

Paulo Zielinsky
Elisabete C. Mattos
José Carlos Haertel
Celso Blacher
Paulo E. Leães
Rubem Rodrigues

PROLAPSO VALVULAR MITRAL: UMA FORMA FRUSTA DA SÍNDROME DE MARFAN

Foi estudada uma família em que apenas um dos membros era portador dos estigmas clássicos da síndrome de Marfan, com a finalidade de diagnosticar manifestações frustadas da doença, especialmente prolapso valvular mitral (PVM).

A investigação constou de exames clínico, ortopédico, oftalmológico, radiográfico, laboratorial, eletrocardiográfico, ergométrico e ecocardiográfico.

Observou-se uma incidência de 43% de PVM, 14% de dilatação aórtica, 14% de índice metacarpiano anormal e 77% de outras alterações esqueléticas nos parentes de primeiro grau do "propositus".

Concluiu-se que o PVM representa uma forma frusta da síndrome de Marfan, altamente prevalente nos parentes de primeiro grau de indivíduos com a forma completa, principalmente quando acompanhado de dilatação aórtica e manifestações esqueléticas.

A síndrome de Marfan constitui uma anormalidade do tecido conjuntivo manifesta clinicamente por alterações cardiovasculares, esqueléticas e oftalmológicas.

A dilatação da raiz aórtica, com ou sem formação de aneurisma, por degeneração cística da túnica média e o prolapso da válvula mitral por degeneração mixomatosa de suas cúspides ou cordoalhas, são as principais conseqüências da doença no aparelho circulatório¹⁻⁸.

Entre as alterações esqueléticas mais freqüentemente presentes, estão a aracnodactilia, a dolicoostenomelia, o pálido em ogiva, o "pectus excavatum" ou "carinatum", a hiperextensibilidade articular e a cifoescoliose^{2,6,9}.

A subluxação do cristalino ("ectopia lentis") é a manifestação ocular mais característica².

Como a síndrome de Marfan transmite-se geneticamente de forma autossômica dominante, com penetrância, incompleta e expressividade variável, nem sempre os indivíduos afetados apresentam o fenótipo completo, podendo manifestar-se clinicamente apenas através de "formas frustadas"^{4,9-11}.

O prolapso valvular mitral (PVM) tem sido observado em praticamente todos os indivíduos com a forma completa da síndrome de Marfan em estudos ecocardiográficos^{3,12}.

São escassos os relatos da incidência dessa anormalidade em familiares de portadores de Marfan, mas eles sugerem que o PVM represente manifestação isolada da síndrome^{3,4,9,11}.

Com a finalidade de encontrar expressões frustadas da doença, especialmente prolapso mitral, investigamos uma família em que apenas um dos membros apresentava o fenótipo clássico da síndrome de Marfan.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

A família em estudo era constituída do 4 "propositus", seus pais, 15 irmãos e 7 sobrinhos. Desses, foram excluídos 3 irmãos, por óbito, e 2 sobrinhos por não terem completado a investigação (fig. 1).

Após anamnese e exame físico completos, exames ortopédico e oftalmológico, foram realizadas avaliações radiográficas, medida do índice metacarpiano, pesquisa de hidroxiprolina urinária, eletrocardiograma, teste ergométrico e ecocardiograma em todos os membros da família.

Na anamnese foram valorizadas informações a respeito de palpitações, dor torácica, síncope, dispnéia, tonturas, fadiga, sintomas neurológicos, queixas psicológicas, dificuldade visual, alterações de marcha e passado de luxações.

No exame ortopédico foram pesquisados especialmente os seguintes sinais: extremidades longas e delgadas, diminuição do tecido subcutâneo, estrias, dolicocefalia, face estreita e longa, prognatismo, “pectus excavatum”, “pectus carinatum”, cifoescoliose, hiperlordose ou retificação lombar, camptodactilia de mãos ou pés, clinodactilia de mãos ou pés, hipotonia generalizada, hipodesenvolvimento muscular, hiperextensibilidade articular, envergadura maior que altura, segmento inferior maior que o superior nos membros e pálato em ogiva.

O exame oftalmológico foi dirigido especialmente para a pesquisa de subluxação do cristalino.

O exame cardiológico objetivou a busca de sinais compatíveis com prolapso mitral^{10,12-18}.

Os pacientes foram submetidos a exame radiográfico da coluna dorsal e lombar, em postura ântero-posterior e em perfil.

Para a medida de índice metacarpiano, foi obtido um “clichê” radiográfico da mão direita e utilizados os critérios de Sinclair¹⁹. Os valores acima de 8,5 foram considerados anormais, ou seja, indicativos da síndrome de Marfan.

Para detecção da hidroxiprolina urinária, foi coletada urina, sem estabelecimento prévio da dieta específica, e considerados normais níveis de $26,3 \pm 6,4$, conforme padrão²⁰.

Foi obtido, em todos os casos, um eletrocardiograma convencional.

