

Arrhythmic mitral valve prolapse

Arytmický prolaps mitrálnej chlopne

Plachý L

I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Plachý L. **Arrhythmic mitral valve prolapse.** Cardiology Lett. 2023;32(3):201–207

Abstract. Mitral valve prolapse is the most common valve defect. Its incidence in the general population is 2–3%. In the absence of more severe mitral regurgitation with its negative consequences on the left ventricle, the finding of mitral valve prolapse has been considered benign. New data challenge this view and suggest that mitral valve prolapse is associated with a several times higher incidence of sudden cardiac death (SCD). It is necessary to identify high-risk patients by integrating the results of several diagnostic tools (transthoracic and transesophageal echocardiography including three-dimensional methods, 12-lead electrocardiogram, Holter electrocardiogram, cardiac magnetic resonance, cardiac computed tomography, electrophysiological study and others) and parameters (mitral annular disjunction, systolic curling, Pickelhaube sign, presence, localization and extent of left ventricular fibrosis, ventricular extrasystoles). Accounting for the age of the patient, it is then necessary to determine the most suitable method for prevention of SCD. Fig. 3, Ref. 30, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: primary mitral regurgitation – sudden cardiac death – ICD – negative T waves – mitral annular disjunction – Pickelhaube sign

Plachý L. **Arytmický prolaps mitrálnej chlopne.** Cardiology Lett. 2023;32(3):201–207

Abstrakt. Prolaps mitrálnej chlopne je najčastejšou chlopňovou chybou vyskytujúcou sa u 2 – 3 % ľudí vo všeobecnej populácii. Pri absencii mitrálnej regurgitácie s jej negatívnymi dôsledkami na ľavú komoru sa nález prolapsu mitrálnej chlopne považoval za benígny. Nové dáta tento názor spochybňujú a dokazujú, že prolaps mitrálnej chlopne sa spája s niekoľkonásobne vyšším výskytom náhlej srdcovej smrti (NSS). Vysokorizikových pacientov je nevyhnutné identifikovať integráciou výsledkov viacerých metodík (transtorakálna a transezofageálna echokardiografia aj s využitím trojrozmerných metód, 12-zvodový elektrokardiogram, Holterovský elektrokardiogram, magnetická rezonancia srdca, počítačová tomografia srdca, elektrofyzologické vyšetrenie a iné) a parametrov (mitrálna anulárna disjunkcia, systolický curling, Pickelhaube znak, prítomnosť, lokalizácia a rozsah fibrózy ľavej komory, komorové extrasystoly). S prihľadnutím na vek pacienta je následne nevyhnutné určiť najvhodnejší spôsob prevencie NSS. Obr. 3, Lit. 30, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: primárna mitrálna regurgitácia – náhla srdcová smrť – ICD – negatívne T vlny – mitrálna anulárna disjunkcia – Pickelhaube znak

Prolaps mitrálnnej chlopne (MVP) je najčastejšou chlopňovou chybou v dospeljej populácii. Vyskytuje sa u pacientov v produktívnom veku, je často ich jediným kardiálnym ochorením a pri absencii závažnejšej mitrálnnej regurgitácie (MiR) alebo dysfunkcie ľavej komory (LK) sa nepovažuje za rizikový.

V ostatných rokoch sa však postupne prehodnocuje názor o vynikajúcej prognóze pacientov s primárnou MiR. Riziko náhlej srdcovej smrti (NSS) vo všeobecnej populácii je približne 0,05 %, u pacientov s MVP je toto riziko 0,2 – 1,0 % a v podskupine mladých pacientov ešte vyššie (1, 2). Do klinickej praxe sa dostávajú nové pojmy, ktoré bližšie opisujú mechanizmy vedúce, či prispievajúce, k vyššej morbidite a mortalite. Je to snaha

o rizikovú stratifikáciu pacientov. Významné postavenie má transtorakálna a transezofageálna echokardiografia (TTE, respektíve TEE) s využitím trojrozmerných zobrazovacích metód, ale aj rádiologické zobrazovacie metódy a elektrofyziologické vyšetrenie. Do klinickej praxe sa postupne zavádza nová špecifická nozologická jednotka „arytmický prolaps mitrálnnej chlopne (aMVP).“

