

COME DISTINGUERE L'INSUFFICIENZA MITRALICA FUNZIONALE DA QUELLA DEGENERATIVA

G. La Canna, I. Scarfò, I. Caso

Sezione Ecocardiografia Clinica-Unità Operativa di Cardiocirurgia,
Ospedale San Raffaele, Milano.

Abstract

L'insufficienza mitralica rappresenta un'emergente causa di morbilità e mortalità riconducibile ad alterazioni strutturali dell'apparato valvolare oppure ad anomalie funzionali conseguenti al rimodellamento ventricolare sinistro. La distinzione tra le due forme eziopatogenetiche e la definizione del meccanismo anatomico-funzionale del rigurgito sono cruciali per un'appropriata gestione clinico-terapeutica. La valutazione clinica può fornire rilevanti elementi per un'inquadramento dell'insufficienza mitralica degenerativa mentre può essere insufficiente o ingannevole nell'identificazione dell'insufficienza mitralica funzionale. L'imaging ecocardiografico integrato fornisce le informazioni "chiave" per un'adeguata pianificazione delle tecniche di correzione chirurgica e percutanea di entrambe le forme patogenetiche di insufficienza mitralica.

L'Insufficienza Mitralica (IM) è un'importante causa di morbilità e mortalità, con un peso epidemiologico crescente con l'età ed un picco di incidenza oltre la settima decade di vita¹. L'eziopatogenesi della IM comprende forme primarie (conseguenti ad alterazioni anatomiche primarie e dominanti dell'apparato valvolare mitralico), secondarie (determinate da alterazioni della dinamica valvolare conseguenti a malattia del ventricolo sinistro, in assenza di lesioni strutturali dominanti dell'apparato valvolare) o associate (conseguenti ad alterazioni anatomico-funzionali valvolari nel contesto di una patologia cardiaca dominante).

L'identificazione della IM primaria rispetto a quella secondaria/funzionale è essenziale per la pianificazione di un'appropriata gestione clinico-terapeutica. Sebbene l'approccio clinico possa fornire importanti elementi diagnostici differenziali, la valutazione strumentale si rende necessaria per un definitivo

inquadramento eziopatogenetico della IM. L'ecocardiografia (ECO) rappresenta la metodica di prima linea per la definizione delle caratteristiche morfologiche dell'apparato valvolare mitralico e del meccanismo anatomo-funzionale sotteso allo sviluppo della IM. In casi selezionati, l'impiego di altre metodiche di imaging (Tomografia Computerizzata, Risonanza Magnetica Nucleare) può fornire informazioni incrementalmente per orientare particolari strategie terapeutiche^{2,3}.

Eziopatogenesi e valutazione clinica della IM

La continenza della valvola mitrale è correlata alla capacità dei lembi di raggiungere il piano anulare (fase di apposizione) per la successiva coaptazione sistolica, che deve avvenire in maniera simmetrica e mantenere un'adeguata lunghezza lungo la superficie intercommissurale dei lembi. In base all'analisi delle fasi di apposizione e di coaptazione è possibile distinguere differenti meccanismi anatomo-funzionali di IM. Le anomalie di apposizione, caratterizzate dall'incapacità dei lembi di raggiungere il piano anulare, possono realizzarsi per alterazioni strutturali primarie o per trazione (tethering) funzionale di lembi strutturalmente normali come conseguenza di rimodellamento od asincronia del ventricolo sinistro. Le anomalie di coaptazione possono essere conseguenti ad un'eccessiva mobilità dei lembi (prolasso o flail da rottura cordale) o realizzarsi per un'inappropriata dilatazione dell'anello rispetto alla superficie coaptante dei lembi. Infine, la IM può occorrere nonostante un normale processo di apposizione e coaptazione sistolica dei lembi (perforazione, agenesia parcellare, fissurazioni congenite). I suddetti meccanismi anatomo-funzionali (malapposizione e malcoaptazione) responsabili della IM possono essere descritti mediante la classificazione proposta da Carpentier (fig. 1), che prevede tre diverse tipologie in base al tipo di mobilità dei lembi: Tipo I (anomalie di coaptazione con normale mobilità dei lembi); Tipo II (anomalie di coaptazione per eccessiva mobilità dei lembi) e Tipo III (anomalie di apposizione con ridotta mobilità dei lembi). Il Tipo III può essere ulteriormente distinto in base alla ridotta mobilità sistole-diastrolica dei lembi per alterazioni intrinseche dei lembi (Tipo IIIa) o ridotta mobilità sistolica e preservata escursione diastrolica, conseguente a trazione funzionale da rimodellamento ventricolare sinistro (Tipo IIIb).