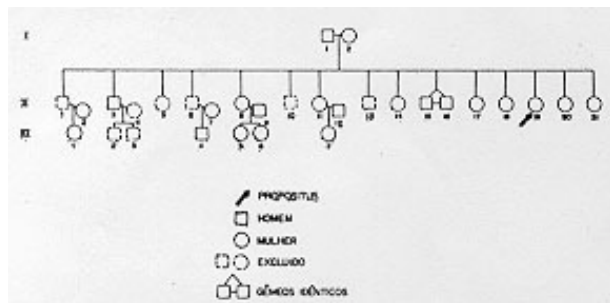


Fig. 1 - Heredograma da família investigada.

O teste ergométrico consistiu da utilização de derivação única CM5. Os pacientes foram submetidos a um ECG controle em repouso, sendo nesta ocasião efetuada medida de pressão arterial. A seguir, foram submetidos a exercício em cicloergômetro, utilizando protocolo de carga contínua, incrementadas de 25 watts cada 2 minutos. No término de cada estágio, foi executado registro eletrocardiográfico e medida de pressão arterial. O teste foi concluído quando atingida a frequência cardíaca submáxima preconizada para o sexo e idade.

Os estudos ecocardiográficos foram executados em ecocardiógrafo Smith-Kline Ekoline 20A. Os pacientes foram estudados em posição supina e em decúbito lateral esquerdo, com transdutor colocado em 3.º e 4.º EIC na LPEE, utilizando a técnica previamente descrita por Feigenbaum²¹.

Os critérios para o diagnóstico ecocardiográfico de PVM e dilatação aórtica foram os já relatados por Markiewicz e Brown, respectivamente^{3,22}.

Foram também investigados, de acordo com o mesmo protocolo, os indivíduos II-2, II-7 e II 12, cunhados do “propositus”, com a finalidade de considerar a influência de eventuais fatores hereditários originários de outras famílias.

RESULTADOS

Descrição do “propositus”

O “Propositus” é o indivíduo II-19, com 12 anos de idade, sexo feminino, branco. Foi hospitalizada com história de infecções respiratórias de repetição, importante diminuição da acuidade visual e episódios freqüentes de perda de consciência. Referiu também fadiga fácil, dores ósteo-musculares e palpitações.

Ao exame físico apresentou sinais clássicos da síndrome de Marfan: aracnodactilia, dolicocefalia, rarefação do tecido subcutâneo, “pectus carinatum”, cifoescoliose dorsolombar, articulações hiperextensíveis e envergadura maior que altura (fig. 3). Na ausculta cardíaca, havia estalido mesossistólico variável, que se tornava mais precoce na posição ortostática e mais tardio com exercício isométrico e posição de cócoras; não havia sopros. Os olhos mostravam cicatriz de iridotomia e “ectopia lentis” bilateral.

Não houve anormalidades na avaliação laboratorial de rotina (hemograma, hemossedimentação, glicose, uréia, creatinina, eletrólitos e exame comum de urina).

A pesquisa urinária de hidroxiprolina foi negativa.

O exame radiológico do tórax revelou aorta alongada e com aumento de calibre na sua porção ascendente, sendo o coração de volume normal (fig. 3).

O raio-X de ossos longos, pés e mãos foram típicos de Marfan, com índice metacarpiano de 9,2 (fig. 4).

O eletrocardiograma mostrou-se dentro dos limites da normalidade.

Não foi possível a execução de teste ergométrico adequado em razão da dificuldade da paciente em exercitar os membros inferiores.

O ecocardiograma demonstrou importante dilatação da raiz aórtica e prolapso mesotelessistólico de ambos os folhetos mitrais (fig. 5 e 6).

Descrição da família

Dentre os indivíduos pertencentes à família ou a ela relacionados, nenhuma alteração foi detectada nos 5 sobrinhos e 3 cunhados do “propositus” (II-1, III-4, III-5, III-6, IV-7, II-2, II-7, II-12).

História clínica - Os achados de anamnese estão apresentados na tabela I.

Exame físico - Exame cardiológico: houve suspeita clínica de prolapso mitral, baseada na ausculta de estalido mesossistólico e/ou sopro telessistólico em 10 casos (56%). Estavam também presentes: sopros de fluxo em 6 casos (33%), estalido de ejeção pulmonar em 1 caso

