

PROLAPSO DE VALVA MITRAL NAS 8ª e 9ª DÉCADAS DE VIDA. ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO EM TRÊS CASOS

HERALDO JOSÉ VIVARELLI CURTI, MARIA CRISTINA FURIAN FERREIRA,
SANDRA APARECIDA SILVEIRA FERREIRA

São apresentadas as características anátomo-clínicas de três casos de Prolapso da Valva Mitral (PVM) detectados em pacientes idosos e do sexo masculino, o que contrasta em termos da sua conhecida prevalência entre mulheres jovens. Do ponto de vista anátomo-patológico os três casos ilustram duas importantes características anatômicas que o PVM pode apresentar: dimensão do óstio e estado da cordoalha. O 1º caso exibe grande dilatação ostial, preferencial acometimento da cúspide anterior e acentuada ruptura de cordas, de que resultou grave quadro congestivo, o 2º caso mostra grande dilatação ostial, sem

lesão significativa de cordoalha, sendo menor, o grau do defeito valvar; no 3º caso, o processo degenerativo mixomatoso, tal como nos casos anteriores, acomete ambas as cúspides, mais acentuado na posterior, sendo normal o diâmetro do óstio e íntegras as cordas, embora nitidamente alongadas, observando-se adequada competência valvar.

Conclui-se que a dilatação do anel fibroso valvar e a ruptura da cordoalha são mais deletérios que o processo degenerativo isolado.

Arq. Bras. Cardiol. 53/5: 275-280—Novembro 1989

O prolapso da valva mitral (PVM) é entidade que apresenta mortalidade baixa e morbidade, que embora tida como relevante, infreqüentemente leva à substituição valvar e conseqüente exame histológico da valva excisada¹⁻³. Estas características restringem a possibilidade de estudos anátomo-patológicos. Verifica-se em séries clínicas que a maioria dos indivíduos identificados como portadores de PVM correspondem à mulheres jovens^{1,2}. Por outro lado, os estudos anátomo-patológicos sobre PVM mostram expressiva incidência de degeneração mixomatosa em pacientes acima de 50 anos, e que são predominantemente do sexo masculino⁴⁻¹⁷.

Estudamos do ponto de vista anátomo-patológico três casos de PVM em homens nas 8ª e 9ª décadas de vida.

RELATO DOS CASOS

Caso 1—Homem branco de 83 anos, acompanhado há três anos por insuficiência cardíaca congestiva iniciada há quatro anos da 1ª admissão. Não apresentava biotipo ou alteração óssea relatados em portador de PVM. O exame à primeira internação revelava hipertensão arterial (200 x 70 mmHg), ritmo irregular

de fibrilação atrial, com baixa resposta ventricular, sopro sistólico + de tipo regurgitação em área mitral, ausência de estalido mesosistólico. Este se acentuou no decurso dos três anos de evolução, atingindo intensidade de + + + e irradiando-se para axila. À última internação, o paciente estava caquético, tendo sido registrado bloqueio completo do ramo direito e identificados ao exame radiográfico, aumento global + + da área cardíaca, derrame pleural bilateral de média intensidade, hiperinsuflação pulmonar e múltiplas áreas cicatriciais esparsas. Exame ecocardiográfico realizado alguns dias antes do óbito identificou PVM e regurgitação mitral acentuada. Houve agravamento da insuficiência cardíaca e óbito.

À necrópsia, procedeu-se, como nos casos seguintes, à injeção de formalina no interior da cavidade ventricular esquerda¹⁸, método que permite caracterizar a arquitetura mitral como se apresentava em sístole ventricular e também a insuficiência mitral. Confirmou-se a presença de importante PVM, aumento das cúspides, em 10 mm ultrapassando a linha ecocardiográfica imaginária do plano valvar, e insuficiência mitral acentuada, com evidente dilatação ostial (perímetro = 12,8 cm—normal = 10 cm). A máxima distância entre o anel mitral e as extremidades livres

