

Hipermovilidad Articular en Pacientes con Prolapso de la Válvula Mitral

Simone Cavenaghi, Lais Helena Carvalho Marino, Patrícia Pantaleão Oliveira, Neuseli Marino Lamari

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP - Brasil

Resumen

Estudios sobre hipermovilidad han despertado gran interés en las últimas décadas por su relación con disfunciones musculoesqueléticas, así como con anomalías en varios sistemas orgánicos - por ejemplo, el prolapso de la válvula mitral. Se buscó agrupar y actualizar, en ese contexto, los conocimientos de la relación entre la hipermovilidad articular y el prolapso de la válvula mitral. De acuerdo con la literatura, estudios indican que alteraciones genéticas en la composición del colágeno parecen ser la principal causa de esta relación.

Introducción

Relación entre la hipermovilidad articular y el prolapso de la válvula mitral

La hipermovilidad articular (HA) fue citada, de forma aislada, primero por Hipócrates, al describir la incapacidad de los celtas para jalar la cuerda de un arco o lanzar un dardo, pues tendrían “miembros flojos”¹. Conocida como “enigma de la fisiología humana”, la HA ha despertado gran interés en las últimas décadas, por su asociación con las disfunciones musculoesqueléticas, así como a anomalías en varios sistemas orgánicos, entre los cuales se destaca el prolapso de la válvula mitral (PVM)².

El PVM es un desorden cardiovascular común, con fuerte componente hereditario, diagnosticado generalmente en los jóvenes³. Se caracteriza por la proyección de las aletas mitrales en el atrio izquierdo, acompañada frecuentemente de regurgitación mitral⁴, deficiencia orgánica de músculos papilares y alargamiento o ruptura de cuerdas tendinosas⁵.

El PVM se puede manifestar también en arritmias cardíacas sintomáticas y proseguir en forma asintomática. La muerte

súbita es una consecuencia posible para esos pacientes. De esa forma, la identificación de características que puedan revelar individuos con mayor probabilidad de presentar PVM es clínicamente oportuna. Se considera todavía que la alteración del colágeno que define la HA y el PVM hace muy plausible especular que individuos con PVM serían también más comúnmente hipermóviles⁶.

Esta investigación tiene como objetivo actualizar los conocimientos relacionados a la asociación entre la hipermovilidad articular y el prolapso de la válvula mitral en la población común. Busca también contribuir para el diagnóstico y la prevención de alteraciones cardiovasculares.

Prolapso de la válvula mitral (PVM)

El prolapso de la válvula mitral es una entidad clínica común, con prevalencia del 2% al 22%⁷ en la población en general. Según el Estudio de Framingham, el 7,6% de las mujeres y el 2,5% de los hombres en los Estados Unidos sufren de PVM⁸. Las diferencias entre los resultados de estudios epidemiológicos reflejan los diferentes criterios empleados en los diagnósticos y la diversidad de las poblaciones estudiadas⁷.

Otros datos relacionados a la prevalencia de PVM sugieren ser poco común que surja antes de la adolescencia, pero que su incidencia aumenta después del tirón de crecimiento⁹. Los síntomas no empiezan antes de esa fase (aproximadamente a los 14 años para las niñas y 15 para los niños), pero los adultos pueden ser afectados a cualquier edad. Es común que los pacientes presenten dolor en el tórax, fatiga, arritmias y baja tolerancia a ejercicios. A pesar de ello, la mayor parte de esos factores es asintomática¹⁰.

Araújo y Chaves⁶ han verificado la presencia de arritmias durante el reposo y/o el ejercicio, el comportamiento del componente parasimpático cardíaco, la fuerza de presión manual así como el desempeño físico propiamente dicho, evaluado a través del consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico y el esfuerzo máximo. Los resultados fueron semejantes en mujeres con y sin PVM.

Durante la última década se han establecido nuevos criterios ecocardiográficos, basados en la comprensión de la estructura 3D de la válvula mitral. Se ha definido entonces el prolapso como el desplazamiento de una o ambas aletas mitrales en más de 2mm sobre los puntos altos del anillo mitral. El prolapso se subdivide en clásico y no clásico, con formas basadas en el espesor de las aletas - clásico > 5mm y no clásico < 5 mm. Complicaciones como endocarditis o

Palabras clave

Prolapso de la válvula mitral, hipermovilidad articular, fisioterapia, colágeno/genética.

