

Cardiopatía valvular en pacientes con síndrome antifosfolipídico

F. J. Muñoz-Rodríguez^{a, b}, J. C. Reverter Calatayud^c, J. Font Franco^a, G. Espinosa Garriga^a, D. Tàssies Penella^c y M. Ingelmo Morin^a

^aUnidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y ^cServicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Mollet. Barcelona

Introducción. Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) pueden afectar el corazón y la cardiopatía valvular parece ser la manifestación clínica más frecuente.

Objetivos. Estudiar la prevalencia y las características de la valvulopatía en una amplia población de pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF), así como analizar el perfil clínico e inmunológico de los pacientes con afectación valvular respecto de aquellos que no la padecen.

Pacientes y métodos. Análisis retrospectivo de 113 pacientes diagnosticados de SAF. El 81% fueron mujeres y la edad media fue de 39 años (DE: 14). El 62% de los pacientes estaba diagnosticado de SAF primario (70 pacientes) y el 38% restante (43 pacientes) correspondía a pacientes con SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES). La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 55 meses (extremos: 7-144 meses). La valoración cardiológica se efectuó mediante ecocardiografía transtorácica. El estudio del anticoagulante lúpico (AL) se realizó mediante ensayos coagulométricos y la determinación de los anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti-β2-glucoproteína I (aβ2-GPI) y antiprotrombina (aPT) se efectuó mediante ensayos de ELISA.

Resultados. La prevalencia de cardiopatía valvular fue del 19%. La válvula más frecuentemente afectada fue la mitral (91%) y la anomalía estructural más común fue la insuficiencia. En el 24% de los pacientes fue necesario el recambio valvular. En el subgrupo de pacientes con valvulopatía se observó una prevalencia significativamente superior de trombosis totales (71% frente a 49%; $p = 0,05$), trombosis arteriales (57% frente a 23%; $p = 0,002$), accidentes vasculares cerebrales (38% frente a 13%; $p = 0,01$), trombocitopenia (71% frente a 45%; $p = 0,02$), anemia hemolítica (29% frente a 9%; $p = 0,02$) y livedo reticularis (48% frente a 3%; $p < 0,0001$). Respecto a las diferencias inmunológicas, sólo se encontró una mayor prevalencia del AL (81% frente a 59%; $p = 0,04$) y de los aβ2-GPI (isotipo IgG) (43% frente a 22%; $p = 0,05$) en los pacientes con valvulopatía.

Conclusiones. La cardiopatía valvular es frecuente en pacientes con SAF y la insuficiencia mitral es la lesión más común. Es recomendable la práctica de una ecocardiografía en todo paciente diagnosticado de SAF en su valoración inicial y efectuar controles periódicos.

PALABRAS CLAVE: síndrome antifosfolipídico, cardiopatía valvular, lupus eritematoso sistémico.

Muñoz-Rodríguez FJ, Reverter Calatayud JC, Font Franco J, Espinosa Garriga G, Tàssies Penella D, Ingelmo Morin M. Cardiopatía valvular en pacientes con síndrome antifosfolipídico. *Rev Clin Esp* 2002; 202(10):529-33.

Valvular heart disease in patients with anti-phospholipid syndrome

Introduction. Anti-phospholipid antibodies (APA) may involve heart and valvular heart disease seems to be the most common clinical manifestation.

Objectives. To study the prevalence and characteristics of valvular heart disease in a large patient population with anti-phospholipid syndrome (APS) and also to analyze the clinical and immunological profile of patients with valvular involvement compared with those without involvement.

Patients and methods. Retrospective analysis of 113 patients diagnosed of APS. Eighty-one percent were females and the mean age was 39 years (SD:14). Sixty-two percent of patients were diagnosed of primary APS (70 patients) and the remaining 38% (43 patients) corresponded to patients with APS associated with systemic lupus erythematosus (SLE). The median follow-up of patients was 55 months (range: 7-144 months). The cardiologic assessment was performed by means of transthoracic echocardiogram. The study of anti-lupus anticoagulant (AL) was performed by means of coagulometric assays and measurement of anticardiolipin antibodies (aCL), anti-β2 glycoprotein I (aβ2-PGI) and anti-prothrombin (aPT) by ELISA.