das cúspides anterior e posterior (“alturas” da valva)¹⁹ mediram 3 e 1,5 cm (normalmente 2,4 e 1,2 cm). A cúspide anterior não mais apresentava zona de coaptação e a posterior encontrava-se deslocada para cima e contra área mais alta da parede posterior do ventrículo esquerdo (fig. 1). Deste modo, a cúspide anterior dobrava-se sobre si mesma, adquirindo conformação em “grampo”, tal como descrito classicamente pela ecocardiografia. Por este motivo, este folheto, embora de área pouco aumentada, prolapsava intensamente para o interior do átrio esquerdo, enquanto que a linha ou fenda de coaptação encontrava-se muito próxima do segmento posterior do anel valvar (fig. 1). Na cordoalha, verificaram-se áreas de espessamento e de afinamento, com algumas cordas e de extremidades rombudas (fig. 1). Além disto, várias delas apresentavam-se aderidas à parede do ventrículo esquerdo, que aí exibia espessamento endocárdico moderado. As cordas da “Zona rugosa”²⁰ da cúspide anterior tinham valor médio de 2,6 (normal 1,75) cm e, as da posterior, 2,0 (normal 1,4) cm. À macroscopia, havia acentuada degeneração mixomatosa e proliferação fibroblástica das cúspides. A anterior apresentava ainda área de calcificação de cerca de 1 cm de diâmetro ao nível

da transição mitro-aórtica. Os músculos papilares mostravam extensas áreas cicatriciais em sua metade superior. Não havia coronariopatia aterosclerótica significativa, apenas estreitamentos menores do que 30% em ramo descendente anterior e coronária direita. A valva tricúspide, cujo óstio estava também dilatado (diâmetro 14 cm) tinha espessamento difuso à microscopia, devido também à degeneração mixomatosa. As valvas aórtica e pulmonar não mostravam alterações. Todas as cavidades eram moderadamente dilatadas, mas o peso do coração não estava muito elevado (380 g). Havia deposição miocárdica de lipofucsina intracelular. Outros diagnósticos foram sarcoidose pulmonar e ganglionar torácica, hipertrofia benigna da próstata, nefropatia isquêmica, aterosclerose aórtica e diverticulose de cólon.

Caso 2—Homem branco de 77 anos, internado com infarto do miocárdio de instalação recente, em região lateral alta, acompanhado de choque cardiogênico. Não apresentava nenhum estigma de “displasia mesenquimatosa”. Era bronquítico crônico e portador de enfisema pulmonar. À ausculta havia sopro sistólico + + mitral, interpretado como disfunção de músculo papilar. Havia história de hipertensão arte-