Correspondencia: Simone Cavenaghi •

Rua Paraná, 66 - Boa Vista - 15025-140 - São José do Rio Preto, SP - Brasil
E-mail: sicavenaghi@ig.com.br

Artículo recibido el 23/03/08; revisado recibido el 04/07/2008; aceptado el 22/09/08.

regurgitación mitral severa se pueden dar en pacientes con prolapsos clásicos⁹. Estudios longitudinales han identificado el aumento del espesor de las aletas como el principal factor para un pronóstico insatisfactorio, y con alto riesgo de muerte súbita, endocarditis bacteriana, arritmias y regurgitación mitral para los pacientes con prolapsos clásicos^{4,11}.

Se considera el PVM como anomalía valvular multifactorial por darse en función de anomalías histológicas del tejido valvular, disparidades geométricas entre el ventrículo izquierdo y la válvula mitral, o de varios desórdenes del tejido conjuntivo. El aumento del espesor y la redundancia de la aleta - conocida por degeneración mixomatosa - son las anomalías más comunes, además de las alteraciones estructurales del colágeno en todos los componentes de las aletas y estructura anormal de las cuerdas tendinosas¹¹.

Se sabe que hay aumento del tenor de glicosaminoglicanas, alteraciones en la relación del colágeno tipos I y III y desorden en la organización de las fibras colágenas y elásticas¹². Recientemente, anomalías genéticas en *loci* específicos de los cromosomas 11, 13 y 16 han sido también relacionados a la etiología de los prolapsos^{3,4,13}.

Aunque se haya descrito la herencia autosómica para el PVM en los desórdenes del tejido conjuntivo, como en el Síndrome de Marfan, estudios anteriores han fallado en establecer la relación entre el PVM y los genes del colágeno. Esos resultados negativos pueden haberse dado por falta de análisis sistemático del genoma humano y la inseguridad del diagnóstico fenotípico.

Una investigación reciente incluyó a 43 individuos que vivían como miembros de tres generaciones, con número significativo de portadores de PVM y ausencia de las características del Síndrome de Marfan. Se realizó una evaluación clínica, ecocardiográfica y el análisis del genoma, empleando para ello un programa denominado SLINK. Araújo y Chaves⁶ demostraron un nuevo *locus* autosómico dominante en el PVM presente en el brazo largo del cromosoma 13. Esos encuentros confirmaron la heterogeneidad del PVM, previamente encontrado en los cromosomas 11 y 16 y en el cromosoma XX¹³.

Algunos estudios reportan, además, elevada prevalencia del prolapsos de la válvula mitral en poblaciones específicas, como en el Síndrome de Marfan y Ehlers-Danlos, sugiriendo de algún modo relaciones biológicas entre ellas^{14,15}.

Además de la asociación con la HA, portadores de PVM tienen mayor probabilidad de desarrollar endocarditis infecciosa. Eso se debe al flujo turbulento causado por la regurgitación mitral y al aumento del espesor del tejido valvar. Pacientes jóvenes¹¹, en particular, pueden presentar también eventos isquémicos cerebrovasculares, tales como síndrome de pánico, ansiedad, agorafobia¹⁶ e hipotiroidismo¹⁷.

Hiper movilidad articular (HA)

Se define la hiper movilidad articular como la capacidad para desempeñar movimientos articulares con amplitud mayor que la normal^{18,19}. Su prevalencia depende de las características del grupo estudiado, determinadas por elementos como edad, sexo, etnia y factores genéticos que actúan en el proceso de

evolución del movimiento. Estudios afirman que individuos del sexo femenino tienen mayor movilidad articular que los del sexo masculino - movilidad misma que disminuye además con la edad^{20,21}. Se considera portadores de HA a cerca de 30% de los adultos²².

Hay que diferenciar los cuadros de HA, que se manifiestan en algunas enfermedades hereditarias - como el Síndrome de Marfan, Osteogénesis Imperfecta, Síndrome de Achard, Homocistinuria e Hiper lisinemia - de aquellos presentes en la población general¹.

En todos los casos existe relación con alteraciones de la estructura del colágeno, más específicamente el de tipo III, y alteraciones de los genes involucrados en la producción de fibrilina^{19,23}. Hay relación también con la flojedad de los ligamentos, la piel, los vasos sanguíneos y tejidos musculares adyacentes^{1,2}.