Le forme di IM primaria con alterazioni strutturali dell'apparato valvolare mitralico possono determinare anomalie di coaptazione per eccesso di mobilità (Tipo II) o anomalie di apposizione per ridotta mobilità sistole-diastrolica (Tipo IIIa); viceversa, le forme di IM funzionale si realizzano per anomalie di coaptazione da dilatazione dell'anello con normale mobilità dei lembi (Tipo I) o per anomalie di apposizione da ridotta mobilità sistolica per rimodellamento ventricolare (Tipo IIIb).

Il substrato istopatologico più comune della IM primaria è rappresentato da alterazioni degenerative dell'apparato valvolare mitralico, comprendenti la Degenerazione Mixomatosa (DM) e la Deficienza FibroElastica (DFE)⁴. Studi anatomo-patologici ed immunostochimici hanno evidenziato specifiche caratteristiche della DM rispetto alla DFE tali da categorizzare due differenti entità patologiche, correlate con specifici fenotipi clinici e differenziate strategie terapeutiche. In particolare, la DM è caratterizzata da un ispessimento diffuso

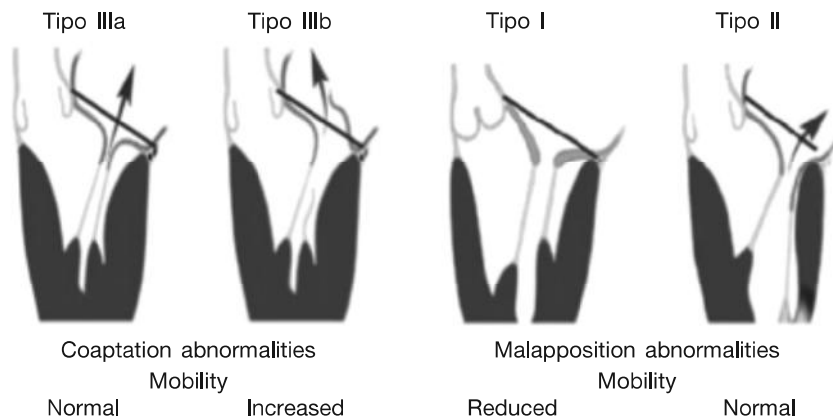


Fig. 1. Classificazione secondo Carpentier del meccanismo dell'Insufficienza Mitralica in accordo con la tipologia di apposizione e coaptazione. Spiegazione nel testo.

dei lembi, con aspetti di frammentazione dell'elastina, incremento della proliferazione cellulare ed un'elevata attività enzimatica proteolitica. Viceversa, la DFE presenta un incremento focale dello spessore dei lembi e del deposito di elastina, una diminuzione di collagene dell'apparato cordale, un'incrementata espressione miofibroblastica e profibrotica TGF-Beta⁵. Le forme di DM avanzata, con coinvolgimento dell'intero tessuto valvolare e caratteristica deconnessione del lembo posteriore mitralico con l'anello, configurano la cosiddetta malattia di Barlow. La tab. I riporta le principali caratteristiche cliniche e morfologiche delle due forme di IM degenerativa.