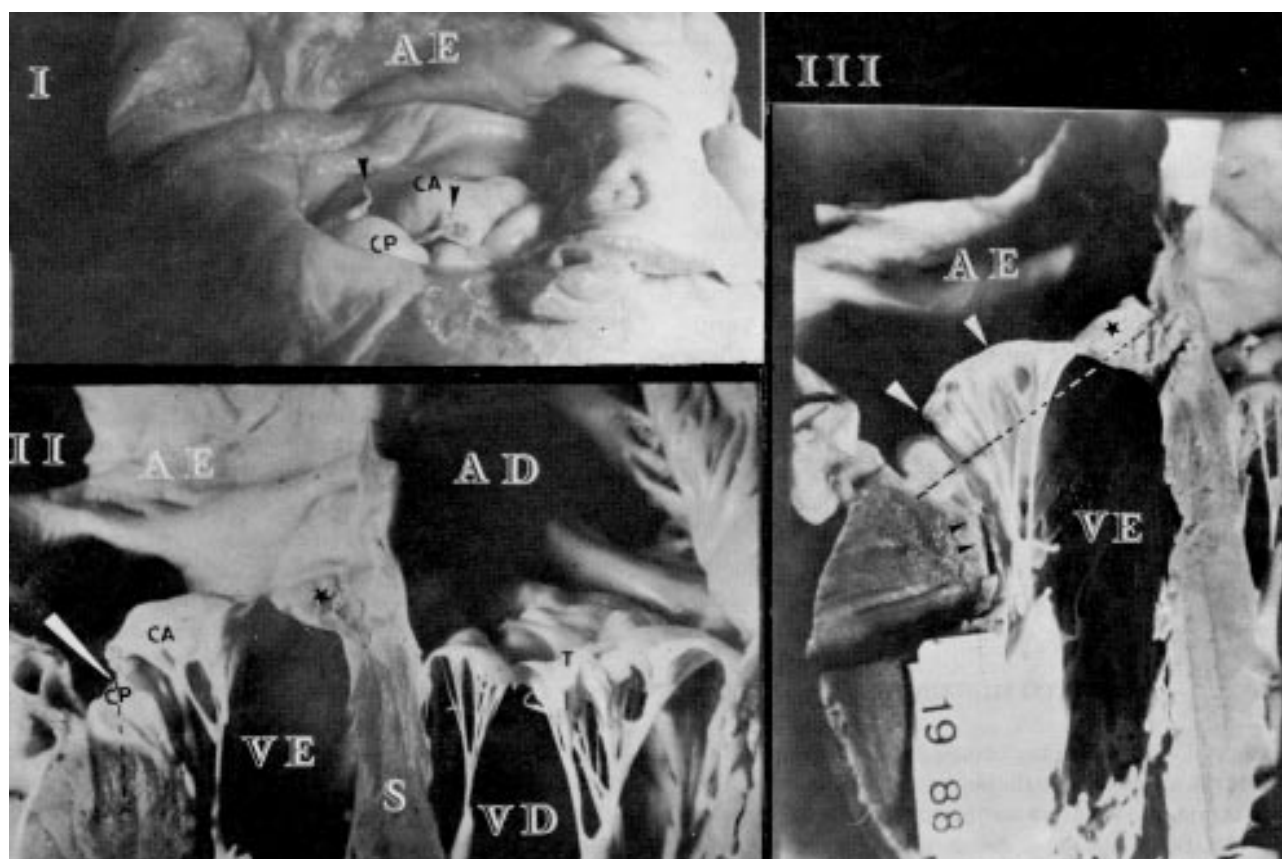


Fig. 1 — I) átrio esquerdo (AE) visto por cima e por trás. Importante grau de prolapso das cúspides anterior (CA) e posterior (CP) para o interior do AE. As setas mostram cordas rotas, proeminando acima da superfície atrial dos folhetos; II) corte segundo o plano ecográfico “4 câmaras”. A CA “empurra” a CP contra a parte alta da parede pótero-lateral do ventrículo esquerdo (VE). A seta indica o ponto de coaptação neste plano, que se projeta bem acima do anel fibroso e quase no meio da espessura desta parede. A valva tricúspide (T), igualmente, mostra-se prolapsada para o átrio direito (AD). * —calcificação na base da CA; VD—ventrículo direito; S—septo interventricular; III) corte mais anterior onde ambos os folhetos sobrepõem a “linha ecográfica do plano valvar”. As setas mostram onde estaria, presumivelmente, a zona de coaptação valvar da CA.

rial e angina de peito. O paciente faleceu após cinco dias por disritmia ventricular.

A necrópsia confirmou infarto transmural, extenso e recente (estimado em 7 a 12 dias) em região lateral alta (que se apresentava nitidamente adelgaçada) e acometimento quase completo do músculo papilar anterior. Havia áreas pequenas, cicatriciais, em parede anterior e septal. O tronco da artéria coronária esquerda mostrava obstrução de 90% e o ramo circunflexo tinha oclusão com trombose recente. A artéria coronária direita mostrava aterosclerose discreta.

A fixação do coração permitiu constatar prolapso moderado de ambas as cúspides da mitral e refluxo central (fig. 2). O grau de proeminência para o interior do átrio esquerdo era bem menor do que o do caso 1, partes de ambos os folhetos ultrapassavam a “linha do plano valvar ecográfico” em 0,3 cm em média. Havia área de maior proeminência na metade posterior do folheto anterior, onde o grau de PVM foi medido com 0,6 cm acima da referida linha. Ambos os folhetos apresentavam-se bem estirados, não havendo, como no caso 1, o aspecto de uma cúspide deslocando a outra. Por isso, o ponto de coaptação mostrava-se a cerca de 1,3 cm do segmento posterior do anel mitral. As cúspides tocavam-se em pequena área remanescente da zona de coaptação que foi “transformada”, tal como no caso 1, em região de contenção sangüínea. Existia algumas cicatrizes esparsas nos músculos papilares, mas nenhuma corda rota. O óstio mitral também se encontrava dilatado (diâmetro: 13 cm). A valva tricúspide exibiu espessamento acentuado, mas não aumento da área das cúspides. O exame microscópico revelou expansão do tecido mixomatoso normalmente encontrado na zona de coaptação das cúspides da mitral, com inversão da zona fibrosa em quase toda a extensão. Havia também aumento do tecido colágeno, tanto na zona ventricular quanto na atrial de ambas as cúspides. A cardiomegalia era global e o coração pesava 380 g. Os rins e a retina revelaram acentuada arteriosclerose.