Results. The prevalence of valvular heart disease was 19%. The mitral valve was mostly involved (91%) and the most common structural abnormality corresponded to mitral insufficiency.

Valvular replacement was required in 24% of patients. In the subgroup of patients with valvular heart disease, a significantly higher prevalence was observed in the following parameters: total thrombosis (71% versus 49%; $p = 0.05$), arterial thrombosis (57% versus 23%; $p = 0.002$), stroke (38% versus 13%; $p = 0.01$), thrombocytopenia (71% versus 45%; $p = 0.02$), hemolytic anemia (29% versus 9%; $p = 0.02$), and livedo reticularis (48% versus 3%; $p < 0.0001$). As for immunological differences, only a higher prevalence of LA was found (81% versus 59%; $p = 0.04$) and aβ2-GPI (IgG isotype) (43% versus 22%; $p = 0.05$) in patients with valvular heart disease.

Conclusions. Valvular heart disease is more frequent in patients with APS and mitral insufficiency is the most common lesion. In a patient with the diagnosis of APS, an echocardiogram should be obtained in his/her initial assessment and regular controls should be obtained in the follow-up.

KEY WORDS: antiphospholipid syndrome, valvular heart disease, systemic lupus erythematosus.

Correspondencia: F. J. Muñoz Rodríguez.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Mollet.
Sant Llorenç, 39-41.
08100 Mollet del Vallès (Barcelona).
Correo electrónico: 28587fmr@comb.es

Aceptado para su publicación el 4 de octubre de 2001.

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza por la asociación entre fenómenos trombóticos, complicaciones obstétricas y/o trombocitopenia con la pre-

sencia de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), tales como los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL)¹. El espectro clínico de la enfermedad se ha ido ampliando considerablemente en los últimos años, habiéndose descrito la afectación de cualquier órgano, y parece claro que la gran mayoría de las manifestaciones clínicas tiene una base trombótica². Las manifestaciones cardíacas descritas en pacientes con SAF incluyen la cardiopatía coronaria, disfunción miocárdica, formación de trombos intracardiácos y enfermedad valvular³. De todas ellas la cardiopatía valvular parece ser la más prevalente. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia y las características de la valvulopatía en pacientes con SAF, así como el perfil clínico e inmunológico de los pacientes con afectación valvular respecto a aquellos que no la padecieron.

Pacientes y métodos

Estudiamos de forma retrospectiva 113 pacientes diagnosticados de SAF entre 1985 y 1999 según los criterios hasta entonces vigentes⁴. Noventa y dos (81%) eran mujeres y 21 (19%) varones con una edad media de 39 años (DE: 14). El 62% de los pacientes estaba diagnosticado de SAF primario (70 pacientes) y el 38% restante (43) correspondía a pacientes con SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES). La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 55 meses (extremos: 7-144 meses).

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes. El diagnóstico de la valvulopatía se realizó siempre mediante la práctica de una ecocardiografía transtorácica. La decisión de solicitar la ecocardiografía dependía del criterio del clínico que atendió a cada paciente, pero a partir de 1996 siempre se practicó en la valoración inicial de todos los pacientes diagnosticados de SAF en nuestro centro. Cuando se detectó alguna lesión valvular, siempre se consideró para nuestro estudio aquella más grave o la lesión predominante. Durante los últimos dos años se repitió el estudio inmunológico a todos los pacientes.

Detección del AL

La presencia del AL fue estudiada mediante pruebas coagulométricas siguiendo las directrices marcadas por el Subcomité de Estandarización del Anticoagulante Lúpico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia⁵. Los ensayos utilizados fueron el tiempo de tromboplastina parcial activada, el tiempo del veneno de víbora de Russell diluido y la prueba de inhibición de la tromboplastina tisular.

