas inflamatória, imunoestimuladora e quimiotóxica como IL-1, TNF- α , IL-3, IL-5; exercendo efeito citotóxico direto sobre endotélio e miócitos de vasos sanguíneos.

Os autoanticorpos para oxLDL podem iniciar e manter inflamação por resposta imune, lesão de célula endotelial e proliferação intimal promovendo lesão aterosclerótica. Processo similar tem sido implicado na gênese de vasculopatia aterotrombótica em várias vasculo-colagenosas como LES e outras doenças sistêmicas como diabetes, toxemia gravídica e insuficiência renal crônica.

Em que pese as limitações e dificuldades na interpretação de dados comparativos, há concordância no que concerne às seguintes propriedades patogênicas da oxLDL e anti-oxLDL: **1-** A oxidação da LDL pode ocorrer nas células endoteliais, nos miócitos e macrófagos; **2-** A oxLDL pode promover oxidação adicional de LDL, inibir a motilidade macrofágica e induzir a liberação de citocinas inflamatórias e quimiotóxicas; **3-** Os imunocomplexos formados por oxLDL-anti-oxLDL são capazes de iniciar a aterogênese; **4-** Estes complexos imunes têm sido identificados em placas de ateroma de coronárias, de carótidas e outros vasos de indivíduos com hipertensão arterial e/ou cardiopatia isquêmica¹⁵⁻¹⁶.

OUTROS AUTOANTICORPOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Muitos autoanticorpos miocárdicos são encon-

trados em cardiomiopatias dilatadas, miocardites virais e distúrbios de condução. O mecanismo da lesão celular é uma resposta imunológica celular por alteração antigênica provocada por agentes infecciosos como estreptococos, vírus coxsackie B ou mesmo dano miocárdico como trauma ou infarto. Estes autoanticorpos certamente refletem uma resposta imune fisiológica para eliminar antígenos degradados ou restos catabólicos. Muitos desses pacientes não desenvolvem lesões cardiovasculares crônicas. Determinados autoanticorpos(anti-sinusal e anti-nódulo átrio-ventricular), como têm demonstrado pesquisas mais recentes, são capazes de seqüelas permanentes a exemplo da cardiomiopatia dilatada pós-miocardite e distúrbios de condução por doença reumática¹⁷⁻¹⁸.

EXAMES COMPLEMENTARES NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES AUTOIMUNES

Diversos exames por radioimunoensaio podem ser feitos para doenças autoimunes sistêmicas. Inicialmente os autoanticorpos mais importantes seriam anti-dsDNA, anti-SS-A/Ro, anti-SRP, fator reumatóide e fator antinuclear. Testes por imunofluorescência indireta (IFI) são exames semiquantitativos úteis na detecção de autoanticorpos miocárdicos como anti-sarcolema, anti-miolema, anti-endocárdio (ASA, AMLA, AEA). Os autoanticorpos anti-nódulo sinusal e anti-nódulo átrio-ventricular (ASV, AAVN) podem ser titulados usando como substrato o próprio tecido de condução cardíaca humano. Agentes infecciosos como vírus Epstein-Bar (EBV), hepatopatias crônicas ou pós-operatório de cirurgia cardíaca podem falsear resultados (falso-positivos). Nestas circunstâncias exames como "western blotting" (eletroforese, nitrocelulose) e ELISA utilizando extratos de tecido cardíaco como fonte antigênica servem para confirmar ou não os epitopes antigênicos específicos como sarcolema, miolema e outros tecidos cardíacos. Os autoanticorpos para LDL oxidada são feitos pelo método ELISA¹⁹.

TABELA II - Autoanticorpos presentes nos distúrbios de condução cardíaca Anticorpo(AC) e positividade (%)

Distúrbio de condução	Anticorpo(AC) e positividade (%)					
	Nº. P	ASNA	AAVNA	AMLA	ASA	Anti-SS-A/Ro
Doença NSA	45	29	18	44	29	0
BAV 55	24	22	69	60	0	0
BAV congênito	48	0	0	0	0	92
BR isquêmico	102	0	0	0	0	0
BR na polimiosite	14	0	0	0	0	50-80
BR na fibrose pulmonar	56	0	0	0	0	0

ASNA=AC anti-nódulo AS, AAVNA=AC anti-nódulo AV, AMLA=AC anti-miolema, ASA =AC antisarcolema, anti-SS-A/Ro=AC associado com Síndrome de Sjogren e LES P= pacientes

BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA

Utilizando a classificação e os critérios morfológicos do grupo de Dallas a biópsia endomiocárdica torna-se útil no diagnóstico e classificação da miocardite aguda, subaguda ou crônica e cardiomiopatias. Nem sempre há correlação entre natureza histológica da biópsia, severidade da doença, prognóstico e resposta terapêutica. A sensibilidade da biópsia é melhorada com várias amostras de sítios diferentes e é feita em ventrículo direito. Além das indicações mencionadas ela mostra-se útil em receptores de transplantes cardíacos e usuários de medicamentos com potencial cardiotóxico como quimioterápicos anti-neoplásicos¹⁹⁻²⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maisch B. *Retrospective and perspective in the immunology of cardiac diseases*. Springer Semin Immunopathol 1989;11:479-482.
2. Fenoglio JJ, Marboe CC. *Endomyocardial biopsy*, in Stemberg SS (ed): *Diagnostic Surgical Pathology*. New York, Raven Press 1989, pp 877-895.
3. Maisch B. *Autoreactivity to the cardiac myocyte, connective tissue, and the extracellular matrix in heart disease and postcardiac injury*. Springer Semin Immunopathol 1989;11:369-395.
4. DeScheerder I, DeBuyzereb M, Algoed L, et al. *Characteristic antiheart-antibody pattern in postcardiac injury syndrome, endocarditis, and myocarditis*. Eur Heart J 1987;8:suppl J.
5. Lee LA, Coulter S, Erner S, et al. *Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies*. Am J Med 1987;83:793-797.
6. Wolff SM. *The Vasculitic Syndromes*, in Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia W. B. Saunders, 1992, pp 1535-1537.
7. Behan WMH, Behan PO, Gairus J. *Cardiac damage in polymyositis associated with autoantibodies to tissue ribonucleoproteins anti-SS-A/Ro*. Br Heart J 1987;57:176-180.
8. Stevens MB. *Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system: The heart*, in Lahita RG (ed): *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, Churchill Livingstone, 1992.
9. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. *A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patients groups*. Medicine 1991;70:360-374.
10. Spry CJ. *Eosinophils and endomyocardial fibrosis: a review of clinical and experimental studies 1980-1986*, in Kawai C, Abelmann WA (eds): *Pathogenesis of myocarditis and cardiomyopathy: Recent clinical and experimental studies*, vol. 1 *Cardiomyopathy Update*. Tokyo, University of Tokyo Press 1987; pp 293-310.
11. Lanham JG, Churg J. *Churg-Strauss syndrome*, in Churg A, Churg J (eds): *Systemic Vasculitides*. New York, Igaku-Shoin 1991; pp101-120.
12. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. *Systemic vasculitis with eosinophilia and asthma. A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome*. Medicine 1984;63:65-81.
13. Muir P, Tilzey AJ, English TAH, et al. *Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: Serological evidence of persistent enterovirus infection*. Lancet 1989;1:804-807.
14. Lotze U, Maisch B. *Humoral Immune response to cardiac-conducting tissue*. Springer Semin Immunopathol 1989;11:409-422.
15. Steinberg D. *Modified forms of LDL and atherosclerosis*. J Intern Med 1993;233:227-232.
16. Fofelman AM, Schechter I, Seager J, et al. *Malondialdehyde alteration of LDL leads to cholesterol ester accumulation in human monocyte-macrophages*. Proc Natl Acad Sci ;USA 1980;77:2214-2218.
17. Schultheiss HP, Bolte HD. *Immunological analysis of autoantibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy*. J Mol Cell Cardiol 1985;17:603-617.
18. Maisch B. *Immunologic regulator and effector functions in pericarditis, postmyocarditic heart muscle disease and dilated cardiomyopathy*. Bas Res Cardiol 1986;8(suppl):217-241.
19. Towmey SL, Bennett GE. *Immunofluorescence Method for detecting anti-myocardial antibodies, and its use in diagnosing heart disease*. Clinical Chemistry 1975;21(13):1903-1906.
20. Craig WY, Poulin SE, Nelson CP, et al. *An ELISA method for the detection and quantitation of IgG antibody against LDL: The effect of blocking buffer and the method of data expression on experimental findings*. Clin Chem 1994;40:882-888.