Caso 3—Homem branco de 85 anos de idade, internado por emagrecimento acentuado, por fim atribuído simplesmente à falta de ingesta. O exame revelou pressão arterial de 180 x 80 mmHg, extra-sístoles ventriculares, derrame pleural bilateral (atribuído à hipo-albuminemia) e sinais de enfisema pulmonar (tabagismo há vários anos). Não havia sopros e estalidos cardíacos ou anormalidades esqueléticas. O estudo radiográfico não evidenciou cardiomegalia. O óbito foi causado por choque tóxico-infeccioso.

À necrópsia mostrou coração com câmaras de dimensões normais, pesando 300 g. A valva mitral exibiu nítido PVM de ambas as cúspides, mais proeminente ao nível da concha cuspidiana média (“scallop”) (fig. 3). Ambas as cúspides mostravam-se bem estiradas, opalescentes e espessas (espessura média de 1,5 mm). À microscopia, havia nítida degeneração mixomatosa associada a áreas de espessamento fibroso. O folheto anterior media 2,3 cm e o posterior 1,3 cm (“alturas”). Não havia indícios de ruptura de cordas. O óstio era

pequeno, com diâmetro dentro da normalidade (10,5 cm). O teste de refluxo não evidenciou qualquer regurgitação mitral. A valva tricúspide não exibiu prolapso para o átrio direito, embora estivesse opalescente por aumento do tecido colágeno. As coronárias mostravam aterosclerose leve. Outros diagnósticos foram enfisema pulmonar, broncopneumonia e hiperplasia nodular de próstata.

DISCUSSÃO

O PVM é entidade comumente diagnosticada em mulheres oligossintomáticas entre 20 e 40 anos de idade¹⁻³. O estudo de Framingham revelou 17% de PVM entre mulheres de 20 a 29 anos de idade, incidência que decresceu progressivamente até a 8ª década (1,4%)¹. Já entre os homens, independente da faixa etária, a incidência foi em torno de 4%, ao longo das oito décadas. Entre nós, Grinberg e col²¹ constataram esta mesma distribuição em 240 pacientes. Por outro lado, Hickey⁴ verificou que os casos de PVM com graus avançados de incompetência valvar ocorrem em geral