Detección de aCL

Los aCL se estudiaron mediante una técnica de ELISA previamente estandarizada⁶. Los resultados se expresaron en unidades fosfolipídicas de IgG (GPL) y de IgM (MPL). Se consideraron positivos débiles entre 15 y 25 GPL y MPL, positivos moderados entre 26 y 40 GPL y MPL y positivos altos los superiores a 40 GPL y MPL.

Detección de los anticuerpos anti- β 2-glucoproteína I ($\alpha\beta$ -GPI) y antiprotrombina (aPT)

Se analizaron mediante técnicas de ELISA previamente estandarizadas en nuestro laboratorio^{7,8}.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en media \pm DE o rangos. Las pruebas de Chi² o Fisher se utilizaron para comparar variables cualitativas y la «t» Student para comparar variables cuantitativas. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS-PC 6.0 para Windows.

Resultados

Características generales

Del total de la muestra, 60 (53%) pacientes habían padecido fenómenos trombóticos, 56 (50%) desarrollaron trombocitopenia y 55 (60%) mujeres tuvieron complicaciones obstétricas en forma de abortos o pérdidas fetales. La **figura 1** muestra las manifestaciones clínicas más frecuentes de la serie. No observamos diferencias clínicas respecto a las principales manifestaciones que definen la enfermedad entre los pacientes con SAF primario o asociado a LES.

Características de la valvulopatía

La prevalencia observada de valvulopatía fue del 19% (21 pacientes). Fue superior entre los pacientes con SAF asociado a LES (26%) respecto al SAF primario (14%), aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. En 10 (48%) la valvulopatía se diagnosticó de forma simultánea al diagnóstico del SAF, en otros 10 (48%) el diagnóstico fue posterior y en el paciente restante fue anterior al diagnóstico del SAF. La válvula más frecuentemente afectada fue la mitral (91%), seguida de la aórtica (38%) y la tricuspídea (14%). Las alteraciones estructurales observadas fueron el engrosamiento de las valvas, la insuficiencia o estenosis valvular y la endocarditis trombótica no bacteriana, siendo la insuficiencia valvular la más frecuente. Todos los pacientes con disfunción valvular también tenían engrosamiento de las valvas. En tres pacientes se detectó una doble lesión aórtica con

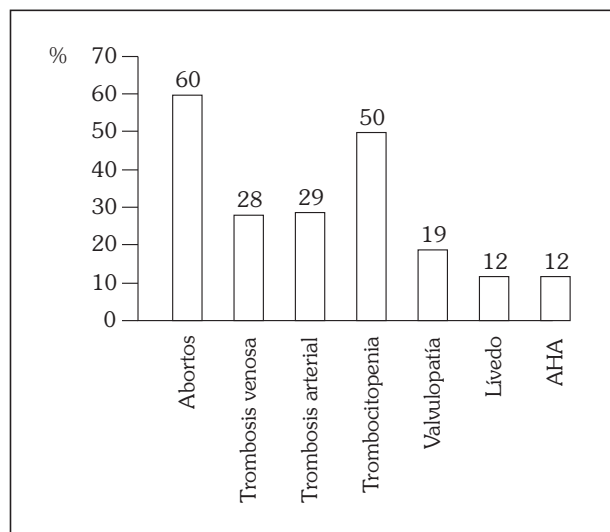


Fig. 1. Características clínicas generales de los pacientes con SAF. AHA: anemia hemolítica autoinmune.

