

Lupus érythémateux disséminé et insuffisance cardiaque

Etude histologique et ultrastructurale du myocarde

P. Walter¹, M. Weill-Bousson¹, J.M. Mossart² et R. Voegtlin²

¹ Institut d'Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine, B.P. 247/R 6, F-67006 Strasbourg (France)

² Clinique Cardiologique (Medicale D), Hôpital Civil, F-6706 Strasbourg (France)

Systemic Lupus Erythematosus and Congestive Heart Failure

Heart Histological and Ultrastructural Study

Summary. Histological and ultrastructural studies were performed on myocardial biopsies and aortic and mitral valve leaflets obtained during an operation on a patient with Systemic Lupus Erythematosus (S.L.E.). Congestive heart failure and valvular dysfunction appeared five years after the diagnosis of S.L.E. was made. On histological study, aortic and mitral valve leaflets are uniformly thickened by fibrous tissue with a nodular appearance. No active endocarditis was associated with the fibrous scarring. Atrial myocardium and papillary muscle contain a fibrous network discrete in the former, extensive in the latter. The scattered foci of fibrosis in the papillary muscle surround vessels without obliteration or parietal necrosis. Ultrastructurally their lumina appear narrowed by prominent endothelial cells with cytoplasmic aggregates of tubuloreticular structures (T.R.S.). These tubules are also present in some endocardial endothelial cells but are rare in the normal intrapapillary or atrial vessels that are not associated with a scar. Myocardial fibrous foci enclose atrophic and severely degenerated cardiac muscle cells; other cells situated at the periphery of the foci are normal in size or hypertrophic and moderately degenerated. The most altered muscle cells show an important loss of myofibrils, a proliferation of sarcoplasmic reticulum in myofibril free spaces, or necrosis with macrophagic resorption. Focal changes with loss of myofilaments, Z material streaming and concentric lamellar bodies are found in moderately degenerate cardiac muscle cells. The remaining papillary muscle cells and the atrial cells are all hypertrophied without degeneration.

These changes suggest that focal myocardial fibrosis and associated cardiac muscle cell degeneration may be responsible for impaired cardiac performance in some patients with S.L.E. According to the constant topographic

relation between the narrowed vessels whose endothelial cells contain T.R.S. and the surrounding fibrous foci, we believe that the myocardial fibrous patches may correspond to scarring of microinfarcts related to active S.L.E. vasculitis.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus — Congestive heart failure — Cardiac muscle cell degeneration — Tubuloreticular structures.

Introduction

La fréquence de l'atteinte cardiaque au cours de l'évolution du lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) est de 55% dans la série de Harvey et coll. (1954) et de 58% dans celle de Hejtmancik et coll. (1964) colligeant respectivement 138 et 142 observations. Les lésions cardiaques du L.E.D. susceptibles de concerner une ou plusieurs tuniques sont soit typiques, soit peu spécifiques.

Les lésions typiques du L.E.D. ont été décrites par Gross (1940) et Klemperer et coll. (1941). Elles associent une nécrose fibrinoïde du conjonctif épicardique, valvulaire et/ou du myocarde, un infiltrat à éléments lympho-plasmocytaires, des cellules d'Anitschkow et éventuellement des corps hématoxyliques. Suivant leur localisation, elles entraînent les modifications suivantes:

a) Des végétations endocardiques décrites par Libman et Sacks (1924), généralement sans expression clinique, sont présentes chez 20% à 60% des cas contrôlés à l'autopsie.

b) La péricardite séro-fibrineuse qui représente la forme clinique la plus commune de l'atteinte cardiaque au cours du L.E.D., est retrouvée dans plus de 50% des cas à l'autopsie.

c) La myocardite focalisée interstitielle, d'expression clinique variable, a été observée par la plupart des auteurs (Gross, 1940; Klemperer et coll., 1941; Humphrey, 1948; Griffith et coll., 1951; Bridgen et coll., 1960; Hejtmancik et coll., 1964).

Les lésions cardiaques fibreuses peu caractéristiques du L.E.D. sont préférentiellement disposées autour des petits vaisseaux dont la lumière peut parfois être partiellement ou totalement oblitérée. Ces modifications interstitielles, susceptibles de correspondre au remaniement cicatriciel des lésions actives auxquelles elles sont parfois associées, peuvent, dans certains cas, être la cause des formes anatomo-cliniques suivantes:

a) Les fibroses valvulaires avec rétraction, responsables d'un dysfonctionnement, sont rarement rapportées (Paget et coll., 1975).

b) La péricardite fibreuse constrictive est une complication exceptionnelle du L.E.D. (Yurchak et coll., 1965).

c) Les formes cliniques majeures, avec insuffisance du ventricule gauche ou cardiaque globale apparue au cours de l'évolution du L.E.D., ont été généralement attribuées à une hypertension artérielle ou à une athérosclérose coronarienne. Griffith et coll. (1951) puis Hejtmancik et coll. (1964) ont montré l'existence de lésions myocardiques constantes chez les malades avec L.E.D. décédés des suites d'une insuffisance cardiaque d'origine indéterminée. Ces auteurs, ainsi

que Harvey et coll. (1954) suggèrent que l'atteinte du myocarde, au cours de l'évolution du L.E.D., peut être une cause essentielle de l'insuffisance cardiaque chez ces malades.

