

MİTRAL KAPAK PROLAPSUSU İLE OTOİMMÜNİTE ARASINDA İLİŞKİ VAR MI? ÇOCUK OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOES MITRAL VALVE PROLAPSE HAVE RELATION WITH AUTOIMMUNITY OR NOT? EVALUATION OF PEDIATRIC CASES

Utku Arman ÖRÜN, Mahmut KESKİN, Önder DOKSÖZ, Selmin KARADEMİR, Vehbi DOĞAN, Özben CEYLAN, Senem ÖZGÜR, Osman YILMAZ, Burhan ÖCAL, Filiz ŞENOCAK, Ülker ERTAN

T.C. S.B. Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kardiyoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Mitral kapak prolapsusu (MVP) sık rastlanan bir kalp kapak hastalığıdır. Etyopatogenezinde genetik ve nöroendokrin faktörler yanısıra otoimmünitenin de rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda mitral valv prolapsuslu hastalarda otoimmün belirteçlerin taranarak, otoimmünitenin rolü incelenmek istenmiştir.

Gereç ve yöntem: Mayıs 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji bölümünde MVP tanısı ile takip edilen 38 olgu hasta grubu ve 38 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda akut faz reaktanları, biyokimyasal testler, serum immunoglobulin düzeyleri, kompleman 3 ve 4, antinükleer antikorlar, antikardiyolipin ve antifosfolipid antikorları, tiroid otoantiklorları, romatoid faktör tetkikleri uygulandı. Elektrokardiyografi (EKG) ve telekardiyografi çekildi, ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Bulgular: Hasta ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında otoimmün belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Hasta grubundaki 4 olguda (3 parsiyel, 1 selektif), kontrol grubundaki 2 olguda (2 parsiyel) immünglobulin A (IgA) düzeyi düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda MVP ve otoimmün belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Ancak IgA eksikliğinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu gözledik. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da IgA eksikliği saptanan MVP'li çocuk hastaların ileri yaşlarda otoimmünite gelişebilme olasılığı yönünden izlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Mitral kapak prolapsusu, otoimmünite, IgA eksikliği, çocukluk çağı

Yazışma Adresi:

Dr. Mahmut KESKİN

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hast. Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Pediatri
Kardiyoloji Kliniği, ANKARA
e-mail: mkeskinpc@yahoo.com

ABSTRACT

Aim: Mitral valve prolapse (MVP) is a common cardiac valvular disease. Besides genetic and neuroendocrine factors, autoimmunity is thought to play a role in its pathogenesis. In this study, we aimed to evaluate the role of autoimmunity in development of MVP through the screening of certain markers related with autoimmunity.

Materials and methods: Between May 2009 and December 2009; a total of 38 patients followed with the diagnosis of MVP in the Pediatric Cardiology Department of Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Education and Research Hospital and a control group consisting of 38 healthy children were included in the study. Acute phase reactants, biochemical tests, levels of serum immunoglobulin, complement levels, antinuclear antibodies, antithyroid antibodies, rheumatoid factor, anticardiolipin, and antiphospholipid antibodies were all determined. Electrocardiography, telecardiography, and echocardiography were also performed in all cases.

Results: In the comparison of two groups, no statistically significant difference was shown concerning autoimmunity markers ($p>0.05$). Four children in the patient group (3 with partial and one with selective Ig A deficiency) and 2 children in the control group (2 with partial Ig A deficiency) had low Ig A levels, whereas the difference between two groups were not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, no significant correlation was found between MVP and autoimmune markers. However, we observed that Ig A deficiency is more frequent in the patient group than in the control group. In spite of the statistically non-significant association between MVP and autoimmunity markers, we conclude that children with MVP having Ig A deficiency should be followed up for the development of autoimmune disorders in their future life.