TABLA 1
Características estructurales de la valvulopatía en los 21 pacientes

	Engrosamiento	Insuficiencia	Estenosis	ETNB
Válvula mitral	5	11	0	3
Válvula aórtica	1	5	2	0
Válvula tricuspídea	2	1	0	0

ETNB: endocarditis trombótica no bacteriana.

predominio de insuficiencia en dos de ellos y de estenosis aórtica en el otro. En la [tabla 1](#) se describen de forma detallada las características de la valvulopatía. En 14 (67%) pacientes detectamos la afectación de una única válvula, en 5 (24%) estaban afectadas simultáneamente dos y en dos (9%) de ellos, tres. En 5 (24%) fue necesario el recambio valvular, implantando una válvula protésica en 4 y una biológica en el quinto, aunque en este último la válvula se deterioró y fue necesaria su sustitución por una protésica un año más tarde. Un paciente falleció por trombosis de la válvula protésica a pesar del tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada endovenosa en el período postquirúrgico inmediato de la sustitución valvular. Su tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) estaba alargado de forma espontánea por la presencia del AL, y ello planteó dificultades en el control de la anticoagulación con heparina no fraccionada administrada por vía endovenosa.

Diferencias clínicas e inmunológicas entre pacientes con y sin lesión valvular

Cuando comparamos clínicamente el grupo de pacientes con valvulopatía respecto a los pacientes sin valvulopatía, entre los primeros encontramos una prevalencia significativamente superior de trombosis (71% frente a 49%; $p = 0,05$), trombocitopenia (71% frente a 45%; $p = 0,02$), anemia hemolítica (29% frente a 9%; $p = 0,02$) y livedo reticularis (48% frente a 3%; $p < 0,0001$). La asociación con las trombosis era a expensas de una mayor prevalencia de trombosis arteriales (57% frente a 23%; $p = 0,002$), y dentro de éstas destacaban los accidentes vasculares cerebrales (38% frente a 13%; $p = 0,01$). Otra diferencia observada fue un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes con valvulopatía. La mediana del tiempo de seguimiento en este grupo fue de 71 meses, respecto a los 54 meses entre los pacientes sin valvulopatía ($p = 0,007$). En la [tabla 2](#) se detallan las características clínicas de ambos grupos, así como las inmunológicas de ambos subgrupos se describen en la [tabla 3](#). Destaca una mayor prevalencia del AL en los pacientes con valvulopatía (81% frente a 59%; $p = 0,04$), así como de los $\alpha\beta 2$ -GPI (isotipo IgG) (43% frente a 22%; $p = 0,05$).

Discusión

La prevalencia de la cardiopatía valvular observada en nuestra serie fue del 19%, inferior a la descrita

TABLA 2
Comparación clínica entre pacientes con y sin valvulopatía

	Valvulopatía (n = 21)	No valvulopatía (n = 92)	p
Sexo (% mujeres)	95	78	0,1
Edad (años)	39	38	0,7
Tiempo seguimiento (meses)	71	54	0,007
Trombosis (%)	71	49	0,05
Trombosis arterial (%)	57	23	0,002
AVC (%)	38	13	0,01
Cardiopatía isquémica (%)	10	4	0,3
Trombosis venosas (%)	19	30	0,2
TVP (%)	19	26	0,4
Trombocitopenia (%)	71	45	0,02
Anemia hemolítica (%)	29	9	0,02
Livedo (%)	48	3	<0,0001

AVC: accidente vascular cerebral; TVP: trombosis venosa profunda.

en estudios previos⁹, aunque clínicamente importante porque supone la cuarta manifestación en frecuencia tras las trombosis, las complicaciones obstétricas y la trombocitopenia. Esta prevalencia es probablemente menor a la real debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y a que no se practicó una ecocardiografía a todos los pacientes incluidos.

Observamos una mayor prevalencia de la valvulopatía en los pacientes con SAF asociado al LES respecto a aquellos con SAF primario, aunque esta diferencia no alcanzó una significación estadística. Este hallazgo concuerda con resultados previos. Así, Vianna et al¹⁰ observaron una prevalencia del 63% en pacientes con SAF asociado al LES, mientras que en pacientes con SAF primario fue inferior (37%). En pacientes con LES algunos estudios^{11, 12}, aunque no todos¹³, han encontrado una asociación entre AAF y valvulopatía. Por el contrario, Roldan et al¹⁴ no encontraron diferencias entre los pacientes con y sin AAF cuando la valoración cardiológica se realizó mediante una ecocardiografía transesofágica. En definitiva, en el LES parecen existir otros factores adicionales a los AAF, responsables de las lesiones valvulares.