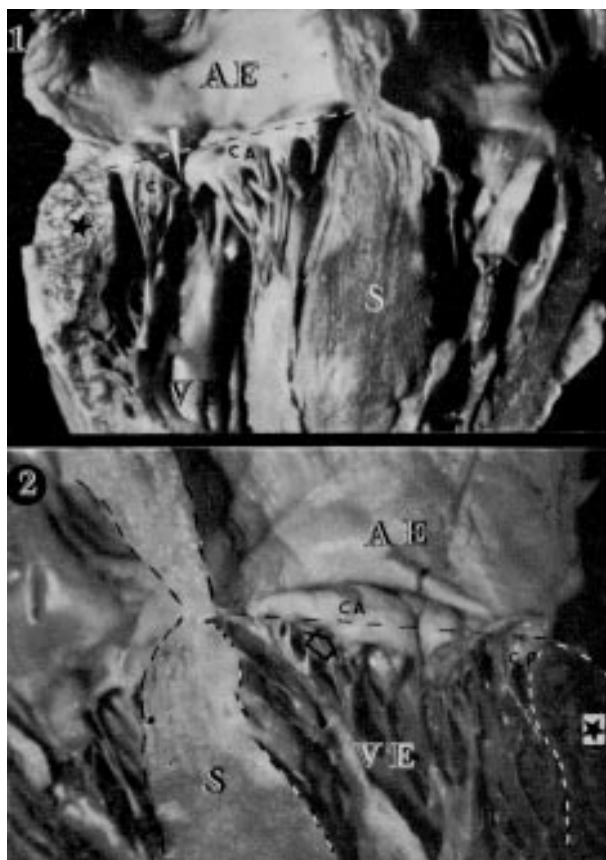


Fig. 2—1) corte em “4 câmaras”. Ambas as cúspides, especialmente a anterior, sobrepõem, discretamente, a linha tracejada do plano valvar ecográfico. O ponto de coaptação (seta) está bem distante da parede póstero-lateral do ventrículo esquerdo. A estrela indica a região do infarto transmural. AE—átrio esquerdo; CA—cúspide anterior; CP—cúspide posterior; VE—ventrículo esquerdo S—septo interventricular: 2) outra metade do espécime. A seta indica a metade posterior da CA que está nitidamente prolapsada para o interior do AE.

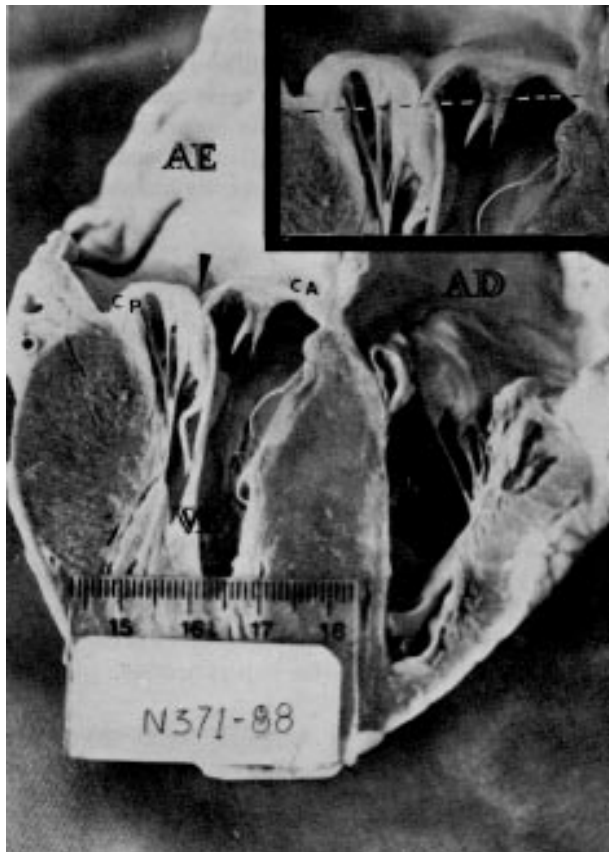


Fig. 3—Acentuado prolapso de ambas as cúspides para o interior do átrio esquerdo (AE). A área da cúspide posterior (CP) está significativamente aumentada e suas cordas, alongadas, embora sem apresentar roturas. Não existe dilatação das câmaras e somente o ventrículo esquerdo (VE) mostra moderada hipertrofia. A seta indica o ponto de coaptação valvar, que se encontra bem distante do anel mitral. CA—cúspide anterior; CP—cúspide posterior; AD—átrio direito; VD—ventrículo direito

em pacientes acima de 50 anos de idade, o que atribui a micro-traumas em valvas com pequenas alterações anatômicas congênitas. Outra vez, em termos de trabalhos originais, Grinberg e col²¹ chegavam à conclusão semelhante, notando que PVM acompanhado de insuficiência mitral é encontrado especialmente em pacientes com mais de 40 anos e do sexo masculino. Cremos que esta diferença é devida a diferentes tipos de PVM. Aquele mais freqüente em mulheres jovens e de mais idade, de baixas mortalidade e morbidade, parece surgir por certo período, para desaparecer com o envelhecimento (PVM dito funcional). O outro tipo corresponderia aos como aqui relatados, identificado em homens acima de 40 anos de idade e que costuma levar a graus avançados de disfunção, requerendo tratamento cirúrgico nas 5^a, 6^a ou 7^a décadas de vida (PVM anatômico idiopático).

