

COLLANA

SIMESA

DA

CARDIOLOGIA  
CLINICA

STENO-INSUFFICIENZE VALVOLARI



# Sindrome del prolasso valvolare mitralico

Michele M. Ciulla, Roberta Paliotti

## Introduzione

Il termine prolasso della mitrale (PVM) è riferito allo spostamento sistolico (*billowing*) di uno o di entrambi i lembi mitralici in atrio sinistro. Questo può causare insufficienza mitralica, generalmente lieve, e solo occasionalmente grave. In passato il PVM è stato chiamato in numerosi modi, tra cui sindrome da click sistolico, sindrome di Barlow o degenerazione mixomatosa della valvola mitrale.

È la forma più comune di valvulopatia cardiaca, che interessa il 3-8% della popolazione, con una prevalenza nel sesso femminile.

Frequentemente è presente come entità clinica isolata (PVM primario), ma può essere secondario ad altre patologie (Tabella 1).

Più complessa è la definizione della sindrome del prolasso della valvola mitrale, che comprende anomalie valvolari di varia entità, associate a disfunzione autonoma e neuroendocrina, responsabili di una serie di segni e sintomi, altrimenti non giustificabili sulla base solo del PVM (1).

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica  
Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione  
Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS  
Università degli Studi di Milano

E-mail [img.lab@mailserver.unimi.it](mailto:img.lab@mailserver.unimi.it)

**Tabella 1.**  
Classificazione del prolasso valvolare mitralico.

### Primario

- Familiare
- Non familiare
- Sindrome di Marfan
- Associato ad altre connettivopatie

### Secondario

- Cardiopatía ischemica
- \* Cardiopatía reumatica
- Miocardiopatie
- Flail di uno o entrambi i lembi mitralici

### Varianti normali

Lontano dall'essere completamente risolto il problema del preciso inquadramento del PVM, in questi ultimi quarant'anni si è assistito spesso a un tentativo di ridurre la diagnosi al semplice reperto di un click sistolico senza conferma ecocardiografica, o al reperto ecocardiografico aspecifico senza correlati clinici, contribuendo alla confusione diagnostica e all'esagerata stima della prevalenza di questa patologia. In generale, vi è un accordo nel porre diagnosi di PVM in presenza del reperto auscultatorio posturale coerente con il riscontro di una valvola prolassante, o *floppy*, all'ecocardiogramma.

## Cenni storici

L'interpretazione dei toni apicali sistolici, definiti come *click* o toni di galoppo sistolici, e dei soffi apicali meso- o telesistolici non irradiati, in contrasto con i soffi intensi olosistolici dell'insufficienza mitralica, con irradiazione verso l'ascella, ha confuso i clinici per più di 150 anni. Questi *click* e soffi sistolici apicali sono stati a lungo considerati di origine non cardiaca. Con lo sviluppo della fonocardiografia, nella prima parte del XIX secolo, è stato possibile analizzare questi fenomeni acustici nella loro esatta cronologia.

La prima descrizione dell'insufficienza mitralica si deve a Hope, considerato il primo cardiologo: egli stabilì un rapporto tra fremiti apicali, soffi e insufficienza mitralica, descrivendo l'insufficienza valvolare come lesione distinta.

Durante la prima guerra mondiale negli Stati Uniti le visite di arruolamento portarono a identificare una elevata prevalenza (2,48% su 2,5 milioni di soggetti esaminati) di soffi sistolici apicali, che furono, tuttavia, ignorati in modo dogmatico, in nome delle necessità militari.

Il primo Autore che ha descritto la valvola mitrale mixomatosa è stato Bailey, nel 1944, con un articolo comparso sull'*American Heart Journal* (2).

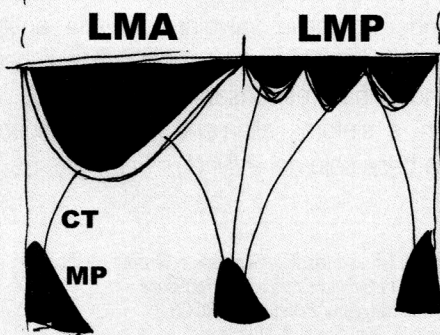
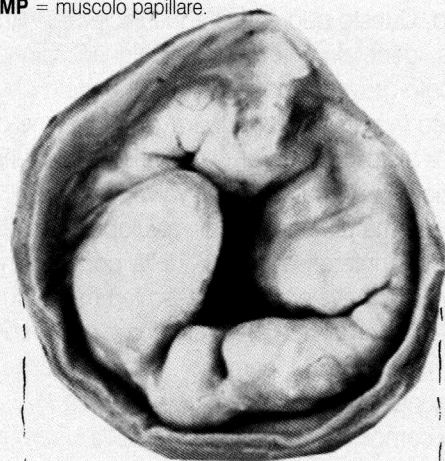
L'associazione tra la valvola mitrale mixomatosa e l'insufficienza valvolare è invece successiva, e risale al 1961, ad opera di Read (3). Questi suggerì che il soffio e il *click* fossero dovuti a insufficienza mitralica. A Barlow (1963) si deve la conferma di questa ipotesi, mediante cineangiografia del ventricolo sinistro.

Tutti questi studi, culminati negli anni Sessanta, hanno confermato l'associazione tra una deformità della valvola mitrale, che all'autopsia si mostrava *floppy* o mixomatosa, e la presenza del reperto auscultatorio *click*-soffio, dimostrando che la valvola mixomatosa funzionava in modo anomalo, prolassando in atrio sinistro durante la sistole ventricolare e

diventando insufficiente in meso-telesistole; e hanno stabilito l'associazione tra l'anomalia valvolare, il meccanismo del prolasso e il complesso auscultatorio. A partire dalla seconda metà degli anni Sessanta sono stati pubblicati numerosi studi sulla morfologia della valvola mixomatosa, che hanno portato alla definizione delle sue caratteristiche macro- e microscopiche (Figura 1).

**Figura 1.** Nel pannello superiore, particolare di immagine anatomica: valvola mitrale mixomatosa. Nel pannello inferiore, rappresentazione schematica dello sviluppo dei lembi mitralici anteriore e posteriore; di quest'ultimo sono riconoscibili le tre scallop, mediale, intermedia e laterale.

**LMA** = lembo mitralico anteriore;  
**LMP** = lembo mitralico posteriore;  
**CT** = corda tendinea;  
**MP** = muscolo papillare.



© M.M. CIULLA, MD 2001

## Eziopatogenesi

L'apparato valvolare mitralico è una struttura estremamente complessa, peraltro già descritta da Leonardo con la serie dei disegni anatomici realizzati tra il 1485 e 1515 (4).

È costituita dall'anulus mitralico, dai lembi valvolari, dalle corde tendinee, dai muscoli papillari e dalle pareti di supporto, ventricolare sinistra, atriale sinistra e aortica (5).

Qualunque processo patologico che coinvolga una o più di queste componenti può determinare una alterazione funzionale dell'apparato valvolare e il prolasso dei lembi mitralici in atrio sinistro durante la fase sistolica, quando la pressione ventricolare sinistra supera quella atriale sinistra.

La sindrome coronarica acuta, per esempio, si accompagna spesso all'osservazione casuale di PVM precedentemente assente (6), verosimilmente attribuibile alla dislocazione relativa dei muscoli papillari secondaria all'ischemia; un infarto miocardico acuto della parete inferiore, invece, può determinare la rottura di una corda tendinea, con conseguente insufficienza valvolare.

Ancora, può esserci PVM secondario nei pazienti con cardiomiopia ipertrofica: in questi casi, il prolasso del lembo posteriore mitralico può essere la conseguenza della dimensione sproporzionatamente piccola della camera ventricolare o di un alterato allineamento dei muscoli papillari (7).

Numerosi studi indicano anche come l'insufficienza mitralica secondaria derivi spesso da lesioni post-infiammatorie determinate dalla malattia reumatica (8): studi condotti su valvole asportate chirurgicamente hanno evidenziato fenomeni di infiltrazione linfocitaria, neovascolarizzazione e fibrosi, in assenza di degenerazione mixomatosa. In questi casi, il lembo più frequentemente interessato è quello anteriore (9).

Se risulta abbastanza facile comprendere l'e-

ziopatogenesi delle forme secondarie di PVM, non altrettanto può dirsi di quelle primarie, la cui causa è a tutt'oggi sconosciuta. Nella maggior parte dei casi la patologia è da considerarsi idiopatica, e si accompagna alla degenerazione mixomatosa del tessuto delle cuspidi valvolari.

La principale caratteristica microscopica del PVM primario è, infatti, la proliferazione della spongiosa, lo strato intermedio di cui si compongono i lembi valvolari (10), costituita da mucopolisaccaridi acidi; questo, a sua volta, determina una disorganizzazione focale dello strato ventricolare dei lembi (fibrosa). Sono aspetti secondari la fibrosi delle superfici dei lembi valvolari e la lassità e l'allungamento delle corde tendinee, unitamente alle lesioni da attrito a carico delle pareti ventricolari. Non è infrequente la formazione di depositi di fibrina in corrispondenza dell'angolo tra la valvola e l'atrio sinistro.