TABLA 3
Diferencias inmunológicas entre pacientes con y sin lesión valvular

	Valvulopatía (n = 21)	No valvulopatía (n = 92)	p
AL	17 (81%)	54 (59%)	0,04
aCL	14 (67%)	60 (65%)	0,8
IgG	14 (67%)	48 (52%)	0,2
IgM	3 (14%)	18 (20%)	0,7
aPT	15 (71%)	46 (50%)	0,07
IgG	12 (57%)	33 (36%)	0,07
IgM	7 (33%)	22 (24%)	0,3
$\alpha\beta 2$ -GPI	10 (48%)	38 (41%)	0,5
IgG	9 (43%)	20 (22%)	0,05
IgM	8 (38%)	29 (32%)	0,5

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; aPT: anticuerpos antiprotrombina; $\alpha\beta 2$ -GPI: anticuerpos anti- $\beta 2$ -glucoproteína I.

El diagnóstico de la cardiopatía valvular se efectuó en la mayoría de los pacientes coincidiendo con el diagnóstico del SAF o en su evolución posterior. Ello justifica la necesidad de solicitar una ecocardiografía en la valoración inicial de todos los pacientes con SAF y efectuar controles periódicos que permitan un diagnóstico precoz de la valvulopatía. La alteración estructural observada más frecuentemente fue la insuficiencia mitral, un hallazgo que coincide con las descripciones de la mayoría de publicaciones previas^{9,12}. El tiempo de seguimiento entre los pacientes con cardiopatía valvular fue superior al del resto de pacientes. Esto sugiere que la valvulopatía tiende a aparecer en el curso evolutivo de la enfermedad, haciéndose más probable a medida que transcurre el tiempo. Además, las alteraciones estructurales valvulares parecen constituir un espectro continuo que puede iniciarse con el engrosamiento de las valvas y acabar con la aparición de masas valvulares o endocarditis trombótica no bacteriana que requiera un recambio valvular. El que todos los pacientes con disfunción valvular también tengan engrosamiento de las valvas parece apoyar esta apreciación.

Hasta el momento actual desconocemos si el tratamiento con AAS o dicumarínicos puede prevenir o retrasar la progresión de las anomalías valvulares, pero parece lógico pensar que si la etiopatogenia de las mismas se supone que es similar a otros fenómenos trombóticos asociados a los AAF¹⁵, dichos tratamientos puedan resultar eficaces. En este sentido, aunque se ha descrito esporádicamente la resolución de vegetaciones valvulares con anticoagulación¹⁶, Espinola-Zavaleta et al¹⁷ en un estudio prospectivo mediante la realización de ecocardiografías transeófágicas seriadas, no observaron mejoría de las lesiones valvulares tras un año de tratamiento antiagregante o anticoagulante. Recientemente también se ha descrito otro posible mecanismo responsable de la valvulopatía, basado en el depósito subendotelial de inmunocomplejos formados por aCL y diversos componentes del complemento en las valvas¹⁸. Si este mecanismo fuese relevante, el tratamiento antiagregante o anticoagulante podría no ser suficiente para detener la progresión de la lesión valvular y sería necesario añadir un tratamiento inmunosupresor, de forma similar al LES. En este sentido, Nesher et al¹⁹ describieron 4 pacientes cuyas lesiones valvulares respondieron favorablemente al tratamiento con corticoides.