I pazienti con DM presentano una storia clinica generalmente prolungata di soffio sistolico con intensità e caratteristiche di irradiazione variabili in relazione al meccanismo ed all'entità del rigurgito. La lesione valvolare nella DM può essere caratterizzata da prollasso di uno o entrambi i lembi, con cronologia meso-teleistolica od olosistolica ed incremento di intensità durante la fase compressiva della manovra di Valsalva. Nella malattia di Barlow il reperto ascoltorio di soffio è preceduto da click non eiezionale. Allorché il prollasso mitralico si complica con rottura cordale, si reperta un soffio olosistolico con attenuazione in telesistole e riduzione di intensità durante la manovra di Valsalva. I pazienti con DFE presentano una lesione valvolare circoscritta con prollasso frequentemente complicato da rottura cordale, coinvolgente più frequentemente il lembo posteriore. Il soffio più frequentemente olosistolico per rottura cordale viene riscontrato successivamente alla comparsa di sintomi in soggetti con età più avanzata rispetto ai pazienti con DM. La sintomatologia può essere assente per lungo tempo nei pazienti con DM mentre può presentarsi in maniera ambigua o con episodi "flash" nei pazienti con DFE. I pazienti con malattia di Barlow possono evidenziare aritmie maligne indipendentemente dal sovraccarico di volume del rigurgito valvolare, con rischio di morte improvvisa, che può costituire l'esordio clinico della malattia e presentarsi anche dopo aver corretto la lesione valvolare rigurgitante. I reperti ascoltorio di IM da DM devono essere integrati da un esame clinico generale al fine di riconoscere malattie sistemiche (es. sindrome di Marfan) ("prollasso sindromico").

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche ed implicazioni terapeutiche della IM da degenerazione mixomatosa o da deficienza fibroelastica.

	<i>Degenerazione mixomatosa</i>	<i>Deficienza fibroelastica</i>
<i>Substrato istopatologico</i>	Infiltrazione mucoide	Deficit tissutale
<i>Età di riscontro</i>	Variabile (frequente in età giovanile)	Età avanzata (>60 anni)
<i>Durata</i>	Prolungata (decadi)	Recente (mesi)
<i>Storia di soffio cardiaco</i>	Prolungata	Assente
<i>Familiarità</i>	Frequente	Assente
<i>Tratti costituzionali tipo Marfan</i>	Frequenti	Assenti
<i>Aritmie</i>	Frequenti (rischio di morte improvvisa)	Poco frequenti
<i>Ascoltazione cardiaca</i>	Click con soffio variabile meso-telesistolico/olosistolico	Olosistolico
<i>Reperti Ecocardiografici</i>	Lembi ridondanti con prolasso mono o bilembo, dislocazione atriale della valvola (terza camera), rottura cordale; Dilatazione dell'anello; Calcificazione anello/lembi	Lembi ed apparato cordale assottigliati (valvola povera); Prolasso o rottura cordale localizzati
<i>Tecniche di riparazione chirurgiche</i>	Complesse Ampia riserva tissutale (possibilità di re-riparazione)	Semplici Scarsa riserva tissutale (bassa probabilità di re-riparazione)
<i>Tecniche di riparazione percutanee</i>	Rischio di cattura incompleta con MitraClip per ridondanza dei lembi e dilatazione anello (mismatch lembi/Clip); Fattibilità di impianto cordale percutaneo	Alta probabilità di cattura completa con MitraClip Bassa fattibilità di impianto cordale percutaneo

L'IM funzionale può svilupparsi in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica, da asincronia elettromeccanica, da disfunzione tachiaritmia-correlata o nel contesto di una cardiomiopatia ipocinetica primitiva. Il riconoscimento clinico della IM funzionale rappresenta un'importante sfida in relazione alla possibilità di assenza di reperti ascoltatori per il basso gradiente ventricolo-atriale sinistro ed alla frequente variabilità delle determinanti patogenetiche della lesione valvolare, che possono determinare importanti fluttuazioni del rigurgito valvolare e dei relativi reperti ascoltatori. Ne deriva la necessità di un'attiva ricerca strumentale del rigurgito mitralico nei soggetti a rischio di IM funzionale anche in assenza di reperti ascoltatori ed in particolare in pazienti con sintomatologia "flash" o scompenso cardiaco ricorrente, potenzialmente mediato da una fluttuazione di entità del rigurgito mitralico.