Definícia a diagnostické kritériá

Echokardiograficky je MVP definovaný ako prepádanie koaptačnej línie (smerom do ľavej predsene) aspoň jedného segmentu mitrálnnej chlopne o viac ako 2 mm pod úroveň spojnice medzi úponmi cípov na prstenec v projekcii na dlhú os (parasternálna alebo apikálna trojdrutinová projekcia) (3) (obrázok 1A).

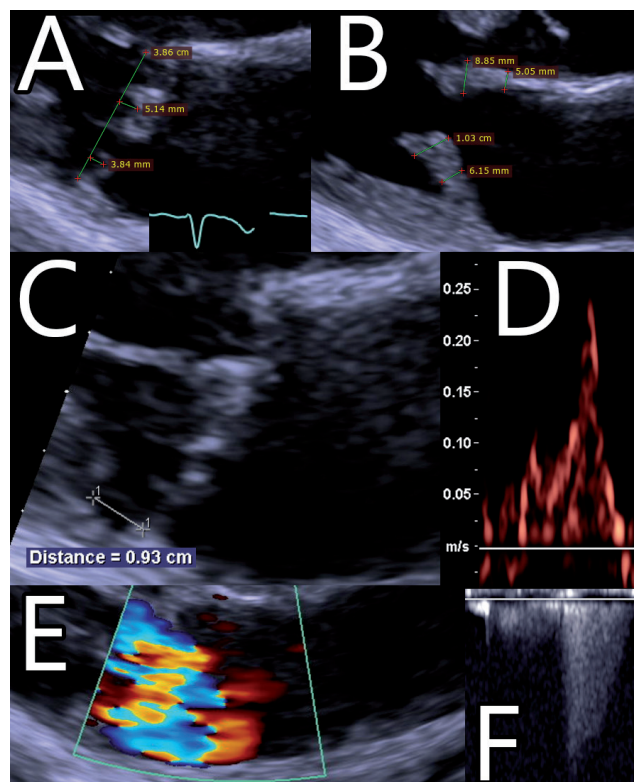
Rozoznávame dva základné fenotypy MVP:

- myxomatózne zmenené zhrubnuté cípy s hrúbkou 5 a viac milimetrov, predĺžené a zhrubnuté šľasinky, dilatácia mitrálnneho prstenca – t. j. klasický morbus Barlow,
- stenčené, predĺžené, prípadne až pretrhnuté šľasinky, stenčené cípy, typicky je prítomný prolaps až flail iba jedného segmentu – t. j. fibroelastická deficiencia (FED) (4).

Je potrebné si však uvedomiť, že m. Barlow a FED sú dva fenotypové extrémny, medzi ktorými existujú ďalšie prechodné formy (forme fruste, FED +, a pod.) (5, 6).

O aMVP hovoríme, keď okrem echokardiografických kritérií:

- sú prítomné časté komorové extrasystoly (KES), čo znamená ≥ 5 % všetkých sťahov, alebo sú prítomné komplexné komorové arytmie [akékoľvek komorové tachykardie (VT) a komorová fibrilácia (VF)],
- absentuje iná jasná príčina porúch rytmu (napríklad poinfarktová jazva) (7).



Obrázok 1 Nález na transtorakálnom echokardiograme u pacientky s arytmiickým prolapsom mitrálnnej chlopne a morbus Barlow

A) Maximálny prolaps oboch cípov v end-systole. B) Abnormálne zhrubnuté cípy. C) Mitrálna anulárna disjunkcia v end-systole. D) Pickelhaube znak pri tkanivovom doppleri so vzorkovacím objemom na laterálnom prstenci. E) Veľký asymetrický jet smerujúci na posterolaterálnu stenu ľavej predsene. F) Kontinuálny dopplerovský záznam dokumentuje prolaps v druhej polovici systoly. Záznamy A, B, C, E boli získané z parasternálnej projekcie na dlhú os. Záznam D a F boli získané z apikálnej štvordutinovej projekcie. Zdroj: archív autora

Rizikové faktory

Mitrálna anulárna disjunkcia

MAD je pravdepodobne kongenitálna abnormalita zadnej časti mitrálnneho prstenca, pri ktorej dochádza k separácii spojenia medzi myokardom LK a mitrálnym prstencom spojeným so stenou ľavej predsene (8).