L'étude ultrastructurale du myocarde qui, à notre connaissance, n'a pas été effectuée jusqu'ici au cours du L.E.D., doit permettre de préciser si l'insuffisance cardiaque, apparue au cours de l'évolution de ce syndrome chez certains malades, relève d'un "facteur myogène" ou d'une atteinte secondaire de ce muscle. Il lui appartient de démontrer si les lésions myocardiques présentent des caractères communs avec les modifications décrites, au cours du L.E.D., dans divers tissus et organes et, par conséquent, d'étayer l'hypothèse de l'origine lupique de ces lésions.

Matériel et méthode

Les prélèvements destinés à l'étude histologique et à l'examen ultrastructural ont été obtenus lors du double remplacement valvulaire nécessité par un dysfonctionnement des valves mitrales et aortiques associé à une insuffisance cardiaque globale. La symptomatologie cardiaque est apparue cinq années après les premières manifestations d'un L.E.D. et s'est accentuée par poussées successives chez un malade de 49 ans sans antécédents de rhumatisme articulaire aigu ou d'insuffisance coronarienne. Le diagnostic de L.E.D. a été posé conformément aux critères de l'American Rheumatism Association. Une étude clinique détaillée de cette observation est rapportée ailleurs (Mossart et coll.).

L'examen histologique concerne les valves mitrales et aortiques et une partie des biopsies de l'oreillette gauche (O.G.) et du pilier mitral (P.M.). Les coupes histologiques sont colorées à l'hémalum-éosine, au trichrome de Masson et à l'orcéine.

Une partie des prélèvements provenant de l'O.G. et du P.M., destinée à l'examen ultrastructural, a été immédiatement fixée dans le glutaraldéhyde à 3,8%. Après fixation pendant une heure, le matériel est surfixé au tétr oxyde d'osmium à 1%. L'inclusion est faite dans l'araldite. Les coupes ultra-fines sont contrastées à l'acétate de plomb et examinées au E.M. 200 Philips.

Resultats

Histologie

Les valves mitrales et aortiques sont remaniées par une fibrose collagène peu cellulaire. Sur les valves mitrales, cette fibrose qui a parfois un caractère discrètement nodulaire, prédomine sur les faces ventriculaires et sur une hauteur d'environ 2 cm, épargnant la base d'insertion. Le feuillet moyen des valves est constitué par un tissu lâche dont les faisceaux de collagène de coloration éosinophile accentuée, sont dissociés par des petites plages de substance amorphe, discrètement basophile. Il n'existe pas de nécrose. Les cellules interstitielles, plus nombreuses que dans les zones remaniées par la fibrose, sont uniformément distribuées. Le feuillet du versant atrial des valves est généralement de texture normale. Les vaisseaux, dont les lumières sont libres, sont bien visibles à la périphérie des zones fibro-cicatricielles. Les parois vasculaires qui sont rarement entourées par quelques cellules de type lymphocytaire, ne présentent pas de modifications décelables à ces grossissements. Le revêtement endothélial recouvrant les valves, constitué de cellules aplaties ou à tendance cubique, est continu.

Les valves aortiques sont modérément et uniformément épaissies par une fibrose collagène constituant des nodosités déformant les bords libres. Il n'existe pas d'image d'endocardite valvulaire active.

La fibrose est également la lésion histologique commune dans les fragments de myocarde, marquée dans le P.M., discrète dans l'O.G. L'augmentation du tissu collagène du P.M. concerne le conjonctif sous-endocardique et les travées interfasciculaires qui sont élargies. L'endocarde est épaissi par des couches de collagène pauvres en cellules, de disposition parallèle au revêtement endothélial qui n'apparaît pas modifié à ce grossissement. Les lamelles élastiques disposées parallèlement entre elles et aux faisceaux de collagène qui les séparent, sont fragmentées et épaissies avec des bords mal individualisables dans les couches superficielles de l'endocarde, ténues, régulières, aux limites franches dans les couches profondes. Cette bande de tissu fibro-élastique coiffant le pilier mitral semble correspondre à la convergence des travées de collagène disposées en éventail entre les fibres myocardiques sur toute la hauteur du pilier. Cette fibrose épaississant les travées fibro-vasculaires interfasciculaires se prolonge par des plages isolées ou anastomotiques, de siège préférentiel périvasculaire, mutilant le myocarde. La lumière des vaisseaux englobés par cette fibrose est libre; nous n'avons retrouvé ni oblitération vasculaire partielle ou totale, ni nécrose fibrinoïde des parois vasculaires. Les fibres myocardiques ne présentent que peu de modifications à l'examen histologique. Les plages collagènes entourent, outre les vaisseaux, quelques rares fibres myocardiques isolées, de diamètre réduit par rapport à celles qui sont situées en dehors de ces zones fibreuses. Ces dernières ne présentent pas de modifications structurales notables; leurs noyaux, de taille et de forme variables, voisinent souvent avec des amas de grains de lipofuchsine.

Dans l'O.G., l'augmentation de tissu collagène est discrète. Les travées interfasciculaires sont bien apparentes et le collagène du péricarde est plus dense, au moins dans la couche profonde, au contact des faisceaux musculaires. Les fibres myocardiques sont de calibre uniforme, sans atrophie. L'endocarde et le feuillet mésothélial de l'O.G. sont continus et réguliers.