Key words: Mitral valve prolapse, autoimmunity, IgA deficiency, childhood

GİRİŞ

Mitral kapak prolapsusu (MVP) bir veya her iki mitral yaprakçığın sol ventrikül sistolü sırasında sol atriya doğru çökmesi ile karakterize bir kapak hastalığıdır (1-3). Barlow sendromu veya 'floppy mitral kapak' sendromu olarak da adlandırılır. Mitral valv prolapsusu gelişiminde genetik ya da nöroendokrin faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (3). Bazı çalışmalarda ailesel bağ doku hastalıkları ve otoimmün tiroid hastalıklarında MVP sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (4-5). Özellikle otoimmün tiroiditli hastalarda, MVP'nin otoimmünitenin erken bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (4). Bazı çalışmalarda sistemik lupus eritematozus (SLE) ve son zamanlarda Crohn hastalığında MVP sıklığının

arttığı gösterilmiştir (6-8). Bu bulguların tümü MVP gelişiminin otoimmün mekanizmalarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (9). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, MVP'li çocuk hastalarda otoimmün belirteçlerin taranarak, otoimmünite ile birlikteliğinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pedyatrik Kardiyoloji Bölümü'nde MVP tanısı ile takip edilen 38 olgu hasta grubu, MVP'si olmayan 38 sağlıklı (başka sistemik bir hastalığı olmayan) olgu da kontrol grubu olarak çalış-

maya alındı. Çalışmaya alınan olgularda ve ailelerinde otoimmün, romatizmal ya da endokrin hastalık öyküsü sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunun öyküleri alındı ve fizik incelemeleri yapıldı. Tüm olguların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum immünglobulin (IgA, IgE, IgG, IgM) düzeyleri, komplemanlar (C3, C4), antinükleer antikor (ANA), anti-ds DNA, antitiroid peroksidaz (antiTPO), antitiroglobulin (antiTg), antikardiyolipin (aCL) ve antifosfolipid (aFL) IgM/IgG, romatoid faktör (RF) tetkikleri yapıldı. Elektrokardiyografi (EKG) ve telekardiyografileri çekildi. Tüm olgulara General Electric Vivid 7 PRO cihazı ile 3.5 ve 7 mHz'lik problemler kullanılarak transtorasik m-mod, iki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. MVP tanısı apikal dört bosluk ve parasternal uzun eksen kesitlerinden "American College of Cardiology/American Heart Association Committee on Management of patients with Valvular Heart Disease"nin 2006'da yayınlanan önerileri doğrultusunda değerlendirildi (10). M-mod ekokardiyografide mitral kapak yaprakçıklarının biri veya her ikisinin en az 2 mm posterior hareketi veya 3 mm'den fazla tüm sistolü kaplayan posterior hamaklaşması, iki boyutlu ekokardiyografide mitral kapak yaprakçıklarının biri veya her ikisinin parasternal uzun eksen kesitinde sistolde mitral anülüs düzleminin üzerine doğru yer değiştirdiğinin görüntülenmesi MVP olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS Inc. Chicago) 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca, kesikli değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki grubun normal dağılım gösteren parametreleri Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreleri Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki grubun kesikli değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. P değeri <0.05 saptanan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan tüm olgulara bilgi verildi ve yapılacak tetkikler için onam alındı. Çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı.

BULGULAR

Hastaların yaşları 5-16 yıl arasında (ort. 10.47 ± 2.75 yıl) değişmekte olup 22'si kız (%60), 16'sı erkek (%40) idi. Kontrol grubunun da yaşları 5-16 yıl arasında (ort. 9.79 ± 2.8 yıl) değişmekte olup 22'si kız (%60), 16'sı erkek (%40) idi (Tablo 1). MVP'li olguların kız/erkek oranı 1.3 olarak bulundu. Hasta grubunun ekokardiyografi sonuçları değerlendirildiğinde olguların 27'sinde sadece MVP vardı (19'unda mitral yetersizliği var), 11'inde MVP'ye triküspid kapak prolapsusu ve/veya triküspid yetersizliği eşlik etmekteydi. Çalışmaya alınan tüm olgularda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. MVP'li olgularda ortalama sedimentasyon değeri, 13.95 mm/saat, kontrol grubunda 15.13 mm/saat idi. MVP'li olgularda ortalama CRP değeri, 2.44 mg/L, kontrol grubunda 2.8 mg/L idi. MVP'li olgular ve kontrol grubu arasında sedimentasyon ve C- reaktif protein değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Anti-ds DNA ve RF tüm olgularda negatif bulundu. Hasta ve kontrol grubunun ANA, antikardiyolipin ve antifosfolipid antikor, tiroid otoantikorları ve IgA eksikliği sonuçları tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan tüm olguların 5'inde (% 6.6) ANA pozitif olarak bulundu ancak hepsi kontrol grubundaki olgular idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hasta grubundaki tüm olgularda aCL IgM/IgG ve aFL IgM/IgG negatif iken kontrol grubundaki 3 olguda aFL ve aCL IgM pozitif, 1 olguda aFL IgG pozitif saptanmıştır. AntiTPO ve antiTg düzeylerinde de hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Hasta grubundaki 4 olguda (3 parsiyel, 1 selektif IgA eksikliği), kontrol grubundaki 2 olguda (2 parsiyel IgA eksikliği) IgA düzeyi düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