Alcuni Autori hanno descritto l'anatomia patologica di alcuni casi di morte improvvisa attribuiti ad aritmie associate a PVM; in questi casi sono state individuate delle lesioni endocardiche dovute a microemboli a partenza dall'atrio sinistro, penetrati nell'albero coronarico (11).

Il PVM primario può presentarsi come forma familiare a trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile (12, 13); a tutt'oggi, tuttavia, in questi pazienti non sono state ancora evidenziate importanti anomalie cromosomiche.

È stata dimostrata una aumentata incidenza di PVM primario in soggetti affetti da sindrome di Marfan (14), nei quali è quasi sempre presente, e in altre malattie del tessuto connettivo quali l'Ehlers-Danlos (15), lo pseudo-xantoma elastico (16) e l'osteogenesi imperfecta (17); questa associazione con le connettivopatie depone per la presenza di un disordine più generalizzato del tessuto connettivo.

Un'altra associazione frequente è quella con le alterazioni scheletriche toraciche, tra cui la più frequente è il *pectus excavatum* (18). Secondo alcuni Autori il prolasso valvolare mitralico e le alterazioni scheletriche ad esso associate sarebbero il risultato di una difettosa embriogenesi delle cellule di origine mesenchimale; ipotesi, questa, avallata anche dall'associazione tra il PVM e la sindrome di von Willebrand e altre coagulopatie (19). La valvola mitrale, infatti, si differenzia tra il 35° e il 45° giorno di vita fetale, nel momento in cui sta per iniziare il processo di condificazione e di ossificazione delle vertebre e della gabbia toracica; è stato ipotizzato che in questa fase l'interferenza di qualche fattore negativo possa influenzare il processo di sviluppo sia della valvola, sia della gabbia toracica.

## Disfunzione autonómica nel PVM

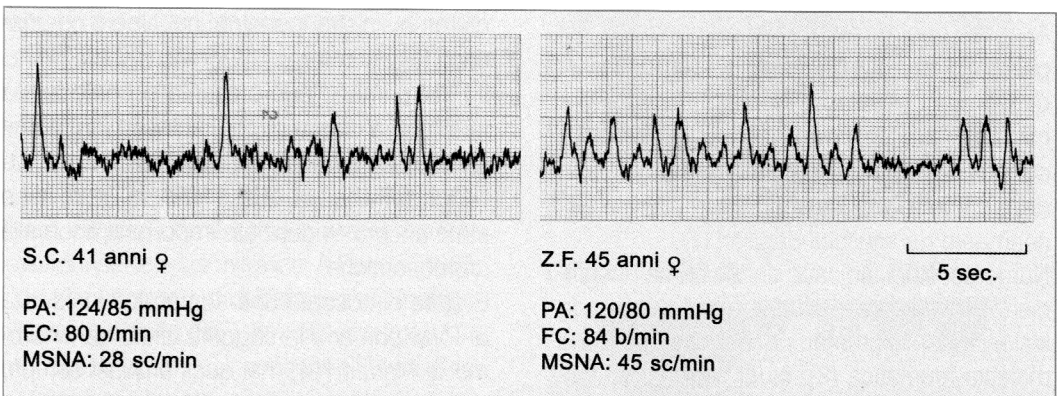
Diversi studi hanno evidenziato la coesistenza, nel PVM, di una disfunzione del sistema

nervoso autonomico, che spesso è in grado di spiegare buona parte della sintomatologia riferita dal paziente.

È comunque tutt'ora controverso se il PVM coesista semplicemente con queste alterazioni autonome e neuroendocrine, oppure se vi sia un nesso causale tra queste e il prolasso (20).

Nei pazienti con PVM i valori basali di adrenalina e noradrenalina sono superiori alla norma, sia in clino- sia in ortostatismo, e permangono elevati, con una buona riproducibilità a 6 anni testata negli stessi pazienti (21), ed è aumentata anche l'escrezione urinaria delle due sostanze (22). In alcuni casi è anche documentato un aumento del traffico nervoso simpatico a riposo (Figura 2).

L'aumentata risposta alla stimolazione adrenergica nei pazienti con PVM è collegata alla combinazione tra elevati livelli di catecolamine e una esagerata risposta alla stimolazione adrenergica, dimostrata anche con infusione di isoproterenolo che, accorciando la diastole, è in grado di riprodurre la sintomatologia in maniera dose-dipendente (22).



**Figura 2.** Esempio di tracciato microneurografico registrato al distretto muscolare scheletrico (peroneale) in un soggetto sano di controllo (sinistra) ed in un soggetto di pari età affetto da prolasso valvolare mitralico (destra); si può osservare un marcato incremento delle scariche nervose simpatiche (da 28 a 45 scariche/minuto) nel soggetto con PVM. (Grassi G, Seravalle G. Dati non pubblicati).

MSNA = attività nervosa simpatica muscolare;  
 PVM = prolasso valvolare mitralico.

I pazienti con PVM che presentano fenomeni posturali, come tachicardia e ipotensione ortostatica, hanno un volume plasmatico indizzato più basso del normale (23) ed un rapporto inverso tra volume plasmatico e resistenze periferiche totali, in posizione eretta. A questi dati si aggiunge il riscontro frequente di un minor volume telediastolico ventricolare sinistro e di una minore gittata cardiaca, in posizione eretta, in confronto alla posizione supina (24). Le modificazioni periodiche di volume che si verificano nelle donne in età fertile, e quelle più protratte caratteristiche della gravidanza, possono produrre transitorie sensazioni di benessere o, comunque, alterare i sintomi che dipendono da questi meccanismi.

Come prevedibile, i pazienti con una riduzione del volume plasmatico presentano un incremento significativo del fattore natriuretico atriale (21): sono pazienti tendenzialmente più anziani, con pressione arteriosa e frequenza cardiaca più elevate ed atrio sinistro di dimensioni maggiori.

Anche la risposta della frequenza cardiaca alla manovra di Valsalva e al *tilt test* risulta alterata (25), tanto che è stato postulato un aumentato tono vagale, con uno scarso controllo dei riflessi cardiovascolari.

## Clinica

I pazienti con PVM primario o secondario devono essere chiaramente distinti da coloro che presentano solo una variante normale. Tali varianti possono condurre a una errata diagnosi soprattutto in pazienti ipercinetici, ipovolemici, in cui è possibile riscontrare, all'esame obiettivo, un'irregolarità auscultatoria e, all'ecocardiogramma, un prolasso di lieve entità senza ispessimento dei lembi valvolari (26). I pazienti che presentano un prolasso in atrio sinistro di lieve entità di uno o di

entrambi i lembi, con lembi non ispessiti, con punto di coaptazione in posizione ventricolare rispetto al piano valvolare, in assenza o con un minimo rigurgito valvolare all'esame Doppler sono, nella maggior parte dei casi, una variante della norma.

## Sintomi

### Aritmie

Sebbene nei pazienti asintomatici la diagnosi di PVM venga generalmente posta sulla base dell'auscultazione e/o di un esame ecocardiografico eseguito occasionalmente, nella maggior parte dei casi i pazienti consultano il medico a causa di sintomi tipici tra cui il più comune è la palpitazione, solitamente causata da extrasistoli ventricolari ma anche, occasionalmente, da alcune aritmie sopraventricolari, la più frequente delle quali è la tachicardia parossistica (TPSV).

Data l'assoluta non costanza delle aritmie, l'elettrocardiogramma dinamico risulta spesso negativo.

La causa delle aritmie nei pazienti con PVM sembra essere multifattoriale: da un lato dipenderebbero dal substrato anatomico del difetto valvolare, dall'altro dal deficit del controllo autonomo. Le lesioni da frizione risultanti dall'attrito tra le corde tendinee e il miocardio ventricolare possono essere responsabili, o contribuire, alla genesi delle aritmie, come pure la trazione dei muscoli papillari dovuta alla dilatazione atriale e ventricolare sinistra, secondarie ad un'insufficienza mitralica moderata-severa.

Secondo alcuni Autori, le aritmie dipenderebbero dallo stiramento del lembo prolassante, che sembra contenere fibre muscolari similari, in continuità con il miocardio atriale sinistro: la stimolazione meccanica di queste fibre genera dei potenziali d'azione lenti, il cui effetto può raggiungere le camere cardiache (27).

Infine, in alcuni pazienti con PVM, una conduzione atrio-ventricolare anormale può essere responsabile di aritmie sopraventricolari (28).