En la población general la hiper movilidad articular es una condición común y genéticamente determinada²². Hay un nuevo consenso de que el Síndrome de la Hiper movilidad Articular Benigna es un desorden multisistémico, cuyas características coinciden con las características de los desórdenes hereditarios del tejido conjuntivo, entre ellas el Síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos y la Osteogénesis Imperfecta²³.

Hasta ahora la base genética de la hiper movilidad común sigue desconocida. Sin embargo, estudios de los desórdenes hereditarios del tejido conjuntivo ofrecen importantes descubrimientos sobre los mecanismos subyacentes de la HA.

Han sido encontradas mutaciones en el gen COL3A1, codificándose el colágeno tipo III. Recientemente, mutaciones en la molécula no colágena tenacin-X, una gran matriz extracelular glicoproteica, han sido identificadas en un subconjunto de enfermedades como el Síndrome de Ehlers-Danlos y el Síndrome de Hiper movilidad Articular. Mutaciones del gen del colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2) desempeñan también papel importante en la patogénesis de la HA¹⁹.

Enfocando el diagnóstico, Araújo²⁴ trató de correlacionar diferentes métodos lineales y dimensionales de evaluación de la movilidad articular. Participaron 30 individuos asintomáticos, 16 de ellos del sexo masculino. Se emplearon los tests de Sentarse y Alcanzar (TSA), toe-touch (TT), Beighton-Horan (BH), Rosebloom y Flextest, siendo el último el único método que se correlaciona significativamente con los demás ($p < 0,005$) e incorpora aspectos relevantes de cada uno de ellos. La mejor asociación se observó entre el flexíndice y el Beighton-Horan, por indicar mayor similitud. Los autores enfatizan que se sigue empleando rutinariamente tests desarrollados hace varias décadas, a pesar de sus conocidas limitaciones.

El Flextest es un método de evaluación pasiva de 20 movimientos articulares (tabla 1), empleando una escala de números enteros entre 0 y 4 para cada movimiento (figuras 1 y 2). Se evalúan las articulaciones del tobillo, rodilla, cadera, tronco, muñeca, codo y hombro², mientras el método de Beighton-Horan consiste en la evaluación de la movilidad articular del dedo meñique, la muñeca, el codo, la rodilla y el tronco. La obtención de los valores angulares y los análisis bilaterales, exceptuando las variables columna vertebral y muñeca, se realizan empleando un goniómetro^{20,21}.

Prolapso de la válvula mitral e hipermovilidad articular

Araújo y Chaves² evaluaron a través del Flextest a 125 mujeres con edad media de 50 años, 31 de ellas portadoras

Tabla 1 - Descripción cinesiológica del Flextest

Movimiento	Descripción del movimiento
I	Flexión dorsal del tobillo
II	Flexión plantar del tobillo
III	Flexión de la rodilla
IV	Extensión de la rodilla
V	Flexión de la cadera
VI	Extensión de la cadera
VII	Aducción de la cadera
VIII	Abducción de la cadera
IX	Flexión del tronco
X	Extensión del tronco
XI	Flexión lateral del tronco
XII	Flexión de la muñeca
XIII	Extensión de la muñeca
XIV	Flexión del codo
XV	Extensión del codo
XVI	Aducción posterior a partir de la abducción de 180° en el hombro
XVII	Extensión o aducción posterior del hombro
XVIII	Extensión posterior del hombro
XIX	Rotación lateral del hombro con aducción de 90° y flexión de codo a 90°
XX	Rotación medial del hombro con aducción de 90° y flexión de codo a 90°

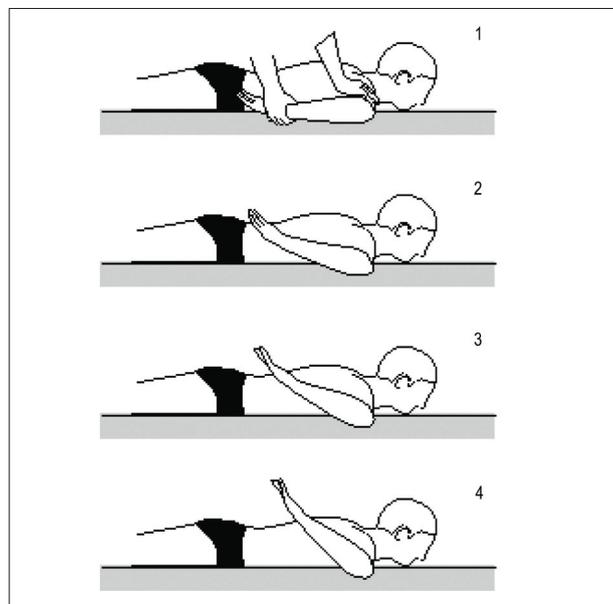


Fig. 1 - Flextest: movimiento número XX (ARAÚJO; CHAVES, 2005)

de prolapso de la válvula mitral. Se verificó que las portadoras de PVM son aproximadamente 15% más flexibles. En 13 de las 20 articulaciones evaluadas, el escore del Flextest fue significativamente mayor en mujeres con prolapso.