Valutazione ecocardiografica della IM degenerativa

L'ecocardiografia con approccio transtoracico e transesofageo rappresenta una metodica di prima linea per la tipizzazione anatomico-funzionale della IM degenerativa. La DM è caratterizzata da una ridondanza del tessuto valvolare con ecogenicità di tipo miocardico (inferiore a quella pericardica) e caratteristico assottigliamento sistolico, correlato alla flaccidità del tessuto valvolare⁶. La DFE, viceversa, è caratterizzata dall'assottigliamento del tessuto valvolare senza variazioni sisto-diaistoliche (la cosiddetta "valvola mitralica povera"). Possono coesistere nel contesto di una valvola con DFE, aspetti di degenerazione mixomatosa segmentaria. La calcificazione dell'anello, con possibilità di coinvolgimento dei lembi, è un aspetto relativamente frequente nel contesto della DM. In particolare, i pazienti con malattia di Barlow, caratterizzata da importante ridondanza dei lembi e distacco del lembo posteriore dell'anello, possono manifestare una precoce calcificazione dell'apparato valvolare, in particolare dell'anello, anche in età giovanile. L'esame ECO è di cruciale importanza per identificare l'anatomia funzionale sottesa allo sviluppo della IM, comprendente il prollasso valvolare e la rottura di corde ("flail") (Lesione tipo II di Carpentier). Il prollasso può essere identificato come una dislocazione della coaptazione del tessuto valvolare oltre 2 mm dal piano anulare, con eversione associata del margine libero in caso di rottura cordale. L'analisi con ECO tridimensionale consente un'accurata valutazione dei segmenti prollassanti secondo l'asse anteroposteriore dell'anello, che rappresenta il piano standard di riferimento per la geometria di coaptazione in accordo con la conformazione a sella dell'anello⁷. In base all'analisi dell'entità della dislocazione del punto di coaptazione sistolica rispetto al piano antero-posteriore, è possibile effettuare un'analisi quantitativa dell'entità delle lesioni prollassanti, differenziando lesioni dominanti (>5mm) da quelle secondarie (>2 mm e <5mm)⁸. Le lesioni secondarie, contrariamente a quelle primarie, possono essere di difficoltosa identificazione mediante ispezione anatomico-chirurgica e suscettibili di evoluzione se non comprese nella strategia riparativa. Inoltre, le lesioni secondarie possono rappresentare l'evoluzione di lesioni primarie attenuate da processi di rimodellamento ventricolare sinistro. Un eventuale rimodellamento ventricolare inverso, per correzione di cardiopatie concomitanti o manipolazione di carico, può costituire una condizione di smascheramento di lesioni primarie. L'insorgenza di rottura cordale è un fattore di semplificazione della fisiopatologia delle lesioni prollassanti, con conseguente riduzione della relazione di dipendenza dal rimodellamento ventricolare sinistro. Mediante ECO tridimensionale può essere effettuato un mappaggio delle lesioni valvolari nel singolo paziente, differenziando le lesioni mono-segmentarie rispetto a quelle multi-segmentarie coinvolgenti più sedi dello stesso lembo o di lembi diversi in maniera contrapposta (prolasso "facing") o non contrapposta (prolasso "non facing") e le lesioni dominanti da quelle secondarie⁸. L'analisi con ECO Doppler è di cruciale importanza per valutare l'entità della IM e per stabilire la coerenza tra la sede delle lesioni morfologiche e lo sviluppo di rigurgito valvolare.