### **Dolore toracico**

È un sintomo di frequente riscontro, e probabilmente il più comune negli uomini. Nella maggior parte dei casi si tratta di un dolore atipico, che solo raramente ricorda, in certi aspetti, l'angina pectoris classica. L'eziologia del dolore toracico non è nota, anche se può essere motivato da ischemia miocardica; la sua spiegazione, infatti, risiede probabilmente nella anomala tensione che i lembi mitralici prolassanti esercitano sui muscoli papillari e sulla parete ventricolare sinistra, attraverso le corde tendinee: tutto questo può produrre delle variazioni del flusso ematico ai muscoli papillari e allo strato subendocardico, con risultante ischemia dei papillari stessi e dolore toracico.

Anche fenomeni di microembolia a partenza dall'angolo tra atrio sinistro e lembo mitralico posteriore possono essere responsabili di una sintomatologia dolorosa simil-anginosa, per interessamento della circolazione coronarica.

Questo tipo di dolore è stato riprodotto nei pazienti con PVM, aumentando la pressione arteriosa sistemica con l'infusione endovenosa di fenilefrina (29).

Nei pazienti con PVM è stata descritta anche la presenza di spasmo coronarico con test all'ergonovina; non è tuttavia chiaro se lo spasmo possa essere considerato responsabile del dolore atipico (30).

### **Astenia**

È un sintomo frequente, non specifico, spesso indicatore di un disturbo emotivo.

Nel paziente con PVM questo sintomo può trovare una spiegazione nel sottostante disordine autonomo, anche se non vi sono prove specifiche al riguardo.

È dimostrato, comunque, che l'infusione di isoproterenolo in pazienti con PVM è in grado di riprodurre una astenia della durata di alcune ore dal termine dell'infusione (31).

### **Dispnea**

Non può essere spiegata su una base univoca. In genere, nei pazienti con PVM la funzione ventricolare sinistra è normale; spesso, dunque, questo sintomo è una manifestazione legata ad un disordine emotivo.

### **Intolleranza allo sforzo**

Il test da sforzo spesso risulta normale; tuttavia è possibile rilevare una ridotta tolleranza allo sforzo in presenza di arterie coronarie normali. In alcuni pazienti sono state descritte anomalie elettrocardiografiche sotto sforzo, con un sottoslivellamento discendente orizzontale del segmento ST (32).

Il meccanismo preciso di questo fenomeno non è noto; tuttavia altri Autori hanno descritto una scomparsa delle alterazioni elettrocardiografiche da sforzo dopo beta-blocco, in pazienti prima positivi (33); questo effetto dei farmaci beta-bloccanti non è specifico per il PVM, ma si osserva anche in pazienti coronaropatici.

### **Fenomeni posturali**

Alcuni pazienti manifestano intolleranza ortostatica; questi fenomeni hanno origine multifattoriale e sono da ascrivere alla ipovolemia, a una alterazione del riflesso barorecettoriale, a uno stato iperadrenergico o ad anomalie del parasimpatico.

La diminuzione della gittata cardiaca in ortostatismo, l'ipotensione ortostatica, la conseguente tachicardia sono indici di una incapacità, in questi pazienti, di conservare normali volumi telediastolici ventricolari in ortostatismo, con una conseguente maggiore tensione dei muscoli papillari e una accentuazione del prolasso.

## Episodi sincopali

La sincope non è in relazione, in genere, alle aritmie cardiache, ma è una conseguenza dell'intolleranza ortostatica e delle alterazioni nel controllo autonomico.

È segnalata una aumentata incidenza di attacchi ischemici cerebrali transitori o, più raramente, di ictus (34); questi episodi sono verosimilmente determinati da embolizzazione di aggregati piastrini e di depositi di fibrina che originano dal versante atriale dei lembi valvolari mitralici (11).

## Sintomi neuropsichiatrici

Sintomi di tipo neuropsichiatrico non sono rari nei pazienti con PVM. In genere si rileva una elevata incidenza di ansia, attacchi di panico e, in alcuni casi, sindromi maniaco-depressive. Tuttavia, poiché sia il PVM che i sintomi neuropsichiatrici sono condizioni piuttosto frequenti, la coesistenza dei due fenomeni potrebbe essere in parte anche casuale.

## Esame obiettivo

I pazienti con PVM spesso si presentano con un peso più basso del normale; la pressione arteriosa è frequentemente normale o bassa e può essere presente ipotensione ortostatica. La diagnosi può essere suggerita dalla presenza di anomalie scheletriche toraciche, tra cui il *pectus excavatum* e la rettilineizzazione del rachide toracico.

Alcuni pazienti possono presentare caratteristiche ascrivibili alla sindrome di Marfan, quali, ad esempio, l'aracnodattilia e una apertura delle braccia superiore all'altezza (35).

Può esserci ipermobilità delle articolazioni, che è comune, oltre che in certi pazienti con sindrome di Marfan, anche in soggetti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos.

In questi ultimi, l'esame della cute può rilevare strie anomale, ecchimosi e cicatrici a carta

di sigaretta. Il riscontro di sclere blu può suggerire la presenza di una osteogenesi imperfecta. L'itto della punta è di solito normale per sede, durata e ampiezza. In qualche caso può essere percepita palpatoriamente una retrazione sistolica, contemporanea al click; soprattutto nei soggetti magri può essere percepito un fremito sistolico, che diventa evidente in pazienti con grave insufficienza mitralica secondaria a rottura delle corde tendinee.

La chiave diagnostica che suggerisce la presenza di PVM è, senza dubbio, il reperto auscultatorio, rappresentato da uno o più click meso- o telesistolici (posizione supina) non eiettivi, con o senza soffio telesistolico (36). Per una corretta valutazione, e per la diagnosi differenziale rispetto ad altre condizioni in grado di produrre un reperto auscultatorio simile a quello del PVM (Tabella 2), il pazien-

**Tabella 2.**  
Condizioni cliniche che mimano il PVM.

### Click non eiettivo

Pericardite costrittiva  
Tono di apertura nella stenosi mitralica o tricuspide  
Sdoppiamento di T2 nel BBD  
Toni protesici  
Aneurisma del SIV  
Adesioni pleuropericardiche  
Pneumotorace sinistro

### Soffio telesistolico

Disfunzione del muscolo papillare  
Cardiomiopatia ipertrofica  
DIV  
Stenosi polmonare  
Coartazione aortica

**PVM** = prolasso valvolare mitralico;  
**BBD** = blocco di branca destra;  
**SIV** = setto interventricolare;  
**DIV** = difetto interventricolare.



te deve essere esaminato in posizione supina, in decubito laterale sinistro e in posizione seduta, perché il click può variare di intensità e localizzazione rispetto alla sistole, in relazione alle condizioni di carico e contrattilità del ventricolo sinistro; anche gli interventi farmacologici possono, in realtà, indurre modificazioni del reperto auscultatorio (Tabella 3).

In generale, infatti, qualsiasi manovra che riduca il volume telediastolico ventricolare sinistro, aumenti la contrattilità del ventricolo sinistro o riduca la resistenza all'eiezione fa sì che il click e il soffio si spostino verso il primo tono cardiaco (protosistole); al contrario, tutte le manovre che aumentano il volume di sangue nel ventricolo sinistro, riducono la contrattilità miocardica o aumentano il postcarico, allungano l'intervallo di tempo tra l'inizio della sistole e la comparsa del click/soffio, che si avvicinano, dunque, al secondo tono (telesistole) (Figura 3).

La valvola mitrale inizia a prolapsare quando la riduzione del volume ventricolare sinistro durante la sistole raggiunge un volume critico, con il quale i lembi valvolari non possono più coaptare; in quel momento si produce il

click. Il primo e il secondo tono sono, generalmente, normali.

## Esami strumentali

### Elettrocardiogramma

Il tracciato elettrocardiografico è abitualmente normale nei pazienti con PVM asintomatico. In una minoranza di casi, comunque, e in molti pazienti sintomatici, sono state descritte delle anomalie del tratto ST-T (37), con onda T negativa o bifasica e un'alterazione del segmento ST nelle derivazioni DII-DIII-aVF e, occasionalmente, nelle antero-laterali.

Le alterazioni del tratto ST-T possono accentuarsi dopo somministrazione del nitrito di amile o durante esercizio, e spesso migliorano dopo somministrazione di beta-bloccanti; questo può spiegare eventuali falsi positivi al test ergometrico in soggetti, soprattutto donne, con coronarie indenni.

Tuttavia, poiché non è altrimenti possibile escludere la presenza di una sottostante cardiopatia ischemica, in casi dubbi può essere indicato ricorrere a tecniche di imaging mio-

cardico perfusionale ( $^{201}\text{TI}$ ,  $^{99\text{Tc}}$  Sestamibi), con test fisico o farmacologico: l'assenza di una ischemia miocardica inducibile conferma la diagnosi di PVM (38).

Questi reperti elettrocardiografici sono da mettere in relazione, probabilmente, all'ischemia dei muscoli papillari, conseguente all'aumento di tensione ad essi applicata dai lembi valvolari prolapsanti.

Tabella 3. Auscultazione dinamica nel PVM.