En estudio semejante, los autores analizaron retrospectivamente 124 laudos de evaluaciones consecutivas de mujeres adultas y no atletas, realizadas en clínica especializada. De ese total, 34 mujeres tenían el diagnóstico de PVM; las otras 90 no presentaban diagnóstico o evidencia clínica de la característica. Se verificaron índices de masa corporal, electrocardiograma convencional, fuerza de prensión manual con uso de dinamómetro, test de Sentarse y Levantar (TSA) y Flextest para evaluación de la flexibilidad.

El test de Sentarse y Levantar es sencillo, fidedigno y de rápida ejecución. Su finalidad es evaluar la destreza de las acciones de sentarse y levantarse del piso. Se interpreta cada acción, atribuyéndoles notas de cero a cinco.

Las variables cineantropométricas - especialmente peso corporal, flexibilidad, presencia de señales de hiperlaxitud ligamentaria y destreza para sentarse y levantarse del suelo - fueron aquellas que mejor diferenciaron portadoras y no portadoras de PVM. Esa condición sugiere la inclusión del análisis de variables cineantropométricas en la evaluación de mujeres adultas con sospecha o diagnóstico de PVM⁶.

Yazici et al²⁵ investigaron la prevalencia del Síndrome de Hipermovilidad Común Benigna (*Benign Joint Hypermobility Syndrome - BJHMS*) en portadoras de prolapso de la válvula mitral (PVM) y la correlación existente entre las características ecocardiográficas de la válvula mitral, las propiedades elásticas de la pared aórtica y los índices de hipermovilidad de Beighton-Horan. Los autores analizaron a 46 pacientes con prolapso, con edad media de 26,1 años, siendo 39 mujeres y 25 individuos saludables (3 hombres y 22 mujeres con edad promedio de 25,4 años). La presencia del Síndrome de Hipermovilidad Común Benigna se evaluó según los criterios

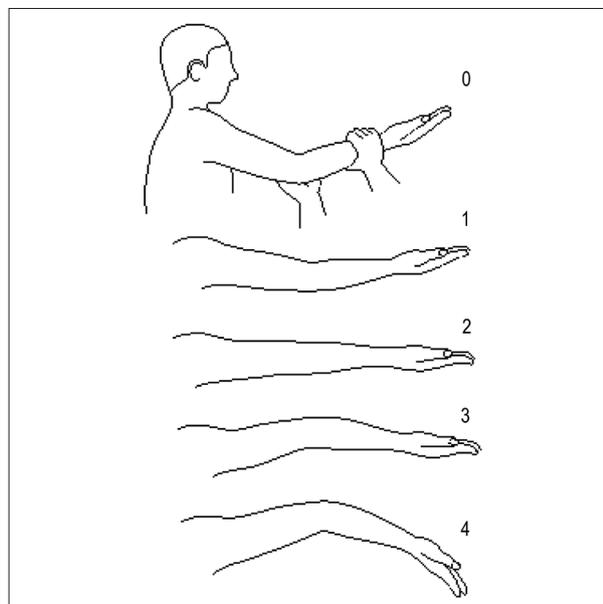


Fig. 2 - Flextest: movimiento número XV (ARAÚJO; CHAVES, 2005)

de Beighton-Horan. La prevalencia de BJHMS en pacientes con PVM se mostró significativamente más alta que en los individuos saludables, del 45,6% contra el 12% ($p < 0,001$). Yazici et al²⁵ concluyeron que la prevalencia de la BJHMS en los portadores de PVM fue más frecuente que en la población normal: el porcentaje de esa prevalencia alcanzó el 45%.