Pomocou trojrozsmernej echokardiografie, kardiálnej magnetickej rezonancie (CMR) alebo počítačovej tomografie s trojrozmernou rekonštrukciou možno stanoviť nielen maximálnu dĺžku disjunkcie, ale aj obvod prstenca postihnutého MAD. MAD s dĺžkou viac ako 5 až 8,5 mm u pacientov s MVP koreluje s výskytom komplexných komorových arytmií (9, 10).

Prítomnosť MAD je silno asociovaná s výskytom prolapsu oboch cípov a závažnými myxomatóznymi zmenami cípov ($p \leq 0,0002$), ako aj výskytom arytmiických príhod (VT, ablácia, implantácia ICD, NSS; $p < 0,0001$) (11).

Nález MAD pri dvojrozsmernej TTE možno vidieť na obrázku 1C.

Systolický curling

Systolický curling je prudký abnormálny systolický pohyb zadnej časti prstenca, ktorý sa pohybuje smerom do ĽK a posteriórne, kým papilárne svaly so závesným aparátom a prolabujúcimi cípmi sa pohybujú smerom do ĽP. Podobne ako pri MAD, aj tu je príčinou mechanické „rozpojenie“ ĽK od mitrálneho prstenca. Tento abnormálny pohyb pripomína vlnenie a vedie k porušeniu

geometrie mitrálneho prstenca, čo ešte väčšmi prispieva k malkoaptácii cípov a regurgitácii (12).

Pickelhaube znak

Pickelhaube znak je fakticky kvantitatívnym vyjadrením systolického curlingu. Meria sa tkanivovým dopplerom so vzorkovacím objemom umiestneným na laterálnom, respektíve posterolaterálnom mitrálnom prstenci, označuje sa ako S' (v textovom zázname je však nevyhnutné ho odlíšiť od S' mediálneho mitrálneho prstenca, či S' trikuspidálneho prstenca).

U zdravých ľudí má hodnotu $14,0 \pm 0,4$ cm/s, u pacientov s diastolickou dysfunkciou je rýchlosť signifikantne znížená (13), u pacientov s MAD a systolickým curlingom sa za patologickú hodnotu považuje rýchlosť nad 16,0 cm/s (14).

Najvhodnejšie je vykonať meranie z hrotovej trojduťinovej projekcie s 5 mm veľkým vzorkovacím objemom umiestneným v posterolaterálnej časti mitrálneho prstenca, kde je možné získať najvyššie rýchlosti. Alternatívne možno použiť laterálny mitrálny prstenec pri vyšetrovaní z hrotovej štvordutinovej projekcie (15).



Obrázok 2 Elektrokardiogram u pacientky s arytmiickým prolapsom mitrálnej chlopne. Predĺžený QT interval, negatívne T vlny v inferiorných svodoch

Zľava doprava: sinusový sťah, fúzia supraventrikulárnej a komorovej extrasystoly, komorová extrasystola z prednej časti mitrálneho prstenca, sinusový sťah, komorová extrasystola z posteromediálneho papilárneho svalu. Zdroj: archív autora