L'identificazione del substrato degenerativo (DM vs. DFE) della IM ha importanti implicazioni per le strategie di riparazione chirurgica o percutanea. La ridondanza di tessuto valvolare caratteristica della DM può sottendere lesioni rigurgitanti complesse che necessitano di strategie chirurgiche differen-

ziate. Viceversa, la DFE può sviluppare una lesione rigurgitante circoscritta e suscettibile di correzione mediante tecniche standard. Tuttavia, la ridondanza tissutale della DM rappresenta un substrato di riserva valvolare per una revisione di strategie chirurgiche inefficaci, non perseguibile nel contesto della DFE. Nei pazienti con DM, la concomitanza di importante dilatazione anulare può alterare la geometria di coaptazione dei segmenti prolassanti, limitando la fattibilità di tecniche di impianto di corde tendinee con approccio percutaneo. In particolare, la ridondanza tissutale della DM può rappresentare, in associazione con importante dilatazione anulare, una condizione di inefficace o poco duratura riparazione percutanea con sistema MitraClip. La calcificazione dell'anello con possibilità di coinvolgimento dei lembi è un aspetto relativamente frequente nel contesto della DM. In particolare, i pazienti con malattia di Barlow possono manifestare una precoce calcificazione dell'apparato valvolare che può limitare l'applicabilità e la durata della riparazione mitralica.

Valutazione ecocardiografica della IM funzionale

La IM funzionale può essere considerata come una sindrome caratterizzata da anomalie della dinamica valvolare mitralica in assenza di lesioni strutturali primarie dell'apparato valvolare⁹. La IM funzionale è conseguente ad una malattia ventricolare sinistra con rimodellamento cavitario globale o regionale. Essa è conseguente ad una trazione dei lembi al di sotto del piano anulare, non compensata dalle forze di contrazione parietale ed anulare, responsabili della rispettiva coaptazione sistolica. Il normale funzionamento dei muscoli papillari è essenziale per la trasmissione delle forze di trazione cavitari all'apparato valvolare mitralico e lo sviluppo della IM funzionale. Il coinvolgimento ischemico o necrotico del muscolo papillare determina un'abolizione o un mancato sviluppo della IM. Infine, un'importante caratteristica della IM funzionale è rappresentata dalla variabilità del meccanismo patogenetico della IM correlato a variazioni del bilancio tra forze di trazione e forze di coaptazione generate dalla cavità ventricolare sinistra¹⁰. L'asincronia di contrazione conseguente a ritardo di attivazione elettrica da Blocco di Branca Sinistra può essere responsabile di un ritardo di apposizione protosistolico dei lembi mitralici ("loitering effect") ed un conseguente rigurgito valvolare con picco protosistolico e componente presistolica.

L'ECO è una metodica essenziale per l'identificazione del meccanismo della IM funzionale e della sottesa malattia ventricolare sinistra. Lo spettro clinico-patologico della IM funzionale può essere compreso tra due estremi, comprendenti il rimodellamento regionale e quello globale (fig. 2).

Il rimodellamento regionale è conseguente ad una malattia coronarica monovasale con una zona di espansione determinante la trasmissione di forze di trazione da parte del muscolo papillare al corrispondente tessuto valvolare, con conseguente malapposizione asimmetrica al di sotto del piano dell'anello e preservata mobilità del lembo opposto (il jet da rigurgito si allontanerà dal lembo con punto di coaptazione più alto, simulando uno pseudo-prolasso del lembo anteriore). Viceversa, il rimodellamento globale del ventricolo sinistro, generalmente riconducibile a malattia coronarica multivasale o miocardiopatia dilatativa primitiva, determina una malapposizione simmetrica dei lembi al di