Em mulheres jovens, o principal mecanismo envolvido no aparecimento do PVM parece ser uma disfunção reversível do sistema nervoso autônomo²²⁻²⁵ e nos pacientes mais idosos e que são principalmente homens, o agente ou condição agressora—ainda desconhecido—não seria reversível e progride, a-

gravando-se com o passar do tempo. É ainda hipótese não esclarecida se, primariamente, o mesmo tipo de disfunção acomete tanto homens quanto mulheres. Não obstante, em oposição ao que ocorre em mulheres, ela permanece no homem, levando à alteração estrutural grave²⁶.

Em nossos três casos, nenhum estigma de displasia mesenquimal²⁶ estava presente. Este comportamento tem sido também verificado em outros estudos sobre PVM em idosos^{5-7,9,27}.

Observamos enfisema pulmonar nos três casos, pneumopatia que foi proposta como manifestação de doença generalizada do tecido conectivo, quando associada a PVM¹.

Outro ponto em comum, é a hipertensão arterial, podendo os níveis sistólicos serem considerados como fator agravante das lesões em cúspides. Entretanto, em Framingham, ao invés de níveis de pressão elevados, valores mais baixos de pressão arterial foram detectados nos portadores de PVM²⁸, talvez porque os casos lá estudados eram do tipo PVM funcional.

Do ponto de vista anátomo-patológico, encontramos como fator de identidade entre os três casos, o acometimento de ambos os folhetos, o que parece ser a regra. A impressão inicial de que o PVM acometia especialmente a cúspide posterior deve-se à cineventriculografia que visualiza muito bem o PVM desta, mas não o da anterior¹³.

As dissemelhanças observadas entre os nossos casos são ilustrativas. No primeiro caso, o quadro clínico preponderante era de insuficiência cardíaca secundária a acentuado defeito mitral. A incongruência das cúspides, pela deformidade, dilatação ostial e progressiva ruptura de cordas (processo provavelmente acelerado nos últimos três anos de vida) foi a causa-mortis deste paciente e não aconteceu com os demais. A degeneração mixomatosa acometeu mais intensamente a cúspide anterior, o anel fibroso, e as cordas de ambos os folhetos. Este comportamento não ocorreu nem no 2º caso, onde ambos os folhetos tiveram aumento proporcionado de área e não havia rotura de corda—nem no 3º, em que o óstio valvar era de tamanho normal, a cúspide posterior era a mais acometida e as cordas alongadas, mas integras.

Creemos que o diâmetro ostial é muito importante na avaliação do prognóstico do PVM, pois em ausência de dilatação ostial como no 3º caso, as repercussões são pequenas. Por este motivo, o diâmetro do óstio deve ser considerado na avaliação ecocardiográfica. Contudo, ressalve-se, há casos em que o acometimento degenerativo principal está na cordoalha, então com ou sem dilatação ostial, a evolução torna-se reservada⁸.

Entendemos, no 1º caso, que o aspecto da cúspide anterior deslocando para trás e para acima aquela posterior, resultou, ao menos em parte, de um simples mecanismo físico, maior poder de impulsão de uma estrutura—cúspide anterior—de área maior, quando submetida a mesmo sistema de fluxo. A julgar pelo maior aumento da superfície da cúspide anterior, po-

de-se dizer que seu processo degenerativo foi mais intenso. Ao adquirir maior superfície, comportou-se tal qual grande vela de barco, empurrando a posterior contra a parede posterior do ventrículo esquerdo. Além disto, como percebemos à figura 1, a cúspide posterior ficou “à margem” do fluxo sistólico, não conseguindo “se inflar”. Este deslocamento da cúspide posterior, como que “fugindo” da anterior, as justapôs em ponto mais próximo ao segmento posterior do óstio mitral (fig. 1), à semelhança do observado em registros ecocardiográficos²⁹.

Destaca-se à figura 1, a presença de algumas cordas da cúspide posterior incorporadas em zona de espessamento endocárdico da parede posterior do ventrículo esquerdo. O deslocamento para fora do anel, em sua região posterior, proporcionou contato anormal entre elas e a parede. Nos outros dois casos, a cúspide anterior, embora também afetada pelo processo degenerativo mixomatoso, encontrava-se bem distendida, com fenda de coaptação distante do segmento posterior do anel mitral. No 2º caso, isto pode ter ocorrido, porque o aumento patológico da área da cúspide mural foi também significativo, o que lhe conferiu certa força hemodinâmica para se contrapor à impulsão produzida pelo folheto anterior, igualmente aumentado em sua área.