İmmünglobulin düzeyleri tablo 2' de gösterilmiştir. IgA, hasta grubunda 6.67 mg/dl- 359 mg/dl, kontrol grubunda ise 38 mg/dl- 255 mg/dl arasında değişmekte idi. İmmünglobülin düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda ANA, antikardiyolipin, antifosfolipid antikorları, tiroid otoantikorları ve IgA prevalansı

	Hasta grubu (n=38)	Kontrol grubu (n=38)	p
ANA	-	5	p>0.05
Anti ds DNA	-	-	p>0.05
Anti TPO	1	2	p>0.05
Anti Tg	1	1	p>0.05
aCL IgM	-	3	p>0.05
aCL IgG	-	-	p>0.05
aFL IgM	-	3	p>0.05
aFL IgG	-	1	p>0.05
IgA eksikliği	4	2	p>0.05

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda immünglobülin değerleri

	Hasta grubu (n=38)	Kontrol grubu(n=38)	P
IgA (mg/dL)	134.35±75.26	111.19±53.08	0.125
IgE (IU/mL)	60.84±118.51	64.94±121.78	0.139
IgG (mg/dL)	1102.86±307.49	1292.47±454.54	0.289
IgM (mg/dL)	123.07±56.917	116.10±41.45	0.544

TARTIŞMA

Mitral valv prolapsusu bir veya her iki mitral yaprakçığın sol ventrikül sistolü sırasında sol atriya doğru çökmesi ile karakterize bir atriyoventriküler kapak hastalığıdır (1-3). Toplumda MVP prevalansının %3-8 olduğu kabul edilmektedir (11,12). Kız/erkek oranının 2/1 olduğu gösterilmişse de MVP ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamamış çalışmalar da mevcuttur (11-16). Çalışmamızda ise MVP'li hastalarda kız/erkek oranı 1.3 olarak saptandı.

Kalıtsal bağ doku hastalıklarında ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi organ spesifik otoimmün hastalıklarda MVP sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir (4-5). Kalıtsal bağ doku hastalıklarının dışında en çok otoimmün tiroid

hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (14,15,17,18). Hem Graves hastalığı hem de Hashimoto hastalığında MVP'nin sık olduğu, otoimmün tiroid hastalığı yanısıra MVP bulunan hastalarda otoimmünitenin başka göstergelerinin sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir (4,19,20). Evangelopoulos ve ark. 1999 yılında yaptığı çalışmada Graves hastalığı ve Hashimoto tiroititli hastalarda MVP'nin otoimmün göstergelerle ilişkisini, 2009 yılında ise MVP varlığının genç sağlıklı bireylerde subklinik otoimmün hastalıkların erken bir bulgusu olabileceğini belirtmişlerdir (4). Ancak MVP ve otoimmüniteyi ilişkilendiren bütün bu çalışmaların hepsi genç erişkin ve erişkin hastalarda yapılmıştır. Biz de MVP'li çocuk hastalarımızda otoimmün belirteçleri değerlendirerek arada bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek istedik.

Çalışmamızda hasta grubundaki olguların hepsinde ANA ve anti-ds DNA negatif saptanmıştır. Kontrol grubunun hepsinde anti-ds DNA negatifken 5 olguda (%6.6) ANA pozitif bulunmuştur ve toplumda %4-5 oranında bulunan ANA pozitifliği değerinin hafif üstündedir (4). Olgularımızın hiçbirinde herhangi bir hastalık belirtisi, kompleman düşüklüğü, aCL ve/veya aFL IgM/IgG pozitifliği saptanmadığı için sadece izleme alınması düşünülmüştür.