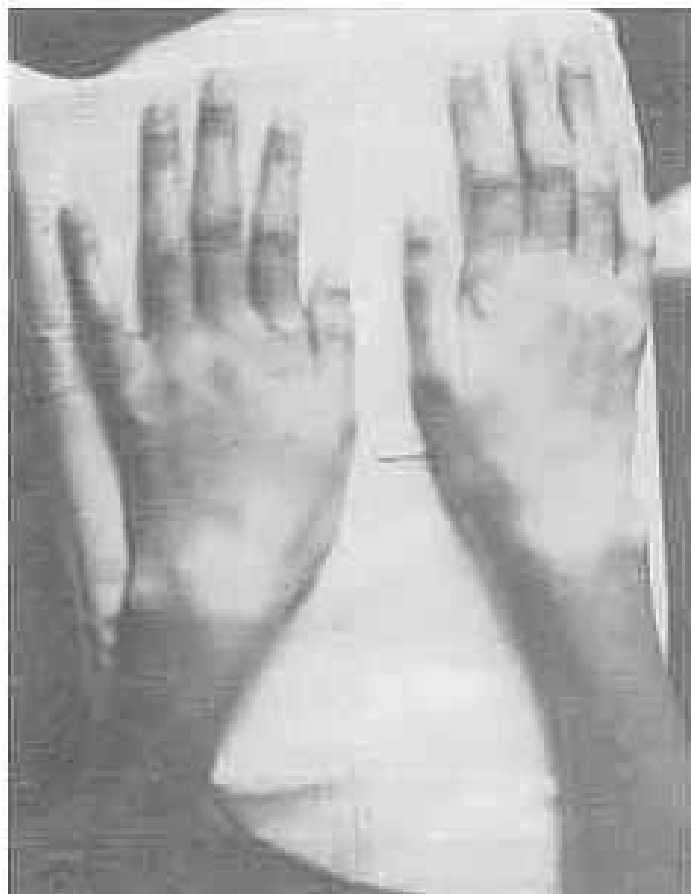
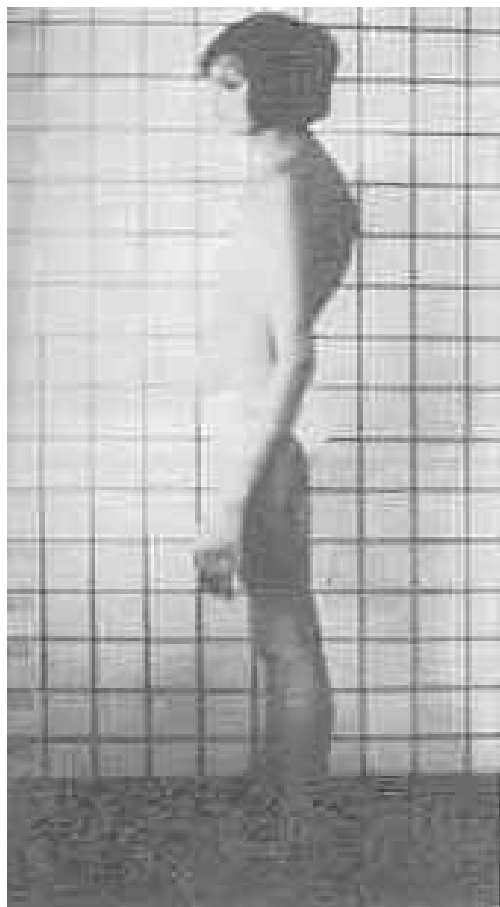


Fig. 2 - "Propositus" e detalhe das mãos.



Fig. 3 - Exame radiográfico do tórax do "propositus".

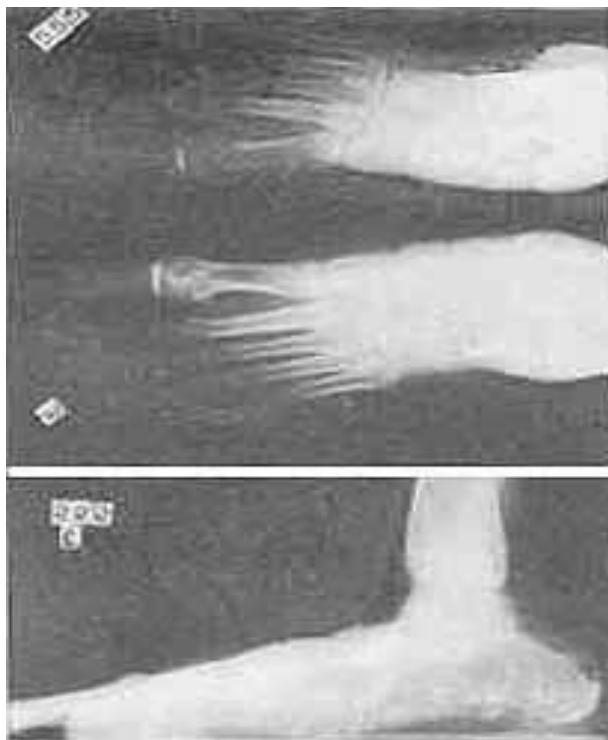


Fig. 4 - Exame radiográfico dos pés do "propositus".

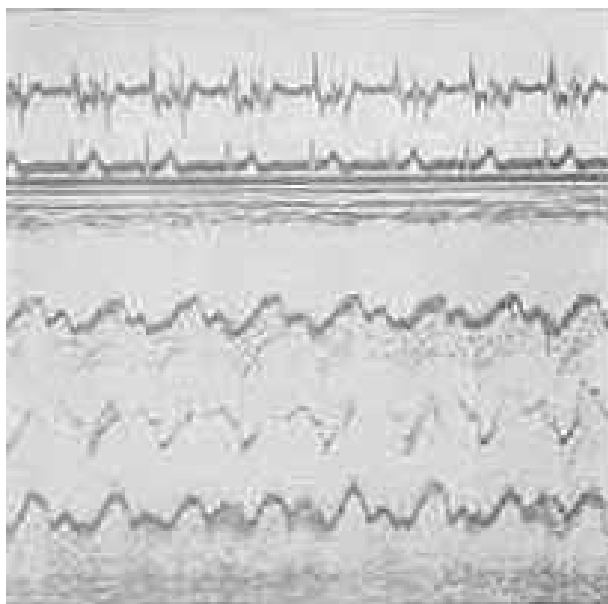


Fig. 5 - Ecocardiograma mostrando dilatação aórtica no "propositus"

(6%), arritmia respiratória em 6 casos (33%), extra-sístolia em 5 casos (28%) e 3.^a bulha em 2 casos (11%).