Martin-Santos et al¹⁶ buscaron evaluar si el Síndrome de Hipermovilidad es más frecuente en pacientes con desorden de pánico, agorafobia o ambos, y determinar si el prolapso de la válvula mitral modifica o colabora, en parte, con la asociación. Participaron de la investigación 99 pacientes, recientemente diagnosticados y sin tratar el desorden de pánico y la agorafobia, y 64 pacientes que no habían nunca sufrido cualquier desorden de ansiedad. El método consistió en una entrevista clínica, el empleo de los criterios de Beighton-Horan y un ecocardiograma. El Síndrome de Hipermovilidad se halló en el 67,7% de los pacientes con desorden de ansiedad - presentando estos 16 veces más posibilidades de tener hipermovilidad. El PVM se encontró presente en el 5,4% de los pacientes con desórdenes del pánico y en el 17,7% de los pacientes control.

La HA prevalece significativamente en pacientes con desorden de pánico, agorafobia o ambos y puede causar predisposición para la ansiedad. Sin embargo, el prolapso de la válvula mitral desempeña un papel secundario en la asociación entre hipermovilidad y ansiedad¹⁶, resultados de eventuales alteraciones en el escaso colágeno del tejido nervioso central¹⁴.

Gulpek et al²⁶ analizaron con la misma finalidad a 115 individuos, divididos en 3 grupos - Grupo 1 (n=42): pacientes con desorden de pánico con PVM; Grupo 2 (n=35): pacientes con desorden de pánico sin PVM; Grupo 3 (n=38) control: individuos que tuvieron prolapso de la válvula mitral sin cualquier enfermedad psiquiátrica. Se emplearon los criterios de Beighton-Horan para evaluar el Síndrome de Hipermovilidad, y el ecocardiograma bidimensional para detectar el PVM. Se identificó el Síndrome de Hipermovilidad en el 59,5% de los casos de desorden del pánico y PVM; el 42,9% de los pacientes sin prolapso de la válvula mitral; y el 52,6% del grupo de control. Gulpek et al²⁶ no han detectado asociación significativa entre el desorden del pánico y el Síndrome de Hipermovilidad.

Enfermedad cardiovascular con mayor riesgo de muerte es común en el Síndrome de Marfan y estos son portadores de HA. Es una enfermedad hereditaria del tejido conjuntivo, de origen genético, autosómica dominante y de expresividad variable. Ataca principalmente los sistemas esqueléticos, oculares y cardiovasculares. La prevalencia estimada es de 1/10.000 individuos. El origen de la enfermedad está en la mutación en el gen de la fibrilina (FBN-1), localizado en el cromosoma 15. Las principales alteraciones cardiovasculares son la ectasia anuloaórtica y el prolapso valvar mitral^{9,15}. Lopez et al¹⁴ evaluaron a 21 niños portadores del Síndrome de Marfan, con edades entre 9 meses y 16 años, de ellos 62% del sexo masculino. Después del examen ecocardiográfico,

se verificó una incidencia del 52% de los pacientes con prolapso valvar.

Consideraciones finales

La hipermovilidad articular ha sido tema de diversas discusiones, por alcanzar a la población común, predisponiéndola a alteraciones orgánicas diversas de etiología todavía discutible. Su característica se relaciona al desorden genético del tejido conjuntivo, lo que puede causar dolores y alteraciones musculoesqueléticas. El prolapso de la válvula mitral es también un desorden genético del tejido conjuntivo, con posibles alteraciones cromosómicas. Está diagnosticado en el 2,4% de la población general.

La inclusión de tests de mensuración de movilidad articular en la evaluación clínica puede ser relevante, ya que, constatada la presencia de HA, se debe poner atención a las diversas alteraciones provenientes de esta característica genética - incluso el PVM. Tal actitud proporciona, de esta forma, diagnóstico y tratamiento precoz, puesto que en muchos casos hay una evolución de forma asintomática. Sin embargo, faltan estudios que comprueben la relación de la HA con la evolución y gravedad del PVM.

Las alteraciones genéticas en la composición del colágeno parecen ser la principal causa de la HA y del PVM. Pero no hay estudios que comprueben totalmente esta relación, aunque muchos señalen hacia altas prevalencias entre ellos. Investigaciones relacionan también el PVM y el HA a disturbios de ansiedad y pánico, que probablemente poseen asociaciones decurrentes de las alteraciones del colágeno, resultantes de eventuales cambios en el escaso colágeno del tejido nervioso central.