Evangelopoulos ve ark.'nın 2003 yılında 87 SLE' li hastada yaptıkları çalışmada; MVP'li hastalarında kontrol grubuna göre aCL yüksek oranda pozitif bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (21). Çalışmamızda hasta grubundaki tüm olgularda aCL IgM/IgG ve aFL IgM/IgG negatif iken kontrol grubundaki 3 olguda (%7.89) aFL ve aCL IgM, 1 olguda (%2.68) ise aFL IgG düşük titrede pozitif saptanmıştır. Antifosfolipid antikorları kalp kapak lezyonları (özellikle mitral kapakta kalınlaşma) olan hastalarda muhtemel bir felç nedenidir (22). Bunun için orta ya da yüksek titrede aCL varlığı genç erişkinlerde felçler için risk faktörü oluşturmaktadır (23,24). Sağlıklı bireylerde antifosfolipid antikorlarının %14 oranında pozitif bulunduğu, tromboembolik olaylarda ve lupuslu hastalarda %50'lere kadar çıktığı bilinmektedir (25). Çalışmamızda sadece kontrol grubunda %7.9 oranında aCL ve aFL IgM, %2.6 oranında aFL IgG'yi düşük titrede pozitif saptadık. Bu olguların herhangi bir yakınması, tromboz ya da başka bir hastalık öyküsü olmadığı için sadece kontrol altında tutmayı amaçladık.

Evangelopoulos ve ark. 1999 ve 2009 yılındaki çalışmalarında, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi bulunan hastalara MVP eşlik ettiğini saptamışlar, ancak kontrol grubunda hiçbir hastada MVP saptamadıklarını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (26). İkiyüz dokuz yılındaki çalışmada MVP (+) ve ANA(+) 17 bireyden 8'inde (%47) tiroid otoantikörlerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise tiroid otoantikörleri pozitifliği hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark oluşturuyordu ($p>0,05$).

Otoimmün hastalıklar, erişkinlerde ve kadınlarda daha sık olup Ig A eksikliğinin önemli klinik bulgusudur (28,29). Edwards ve Razvi'nin 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada otoimmünitenin tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra ikinci sıklıkta (%28) bulunduğu belirtilmiştir (27). Otoimmün hastalıklar IgA eksikliği olan hastaların akrabalarında da sık görülmektedir. Jorgensen ve ark. toplumda %5 olan otoimmünitenin, IgA eksikliği olan hastaların 1. derece akrabalarında 2 kat (%10) daha fazla bulunduğunu saptamışlardır (28). Evangelopoulos ve ark.'nın 2009 yılındaki çalışmasında, kompleman ve immünglobulin ölçümleri MVP'li olan ve olmayan grup arasında farklılık göstermemiştir (26). Çalışmalarda ailesel bağ dokusu hastalığı, SLE, otoimmün tiroidit ve Crohn hastalıklarında MVP'nin artan prevalansı, MVP gelişiminde otoimmünitenin etkisi olduğunu göstermektedir. Patogenez hala açık olmasa da MVP pozitif olgularda organa özel olan ve olmayan otoantikörler subklinik otoimmüniteyi desteklemektedir (4,9). IgA eksikliği, otoimmünite ve MVP arasındaki ilişkiyi aydınlatmak çok fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Çalışmamızda komplemanlar ve immünglobulinlerin seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark yaratmamıştır ($p>0,05$). Ancak hasta grubundaki 4 olguda (%10,5), kontrol grubunda 2 olguda (%5,3) IgA düzeyi düşük saptanmıştır. IgA eksikliğinin hasta grubundaki olguların 3'ünde parsiyel, 1'inde selektif, kontrol grubundaki olguların 2'sinde parsiyel olduğu tespit edilmiş olup pediatrik immünoloji bölümünde izleme alınmıştır.

Literatürde bu konu ile ilgili çocuklarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MVP'li olgularda otoimmün belirteçlerin taranarak, MVP ile otoimmün hastalıklar arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır ve bu konu ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir

sonuç elde edilememiştir. Hasta yaş grubumuzun çocukluk çağında olması da bu sonucu etkileyebilir, ilerleyen yaşlarda otoimmünite testlerinin takip altında olması erken tanıyı da sağlayacaktır. Çalışmamızda IgA eksikliğinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatürde IgA eksikliği ve otoimmünite arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar vardır ancak çoğunlukla erişkin yaş grubundadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaşları pediatrik yaş grubunda olan ve IgA eksikliği saptanan MVP'li hastalarımızın ileri yaşlardaki otoimmünite gelişebilme olasılığı yönünden izlenmesi gerektiği, ayrıca otoimmün belirteçlerin daha iyi tanımlanabilmesi ve IgA eksikliği ile olan ilişkiyi ortaya çıkarabilmesi için daha büyük yaşlarda, daha çok sayıda hasta içeren prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Babaoğlu K, Karaçayır N, Binnetoğlu K. Çocuklarda Mitral Kapak Prolapsusu: 113 olgunun klinik özellikleri. *Türk Ped. Arsivi* 2009;44(2):57-61.
2. Boundaoulas H, Wooley FC. The floppy mitral valve, mitral valve prolapse, and mitral valvular regurgitation. In: Allen HD, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:947-69.
3. Nadas AS. Mitral valve prolapse. In: Lock JE, Fyler DC (eds). *Nadas' Pediatric Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2006:701-4.
4. Evangelopoulos ME, Alevizaki M, Toumanidis S, Piperinos G, Mavrikakis M, Sotou D, et al. Mitral valve prolapse in autoimmune thyroid disease: an index of systemic autoimmunity? *Thyroid* 1999;9(10):973-7.
5. Brauman A, Algom M, Gilboa Y, Ramot Y, Golik A, Stryjer D. Mitral valve prolapse in hyperthyroidism of two different origins. *Br Heart J* 1985;53(4):374-7.
6. Barzizza F, Venco A, Grandi AM, Finardi G. Mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(1):59-62.
7. Comens SM, Alpert MA, Sharp GC, Pressly TA, Kelly DL, Hazelwood SE, et al. Frequency of mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol* 1989;63(5):369-70.

8. Bragagni G, Brogna R, Franceschetti P, Zoli G. Cardiac involvement in Crohn's disease: echocardiographic study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(1):18-22.
9. Evangelopoulos ME, Toumanidis S, Sotou D, Evangelopoulos C, Mavrikakis M, Alevizaki M, Dimopoulos MA. Mitral valve prolapse in young healthy individuals. An early index of autoimmunity? *Lupus* 2009;18(5):436-40.
10. Nishimura, Richard L. Page, and Barbara Riegel Jonathan L. Halperin, Loren F. Hiratzka, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease *J Am Coll Cardiol* 2006;48;11-2.
11. Grifka RG, Vincent JA. Abnormalities of the left atrium and mitral valve, including mitral valve prolapse. In: Garson A, Bricker JT, Fisher D, Neish SR (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1998:1277-301.
12. Savage DD, Garrisson RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106(3):571-6.
13. Bisset III GS, Schwartz DC, Meyer RA, James FW, et al. Clinical spectrum and long-term follow-up of isolated mitral valve prolapse in 119 children. *Circulation* 1980;62(2):423-9.
14. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(5):1173-7.
15. Roberts WC. Valvular heart disease of congenital origin. In: Frankl WS, Brest NA (eds). *Valvular Heart Disease: Comprehensive Evaluation and Treatment*. Philadelphia: FA Davis; 1993:25-9.
16. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987;113(5):1281-90.
17. Bowen J, Boudoulas H, Wooley C. Cardiovascular disease of connective tissue origin. *Am J Med* 1987;82(3):481-8.
18. Sablayrolles B, Dutau G, Rochiccioli P. Basedow's disease, Marian's disease and mitral valve prolapse. *Presse Med* 1985;14(10):598-9.
19. Channick BJ, Aldin EV, Marks AD, Denenberg BS, McDonough MT, Chakko CS, et al. Hyperthyroidism and mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1981;305(9):497-500.
20. Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J. Prevalence of myxomatous mitral valve prolapse in patients with Lymphocytic Thyroiditis. *Am J Cardiol* 1995;76(17):1309-10.
21. Evangelopoulos ME, Alevizaki M, Toumanidis S, Sotou D, Evangelopoulos CD, Koutras DA, et al. Mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus patients: clinical and immunological aspects. *Lupus* 2003;12(4):308-11.
22. 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(8705):1541-4.
23. Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, Onniet Y, Tron F, Borg JY, et al. Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischaemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(3):156-62.
24. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20(2):105-12.
25. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995 15;86(10):3685-91.
26. Evangelopoulos ME, Toumanidis S, Sotou D, Evangelopoulos C, Mavrikakis M, Alevizaki M, et al. Mitral valve prolapse in young healthy individuals. An early index of autoimmunity?. *Lupus* 2009;18(5):436-40.
27. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Imm* 2004;111(1):93-7.
28. Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol* 2009;131(2):233-9.
29. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10-6.