Ultrastructure

Les modifications ultrastructurales prédominent dans le fragment myocardique d'origine ventriculaire. Les zones d'aspect cicatriciel endomyocardiques du P.M. sont constituées par des fibres de collagène de périodicité normale, groupées en faisceaux orientés en tous sens, mélangées à une substance fondamentale finement granuleuse et fibrillaire, disposée en amas et comportant du matériel élastique. Les cellules, peu nombreuses, observées dans ces plages riches en collagène, présentent les caractères des fibroblastes avec citernes ergastoplasmiques dilatées. Aucun de ces éléments interstitiels ne possède les particularités nucléaires et cytoplasmiques des cellules d'Anitschkow (Wagner et coll., 1970): En dehors de ces plages collagène cicatricielles, le tissu interstitiel endomysial est qualitativement normal.

Les fibres myocardiques présentent des modifications architecturales d'intensité variable. Celles-ci prédominent dans les fibres myocardiques atrophiques

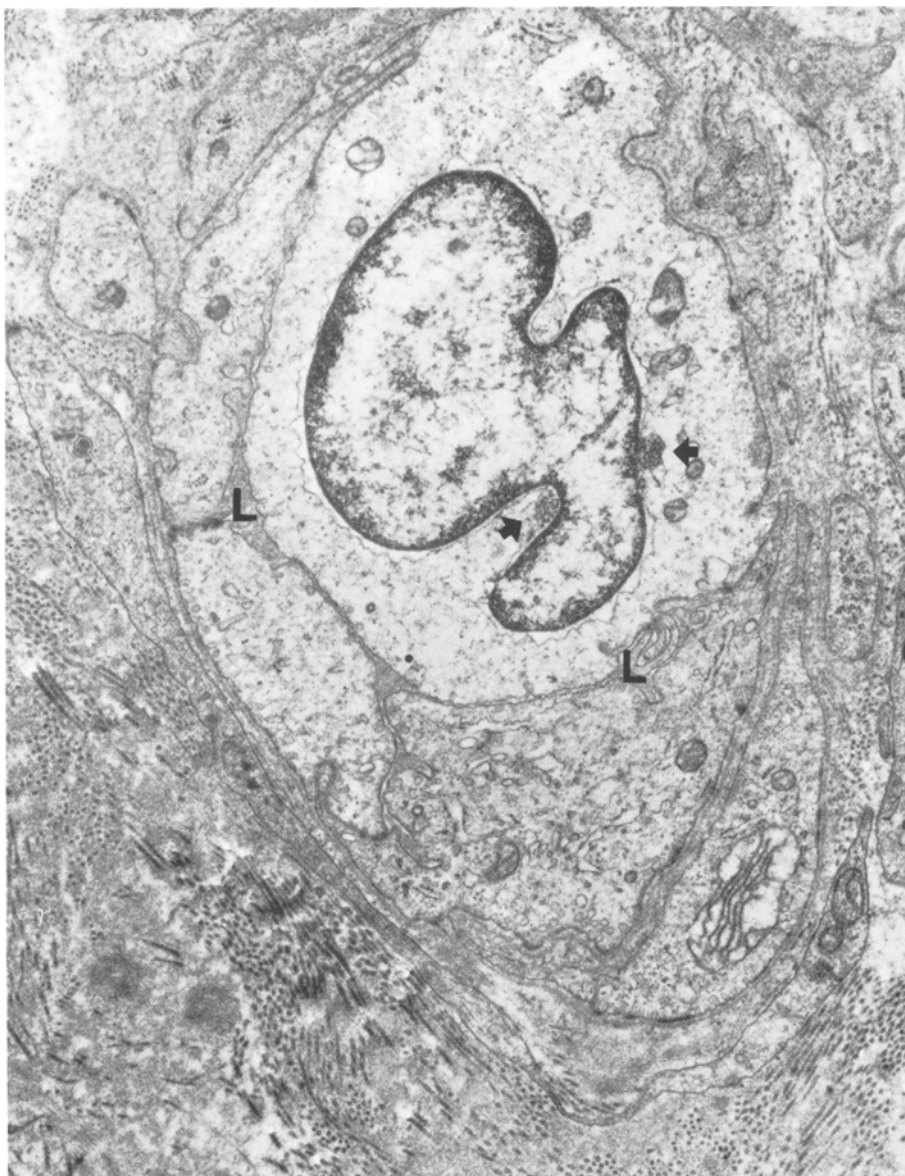


Fig. 1. Vaisseau du myocarde ventriculaire enserré par une plaque collagène. La lumière vasculaire est réduite à une étroite fente (L) par des cellules endothéliales élargies dont l'une renferme des S.T.R. (→) dans la citerne périnucléaire. ($\times 16000$)

(diamètre inférieur à 7μ) qui sont englobées et isolées dans les nappes de fibres collagène des zones fibreuses. Ces fibres atrophiques se singularisent par des myofibrilles raréfiées, ne subsistant souvent qu'à la périphérie du sarco-plasme qui est occupé par une prolifération tubuleuse du réticulum endoplasmique. Les myofibrilles restantes, d'orientation variable, n'occupent qu'une frac-