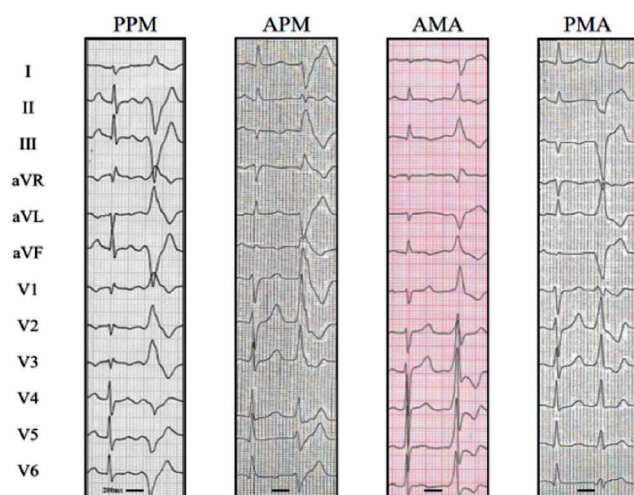
Prítomnosť Pickelhaube znaku pri dvojrozmernej TTE možno vidieť na **obrázku 1D**.

Elektrokardiografické zmeny

Abnormality T vln u pacientov s morbus Barlow sú známe minimálne od 60-tych rokov 20. storočia (16). 40 % pacientov s MVP má negatívne alebo bifázické T vlny v inferiorných, respektíve inferolaterálnych zvodoch (**obrázok 2**). U pacientov s MVP a NSS je výskyt negatívnych T vln ešte vyšší – až 75 %. Mechanizmus zmien T vlny nie je objasnený, uvažuje sa o remodelácii alebo fibróze ĽK, či výskyte tzv. „pamäťových“ T vln v dôsledku častej komorovej ektópie (17).

Výsledky štúdií o asociácii MVP s prolongáciou QT intervalu sú protichodné. Niektoré štúdie hovoria o predĺženom QT intervale u 75 % pacientov s MVP, iné túto asociáciu nepotvrdili (17, 18). Osobitne nebezpečnou kombináciou sa zdá byť syndróm dlhého QT intervalu v kombinácii s MVP (19).

U pacientov s MVP sa v porovnaní so zdravou skupinou zistila signifikantne vyššia disperzia QTc intervalu (78 ± 19 ms vs. 52 ± 22 ms, $p < 0,001$). Navyše QTc disperzia významne korelovala s výskytom KES v skupine s MVP (18).



Obrázok 3 Elektrokardiografický záznam komorových extrasystol z rôznych lokalizácií pri arytmiickom prolapse mitrálného chlopu

Zľava doprava: posteromediálny papilárny sval, anterolaterálny papilárny sval, predná časť mitrálného prstenca, zadná časť mitrálného prstenca. Zdroj: Jérôme Hourdain, MD, Hôpital la Timone, Marseilles, France (7)

U pacientov s aMVP sa vyskytuje komplexná komorová ektópia: bigeminicky viazané KES, kuplety KES, nepretrvávajúce a pretrvávajúce komorové tachykardie. Extrasystoly pochádzajú najčastejšie z oblasti papilárnych svalov, mitrálného prstenca (**obrázok 2** a **obrázok 3**), fascikulárneho systému alebo výtokového traktu.

Rizikovým nálezom je aj vysoký počet KES (≥ 5 % všetkých sťahov) pri dlhodobom monitorovaní a KES s krátkym väzbovým intervalom (< 350 ms) (7).

Fibróza ľavej komory

Prítomnosť fibrózy v ĽK je silno asociovaná s výskytom NSS. Bola identifikovaná v patologicko-anatomických štúdiách, ako aj pomocou CMR v klinických štúdiách s retrospektívnym aj prospektívnym sledovaním.

V retrospektívnej analýze obetí NSS vo veku 40 rokov a menej s MVP na podklade myxomatózne degenerácie a nanajvýš miernou MiR ($n = 43$) sa identifikoval izolovaný prolaps zadného cípu u 30,2 % obetí a oboch cípov u 69,8 % obetí. U všetkých obetí boli histologicky identifikované škvrnité okrsky nahradzujúcej fibrózy v oblasti papilárneho svalu a v 88 % prípadov aj v oblasti inferobazálnej steny ĽK pod zadným cípom. V prospektívnej časti štúdie bolo signifikantne častejšie neskoré vysycovanie gadolíniom (LGE) v ĽK (28 vs. 2 pacienti, $p < 0,01$), osobitne v oblasti papilárneho svalu a inferobazálnej steny, zistené u pacientov s dokumentovanými komplexnými formami komorových arytmií (VF, VT s tromi a viacerými údermi) (20).