Exame ortopédico - Foram encontrados pálato em ogiva em 3 (17%), aumento da cifose dorsal em 3 (17%), envergadura maior que altura em 5 (23%), segmento inferior maior do que segmento superior em 4 (22%), aracnodactilia em 3 (14%), "pectus excavatum" em 1

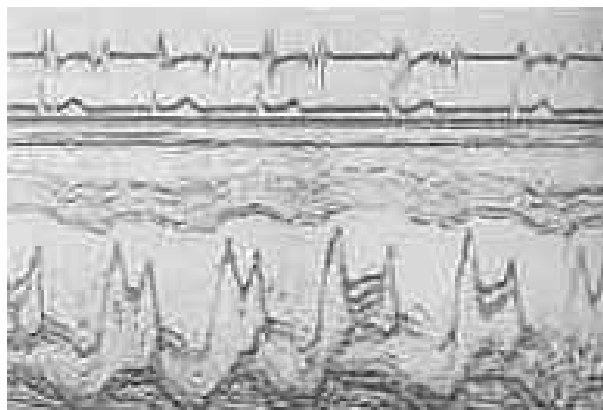


Fig. 6 - Ecocardiograma mostrando prolapso valvular mitral no "propositus".

(6%), "pectus carinatum" em 1 (6%), hiperextensibilidade articular em 1 (6%) e hiperlordose em 1 (6%). As demais anormalidades esqueléticas investigadas não foram observadas.

Exame oftalmológico - Foi diagnosticada subluxação do cristalino ("ectopia lentis") apenas no "propositus".

Avaliação radiográfica - Os raios-X da coluna dorsal e lombar revelaram cifoescoliose em 2, em concordância com o exame clínico.

Dos índices metacarpianos observados na família, foram considerados diagnósticos de Marfan os índices constatados no "propositus" (9,2) (fig. 7) e em 2 de seus irmãos (gêmeos idênticos (8,9 e 8,6). Os índices dos demais familiares oscilaram entre 7,1 e 7,8 com uma exceção apenas (5,8).

Avaliação laboratorial - A pesquisa de hidroxiprolina urinária foi negativa em todos os casos.

Eletrocardiograma - As alterações eletrocardiográficas observadas foram de 3 tipos: distúrbios do ritmo (arritmia sinusal em 6 casos e extra-sístolia supraventricular em 1); distúrbios da condução (HBAE em 1) e alterações da recuperação ventricular (retificação e/ou achatamento de ST-T em parede diafragmática ou lateral em 6) (tabela II).

Ergometria - Foram registrados distúrbios do ritmo durante o exercício em 6 familiares (I-2, II-8, II-11, II-14, II-16, II-17). Extra-sístolia ventricular uni ou multifocal ocorreu em 5 e extra-sístolia supraventricular, em 1 (II-16). Não foram detectadas alterações isquêmicas da recuperação ventricular.

Ecocardiograma - Prolapso mesotelsistólico de ambos os folhetos da valva mitral foi observado no "propositus", sua mãe (I-2) (fig. 8) e em 5 irmãos (II-3, II-8, II-11, II-14, II-17).

Os critérios para o diagnóstico ecocardiográfico de dilatação da raiz aórtica foram preenchidos em 3 membros da família (I-2, II-19 e II-21) (fig. 9 e 10).

Relação entre os resultados - Os achados eletrocardiográficos, ergométricos, ecocardiográficos e anamnésicos dos parentes de 1.^o grau do "propositus" mostraram inter-relações

TABELA I - Dados de anamnese da família.

Dados	Afetados (%)
Palpitações	5 (27,8)
Dor torácica	3 (26,7)
Síncope	1 (5,6)
Dispneia	6 (33,3)
Tonturas	6 (33,3)
Fadiga	2 (11,1)
Dificuldade visual	4 (22,2)
Alt. marcha	1 (5,6)
Passado luxações	0 (0,0)
Assintomáticos	6 (33,3)

N = 18

TABELA II - Inter-relações entre os achados obtidos na família.

	Ecocardiograma		Ergometria	E.C.G de		Anamnese
	PVM	DAo		arritmias	repouso	
I ₁	-	-	-	-	HBAE	-
I ₂	+	+	-	ESV	ARV	+
II ₃	+	-	-	-	ARV	-
II ₈	+	-	-	ESV	-	+
II ₁₁	+	-	-	ESV	ARV	-
II ₁₄	+	-	-	ESV	ARV	+
II ₁₅	-	-	-	-	-	-
II ₁₆	-	-	-	ESSV	-	-
II ₁₇	+	-	-	ESV	-	+
II ₁₈	-	-	-	-	ARV	-
II ₁₉	+	+	-	NT	-	+
II ₂₀	-	-	-	-	ARV	-
II ₂₁	-	+	-	-	-	-