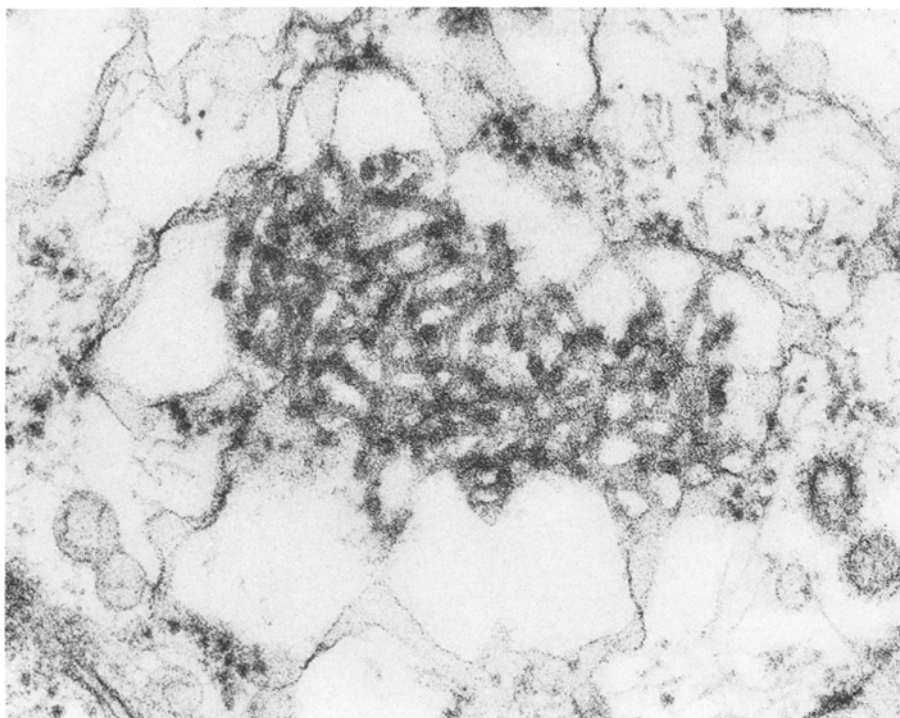


Fig. 2. Agrégat de S.T.R. disposé dans un compartiment cytoplasmique d'une cellule endothéliale. ($\times 140000$)

tion de la longueur de la fibre myocardique et ne conservent que partiellement leur architecture sarcomérique. Celle-ci est largement effacée par les «bavures» des filaments résiduels. Entre le réseau des formations tubuleuses du réticulum endoplasmique sont disposés des amas filamenteux et des mitochondries. Les grains de glycogène tendent à s'associer en rosettes. Rarement, on observe des fibres myocardiques atrophiques en nécrose et en résorption macrophagique. Les modifications dégénératives sont nettement moins importantes dans les fibres myocardiques disposées à la périphérie ou à distance des plages collagène de caractère cicatriciel. Les fibres myocardiques disposées à la périphérie de ces zones sont de taille normale ou hypertrophique (diamètre égal ou supérieur à $15\ \mu$). Elles présentent une raréfaction discrète et focalisée des filaments d'actine et de myosine et parfois des formations lamellaires concentriques, remplaçant une partie des myofibrilles. Ces figures myéliniques voisinent avec des mitochondries augmentées en nombre et présentant d'importantes variations de forme avec, parfois, tendance à l'enroulement des crêtes.

Les fibres myocardiques siégeant à distance des plages collagènes sont généralement hypertrophiques et se singularisent par une augmentation du nombre des mitochondries de disposition normale mais de forme variable. Ces fibres renferment également de larges amas de glycogène β périphériques ou périnucléaires. Elles sont centrées par des noyaux à contours très irréguliers enveloppant les inclusions cytoplasmiques et renfermant des formations tubuleuses.