Manovra	Tempo	Intensità
Ortostatismo	più precoce	aumentata
Clinostatismo	più tardivo	diminuita o invariata
Accovacciamento	più tardivo	diminuita o invariata
Handgrip	più precoce	variabile
Manovra di Valsalva	più precoce	variabile
Gravidanza	più tardivo	diminuita
Ansietà	più precoce	aumentata
Betabloccanti	più tardivo	diminuita
Nitrito di amile	variabile	aumentata

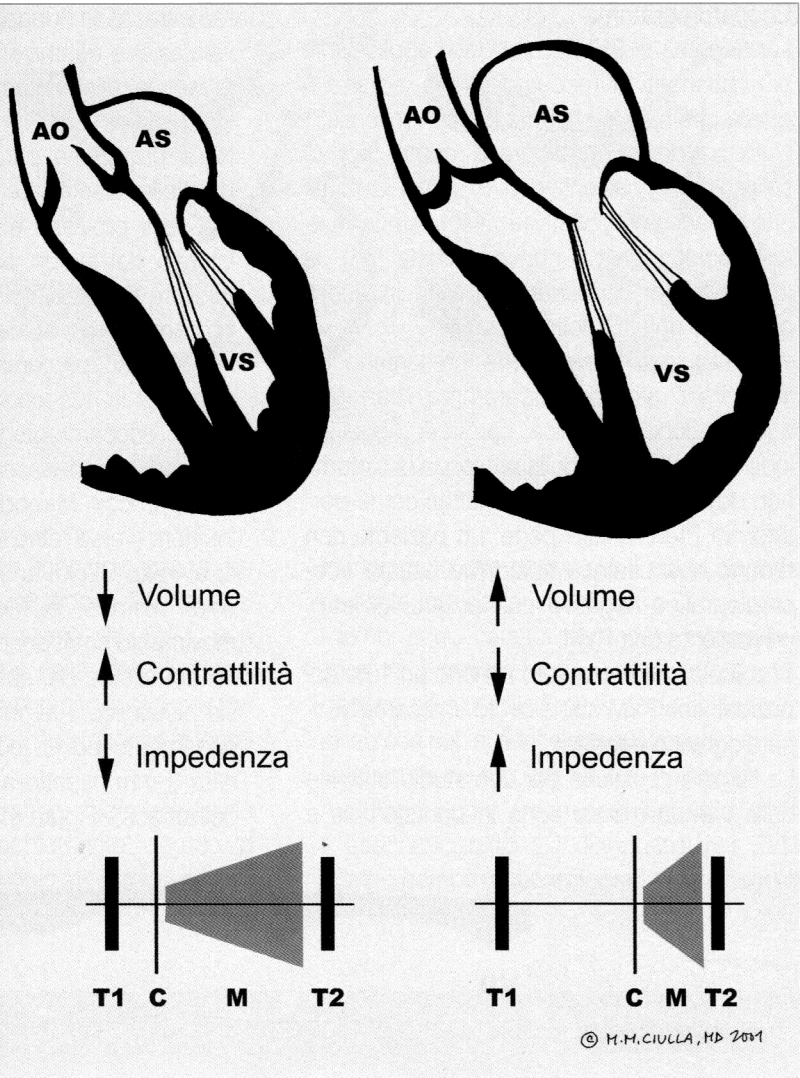
**PVM** = prolasso valvolare mitralico.

Figura 3.

Nel prolasso valvolare mitralico, il reperto auscultatorio può variare in relazione alle condizioni di carico, contrattilità e impedenza cui è sottoposto il cuore. In particolare, tutte le manovre che riducono il volume ventricolare sinistro, aumentano la contrattilità miocardica e riducono la resistenza all'eiezione, tendono ad anticipare verso la protosistole il click e il soffio (sinistra).

Al contrario, le manovre che aumentano il volume ventricolare e l'impedenza aortica, e riducono la contrattilità miocardica, ritardano la comparsa del click e del soffio, spostandoli verso la telesistole (destra).

AO = aorta;  
AS = atrio sinistro;  
VS = ventricolo sinistro;  
T1 = primo tono;  
T2 = secondo tono;  
C = click;  
M = soffio.



Di più comune riscontro sono le aritmie, che comprendono contrazioni premature ventricolari e sopraventricolari, tachi- e bradiaritmie, dovute a disfunzioni del nodo del seno o a blocchi atrio-ventricolari di grado variabile (39). In generale, le aritmie sono più frequenti nei pazienti con alterazioni del segmento ST-T. La più comune, comunque, è la TPSV, che può essere dovuta alla presenza di una via accessoria atrio-ventricolare (39); non a caso, l'incidenza di PVM è più alta in pazienti con sin-

drome di Wolf-Parkinson-White (40). Per questa ragione, i pazienti con PVM che sviluppano TPSV dovrebbero essere sottoposti a studio elettrofisiologico: la somministrazione di digitale e propanololo, infatti, utile nelle tachicardie da rientro, può in realtà essere pericolosa in presenza di una conduzione anterograda da via accessoria.

Più raramente possono aversi onde U prominenti, onde T alte e appuntite nelle derivazioni precordiali e allungamento dell'intervallo QT.

## Ecocardiogramma

La diagnosi di PVM è una delle applicazioni più importanti dell'ecocardiografia, ed anche quella che ha dato adito a più controversie.

L'utilizzo dell'ecocardiografia come test di screening in pazienti con o senza sintomi, che presentano obiettività auscultatoria ripetutamente negativa, non è indicata (36): la probabilità di dimostrare un PVM in questi pazienti è, infatti, molto bassa.

Al contrario, i pazienti che presentano un lieve PVM all'ecocardiogramma, con una auscultazione dinamica cardiaca negativa, indipendentemente dalla presenza di sintomi, non dovrebbero essere etichettati come portatori di PVM. D'altra parte, un paziente con reperto auscultatorio tipico ma esame ecocardiografico negativo può essere, di fatto, un paziente con PVM.

Si calcola che in passato almeno un 10% dei pazienti con PVM abbia avuto un esame ecocardiografico negativo.

Le finestre acustiche per uno studio ottimale della valvola mitrale sono la parasternale e

l'apicale asse lungo, che permettono una valutazione del movimento dei lembi e della presenza di eventuali alterazioni morfologiche della valvola.

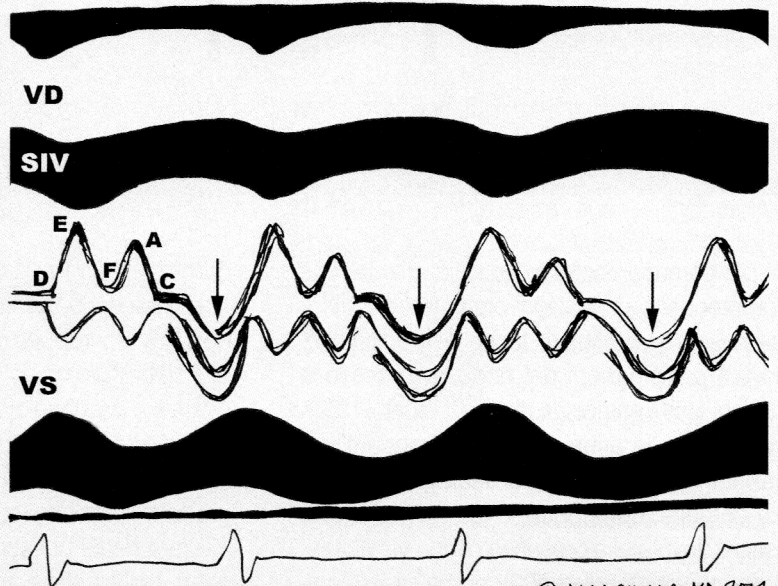
Nella proiezione parasternale asse corto è possibile identificare le *scallop* prolassanti; ma se il prolasso è localizzato alla *scallop* laterale del lembo posteriore, la proiezione migliore per la sua visualizzazione è la quattro camere (4C) apicale (41).

In ogni caso, per fornire indicazioni utili al chirurgo per la riparazione valvolare è indispensabile l'ecocardiogramma transesofageo.

Il primo segno ecocardiografico di PVM è, nell'approccio M-mode, il movimento rapido, inferiore (verso l'atrio sinistro),  $\geq 2$  mm rispetto al tratto CD, di uno o entrambi i lembi valvolari mitralici, in mesosistole (42); questo movimento corrisponde al reperto auscultatorio del click e del soffio. Qualora il prolasso sia olosistolico, i lembi prolassanti assumono andamento ad U, con una dislocazione di oltre 3 mm rispetto al segmento CD (segno dell'amaca) (Figura 4).