PVM - Prolapso valvular mitral; DAo - Dilatação aórtica; E.C.G. - Eletrocardiograma; HBAE - Hemibloqueio anterior esquerdo; ESV - Extra-sístoles ventriculares; ESSV - Extra-sístoles supraventriculares; ARV - Alterações na repolarização ventricular; NT - Não realizou o teste

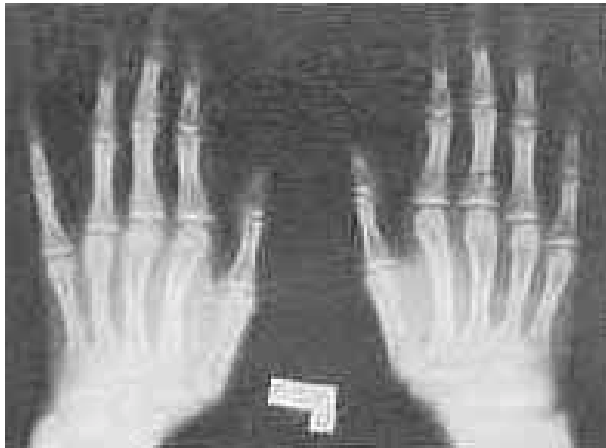


Fig. 7 - Exame radiográfico das mãos do “propositus” mostrando índice metacarpiano elevado

clássica, podem ser consideradas expressões frustadas da doença as alterações detectadas nos seus familiares?

A presença do gen da síndrome de Marfan na família em estudo é estabelecida pela avaliação clínica e subsidiária do “propositus” que mostrou o quadro fenotípico clássico. Sendo a herança do Marfan autônomo dominante, seria lícito esperar que a doença se manifesta-se em outros membros da família. A expressão clínica dessa síndrome é peculiar, podendo variar dentro de um amplo espectro, desde a forma completa até a ausência de manifestações. Neste estudo familiar, consideramos “formas frustadas” expressões fenotípica, mesmo isoladas, encon-

tradas entre estes extremos de apresentação da síndrome de Marfan. Relatos de outros autores reforçam esta colocação^{4,9,10,11,23}.

tradas entre estes extremos de apresentação da síndrome de Marfan. Relatos de outros autores reforçam esta colocação^{4,9,10,11,23}.

COMENTÁRIOS

Considerando que o “propositus” deste estudo apresenta manifestações cardiovasculares, esqueléticas e oftalmológicas características da síndrome de Marfan

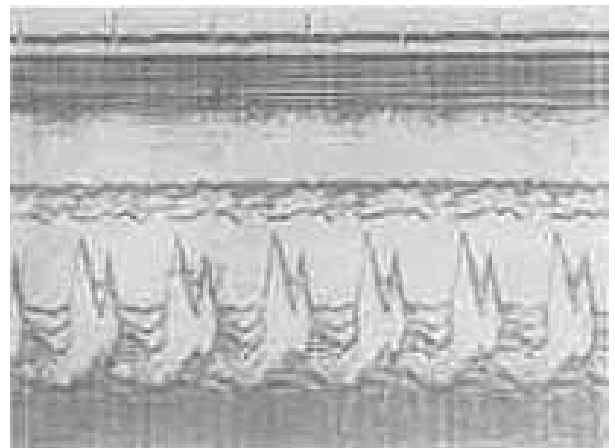


Fig. 8 - Ecocardiograma mostrando prolapso valvular mitral no indivíduo I₂.

tradas entre estes extremos de apresentação da síndrome de Marfan. Relatos de outros autores reforçam esta colocação^{4,9,10,11,23}.

O PVM tem sido descrito como patologia isolada - “idiopática” - ou em associação com doenças que comprometam alguma das estruturas do aparelho valvular²³⁻⁴². A forma idiopática é referida como hereditária, sendo a transmissão dominante, não ligada ao sexo^{33,43-46}. Alguns indivíduos afetados mostram alterações esqueléticas inespecíficas, sugerindo a possibilidade de apresentarem síndrome de Marfan ou outra doença não diagnóstica do tecido conjuntivo^{2,3,9,12}. A presença do PVM idiopático na população geral, entretanto, tem-se

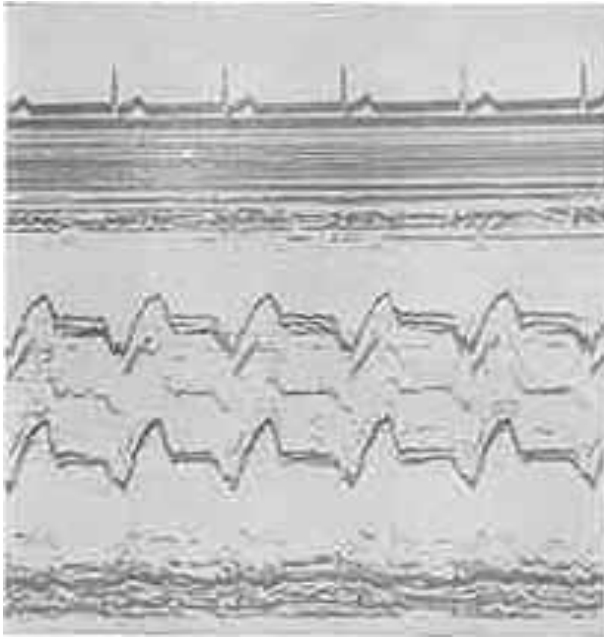


Fig. 9 - Ecocardiograma mostrando dilatação aórtica no indivíduo II₂.