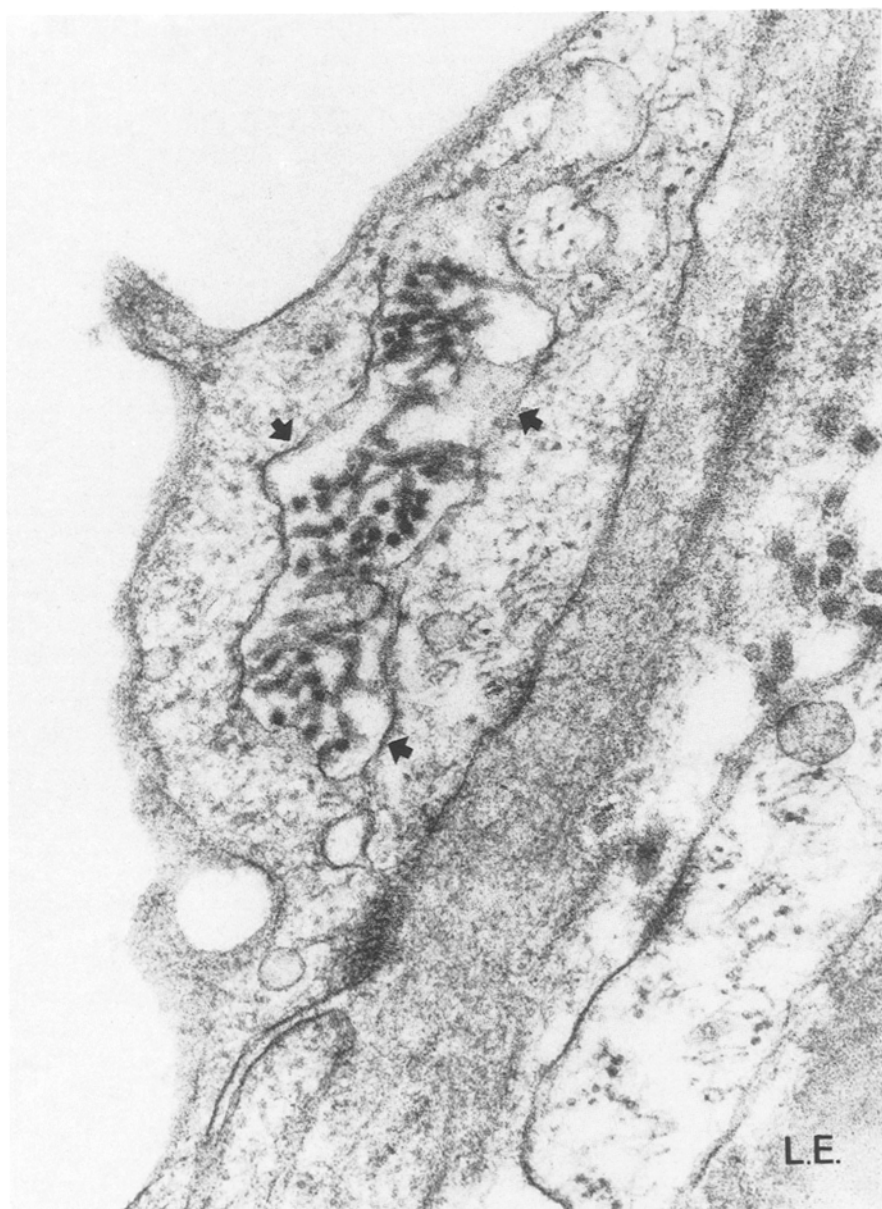


Fig. 3. Endocarde pariétal du pilier mitral. Cellule endothéliale avec un amas intracytoplasmique de S.T.R. Lamé élastique (L.E.) du tissu conjonctif de l'endocarde. ($\times 107000$)

Les vaisseaux endomyocardiques présentent des caractères ultrastructuraux différents suivant qu'ils siègent dans les plages fibreuses ou à distance de ces zones de remaniement. Les capillaires englobés ou siégeant à proximité des plages collagènes cicatricielles se caractérisent par une lumière généralement réduite à une fente par des cellules endothéliales proéminentes (fig. 1). Ces

cellules endothéliales présentent un aspect clarifié de leur cytoplasme qui relève soit d'un état fonctionnel comme le suggère l'abondance des vésicules de pinocytose, soit de modifications secondaires au mode de prélèvement. 15 à 20% de ces cellules endothéliales à large cytoplasme clair, renferment un ou plusieurs réseaux de formations tubuleuses disposés soit dans un compartiment cytoplasmique limité par une membrane (fig. 2), soit dans la citerne périnucléaire (fig. 1). Ces formations, de section transversale circulaire, d'un diamètre de 250 Å et dont la longueur peut atteindre 1.000 Å sur les coupes privilégiées, constituent des enchevêtrements complexes de taille variable identiques aux structures tubulo-réticulaires (S.T.R.). Les noyaux des cellules endothéliales correspondantes renferment fréquemment des corps nucléaires. Ces S.T.R. n'ont été retrouvés qu'exceptionnellement dans les cellules endothéliales des capillaires de caractère ultrastructural normal siégeant à distance des zones de remaniement fibreux endomyocardique.

Ces mêmes formations tubuleuses ont été mises en évidence, après recherche systématique, dans quelques cellules endothéliales de l'endocarde ventriculaire, présentant souvent des projections cytoplasmiques sur leur surface libre (fig. 3).

Dans l'O.G., le tissu interstitiel ne présente qu'une variation quantitative des fibres de collagène interfasciculaires. Les fibres myocardiques sont de conformation normale, sans modification architecturale. Les capillaires ont un aspect normal; les cellules endothéliales n'apparaissent pas tuméfiées et ne renferment que très rarement des S.T.R. dans leur cytoplasme.

Discussion

Ces constatations amènent à se poser trois questions:

- Quelle est la signification des lésions des fibres myocardiques?
- Quelle est leur étiologie?
- Quelle est la signification des S.T.R. et leur rôle éventuel dans les lésions myocardiques que nous avons constatées?

1. Les différentes modifications ultrastructurales des fibres myocardiques correspondent soit à une hypertrophie, soit à une involution. L'augmentation du nombre des mitochondries de forme variable et des plages glycogéniques, les noyaux volumineux aux contours très irréguliers ainsi que l'accumulation des lipofuchsines aux pôles de ces noyaux constituent les caractères communs des fibres musculaires du P.M. dont le diamètre dépasse 20 μ . Ces images correspondent, en partie, à celles précisées par Maron et coll. (1975) concernant les fibres myocardiques hypertrophiques. Les formes variables et les inclusions diverses des noyaux des fibres hypertrophiques observées dans notre matériel sont communes aux fibres myocardiques de calibre augmenté et semblables à celles décrites par Ferrans et coll. (1975). Ces caractères morphologiques se distinguent des modifications dégénératives observées uniquement dans les fibres de calibre normal ou hypertrophiques situées à la périphérie des plages de collagène et dans les fibres atrophiques englobées par ces plages d'aspect cicatriciel. Ces lésions dégénératives correspondent à une raréfaction focalisée des myofilaments, à l'accumulation de figures myéliniques, à la fonte des myofibrilles remplacées par une prolifération de structures tubuleuses du réticulum