Obdobné zistenia potvrdili Sheppard et al., ktorí u 46 zo 62 obetí NSS s MVP identifikovali fibrózu predominantne lokalizovanú v posteromediálnom papilárnom svalu a priľahlej inferobazálnej stene, avšak často bol postihnutý aj anterolaterálny papilárny sval s priľahlou stenou ĽK. Fibróza bola takisto intersticiálneho a nahradzujúceho charakteru, distribuovaná subendokardiálne a midmurálne, nikdy však transmuralne (21).

Ďalšia prospektívna práca sa zaoberala prítomnosťou myokardiálnej fibrózy dokumentovanej podľa CMR u pacientov s primárnou MiR pri MVP ($n = 177$) a bez MVP ($n = 179$). Fibróza ĽK bola signifikantne častejšie prítomná u pacientov s MVP (36,7 % vs. 6,7 %, $p < 0,001$) a signifikantne silná asociácia s MVP (OR 6,82, $p < 0,001$) pretrvávala aj po adjustovaní na remodeláciu ĽK, závažnosť MiR a ďalšie klinické premenné. V zhode s predchádzajúcimi výsledkami, u pacientov s MVP a pri-

tomnosťou LGE bol častejší prolaps zadného cípu (50,7 % vs. 21,9 %), či oboch cípov (27,3 % vs. 12,5 %) a fibróza sa najčastejšie nachádzala v oblasti posteromediálneho svalu (75 % pacientov s MVP) a priľahlých bazálnych a stredných segmentov infero-inferolaterálne (32,8 % pacientov). Pri ďalšom sledovaní pacientov s mediánom 1 354 dní sa vyskytlo 9 arytmiických príhod (odvrátená NSS alebo synkopa s indukovateľnosťou malígnej arytmie pri EFV), z toho päť u pacientov s MVP a fibrózou, tri u pacientov s MVP bez fibrózy a jedna u pacienta bez MVP a s fibrózou (22).

Liečba

Medikamentózna terapia

Nie sú dostupné relevantné dáta o účinnosti medikamentózneho liečenia u pacientov s MVP. Vzhľadom na vynikajúci bezpečnostný profil, osobitne v prípade betablokátorov, prípadne nondihydropyridínových kalciových blokátorov sú práve tieto lieky často prvou líniou liečby. Ich použitie vychádza z poznatkov o liečbe KES a arytmiou indukovanej kardiomyopatie u pacientov bez MVP; v teréne MVP je však ich účinnosť otázna. Napríklad Basso et al. popísali dva prípady odvrátenej náhlej srdcovej smrti napriek terapii betablokátormi a v pitevnej časti svojej štúdie uvádzajú, že 21 % zo všetkých úmrtí sa vyskytlo v skupine liečenej betablokátormi (20).

V rámci medikamentózneho liečenia možno v súčasnosti vychádzať zo všeobecných poznatkov o účinnosti antiarytmík v prevencii a redukcii počtu komorových arytmií.

Implantovateľný kardioverter-defibrilátor

Podľa konsenzu expertov Európskej asociácie srdcového rytmu (EHRA) sa u pacientov s aMVP a odvrátenou NSS odporúča implantácia implantovateľného kardioverter-defibrilátora (ICD) v triede I, a u pacientov s dokumentovanými vysokorizikóvymi komorovými arytmiami (pretrvávajúca VT, polymorfná VT, VT s fr. viac ako 180/min, VT vedúca k synkope) sa implantácia ICD má zvážiť (7).

Miller et al. zvažujú implantáciu ICD v primárnej prevencii u pacientov s MVP a ďalšími rizikóvymi faktormi (najmä Pickelhaube znak, prolaps oboch cípov, LGE pri CMR, komplexné komorové ektópie), u ktorých pri elektrofyziológickom vyšetrení bolo možné naindu-

kovať monomorfnú VT po troch extrastimuloch, alebo polymorfnú VT po dvoch extrastimuloch (14).