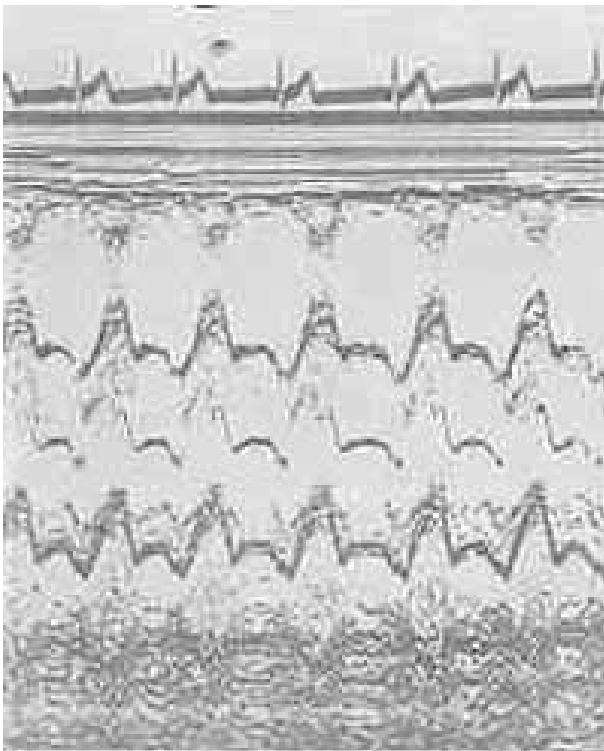


Fig. 10 - Ecocardiograma mostrando dilatação aórtica no indivíduo II₂₁.

mostrando elevada e, na maioria das vezes, sem qualquer associação verificada com outras manifestações da síndrome de Marfan^{22,47}.

Neste trabalho, os indivíduos que apresentaram PVM não o fizeram de forma isolada, mostrando anormalidades

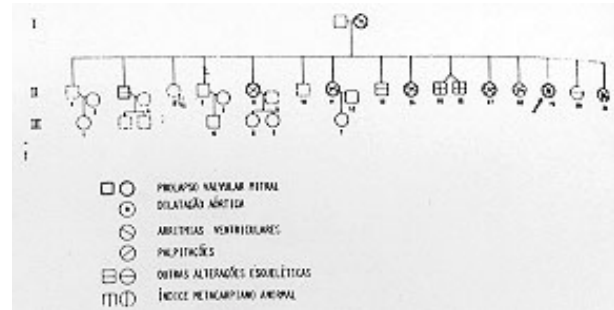


Fig. 11 - Heredograma mostrando alterações cardiovasculares e esqueléticas na família investigada.

esqueléticas compatíveis com Marfan, com ou sem dilatação aórtica.

Payvandi e col., em 1977, demonstraram uma incidência de 33% de PVM e de 18% de dilatação da raiz aórtica em parentes de 1.º grau de portadores de Marfan, estudando várias famílias⁹. Nossos achados ratificam seus resultados, porquanto encontramos PVM em 43% dos parentes de 1.º grau do “propositus”, dilatação da raiz aórtica em 14% e índice metacarpiano acima de 8,5 em 14%. Além disso, registramos outras anormalidades esqueléticas em 77% dos mesmos.

Chamou-nos atenção o fato de que todos os familiares de 1.º grau estudados, com exceção do pai do “propositus”, apresentaram alguma manifestação fenotípica da síndrome de Marfan, levantando a suspeita de que ambos os ascendentes fossem portadores do gen da doença, embora sem possibilidade de comprovação.

Não valorizamos a negatividade das dosagens de hidroxiprolina urinária, tendo em vista sua baixa sensibilidade para o diagnóstico de síndrome de Marfan.

A presença de alterações de recuperação ventricular no eletrocardiograma de repouso, como dado diagnóstico auxiliar de prolapso valvular mitral, não se mostrou útil neste trabalho.

O achado de arritmias ventriculares no teste ergométrico mostrou muito forte correlação com a verificação ecocardiográfica de PVM, demonstrando uma relação de causa e efeito. A maioria dos pacientes com arritmia ventricular queixava-se de palpitações (tab. II).

O fato de não ter havido confirmação de PVM, ao ecocardiograma, em todos os pacientes em que havia suspeita auscultatória, poderia representar limitação do método, especialmente considerando que as manobras provocativas realizadas no exame clínico (nitrito de amilo, ortostatismo, exercício isométrico, cócoras) não foram utilizadas durante o procedimento. Reforça essa idéia o achado de estalido mesossistólico variável e sopro telessistólico nos gêmeos idênticos (II-15 e II-16), que mostraram índices metacarpianos considerados diagnósticos de Marfan e cujo ecocardiograma foi normal. Portanto, apesar de não havermos considerado no cômputo dos resultados a presença de PVM nesses indivíduos, permanecemos com a idéia de que sua incidência poderá ser ainda mais elevada do que a que relatamos.