endoplasmique et à la nécrose avec résorption macrophagique. L'intensité de ces altérations dégénératives varie suivant un gradient qui est fonction de la topographie des fibres myocardiques et de leur rapport avec les zones fibreuses endomysiales. Le caractère dégénératif maximal concerne les fibres myocardiques atrophiques, isolées par la fibrose. Cette involution extrême concernant les fibres isolées, vraisemblablement «déconnectées» des fibres myocardiques adjacentes, peut être comparée, dans une certaine mesure, à l'atrophie et aux modifications des muscles volontaires immobilisés (Klinkerfuss et coll., 1970). Les rapports topographiques constants entre les lésions dégénératives des fibres myocardiques et les plages fibreuses sont en faveur du caractère secondaire des remaniements involutifs de ces fibres musculaires.

2. L'athérosclérose coronarienne, longtemps incriminée dans le développement de l'insuffisance cardiaque chez les malades avec L.E.D., peut être majorée par la corticothérapie (Bulkley et coll., 1975). En ce qui concerne notre observation, l'insuffisance coronarienne ne peut raisonnablement expliquer ni la chronologie des symptômes ni, surtout, la distribution de la fibrose au myocarde et aux valves aortiques et mitrales. Les études morphologiques détaillées de Griffith et coll. (1951) puis de Hejtmancik et coll. (1964) ont démontré l'existence de lésions myocardiques indépendantes de l'athérosclérose coronarienne chez certains malades avec L.E.D. et insuffisance cardiaque. Ces mêmes auteurs ainsi que Gross (1940), Klemperer et coll. (1941), Humphrey (1948) et Bridgen et coll. (1960) ont décrit, dans les myocards de certains cas de L.E.D., des oblitérations partielles ou totales des petits vaisseaux par des thrombus en voie d'organisation. Ces thromboses anciennes peuvent être secondaires à des lésions vasculaires actives, décrites par Klemperer et coll. (1941), auxquelles elles sont parfois associées. Le rôle des modifications des vaisseaux dans la constitution des lésions myocardiques au cours du L.E.D. peut éventuellement être comparé à celui décrit par Banker (1975) dans les muscles volontaires chez les enfants atteints de dermatomyosite. Ce syndrome se singularise, chez l'enfant, par une nécrose en foyer des fibres musculaires, associée à des petits vaisseaux dont la lumière est soit oblitérée par des thrombus, soit fortement réduite par les cellules endothéliales régénératives (Banker, 1975). Les lésions vasculaires de ce type, observées dans le myocarde par la plupart des auteurs, mais non retrouvées dans notre matériel, pourraient être à l'origine des lésions myocardiques constatées, dans certains cas, au cours de l'évolution du L.E.D.

3. Les S.T.R. retrouvées à l'examen ultrastructural dans les cellules endothéliales de ces vaisseaux constituent un caractère commun à la dermatomyosite chez l'enfant et au L.E.D. Ces S.T.R., non spécifiques d'une affection, ont été décrites dans diverses conditions pathologiques, humaines ou animales, et expérimentales ainsi que dans les cultures de lymphocytes de provenance diverse (revue faite par Andres et coll., 1973; Reynes et coll., 1975). C'est cependant dans les affections avec auto-immunisation et, plus particulièrement, dans le L.E.D. et la dermatomyosite de l'enfant, que ces S.T.R. sont observées avec une constance remarquable (Györkey et coll., 1972; Banker, 1975).

Les S.T.R. qui sont de siège intracytoplasmique, ont été identifiées dans diverses cellules au cours du L.E.D.: a) dans les cellules endothéliales rénales (Kawano et coll., 1969), dermiques (Prunieras et coll., 1972), musculaires (Nor-

ton, 1969), de l'endomètre (Imamura et coll., 1976); b) dans les lymphocytes tissulaires (Prunieras et coll., 1975), ganglionnaires (Muller-Hermelink et coll., 1971), circulants (Bariety et coll., 1971); Grimley et coll., 1973), du cordon ombilical des enfants nés de mère avec L.E.D. (Klippel et coll., 1974); c) dans les cellules synoviales (Schumacher et coll., 1970). A notre connaissance, les S.T.R. n'ont été décrites dans le myocarde, ni au cours du L.E.D., ni dans les lésions ischémiques (Jennings et coll., 1969; De La Iglesia et coll., 1972) ou rhumatismales (Fenoglio et coll., 1973). Les trois seules observations de la littérature mentionnant la présence de S.T.R. dans les cellules endothéliales des vaisseaux du myocarde sont les suivantes:

- myocardite virale à Coxsackie (Haas et coll., 1973)
- polymyosite associée à une insuffisance cardiaque (Ferrans et coll., 1973)
- myocardiopathie et dystrophie musculaire thyroïdienne (Ferrans et coll., 1973).