O aspecto comentado da cúspide posterior nos três casos está de acordo com Fraker e col²⁹ sobre a proximidade anormal do ponto de coaptação à parede posterior (ou ao anel posterior), observado em certos casos de PVM, à incidência para-esternal ecocardiográfica, tal qual visto no 1º caso, mas não nos demais. Se um dos folhetos não contribuir eficazmente para o fechamento valvar, o outro suprirá a deficiência. Uma coaptação incongruente leva, no decorrer da sístole, a trações excessivas de certas cordas e áreas das cúspides, poupando-se outras. O tecido colágeno, cujo metabolismo é regulado pelo grau de tensão a que é submetido, modifica sua composição histológica e bioquímica³⁰, fator possível de acentuação do processo degenerativo.

No 1º caso, o folheto anterior usou a região normalmente destinada à coaptação (zona rugosa), no 2º, o grau de PVM não foi tão acentuado como nos demais, mas a principal alteração foi a acentuada proeminência da parte posterior do folheto anterior, associada a prolapsos de regiões da cúspide posterior, especialmente nas mais próximas da sua inserção no anel mitral. O 2º caso torna-se também interessante pela associação verificada de PVM com infarto do miocárdio de tipo transmural. O 3º caso destaca-se pelo acentuado grau de degeneração mixomatosa das cúspides, sem dilatação ostial ou rotura de corda, os determinantes mais importantes do grau de disfunção valvar.

Estes três casos mostram duas facetas fundamentais do PVM dito anatômico, caracterizado cada vez mais como PVM com e sem dilatação ostial, com e sem rotura de corda^{8,31-34}. Além disto, permitiram uma amostragem peculiar do PVM nas 8ª e 9ª décadas de vida.

SUMMARY

Different anatomic-clinical aspects from three mitral valve prolapse cases are compared to those commonly presented in the literature and are also utilized as a basis for a new classification of this disease.

The patients are more than 77 years old, what is in contrast with the current concept of MVP as a disease of young-middle aged women.

The first case shows marked ostial dilation and many ruptured chordae: as a consequence, this patient showed severe cardiac dysfunction. The anterior, rather than the posterior leaflet, presented intense myxoid degeneration. In the second case, no ruptured chordae were detected and, consequently, the degree of heart failure was lesser than the first one, in spite of the same degree of ostial dilation. Both leaflets showed the same degree of myxoid degeneration. The third patient, who does not have heart failure, showed myxomatous degeneration of both cusps, but no ostial dilation or chordal rupture were present.

These aspects reinforce the impression that isolated myxomatous degeneration of the cusps is not so deleterious when compared to those cases where the mitral valvar ring is dilated or its chordae are also involved by that degenerative process. Therefore ostial dimension (normal or enlarged) and the state of the chordae (with or without rupture) appears to be important points to be considered in MVP.

REFERÊNCIAS

1. Jerasaty S—Mitral Valve Prolapse, 10ª Ed New York, Raven Press, 1979.
2. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB et al—Mitral valve prolapse in the general population. I Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J*, 106: 571, 1982.
3. Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL et al: Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1169 young women. *N Engl J Med*, 294: 1086, 1976.
4. Hickey AJ—Age and clinical profile of idiopathic mitral valve prolapse. *Br Heart J*, 55: 582, 1986.
5. Tresh DD, Siegel R, Keelan MH et al—Mitral valve prolapse in the elderly. *J Am Ger Soc*, 27: 421, 1979.
6. Devereux RB, Hawkins I, Kramer-Fox R—Complications of mitral valve prolapse-disproportionate occurrence in men and older patients. *Am J Med*, 81: 751, 1986.
7. Naggar CZ, Pearson WN, Seljan MP—Frequency of complications of mitral valve prolapse in subjects aged 60 years and older. *Am J Cardiol*, 58: 1209, 1986.
8. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ—Etiology of clinically isolated, severe, chronic pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J*, 104: 276, 1982.
9. Kolibash AJ, Bush CA, Fontana MB et al—Mitral valve prolapse syndrome: Analysis of 62 patients aged 60 years and older. *Am J Cardiol*, 52: 534, 1983.
10. Rippe J, Fishbein MC, Carabello B et al—Primary myxomatous degeneration of cardiac valves—clinical, pathological, haemodynamic and echographic profile. *Br Heart J*, 44: 621, 1980.
11. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV—The floppy mitral valve—study on incidence, pathology and complications in surgical, necropsy and forensic material. *Br Heart J*, 40: 468, 1978.
12. Olson LJ, Subramaniam R, Ackerann DM et al—Surgical pathology of mitral valve: Study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*, 62: 22, 1987.