Ressaltamos que a presença de palpitações tem forte relação com o encontro de arritmias ventriculares à ergometria e que o registro destas arritmias ao exercício em parentes de 1.º grau de portadores de síndrome de Marfan deve determinar investigação mais elaborada, no sentido de achar PVM, especialmente se considerado o risco potencial de arritmias mais graves.

Em resumo, esta investigação sugere que o PVM represente uma expressão frusta na síndrome de Marfan, com alta prevalência nos parentes de 1.º grau de indivíduos com a forma completa, principalmente quando acompanhado de dilatação aórtica ou manifestações ortopédicas.

SUMMARY

In order to investigate the "formes frustes" of Marfan syndrome especially of mitral valve prolapsed (MVP), a family, in which only one of its members presented the classic stigmas of the disease, was studied.

During the investigation, clinical, orthopedic, ophthalmologic, radiological, laboratorial, electrocardiographic, ergometric and echocardiographic examinations were performed.

An incidence of 43% of mitral valve prolapse, 14% of aortic dilatation, 14% of abnormal metacarpal index and 77% of other skeletal alterations in the first degree relatives of the "propositus" was observed.

We conclude that MVP represents a "forme fruste" of Marfan syndrome, showing high prevalence in the first degree relatives of patients with the complete form, mainly when aortic dilatation and skeletal manifestations are present.

Agradecimentos

Os aspectos genéticos do trabalho foram revisados pela Dra. Sídia Maria Callegari Jacques, a quem os autores agradecem.

REFERÊNCIAS

- Aslan, P. A.; Eastridge, C. E.; Bernhardt, H.; Pate J. W. - Myxomatous degeneration of cardiac valves. *Chest*, 57: 535, 1970.
- McKusick, V. A. - The cardiovascular aspects of Marfan syndrome a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*, 11: 321, 1955.
- Brown, O. R.; DeMots, H.; Kloster, F. E.; Roberts, A.; Menashe, V. D.; Beals, R. K. - Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome. An echocardiography study. *Circulation*, 52: 651 1975.
- Anderson R. E.; Grondin, C.; Amplatz, K. - The mitral valve in Marfan's syndrome. *Radiology*, 91: 910, 1968.
- Read, R. D.; Thal, A. P.; Wendt, V. E. - Symptomatic valvular myxomatous transformation (the floppy valvular syndrome). *Circulation*, 32: 897, 1965.
- Segal, B.; Kasparian, H.; Likoff, W. - Mitral regurgitation in a patient with the Marfan Syndrome. *Chest*, 41: 457, 1962.
- Come, P. C.; Bulkley, B. H.; McKusick, V. A.; Fortuin, N. J. - Echocardiographic recognition of silent aortic root dilatation in Marfan's Syndrome. *Chest*, 72: 789, 1977.
- Fournier, Cl. - Les lesions cardio-vasculaires du Syndrome de Marfan. *Coeur Med. Interne* 16: 331, 1977.
- Payvandi, M. N.; Kerber, R. F.; Phelps, C. D.; Judisch, G. F.; Elkhoury, G.; Schrott, H. G. - Cardiac skeletal and ophthalmologic abnormalities in relatives of patients with the Marfan Syndrome. *Circulation*, 55: 797, 1977.
- Devereux, R. D.; Perloff, J. K.; Reichek, N.; Josephson, M. E. - Mitral valve prolapse. *Circulation*, 54: 3, 1976.
- Emanuel, R.; Marcomichelakis, J.; Moores, E. C.; Jefferson, K. E.; Macfaul P. A.; Withers, R. - Formes frustes of Marfan's syndrome presenting eight severe aortic regurgitation. Clinico-genetic study of 18 families. *Br. Heart J.* 39: 190 1977.
- DeMaria, A. N.; King, J. F.; Bogren, H. G.; Lies, J. E.; Mason, D. T. - The variable spectrum of echocardiographic manifestations of the mitral valve prolapse syndrome. *Circulation*, 50: 33, 1974.
- Barlow, J. B.; Pocock, W. A. - The problem of nonejection systolic clicks and associated mitral systolic murmurs: Emphasis on the billowing mitral leaflet syndrome. *Am. Heart J.* 90: 636, 1975.
- Bittar, N.; Sosa, J. A. - The billowing mitral valve leaflet. Report on fourteen patients. *Circulation*, 38: 763, 1968.
- Criley, J. M.; Lewis, K. B.; Humphries, J. O.; Ross, R. S. - Prolapse of the mitral valve: Clinical and cine-angiographic findings. *Br. Heart J.* 28: 488, 1966.
- Hutter, A. M.; Dinsmore, R. E.; Willerson, J. T. - DeEanctis, R. W. - Early systolic clicks due to mitral valve prolapse. *Circulation*, 44: 516, 1971.
- Procacci, P. M.; Savran, S. V.; Schreiter, S. L.; Bryson, A. L. - Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1169 young women. *N. Engl. J. Med.* 294: 1086, 1976.
- Jeresaty, R. M. - Mitral valve prolapse - click syndrome. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 15: 623, 1973.
- Sinclair, R. J. G.; Kitchin A. H.; Turner, R. W. D. - The Marfan Syndrome. *Quart. J. Med.* 286: 804, 1972.
- Sjoerdsma, A.; Underfriende, S.; Keiser, H.; Leroy E. C. - Hydrosyproline and Collagen Metabolism. Clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 63: 672, 1965.
- Feigenbaum, H. - Echocardiography. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972.
- Markiewicz, W.; Stoner, J.; London, E.; Hunt, S. A.; Popp, R. L. - Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy young females. *Circulation*, 53: 464, 1976.
- Abrams, J. - Mitral valve prolapse. A plea for unanimity. *Am. Heart J.* 92: 413, 1976.
- Scampardonis, G.; Yang, S. S.; Maranhão, V.; Goldberg, H.; Goch A. S. - Left ventricular abnormalities in prolapsed mitral leaflet syndrome. Review of eighty-seven cases. *Circulation*, 48: 287, 1973.
- Barlow, J. B.; Bosman, C. K.; Pocock, W. A. Marchand, P. - Late systolic murmurs and non-ejection ("mid-late") systolic clicks. An analysis of 90 patients. *Br. Heart J.* 30: 203, 1968.
- Hancock, E. W.; Cohn, K. - The syndrome associated with midsystolic click and late systolic murmur. *Am. J. Med.* 41: 183, 1966.
- Barlow, J. B. - Conjoint clinic on the clinical significance of late systolic murmurs and non-ejection systolic clicks. *J. Chron. Dis.* 18: 665, 1965.
- McDonald A.; Harris, A.; Jefferson, K. Marshall, J.; McDonald, L. - Association of prolapse of posterior cusp of mitral valve and atrial septal defect. *Br. Heart J.* 33: 383, 1971.
- Betriu, A. Wigle, E. D.; Felderhof, C. H.; McLoughlins, M. J. - Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve associated with secundum atrial septal defect. *Am. J. Cardiol.* 35: 363, 1975.
- Aranha, J. M.; Befeler, B.; El-Sherif, N.; Castellanos, A.; Lazzara, R. - Mitral valve prolapse. Recent concepts and observations. *Am. J. Med.* 60: 997, 1976.
- Kalbhan V. V. - The mechanism of mitral regurgitation in carditis of acute rheumatic fever (ARF) (Annot). *Am. Heart J.* 85: 139, 1973.
- Epstein, E. J.; Coulshed, N. - Phonocardiogram and apex cardiogram in systolic click-late systolic murmur syndrome. *Br. Heart J.* 35: 260, 1973.
- Pocock, W. A.; Barlow, J. B. - Etiology and electrocardiographic features of the billowing posterior mitral leaflet syndrome. *Am. J. Med.* 51: 731, 1971.
- Pridie, R. B.; Oakley, C. M. - Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 32: 203, 1970.
- Zielinsky, P.; Blancher, C.; Marty, L. A. Leães, P. E.; Kornfeld, J.; Rodrigues, R. - Fibrose endomiocárdica com prolapso do folheto posterior da válvula mitral. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 265, 1976.
- Lewis, H. P. - Midsystolic clicks and coronary heart disease. *Circulation*, 44: 493, 1971.
- Jeresaty, R. M. - The syndrome associated with midsystolic click and/or late systolic murmur. *Chest*, 59: 643, 1971.