La signification des S.T.R. reste inconnue. L'existence d'un rapport entre les S.T.R. et l'action d'un ou plusieurs virus souvent incriminée dans l'apparition d'un L.E.D., constitue l'hypothèse la plus répandue. Elle est basée sur différents arguments: a) présence des S.T.R. dans certaines infections virales humaines, animales et in vitro (revue faite par Andres et coll., 1972); b) parallélisme clinique et biologique du L.E.D. avec une affection des souris N.Z.B. (New Zealand Black) dont le caractère génétiquement transmissible est directement lié à un virus de type C transmis verticalement (Mellors et coll., 1968); c) présence de particules virales de type C dans les placentas de femmes ayant un L.E.D. (Imamura et coll., 1976); cette découverte est peu significative, les mêmes particules virales ayant été observées dans les placentas humains normaux (Kalter et coll., 1973); d) coloration identique des S.T.R., des structures cellulaires riches en A.R.N. et des particules virales A.R.N. par la méthode de Bernhard (1969) (Helder et coll., 1975). Cette constatation qui tend à montrer qu'il existe de l'A.R.N. dans les S.T.R. et qui contredit celle de Schaff et coll. (1972) utilisant la même technique, mérite d'être confirmée par des méthodes plus spécifiques.

Si le rôle des S.T.R. reste inconnu, il apparaît, au moins en ce qui concerne notre matériel, que la distribution de ces structures est partiellement superposable à celle des lésions constatées dans le myocarde au cours du L.E.D.

Conclusion

Les lésions histologiques du myocarde décrites chez certains malades présentant une insuffisance cardiaque développée au cours de l'évolution du L.E.D., sont superposables à celles observées dans notre matériel. La distribution de cette fibrose et les caractères ultrastructuraux du myocarde suggèrent:

a) que l'insuffisance cardiaque relève d'une atteinte secondaire généralement focalisée des fibres myocardiques,

b) que les lésions fibreuses du myocarde correspondent à des micro-infarctus consécutifs à des lésions des petits vaisseaux intrapariétaux,

c) que cette atteinte vasculaire est vraisemblablement de type L.E.D. en raison de la présence constante des S.T.R. dans les cellules endothéliales correspondantes.

Bibliographie

- Andres, G.A., Spiele, H., McCluskey, R.T.: Virus like structure in systemic lupus erythematosus. In: *Progress in Clinical Immunology*, Schwartz R.S. ed., New York, London: Grune and Stratton 1972
- Banker, B.Q.: Dermatomyositis of childhood. Ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **34**, 46–75 (1975)
- Bariéty, J., Amor, B., Kahan, A., Balafrei, J.L., Delbarre, F.: Ultrastructural anomalies in mononuclear cells of peripheral blood in SLE: presence of virus-like inclusion. *Rev. Europ. Et. Clin. Biol.* **7**, 715–720 (1971)
- Bernhard, W.: A new staining procedure for electron microscopical cytology. *J. Ultrastr. Res.* **27**, 250–265 (1969)
- Bonfiglio, T.A., Botti, R.E., Hagstrom, J.W.C.: Coronary arteritis, occlusion and myocardial infarction due to lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **83**, 153–158 (1972)
- Bridgen, W., Bywaters, E.G.L., Leslof, M.H., Ross, I.P.: The heart in Systemic Lupus Erythematosus. *Brit. Heart J.* **22**, 1–16 (1960)
- Bulkley, B.H., Roberts, W.C.: The heart in Systemic Lupus Erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. *Am. J. Med.* **58**, 243–264 (1975)
- Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Association. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* **21**, 643–647 (1971)
- Evans, A.S., Rothfield, N.F., Niederman, J.C.: Raised antibody titers to E.B. virus in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, **1**, 167–168 (1971)
- Fenoglio, J.J. Jr., Wagner, B.M.: Studies in rheumatic fever. VI. Ultrastructure of chronic rheumatic heart disease. *Am. J. Path.* **73**, 623–636 (1973)
- Ferrans, V.J., Jones, M., Maron, B.J., Roberts, W.C.: The nuclear membranes in hypertrophied human cardiac muscle cells. *Am. J. Path.* **78**, 427–460 (1975)
- Ferrans, V.J., Massumi, R.A., Shugoll, G.I., Ali, N., Roberts, W.C.: Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45 patients with obstructive or congestive cardiomyopathy. *Recent Advances in studies on cardiac structure and function, voll. II: the cardiomyopathies.* Edited by Bajusz E., Rona G., Brinck A.J., Lochner A., pp 221–272, Baltimore: University Park Press 1973
- Griiffith, G.C., Vural, I.L.: Acute and subacute disseminated lupus erythematosus. A correlation of clinical and post-mortem findings in eighteen cases. *Circulation* **3**, 492–500 (1951)
- Grimley, P.M., Decker, J.L., Michelitch, H.J., Frantz, M.M.: Abnormal structures in circulatory lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and related diseases. *Arthritis and Rheumatism*, **16**, 313–323 (1973)
- Gross, L.: Cardiac lesions in Libman-Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. *Am. J. Path.* **16**, 375–408 (1940)
- Györkey, F., Min, K.N., Sincovics, J.G., Györkey, P.: Systemic lupus erythematosus and myxovirus. *New Engl. J. Med* **280**, 333 (1969)
- Györkey, F., Sincovics, J.G., Min, K.N., Györkey, P.: A morphological study on the occurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsid in collagen diseases. *Am. J. Med.* **53**, 148–158 (1972)
- Haas, J.E., Yunis, E.J.: Viral crystalline arrays in human Coxsackie Myocarditis. *Lab. Invest.* **23**, 442–446 (1970)
- Harvey, A.M., Shulman, L.E., Tumulty, P.A., Cowley, C.L., Schoenrich, E.H.: Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medecine* **33**, 291–437 (1954)
- Hejtmancik, M.R., Wright, J.C., Quint, R., Jennings, F.L.: The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* **68**, 119–130 (1964)
- Helder, A.W., Feltkamp-Vroom, Th.M., Van Lighem, J.J.: A comparative morphological study of tubular structures in human tissues and nucleocapsids of measles virus. *J. Microsc. Biol. Cell.* **23**, 1–16 (1975)
- Humphrey, E.M.: The cardiac lesions of acute disseminated lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* **28**, 12–14 (1948)
- Iglesia De La, F., Lumb, G.: Ultrastructural and circulatory alterations of the myocardium in experimental coronal artery narrowing. *Lab. Invest.* **27**, 17–31 (1972)
- Imamura, M., Phillips, P.E., Mellors, R.C.: The occurrence and frequency of type C-virus-like