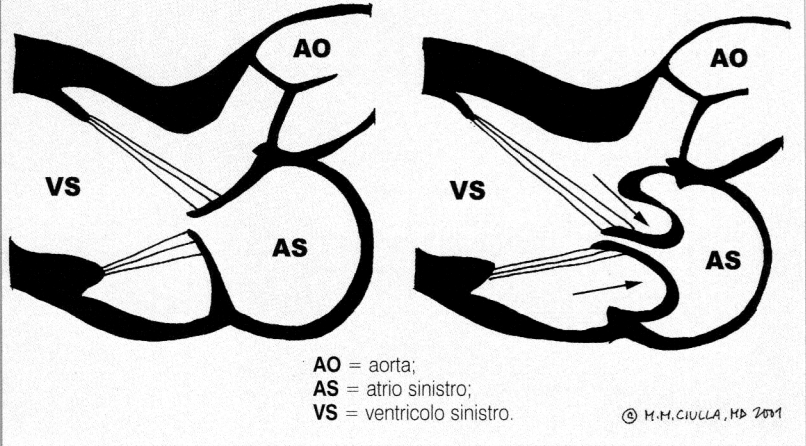
**Figura 4.**  
Rappresentazione schematica di un tracciato M-mode della valvola mitrale in soggetto con prolasso meso-telesistolico del lembo posteriore (segno dell'amaca).

E = punto di massima apertura diastolica (early);  
A = movimento di apertura dovuto alla contrazione atriale (atrial);  
CD = periodo sistolico.



© M.M. CIULLA, MD 2001

**Figura 5.** Rappresentazione schematica di una immagine ecocardiografica 2D asse lungo che illustra i rapporti tra muscoli papillari, corde tendinee, lembi ed anulus valvolare mitralico, in condizioni normali (sinistra) e in presenza di prolasso valvolare mitralico (destra).



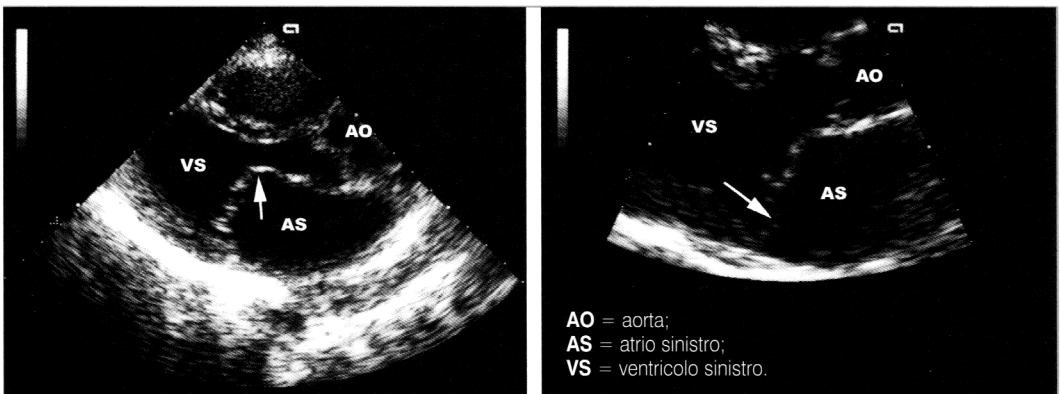
Poiché questo criterio ecocardiografico ha spesso ingenerato confusione diagnostica, portando ad una sovrastima del PVM, con un'incidenza fino al 18% nelle giovani donne sane, si è soliti non considerarlo sufficiente per la diagnosi di PVM, se non in presenza di lembi inspessiti e ridondanti.

L'esame ecocardiografico bidimensionale (2D) mostra l'ingoinchiamento di uno o entrambe i lembi valvolari nell'atrio sinistro, durante la sistole (43), al di sotto della linea

immaginaria che passa per il diametro antero-posteriore dell'anulus (Figura 5).

I lembi sono caratteristicamente inspessiti e ridondanti, mentre l'anulus valvolare è spesso dilatato, talvolta calcificato e con una circonferenza che non si riduce adeguatamente durante la sistole ventricolare sinistra (Figura 6).

A tutt'oggi non vi è consenso riguardo i criteri ecocardiografici 2D diagnostici per PVM; questo perché l'ecocardiografia è una tecnica tomografica per piani di scansione, e nessu-



**Figura 6.**

In telediastole (sinistra) il lembo mitralico anteriore appare ridondante; in sistole (destra) sono apprezzabili il prolasso del lembo posteriore mitralico e un lieve ingoinchiamento dell'anteriore.

Tabella 4. Criteri diagnostici ecocardiografici di PVM.

**M-mode**

Lembi inspessiti e ridondanti

Inginocchiamento meso-telesistolico di uno o entrambi i lembi &gt; 2 mm rispetto al segmento CD

Inginocchiamento olosistolico di uno o entrambi i lembi &gt; 3 mm rispetto al segmento CD

**2D**

Lembo/i inspessiti e ridondanti

Movimento posteriore sistolico in atrio sx oltre il piano valvolare  
(diametro anteroposteriore dell'anulus)

Ingrandimento atriale sx, in presenza di insufficienza mitralica moderata-severa

Ingrandimento ventricolare sx, in presenza di insufficienza mitralica moderata-severa

Prolasso tricuspide (associato nel 20-30% dei casi)

**PVM** = prolasso valvolare mitralico.

na singola proiezione dovrebbe poter essere considerata diagnostica di per sé (41).

La diagnosi di PVM è più verosimile quando lo spessore dei lembi è superiore a 5 mm in fase diastolica (Tabella 4).

L'inginocchiamento isolato del lembo anteriore nella proiezione 4C apicale non è diagnostico di prolasso; invece, lo spostamento del lembo posteriore o del punto di coaptazione in qualunque proiezione, anche le apicali, indica sem-

pre la presenza di prolasso (Figura 7).

In circa 1/5 dei pazienti, il PVM si associa a prolasso della tricuspide e dell'aorta. Al contrario, il prolasso della tricuspide e dell'aorta si verificano molto raramente in pazienti senza PVM (44). All'esame Doppler è di fondamentale importanza il riscontro di insufficienza mitralica, che in genere viene rilevata come jet ad alta velocità, che raggiunge la metà o la parte posteriore dell'atrio sinistro (45).

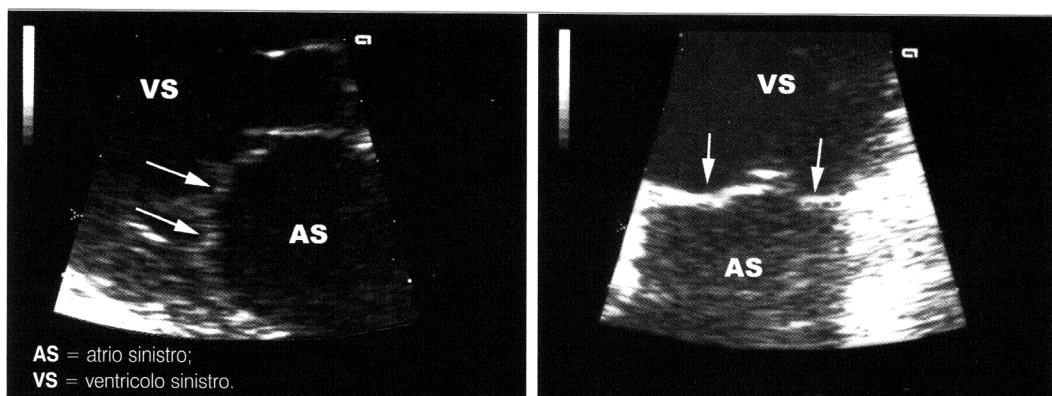
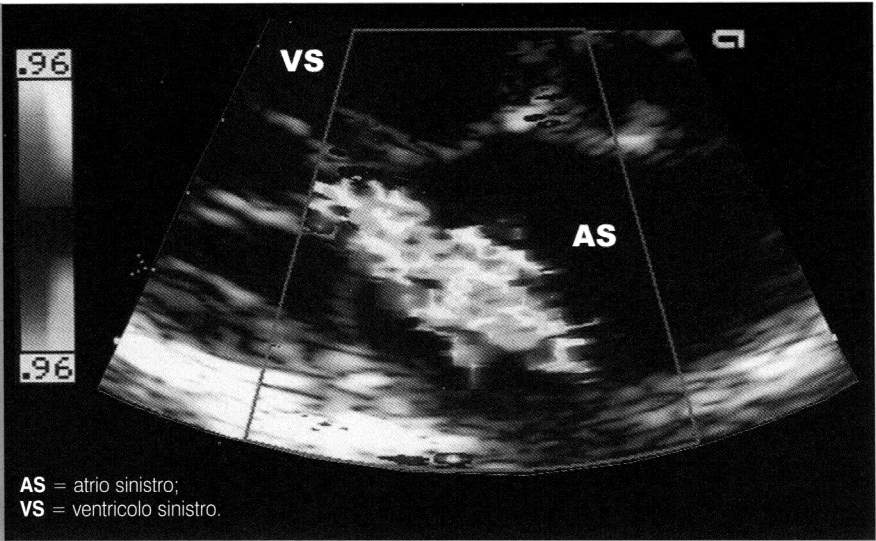


Figura 7.