Alterazione asimmetrica dell'apposizione

Alterazione simmetrica dell'apposizione

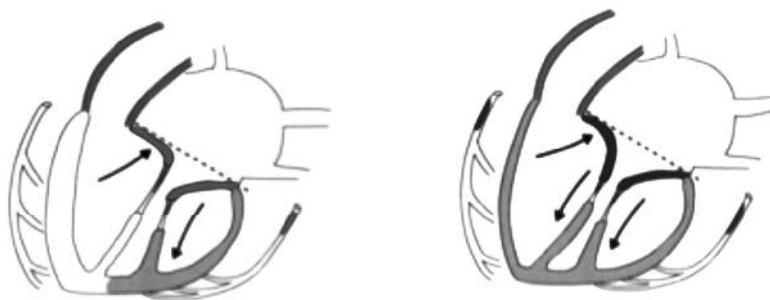


Fig. 2. Rappresentazione schematica del meccanismo dell'insufficienza mitralica funzionale in pazienti con rimodellamento regionale (malapposizione asimmetrica dei lembi) e con rimodellamento globale (malapposizione simmetrica dei lembi) del ventricolo sinistro.

sotto del piano dell'anello, con una conseguente area di tethering sottoannulare ed una dislocazione apicale del punto di coaptazione, responsabili dello sviluppo del rigurgito funzionale. In questo modello, l'ECO evidenzierà un rigurgito centrale con un'estensione intercommissurale di grado variabile correlata all'alterazione della geometria o alla perdita di coaptazione sistolica dei lembi. I meccanismi di malapposizione asimmetrica o simmetrica dei lembi sono caratterizzati da ridotta mobilità, limitatamente alla fase sistolica, del tessuto valvolare (Tipo IIIb di Carpentier). Allorché la dilatazione dell'anello è il meccanismo dominante dello sviluppo della IM funzionale, la mobilità dei lembi è conservata con prevalente deficit di coaptazione e minima o assente malapposizione (Tipo I di Carpentier). La lesione sottesa allo sviluppo della IM funzionale può essere variabile (ischemia intercorrente, recupero spontaneo o dopo rivascolarizzazione di aree acinetiche, impiego di farmaci ad azione inotropica positiva o negativa, manipolazione del carico ventricolare sinistro) e condizionare sorprendenti ed inaspettate fluttuazioni dell'entità della IM¹⁰. L'ECO consente di valutare la geometria di malapposizione/malcoaptazione dei lembi al fine di predire l'applicabilità di tecniche riparative chirurgiche o percutanee (tab. II). I parametri più rilevanti per delineare il tipo di lesione valvolare comprendono l'area di tethering, la profondità o la perdita di coaptazione, angolo di tethering dei lembi, dilatazione dell'anello che, insieme al mappaggio della sede del rigurgito, possono guidare e modulare le strategie terapeutiche chirurgiche o percutanee appropriate. Infine, l'identificazione dell'asinchronia di contrazione nei pazienti con ritardo elettrico è di cruciale importanza per selezionare i pazienti con IM funzionale nei quali la resincronizzazione può indurre una regressione del rigurgito mitralico.

L'apparato valvolare mitralico, per quanto tradizionalmente ritenuto normale nei pazienti con IM funzionale, può subire nei pazienti con rimodellamento ventricolare dei processi di adattamento, con riattivazione di espressione genica embrionale dello sviluppo della matrice cellulare ed extracellulare. Ne può derivare un incremento della superficie valvolare ma un concomitante incremento della rigidità dei lembi. Lo sviluppo della IM consegue all'insufficiente adattamento del tessuto valvolare, che diventa inadeguato in termini di area e di rigidità per una completa coaptazione sistolica^{11,12}. La valutazione

Tabella II - Parametri ECO-Doppler per la pianificazione della strategia riparativa chirurgica o percutanea nei pazienti con IM funzionale.