En el 24% de los pacientes de nuestra serie fue necesario el recambio valvular. Sólo en una ocasión se eligió una prótesis biológica. Esta prótesis presentó un rápido deterioro y fue necesaria su sustitución por otra mecánica. El daño endotelial causado por los AAF pudo ser el responsable del mismo, por tanto parece que las prótesis mecánicas serían preferibles a la biológicas cuando fuese necesaria la sustitución valvular.

La prevalencia de trombosis arteriales, fundamentalmente accidentes vasculares cerebrales, fue significativamente superior en los pacientes con cardiopatía valvular. Esta asociación fue descrita con anterioridad²⁰.

En ocasiones los ictus son de naturaleza cardioembólica y la valvulopatía parece la responsable directa de los mismos²¹, pero en otras no es así y mediante estudios angiográficos se ha podido demostrar un origen aterotrombótico²². En consecuencia, parece que la valvulopatía y la trombosis arterial traducen una lesión endotelial en lugares diferentes del mismo territorio vascular; la existencia de anomalías valvulares parece constituir un marcador clínico de trombosis arterial cerebral. Por todo ello es recomendable el estudio ecocardiográfico en los pacientes diagnosticados de SAF, que nos permita detectar una valvulopatía silente y, probablemente, iniciar profilaxis con AAS.

El perfil inmunológico entre los pacientes con y sin valvulopatía es similar, excepto para la presencia del AL, que fue superior en el subgrupo con cardiopatía valvular. El AL es el principal marcador de trombosis tanto en pacientes con SAF primario²³ como en el de LES²⁴. Si la lesión valvular es de naturaleza trombótica no nos debe extrañar su asociación con el AL. En conclusión, la cardiopatía valvular aparece con frecuencia en el curso del SAF, siendo la insuficiencia mitral la lesión observada con mayor frecuencia. Es recomendable la práctica de una ecocardiografía en la valoración inicial de todo paciente diagnosticado de SAF, además de efectuar controles periódicos posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:389-94.
2. Cervera R, Asherson RA, Lie JT. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:262-72.
3. Ford SE, Ford PM. The cardiovascular pathology of phospholipid antibodies: an illustrative case and review of the literature. *Cardiovasc Pathol* 1995;4:111-22.
4. Asherson RA, Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false-positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. En: Wallace DJ, Hahn BP, editores. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 233-45.
5. Brandt JT, Barna LK, Triplett DA. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of The Second International Workshop for identification of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1995;74:1597-603.
6. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987;46:1-6.
7. Teixidó M, Font J, Reverter JC, Cervera R, Tàssies D, Ingelmo M, et al. Anti-β₂-glycoprotein I antibodies: a useful marker for the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1997;36:113-6.
8. Muñoz-Rodríguez FJ, Reverter JC, Font J, Tàssies D, Cervera R, Espinosa G, et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000;85:632-7.
9. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Reyes PA, Vianna JL, López-Soto A, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991;1:43-7.
10. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a european multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
11. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-4.
12. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992;51:156-9.
13. Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA, Mazzacurati G, Masala C. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol* 1995;51:117-26.
14. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echo-

cardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1127-34.

15. Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1444-54.

16. Agirbasli MA, Hansen DE, Byrd BF 3rd. Resolution of vegetations with anticoagulation after myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:877-80.

17. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cardenas A, Keirns C, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999;137:973-8.

18. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, Hojnik M, Ordi-Ros J, Afek A, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996;5:196-205.

19. Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:27-35.

20. Barbut D, Borer JS, Gharavi A, Wallerson D, Devereux RB, Supino P, et al. Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. *Am J Cardiol* 1992;70:901-5.

21. Barbut D, Borer JS, Wallerson D, Ameisen O, Lockshin M. Anticardiolipin antibody and stroke: possible relation of valvular heart disease and embolic events. *Cardiology* 1991;79:99-109.

22. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998;29:2245-53.

23. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perrêt-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7:15-22.

24. Horbach DA, van Oort E, Donders RCJM, Derksen RHHM, de Groot PhG. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996;76:916-24.