38. De Bukh, R. F.; Harrison, D. C. - The clinical spectrum of papillary-muscle disease. *N Engl. J. Med.* 281: 1458, 1969.
39. Zielinsky, P.; Rodrigues, L. H. C.; Blacher, C.; Gomes, M.; Pereira, F. A.; Leboutte, F. C.; Rodrigues, R. - Infarto do miocárdio em pacientes jovens com coronárias normais. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 358, 1977.
40. Tugan, S. K.; Man, R. D.; Schwartz, M. J. - Anterior myocardial infarction patterns in the mitral valve prolapse - systolic click syndrome. *Am. J. Med.* 58: 719, 1975.
41. Rodrigues, R.; Regoli, D.; Gottschall, C. A. M.; Castro, I.; Haerfel, J. C.; Kronfeld, M. - Cardiopatia isquêmica por fluxo lento na artéria coronária direita, determinada por displasia do aparelho mitral. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 386, 1978.
42. Cabeen, W. R.; Reza, M. J.; Kovick, R. B.; Stern, M. S. - Mitral valve prolapse and conduction defects in Ehlers-Dannlos syndrome. *Arch. Intern. Med.* 137: 1227, 1977.
43. Rizzon, P.; Biasco, G.; Brindicci, G.; Mauro, F. - Familiar syndrome of midsystolic click systolic murmur. *Br. Heart J.* 35: 245, 1973.
44. Hunt, D.; Sloman, G. - Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve occurring in eleven members of a family. *Am. Heart J.* 78: 149, 1969.
45. Shell, W. E.; Walton, J. A.; Glifford, M. E.; Willis, P. W. - The familiar occurrence of the syndrome of mid-late systolic click and late systolic murmur. *Circulation*, 39: 327, 1969.
46. Shappell, S. D.; Marshall, C. E.; Brown, R. E.; Bruce, T. A. - Sudden death and the familial occurrence of mid-systolic click, late systolic murmur syndrome. *Circulation*, 48: 1128, 1973.
47. Brown, O. R.; Kloster, F. E.; DeMots, H. - Incidence of mitral valve prolapse in the asymptomatic normal. *Circulation*, 52: 77, 1975.