Indici di anatomia funzionale valvolare

- Area di malapposizione (“tented area”)
- Profondità di coaptazione (“coaptation depth”)
- Sede della malapposizione
 - interlembo
 - interscallop
 - commissurale

Tipo di malapposizione

- simmetrica (entrambi i lembi)
- asimmetrica (un lembo)
 - angoli di tethering
 - calcificazioni

Dimensioni dell’anello

- antero-posteriore (setto-laterale)
- intercommissurale

Mappaggio del rigurgito

Sede del rigurgito

- interlembo
- interscallop o subcommissurale
- commissurale

Numero e dominanza dei Jet da rigurgito

Quantificazione

- vena contracta (diametro, area 3D)

Cronologia e fluttuazione

Rimodellamento Ventricolo Sinistro

Diametri/volumi

Frazione d’ieiezione

Indice di sfericità

Vitalità

Asincronia di contrazione

Aneurisma

con ECO tridimensionale può fornire importanti parametri per una migliore comprensione dell’adattamento valvolare mitralico nei pazienti con rimodellamento ventricolare sinistro. Queste informazioni possono guidare lo sviluppo di strategie terapeutiche intese a prevenire condizioni di mismatch morfo-strutturale del tessuto valvolare sottese allo sviluppo della IM funzionale. I pazienti con rimodellamento ventricolare avanzato possono presentare importanti alterazioni morfologiche dell’apparato valvolare tali da rendere, in casi estremi, difficoltosa la distinzione tra disfunzione ventricolare da IM primaria e disfunzione ventricolare sinistra con IM funzionale. Il test di riserva contrattile può smascherare meccanismi di IM degenerativa da prollasso attenuato per estrema dilatazione ventricolare ed anulare. Inoltre, la correzione dell’asincronia di contrazione ventricolare può indurre un favorevole rimodellamento cavitario ed evidenziare la presenza di prollasso mascherato dall’asincronia di contrazione.

In conclusione, la valutazione della lesione valvolare responsabile del rigurgito valvolare mitralico è di cruciale importanza per un’appropriata strategia clinico-terapeutica. La valutazione clinica può orientare il processo diagnostico per l’identificazione eziologica della IM degenerativa, mentre può es-

sere insufficiente nei pazienti con IM funzionale che, per l'ambiguità dei reperi ascoltatori e la frequente fluttuazione patogenetica del rigurgito, richiede una sistematica e dinamica valutazione strumentale. L'ECO rappresenta la metodica di prima linea per una definizione dell'anatomia funzionale nei pazienti con IM, in quanto fornisce gli elementi per una diagnosi differenziale delle forme degenerative rispetto a quelle funzionali e può guidare la selezione della specifica strategia terapeutica chirurgica o percutanea. Una valutazione clinico-strumentale integrata si rende necessaria per l'identificazione dei meccanismi patogenetici che possono essere responsabili di significative fluttuazioni del rigurgito e delle relative sfide terapeutiche nei pazienti con IM funzionale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M.* Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11
- 2) *Zamorano J, Goncalves A, Lancellotti P, et al.* The use of imaging in new transcatheter interventions: an EACVI review paper. *Eur Heart Cardiovasc Imaging* 2016; 17:835
- 3) *Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ.* Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet* 2016; 387:1324-34
- 4) *Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A.* Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: A histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovascular pathology* 1999; 8:81-92
- 5) *Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P et al.* Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016, in press
- 6) *Louie EK, et al.* Transesophageal echocardiographic assessment of the contribution of intrinsic tissue thickness to the appearance of a thick mitral valve in patients with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:465-471
- 7) *Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al.* Three dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989; 80:589-98
- 8) *La Canna G, Arendar I, Maisano F, et al.* Real-time three-dimensional transeophageal echocardiography for assessment of mitral valve functional anatomy in patients with prolapse-related regurgitation. *Am J Cardiol* 2011; 107:1365-74
- 9) *He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA.* Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 1997; 96:1826-34
- 10) *Lancellotti P, Fattoush K, La Canna G.* Therapeutic decision-making for patients with fluctuating mitral regurgitation. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:212-219
- 11) *Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, et al.* Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation* 2008; 118: 845-52
- 12) *Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, et al.* Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2009; 120:334-42