- particles in placenta from patients with systemic lupus erythematosus and from normal subjects. *Am. J. Path.* **83**, 383–394 (1976)
- Jennings, R.B., Baum, J.H., Herdson, P.: Fine structural changes in myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* **79**, 135–143 (1965)
- Kalter, S.S., Helmke, R.J., Panigel, M., Fowler, A.K., Strickland, J.E., Hellman, A.: Brief communication: C-type particles in normal human placentas. *J. Nat. Cancer Inst.* **50**, 1081–1084 (1973)
- Kawano, K., Muller, L., Kimmelstiel, P.: Virus like structures in lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.* **281**, 1228–1229 (1969)
- Klemperer, P., Pollack, A.D., Baehr, G.: Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch. Path.* **32**, 569–631 (1941)
- Klinkerfuss, G.H., Haugh, M.J.: Disuse atrophy of muscle: histochemistry and electron microscopy. *Arch. Neurol.* **22**, 309–320 (1970)
- Klippel, J.H., Grimley, P.M., Decker, J.L.: Lymphocyte inclusions in newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **290**, 96–97 (1974)
- Libman, E., Sacks, B.: A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch. Int. Med.* **33**, 701–737 (1924)
- Maron, B.J., Ferrans, V.J., Roberts, W.C.: Ultrastructural features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. *Am. J. Path.* **79**, 387–434 (1975)
- Mellors, R.C., Aoki, T., Huebner, R.J.: Further implications of murine leukemia-like virus in the disorders of NZB mice. *J. Exp. Med.* **129**, 1045–1062 (1969)
- Mossart, J.M., Walter, P., Voegtlin, R.: Atteinte cardiaque au cours d'un syndrome lupique. Etude clinique et morphologique. *Arch. Mal. Coeur (sous presse)*
- Müller-Hermelink, H.K., Lennert, K.: Virusähnliche Strukturen in einem Lymphknoten bei Lupus Erythematosus Visceralis. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **7**, 367–370 (1971)
- Norton, W.L.: Endothelial inclusions in active lesions of systemic lupus erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.* **74**, 369–379 (1969)
- Paget, S.A., Bulkley, B.H., Grauer, L.E., Seningen, R.: Mitral valve disease of systemic lupus erythematosus. A cause of severe congestive heart failure reversed by valve replacement. *Am. J. Med.* **59**, 134–139 (1975)
- Phillips, P.E.: The virus hypothesis in systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.* **83**, 709–715 (1975)
- Phillips, P.E., Christian, Ch.L.: Virus antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease. *Amer. Rheum. Dis.* **32**, 450–456 (1973)
- Prunieras, M., Grupper, Ch., Durepaire, R., Beltzer-Garely, E., Regner, M.: Etude ultrastructurale de la peau dans 42 cas de lupus érythémateux. *Presse Méd.* **78**, 2475–2479 (1970)
- Prunieras, M., Grupper, Ch., Durepaire, R., Bourgeois-Spinasse, J., Edelson, Y.: Inclusions dans la dermatomyosite aiguë et chronique. *Presse Méd.* **79**, 1463–1465 (1971)
- Prunieras, M., Grupper, Ch., Durepaire, R., Eisenmann, D., Regnier, M.: Les inclusions type lupus dans la peau: valeur diagnostique. *Nouv. Presse Méd.* **1**, 1133–1138 (1972)
- Reynès, M., Diebold, J.: Les structures tubuloréticulaires intracytoplasmiques. Présence dans un lymphosarcome humain. *Ann. Anat. Path.* **20**, 149–158 (1975)
- Roberts, W.C., Dangel, J.C., Bulkley, B.H.: Non rheumatic valvular cardiac disease: clinicopathologic survey of 27 different evolution causing valvular dysfunction. *Cardiovasc. Clin.* **5**, 333 (1973)
- Schaff, Z., Heine, V., Dalton, A.J.: Ultramorphological and ultracytochemical studies on tubuloreticular structures in lymphoid cells. *Cancer Res.* **32**, 2696–2706 (1972)
- Schumacher, H.R.: Tubular paramyxovirus like structures in synovial vascular endothelium. *Ann. Rheum. Dis.* **29**, 445–447 (1970)
- Wagner, B.M., Siew, Sh.: Studies in rheumatic fever. V. Significance of the human Anitschkow cell. *Hum. Path.* **1**, 45–72 (1970)
- Yurchak, P.M., Levine, S.A., Gorlin, P.: Constructive pericarditis complicating disseminated lupus erythematosus. *Circulation* **31**, 113–118 (1965)