Pocos son los estudios que correlacionan prolapso de la válvula mitral e hipermovilidad articular, cuando se comparan diversos métodos de evaluación. Además, los métodos empleados para evaluar la movilidad articular en diversas condiciones de salud están considerados ultrapasados y limitados. Se necesita también desarrollar estudios histopatológicos vinculados a tests físicos que comprueben la efectividad de los mismos, relacionándolos a las alteraciones estructurales de los componentes articulares.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Maestría de Simone Cavenaghi por la Facultad de Medicina de São José do Rio Preto.

Referencias

1. Egri D, Yoshinari NH. Hipermobilidade articular generalizada. *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39 (4): 231-6.
2. Araújo CGS, Chaves CPG. Adult women with mitral valve prolapse are more flexible. *Br J Sports Med.* 2005; 39: 720-4.
3. Levine RA, Slaugenhaupt SA. Molecular genetics of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22 (3): 171-5.
4. Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1551-9.
5. Leal JC, Gregori F Jr, Galina LE, Thevenard RS, Braile DM. Avaliação ecocardiográfica em pacientes submetidos à substituição de cordas tendíneas rotas. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007; 22 (2): 184-91.
6. Araújo CGS, Chaves CPG. Prolapso da válvula mitral em mulheres adultas: características clínicas, fisiológicas e cineantropométricas. *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (2): 112-20.
7. Scordo KA. Mitral valve prolapse syndrome health concerns, symptoms and treatments. *West J Nurs Res.* 2005; 27 (4): 390-405.
8. Savage D, Garrison R, Devereux R, Castelli W, Anderson S, Levy D. Mitral valve prolapse in the general population. I. Epidemiologic features: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1983; 106: 571-6.
9. Weyman AE, Scherrer-Crosbie M. Marfan syndrome and mitral valve prolapse. *The J Clin Invest.* 2004; 114: 1543-6.
10. Ismajli J, Shabani X, Manaj R, Emini M, Bajraktari G. Mitral valve prolapse, atrial flutter, and syncope in a young female patient. *Med Sci Monit.* 2006; 12 (11): 110-3.
11. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet.* 2005; 365: 507-18.
12. França HH. Uma interpretação da síndrome do prolapso da válvula mitral. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 74 (5): 453-5.
13. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13. *Circulation.* 2005; 112: 2022-30.
14. Lopez VMO, Perez ABA, Moisés VA, Gomes L, Pedreira PS, Silva CC, et al. Avaliação clínico-cardiológica e ecocardiográfica, sequencial, em crianças portadoras da Síndrome de Marfan. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (5): 314-8.
15. Correia J, Rodrigues D, Silva AM, Sá e Melo A, Providência LA. Calcificação maciça do anel mitral numa adolescente com Síndrome de Marfan: um caso clínico. *Rev Port Cardiol.* 2006; 25 (10): 921-6.
16. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duro JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatr.* 1998; 155 (11): 1578-83.
17. Perretto S, Silva MB, Skare T, Magro CE, Guidolin F. Correlação entre prolapso de válvula mitral e disfunção tireoidiana na população lúpica. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2004; 2 (6): 165-7.
18. Lamari NM, Chueire AG, Cordeiro JA. Analysis of joint mobility patterns among preschool children. *Sao Paulo Med J.* 2005; 123(3): 119-23.
19. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology.* 2006; 45: 502-7.
20. Cavenaghi S, Folchini AER, Marino LHC, Lamari NM. Prevalência de hipermobilidade articular e sintomas algícos em trabalhadores industriais. *Arq ciênc saúde.* 2006; 13 (2): 66-70.
21. Lamari NM, Marino LC, Cordeiro JA, Pellegrini AM. Flexibilidade anterior do tronco adolescente após o pico da velocidade de crescimento em estatura. *Acta Ortop Bras.* 2007; 15 (1): 25-29.
22. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, Macgregor A. The genetic epidemiology of joint hypermobility. *Arthritis Rheumatism.* 2004; 50 (8): 2640-4.
23. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 188-91.
24. Araújo CGS. Correlação entre diferentes métodos lineares e adimensionais de avaliação da mobilidade articular. *Rev Bras Ciênc e Mov.* 2000; 8 (2): 25-32.
25. Yazıcı M, Ataoglu S, Makarç S, Kolbas M, Erbilin E, Albayrak S, et al. The relationship between echocardiographic features of mitral valve and elastic properties of aortic wall and beighton hypermobility score in patients with mitral valve prolapse. *Romatizma.* 2002; 17 (2): 67-76.
26. Gulpek D, Bayraktar E, Akbay SP, Capaci K, Kayikcioglu M, Aliev E, et al. Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Sep; 28(6): 969-73.