In proiezione 2D asse lungo (sinistra) e 4C apicale (destra) è evidente il prolasso di entrambi i lembi valvolari mitralici (frecce).

**Figura 8.**  
 Reperto color  
 Doppler di in-  
 insufficienza  
 mitralica as-  
 sociata a pro-  
 lasso dei lem-  
 bi valvolari mi-  
 tralici, in pro-  
 iezione 2D as-  
 se lungo.



AS = atrio sinistro;  
 VS = ventricolo sinistro.

L'insufficienza valvolare così diagnosticata va poi quantificata valutando l'entità del rigurgito mitralico con tecnica color Doppler (Figura 8). Gli effetti sulla funzione ventricolare dell'insufficienza mitralica dovuta a PVM sono analoghi a quelli determinati da insufficienza mitralica di altra natura; si riscontrano frequentemente una dilatazione atriale e ventricolare sinistre, proporzionali all'entità dell'insufficienza valvolare (46).

### Rx torace

La radiografia del torace in proiezione antero-posteriore e laterale di solito evidenzia reperti di normalità; possono, tuttavia, essere presenti anomalie scheletriche e, in caso di grave rigurgito mitralico, può essere evidente la dilatazione sia dell'atrio, sia del ventricolo sinistro. In presenza di scompenso cardiaco, a questi segni si accompagna la congestione polmonare e, nel caso di rottura cordale acuta, possono rendersi evidenti segni di edema polmonare acuto, senza dilatazione delle camere cardiache di sinistra.

### Cateterismo cardiaco

È scarsamente indicato come esame diagnostico per il PVM, ma può essere utile per esclu-

dere l'eventuale presenza di coronaropatia. Nei pazienti con PVM primario l'arteriografia coronarica è solitamente normale, e la ventricolografia sx conferma la presenza dell'anomalia valvolare in assenza di alterazioni della cinesì parietale; talora si riscontra un'incisura a livello del ventricolo sinistro, nel punto di attacco dei muscoli papillari, determinata dall'anomala trazione esercitata dai lembi prolassanti. Nei casi più gravi di PVM, può esserci una alterazione della geometria ventricolare sinistra in sistole. Per visualizzare i tre segmenti che costituiscono il lembo mitralico posteriore, la proiezione obliqua anteriore dx è la più indicata, mentre l'obliqua anteriore sx è indispensabile per visualizzare il lembo anteriore.

## Storia naturale

La prognosi del PVM è benigna. La maggioranza dei pazienti rimane asintomatica per molti anni, senza alcuna variazione dal punto di vista clinico e strumentale (47). Le percentuali di sopravvivenza, corrette per età e sesso, sono sostanzialmente sovrapponibili a

quelle di soggetti che non presentano PVM. La complicità più grave è la progressione dell'insufficienza mitralica, che si verifica in circa il 15% dei pazienti in 10-15 anni (48), con un'incidenza maggiore nei pazienti che presentano sia il click che il soffio. In alcuni pazienti, la rottura della corda tendinea è responsabile di un peggioramento improvviso dell'insufficienza mitralica.

I pazienti con PVM possono anche sviluppare un'endocardite infettiva (49), che aggrava la severità dell'insufficienza valvolare; tuttavia, l'incidenza di questa complicità è molto bassa nei pazienti che presentano solo il click.

Complicanze gravi come morte cardiaca improvvisa, necessità di ricorrere alla chirurgia, endocardite infettiva acuta o eventi embolici cerebrovascolari sono riportati con un'incidenza dell'1%/anno (50).

Anche se la relazione tra morte cardiaca improvvisa e PVM non è stata del tutto chiarita (51), il PVM può aumentare il rischio di questa evenienza, specialmente nei pazienti con insufficienza valvolare severa e importante dilatazione dell'anulus valvolare; la causa può essere ricercata in meccanismi aritmici.

Attacchi ischemici transitori, infarti cerebellari, amaurosi transitorie e occlusioni retiniche sembrano più frequenti nei pazienti con PVM (52, 53), nei quali le aritmie parossistiche potrebbero contribuire ad aumentare il rischio di embolizzazione di complessi di fibrina e piastrine a partenza dalle zone di discontinuità endoteliale di valvole mixomatose. Questo stesso meccanismo può essere responsabile di eventi coronarici acuti in pazienti con PVM primario e coronarie normali (54).

Gli studi prognostici a lungo termine, comunque, evidenziano che le complicanze si verificano più spesso nei pazienti con complesso auscultatorio tipico, lembi valvolari inspessiti, reperto ecocardiografico di insufficienza valvolare e sezioni cardiache sinistre di dimensioni aumentate (50).

In un'analisi multivariata dei singoli reperti ecocardiografici, la presenza o l'assenza di ridondanza dei lembi valvolari è risultata l'unica variabile associata alla morte improvvisa (55), con un'incidenza del 2,5% di morte improvvisa in questi pazienti.

## Terapia

### Pazienti asintomatici

La maggioranza dei pazienti con PVM è asintomatica e non presenta i fattori di rischio già esposti a proposito della storia naturale. Questi pazienti dovrebbero essere assicurati sulla prognosi benigna della malattia e incoraggiati a svolgere una vita normale.

Nei pazienti con insufficienza valvolare è tuttavia necessario predisporre un follow-up ecocardiografico periodico, che non è invece indicato nei soggetti senza evidenza di rigurgito valvolare. La profilassi dell'endocardite è raccomandata in pazienti con complesso auscultatorio tipico ed evidenza di insufficienza mitralica (Tabella 5), mentre non sembra essere necessaria nei soggetti che presentano solo il click sistolico (56).

In presenza di disordini ereditari del connettivo, è in ogni caso necessario informare i pazienti circa la possibilità di trasmissione della patologia ai discendenti.

### Pazienti sintomatici

I pazienti con una storia di palpitazioni, episodi lipotimici, aritmie ventricolari o allungamento dell'intervallo QT devono essere sottoposti ad un ECG delle 24 ore e a un test da sforzo. A causa del rischio di morte improvvisa, i pazienti sintomatici con TPSV confermate elettrocardiograficamente, dovrebbero essere sottoposti a studio elettrofisiologico: nel caso del riscontro di una via accessoria

Tabella 5. Profilassi per l'endocardite batterica.

**Regime standard**

In caso di interventi odontoiatrici, del cavo orale o delle vie aeree superiori; interventi minori gastrointestinali o genitourinari	Amoxicillina 3 g per os 1h prima + 1,5 g dopo 6h
--	--

**Regimi particolari**

In pz allergici alla penicillina, in caso di interventi odontoiatrici, del cavo orale o delle vie aeree superiori	Eritromicina 1 g per os 1-2h prima + 0,5 g dopo 6h
In pz ad alto rischio, anche in caso di interventi gastrointestinali o genitourinari	Ampicillina 2 g im o ev + gentamicina 1,5 mg/kg im o ev 0,5h prima
In pz allergici alla penicillina se interventi gastrointestinali o genitourinari	Vancomicina 1 g ev in 1h, iniziando 1h prima + gentamicina 1,5 mg/kg im o ev
Interventi cardiocirurgici (inclusa sostituzione valvolare)	Cefazolina 2 g ev all'induzione dell'anestesia, da ripetere dopo 8 e 16h <i>oppure</i> Vancomicina 1 g ev in 1h, iniziando all'induzione dell'anestesia, da ripetere dopo 8 e 16h

atrio-ventricolare, può essere indicata l'ablazione in radiofrequenza, nei soggetti con episodi recidivanti di TPSV.

I beta-bloccanti sono indicati nel trattamento delle palpitazioni secondarie a contrazioni premature ventricolari e per interrompere gli episodi di TPSV.

Questi farmaci possono essere utili per la terapia delle precordialgie, anche in pazienti con associata coronaropatia, in presenza di astenia e di sintomi secondari ad ansia. Comunque, in molti casi, la sospensione dell'assunzione di sostanze stimolanti quali caffeina, alcool e fumo può essere sufficiente a controllare i sintomi.

I sintomi ortostatici possono essere trattati con espansione volemica (assunzione di acqua e sali) e, nei casi più gravi, con steroidi minera-

loattivi. Data l'ipervolemia che caratterizza la gravidanza, questa non è controindicata nelle pazienti con PVM (57), che anzi, durante la gestazione, possono avere un miglioramento di alcuni sintomi.

I pazienti con eventi cerebrovascolari devono essere trattati con terapia antiaggregante o anticoagulante.

L'acido acetilsalicilico (80-325 mg/die) è indicato anche nei pazienti di età inferiore ai 65 anni, fibrillazione atriale e assenza di insufficienza valvolare, ipertensione arteriosa o scompenso cardiaco.

In presenza di sintomi da insufficienza ventricolare sinistra attribuibile all'insufficienza mitralica, è indicata la riduzione del postcarico mediante vasodilatatori, utile anche nei casi di rottura di corda tendinea (nitroprussiato ev).