13. Davis RH, Schuster B, Knoebel SB et al—Myxomatous degeneration of the mitral valve. *Am J Cardiol*, 28: 449, 1971.
14. Rose A—Etiology of acquired valvular heart disease in adults. *Arch Pathol Lab Med* 110: 385, 1986.
15. Bittar N, Sosa JA—The billowing mitral valve leaflet—Report on fourteen patients. *Circulation*, 28: 763, 1968.
16. Read RC, That A, Wendt VE—Symptomatic valvular myxomatous transformation (the floppy valve syndrome). *Circulation*, 32: 897, 1965.
17. Rippe J, Fishbein MD, Carabello B—Primary myxomatous degeneration of cardiac valves—Clinical, pathological, haemodynamic and echocardiographic profile. *Br Heart J*. 44: 621, 1980.
18. Curti HJV, Ferreira MCF, Ferreira SAS e col—Aparelho valvar mitral: um enfoque anátomo-ecográfico. *Arq Bras Cardiol*, 53: 85, 1989.
19. Ranganathan N, Lam JHC, Wigle ED et al—Morphology of human mitral valve. II The valve leaflets. *Circulation*, 40: 459, 1970.
20. Lam JHC, Ranganathan N, Wigle ED et al—Morphology of the human mitral valve. I Chordae Tendineae: A new classification. *Circulation*, 41: 449, 1970.
21. Grinberg M, Giusti E, Bellotti G e col—Prolapso da valve mitral: Aspectos comparativos no homem e na mulher. *Arq Bras Cardiol*, 49: 199, 1987.
22. Coghlan HC, Phares P, Cowley M et al—Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med*. 87: 236, 1979.
23. De Carvalho JAR, Messerli FD, Frolich ED—Mitral valve prolapse and borderline hypertension. *Hypertension*, 1: 518, 1979.
24. Gaffney AF, Karlsson ES, Campbell W—Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation*, 59: 894, 1979.
25. Pasternac A, Tubau JF, Puda PE et al—Increase catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Med*. 73: 783, 1982.
26. Malcolm AD—Mitral valve prolapse associated with other disorders—Casual coincidence, common link or fundamental genetic disturbance. *Br Heart J*. 53: 353, 1985.
27. Curiati JAE, Carvalho Filho ET, Soares MAS e col—Aspectos do prolapso mitral em idosos. *Arq Bras Cardiol*, 48: 281, 1987.
28. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ et al—Mitral valve prolapse in the general population. II Clinical features: The Framingham study. *Am Heart J*. 106: 577, 1983.
29. Fraker TD, Behar VS, Kisslo JA—Coaptation instead of prolapse: refined echo description for balloon mitral valve. *Circulation*, 58 (Suppl II): 233, 1977.
30. Flint M—Interrelationships of mucopolysaccharide and collagen in connective tissue remodelling. *J Embryol Exp Morph*, 27: 481, 1972.
31. Cohen IS—Two-dimensional echocardiographic mitral valve prolapse: evidence for a relationship of echocardiographic morphology to clinical findings and to mitral annular size. *Am Heart J*. 113: 859, 1986.
32. Pini R, Devereux RB, Greppi B et al—Comparison of mitral valve dimensions and motion in mitral valve prolapse with severe mitral regurgitation to uncomplicated mitral valve prolapse and to mitral regurgitation without mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 62: 257, 1988.
33. Ormiston JA, Shah PM, Tei C et al—Size and motion of the mitral valve annulus in man. *Circulation*, 65: 713, 1981.
34. Cohen IS—Two dimensional echocardiographic mitral valve prolapse: Evidence for a relationship of echocardiographic morphology to clinical findings and to mitral annular size. *Am Heart J*. 113: 859, 1987.