La riduzione del volume ventricolare sinistro, che si ottiene grazie alla riduzione dell'impedenza all'eiezione in aorta, riduce anche il diametro dell'anulus mitralico e, di conseguenza, le dimensioni dell'orifizio valvolare rigurgitante (58).

La terapia con vasodilatatori può contribuire a stabilizzare le condizioni cliniche del paziente anche in vista di un intervento chirurgico di correzione valvolare, che richiede sempre uno studio emodinamico preliminare.

I diuretici sono indicati in casi di scompenso cardiaco, come pure la digitale, che è particolarmente utile nei pazienti con fibrillazione atriale cronica, per i quali si raccomanda anche l'uso di antiaggreganti o anticoagulanti.

Per la terapia cronica dell'insufficienza mitralica, anche nei casi in cui è controindicato l'intervento chirurgico, trova indicazione l'utilizzo degli ACE inibitori (59) o dell'idralazina per via orale, che possono migliorare lo stato clinico del paziente anche in presenza di insufficienza valvolare severa.

Nei pazienti che non rispondono alla terapia

medica può essere necessario considerare l'evenienza di una sostituzione valvolare.

La chirurgia ricostruttiva della valvola mitralica mixomatosa è una possibile alternativa a questo tipo di intervento, rispetto al quale si caratterizza per una mortalità operatoria abbastanza bassa ed un effetto benefico sulla funzione ventricolare (60).

Studi di follow-up suggeriscono che la valvola riparata ha un minore rischio di tromboembolia ed endocardite infettiva rispetto a quella protesica. Nel caso di rottura delle corde tendinee, è possibile sostituire le stesse con delle suture allungate di poli-tetra-fluoro-etilene (61).

## Linee Guida

Le linee guida di seguito riportate si riferiscono ai documenti elaborati congiuntamente dall'*American College of Cardiology* e dall'*American Heart Association*.

Le indicazioni diagnostiche e terapeutiche sono date secondo i seguenti criteri:

**Tabella 6. Indicazioni all'esecuzione dell'esame ecocardiografico nel PVM.**

<b>Indicazione</b>	<b>Classe</b>
1. Diagnosi, determinazione della severità emodinamica dell'IM, valutazione della morfologia dei lembi valvolari e della condizione di compenso in pz con segni fisici di PVM	<b>I</b>
2. Esclusione di PVM in pz in cui è già stata posta diagnosi pur in assenza di evidenze cliniche che la supportino	<b>I</b>
3. Esclusione di PVM nei pz con parenti di 1° grado in cui è presente una valvulopatia mixomatosa nota	<b>IIa</b>
4. Stratificazione del rischio in pz con segni fisici di PVM o con PVM noto	<b>IIa</b>
5. Esclusione di PVM in pz senza segni fisici né familiarità per PVM	<b>III</b>
6. Controllo periodico in pz con PVM, senza o con lieve IM e senza variazioni nei sintomi e nei segni clinici	<b>III</b>

**PVM** = prolasso valvolare mitralico; **IM** = insufficienza mitralica.

**Classe I**

Condizioni per le quali vi è un'evidenza o un consenso generale per cui una determinata procedura o trattamento è utile ed efficace.

**Classe II**

Condizioni nelle quali vi sono prove discordanti e/o opinioni differenti sull'utilità o l'efficacia della procedura/trattamento.

**Classe IIa**

La somma delle evidenze e delle opinioni è a

favore dell'utilità e dell'efficacia.

**Classe IIb**

L'utilità/efficacia della procedura/trattamento è meno sostenuta dalle evidenze o dalle opinioni.

**Classe III**

Condizioni per cui c'è un'evidenza o un consenso generale che una procedura/trattamento non è utile e in qualche caso può risultare anche dannosa (62, 63) (Tabelle 6-9).

**Tabella 7. Indicazioni per la profilassi antibiotica dell'endocardite in pz con PVM sottoposti a procedure chirurgiche.**

<b>Indicazione</b>	<b>Classe</b>
1. Pz con tipico complesso auscultatorio click/soffio	<b>I</b>
2. Pz con click sistolico isolato e segni ecocardiografici di PVM e IM	<b>I</b>
3. Pz con click sistolico isolato e segni ecocardiografici di PVM ad alto rischio	<b>IIa</b>
4. Pz con click sistolico isolato e dubbio o assente PVM	<b>III</b>

**PVM** = prolasso valvolare mitralico; **IM** = insufficienza mitralica.

**Tabella 8. Indicazioni al trattamento con antiaggreganti e anticoagulanti orali nel PVM.**

<b>Indicazione</b>	<b>Classe</b>
1. Terapia con ASA in presenza di TIA	<b>I</b>
2. Terapia con Warfarin in pz $\geq$ 65 anni, con FA, IA, soffio da IM o storia di insufficienza cardiaca	<b>I</b>
3. Terapia con ASA in pz < 65 anni, con FA, senza IM, IA o insufficienza cardiaca	<b>I</b>
4. Terapia con Warfarin in pz con pregresso ictus cerebrale	<b>I</b>
5. Terapia con Warfarin in presenza di TIA nonostante la terapia con ASA	<b>IIa</b>
6. Terapia con ASA in pz con pregresso ictus cerebrale e controindicazioni agli anticoagulanti orali	<b>IIa</b>
7. Terapia con ASA in pz in RS con evidenze ecocardiografiche di PVM ad alto rischio	<b>IIb</b>

**PVM** = prolasso valvolare mitralico; **ASA** = acido acetilsalicilico; **TIA** = attacco ischemico transitorio; **FA** = fibrillazione atriale; **IA** = ipertensione arteriosa; **RS** = ritmo sinusale.

Tabella 9. Indicazioni alla chirurgia valvolare mitralica nell'IM severa di origine non ischemica.

Indicazione	Classe
1. IM acuta sintomatica in cui la riparazione è possibile	I
2. Pz in classe NYHA II,III o IV con normale funzione ventricolare sx (FE > 60% e DTSVS < 45 mm)	I
3. Pz sintomatici o asintomatici con lieve disfunzione ventricolare sx (FE 50-60% e DTSVS 45-50 mm)	I
4. Pz sintomatici o asintomatici con moderata disfunzione ventricolare sx (FE 30-50% e/o DTSVS 50-55 mm)	I
5. Pz sintomatici con conservata funzione ventricolare sx in FA	Ila
6. Pz asintomatici con conservata funzione ventricolare sx e ipertensione polmonare (PAPs > 50 mmHg a riposo e PAPs > 60 mmHg durante esercizio)	Ila
7. Pz asintomatici con FE 50-60%, DTSVS < 45 mm o con FE > 60% e DTSVS 40-55 mm	Ila
8. Pz con severa disfunzione ventricolare sx, FE < 30% e/o DTSVS > 55 mm, in cui è molto probabile conservare le corde tendinee	Ila
9. Pz asintomatici con IM cronica, conservata funzione ventricolare sx, in cui la riparazione valvolare è altamente promettente	Ilb
10. Pz con PVM, conservata funzione ventricolare sx, con episodi ricorrenti di aritmie ventricolari nonostante la terapia medica	Ilb
11. Pz asintomatici con conservata funzione ventricolare sx in cui vi sono dubbi circa la fattibilità della riparazione valvolare	III

IM = insufficienza mitralica; FE = frazione di eiezione; DTSVS = diametro telesistolico ventricolare sinistro; FA = fibrillazione atriale; PAPs = pressione sistolica in arteria polmonare; PVM = prolasso valvolare mitralico.

## Bibliografia

- Boudoulas H, Wooley CF. *The mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome*. Futura Publishing Company Inc, New York 1988; p. 455
- Bailey OT, Hickam JB. *Rupture of mitral chordae tendineae*. *Am Heart J* 1944; 28:578
- Read RC, Thal AP, Wendt VE. *Symptomatic valvular mixomatous transformation (the floppy valve syndrome)*. *Circulation* 1965; 32:897
- Keele KD. *Leonardo da Vinci the anatomist*. In: *Leonardo da Vinci anatomical drawings from the Royal Library, Windsor Castle*. The Metropolitan Museum of Art, New York 1983; p. 810
- Perloff JK, Roberts WC. *The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation*. *Circulation*. 1972; 46:227
- Crawford MH. *Mitral valve prolapse due to coronary artery disease*. *Am J Med*. 1977; 62(3):447
- Crawford MH, O'Rourke RA. *Mitral valve prolapse: a cardiomyopathic state?* *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 133
- Lembo NJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH, Miller JF, Richards KL, O'Rourke RA. *Mitral valve prolapse in patients with prior rheumatic fever*. *Circulation*. 1988; 77:830

9. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Meyer TE, Magalhaes MP, Grieve T, Antunes MJ, Barlow JB. *Functional anatomy of severe mitral regurgitation in active rheumatic carditis*. *Am J Cardiol* 1989; 63:577
10. Tamura K, Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Yamanaka N, Ferrans VJ. *Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve*. *Am Heart J* 1995; 129:1149
11. Chesler E, King RA, Edwards JE. *The myxomatous mitral valve and sudden death*. *Circulation* 1983; 67:632
12. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. *Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression*. *Ann Intern Med* 1982; 97:826
13. Shell WE, Walton JA, Clifford ME, Willis PW 3rd. *The familial occurrence of the syndrome of mid-late systolic click and late systolic murmur*. *Circulation* 1969; 39:327
14. Lucas RV Jr, Edwards JE. *The floppy mitral valve*. *Curr Probl Cardiol* 1982; 7:1
15. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF. *The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III*. *Ann Intern Med* 1980; 92:171
16. Lebowitz MG, Distefano D, Prioleau PG, Uram M, Yannuzzi LA, Fleischmajer R. *Pseudoxanthoma elasticum and mitral-valve prolapse*. *N Engl J Med* 1982; 307:228
17. Schwartz T, Gotsman MS. *Mitral valve prolapse in osteogenesis imperfecta*. *Isr J Med Sci* 1981; 17: 1087
18. Udoshi MB, Shah A, Fisher VJ, Dolgin M. *Incidence of mitral valve prolapse in subjects with thoracic skeletal abnormalities: a prospective study*. *Am Heart J* 1979; 97:303
19. Pickering NJ, Brody JI, Barrett MJ. *von Willebrand syndromes and mitral-valve prolapse; linked mesenchymal dysplasias*. *N Engl J Med*. 1981; 305:131
20. Gaffney FA, Karlsson ES, Campbell W, Schutte JE, Nixon JV, Willerson JT, Blomqvist CG. *Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome*. *Circulation*. 1979; 59:894
21. Pasternac A, Latour JG, Leger-Gauthier C et al. *Stability of hyperadrenergic state, atrial natriuretic factor and platelet abnormalities in mitral valve prolapse syndrome*. In: Boudoulas H, Wooley CF (eds). *The mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome*. Futura Publishing Company Inc, New York 1988; p. 455
22. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. *Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. A neuroendocrine-cardiovascular process*. *Circulation* 1980; 61:1200
23. Gaffney FA, Bastian BC, Lane LB, Taylor WF, Horton J, Schutte JE, Graham RM, Pettinger W, Blomqvist CG. *Abnormal cardiovascular regulation in the mitral valve prolapse syndrome*. *Am J Cardiol* 1983; 52:316
24. Bashore TM, Grines CL, Utlak D, Boudoulas H, Wooley CF. *Postural exercise abnormalities in symptomatic patients with mitral valve prolapse*. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:499
25. Coghlan HC, Phares P, Cowley M, Copley D, James TN. *Dysautonomia in mitral valve prolapse*. *Am J Med* 1979; 67:236
26. Lax D, Eicher M, Goldberg SJ. *Mild dehydration induces echocardiographic signs of mitral valve prolapse in healthy females with prior normal cardiac findings*. *Am Heart J* 1992; 124:1533
27. Wit AL, Fenoglio JJ Jr, Hordof AJ, Reemtsma K. *Ultrastructure and transmembrane potentials of cardiac muscle in the human anterior mitral valve leaflet*. *Circulation* 1979; 59:1284
28. Schaal SF, Boudoulas H. *Arrhythmias in mitral valve prolapse. Electrophysiologic definition*. (abstr.) *Pace* 1987; 10:985
29. LeWinter MM, Hoffman JR, Shell WE, Karliner JS, O'Rourke RA. *Phenylephrine-induced atypical chest pain in patients with prolapsing mitral valve leaflets*. *Am J Cardiol* 1974; 34:12
30. Sabom MB, Curry RC jr, Pepine CJ, Christie LG, Conti CR. *Ergonovine testing for coronary artery spasm in patients with angiographic mitral valve prolapse*. *Cat Cardiovasc Diagn* 1978; 4:265
31. Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E, Wooley CF. *Mitral valve prolapse syndrome: the effect of adrenergic stimulation*. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:638
32. Engel PJ, Alpert BL, Hickman JR Jr. *The nature and prevalence of the abnormal exercise electrocardiogram in mitral valve prolapse*. *Am Heart J* 1979; 98:716
33. Abinader EG, Shahar J. *Exercise testing in mitral valve prolapse before and after beta blockade*. *Br Heart J* 1982; 48:130
34. Boughner DR, Barnett HJ. *The enigma of the risk of stroke in mitral valve prolapse*. *Stroke* 1985; 16:175
35. Pyeritz RE, McKusick VA. *The Marfan syndrome: diagnosis and management*. *N Engl J Med* 1979; 300:772

36. Fontana ME, Pence HL, Leighton RF, Wooley CF. *The varying clinical spectrum of the systolic click-late systolic murmur syndrome.* *Circulation* 1970; 41:807
37. Engle MA. *The syndrome of apical systolic click, late systolic murmur, and abnormal T waves.* *Circulation* 1969; 39:1
38. Klein GJ, Kostuk WJ, Boughner DR, Chamberlain MJ. *Stress myocardial imaging in mitral leaflet prolapse syndrome.* *Am J Cardiol.* 1978; 42:746
39. Kligfield P and Devereux RB. *Arrhythmia in mitral valve prolapse.* In: *Podrid PR and Kowey PR (eds). Cardiac arrhythmia: mechanisms, diagnosis and management.* Williams & Wilkins Co, Baltimore 1995; p. 1253
40. Gallagher JJ, Gilbert M, Svenson RH, Sealy WC, Kasell J, Wallace AG. *Wolff-Parkinson-White syndrome. The problem, evaluation, and surgical correction.* *Circulation* 1975; 51:767
41. Shah PM. *Echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse.* *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:286
42. Kerber RE, Isaef DM, Hancock EW. *Echocardiographic patterns in patients with the syndrome of systolic click and late systolic murmur.* *N Engl J Med* 1971; 284:691
43. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. *Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality.* *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1010
44. Rodger JC, Morley P. *Abnormal aortic valve echoes in mitral prolapse. Echocardiographic features of floppy aortic valve.* *Br Heart J* 1982; 47:337
45. Krivokapich J, Child JS, Dadourian BJ, Perloff JK. *Reassessment of echocardiographic criteria for diagnosis of mitral valve prolapse.* *Am J Cardiol* 1988; 61:131
46. Fukuda N, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Yamada H, Ito S. *Predisposing factors for severe mitral regurgitation in idiopathic mitral valve prolapse.* *Am J Cardiol* 1995; 76:503
47. Mills P, Rose J, Hollingsworth J, Amara I, Craig E. *Long-term prognosis of mitral-valve prolapse.* *N Engl J Med.* 1977; 297:13
48. Wilcken DE, Hickey AJ. *Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery.* *Circulation* 1988; 78:10
49. Danchin N, Voirit P, Briancon S, Bairati I, Mathieu P, Deschamps JP, Dureux JB, Cherrier F. *Mitral valve prolapse as a risk factor for infective endocarditis.* *Lancet* 1989; 1:743
50. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. *Natural history of mitral valve prolapse.* *Am J Cardiol* 1995; 75:1028
51. Kligfield P, Hochreiter C, Niles N, Devereux RB, Borer JS. *Relation of sudden death in pure mitral regurgitation, with and without mitral valve prolapse, to repetitive ventricular arrhythmias and right and left ventricular ejection fractions.* *Am J Cardiol* 1987; 60:397
52. Barletta GA, Gagliardi R, Benvenuti L, Fantini F. *Cerebral ischemic attacks as a complication of aortic and mitral valve prolapse.* *Stroke* 1985; 16:219
53. Schnee MA, Bucal AA. *Fatal embolism in mitral valve prolapse.* *Chest* 1983; 83:285
54. Makino H, and Al-Sadir J. *Myocardial infarction in patients with mitral valve prolapse and normal coronary arteries.* *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:661
55. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. *Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients.* *N Engl J Med* 1985; 313:1305
56. Hickey AJ, MacMahon SW, Wilcken DE. *Mitral valve prolapse and bacterial endocarditis: when is antibiotic prophylaxis necessary?* *Am Heart J* 1985; 109:431
57. Rayburn WF, Fontana ME. *Mitral valve prolapse and pregnancy.* *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141:9
58. Yorán C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. *Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy.* *Am J Cardiol* 1979; 43:773
59. Shimoyama H, Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Goldstein S. *Effects of long-term therapy with enalapril on severity of functional mitral regurgitation in dogs with moderate heart failure.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:768
60. Cohn LH, Couper GS, Aranki SF, Rizzo RJ, Kinchla NM, Collins JJ Jr. *Long-term results of mitral valve reconstruction for regurgitation of the myxomatous mitral valve.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:143
61. David TE, Omran A, Armstrong S, Sun Z, Ivanov J. *Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1279
62. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr,

Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. *Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation* 1998; 98:1949

63. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. *ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation* 1997; 95:1686