Aj na pacientov s arytmiickým prolapsom mitrálnej chlopne sa vzťahujú odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti na primárnu a sekundárnu prevenciu náhlej srdcovej smrti (23). Problémom primárnej prevencie je skutočnosť, že na jednej strane hemodynamicky nevýznamné regurgitácie prakticky nevedú k dysfunkcii ĽK, na strane druhej aj asymptomatická závažná MiR je podľa platných odporúčaní indikovaná na operačné riešenie v triede I už pri poklese EF pod 60 %, respektíve vzostupu endsystolického rozmeru ĽK na 40 a viac mm (4). To znamená, že pacient by mal podstúpiť invazívne riešenie chlopňovej chyby omnoho skôr, ako dôjde k dysfunkcii ĽK a k splneniu konvenčných indikačných kritérií na primárnu prevenciu NSS.

Katétrová ablácia

Ablačné riešenie je vhodné zvažovať v prevencii, respektíve liečbe arytmiou indukovanej kardiomyopatie, na zníženie symptomatológie pacienta, či zníženie počtu a frekvencie výbojov ICD (24). Prekvapivo, lokalizácia substrátu komorových arytmií nie je vždy v zhode s výskytom LGE pri CMR, preto je vhodné vykonať elektroanatomické mapovanie celej ĽK (25). Ako spúšťač komorových arytmií sa označuje ťah papilárneho svalu alebo kontakt myxomatózneho cípu, prípadne elongovaných šľasínok s endokardom ĽK. Odstrániť tento spúšťač možno len invazívnym riešením chlopňovej chyby, avšak aj keď v niektorých prípadoch kardiochirurgická intervencia viedla k redukcii počtu KES (24). Hemodynamicky závažné arytmie sa vyskytli aj u pacientov po operačnom riešení MVP (26, 27). Najčastejšie miesta ablačného riešenia sú Purkyňove vlákna, papilárne svaly a inferobazálna stena ĽK. Problémom ablácií v oblasti papilárnych svalov je instabilita katétra, väčšia hĺbka fokusu, ako aj riziko progresie MiR (28).

Kardiochirurgický postup

Pri indikácii na operačné riešenie sa vo všeobecnosti vychádza z odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre chlopňové chyby, t. j. na riešenie je indikovaná primárna závažná MiR (4).

Operačné riešenie chlopňovej chyby vo všeobecnosti vedie k zníženiu výskytu KES a komplexných komorových arytmií, avšak nie k ich úplnému odstráneniu (24,

26, 29). Za účelom redukcie počtu komorových arytmií a výbojov ICD je možné v odôvodnených prípadoch zvážiť aj operačné riešenie chlopňovej chyby napriek nesplneniu konvenčných indikačných kritérií – čiže aj v neprítomnosti závažnej MiR (24). Pooperačný výskyt komorových arytmií významne koreluje s prítomnosťou prolapsu oboch cípov (30) a prítomnosťou MAD predoperačne (11).

V 21-mesačnom sledovaní jednej pacientky s aMVP (52 rokov, m. Barlow, odvrátená NSS, predoperačná prítomnosť MAD, „systolického curlingu“ a Pickelhaube znaku, anuloplastika mitrálneho ringu a plastika segmentu A2, stopová reziduálna MiR, zachovaná EF LK s hraničnou veľkosťou) v dispenzári autora sa nevyskytla ani jedna komorová arytmia vyžadujúca akúkoľvek ICD terapiu.

Záver

Pacienti s MVP by mali podstúpiť rizikovú stratifikáciu s cieľom odhaliť aMVP a určiť riziko NSS. V rámci skriningového vyšetrenia primárnej mitrálnej regurgitácie lekármi prvého kontaktu je nevyhnutné sa zamerať na prítomnosť midsystolického kliku a neskorého systolického šelestu v oblasti hrotu LK. V osobnej anamnéze je potrebné sa zamerať na prítomnosť palpitácií a synkop.

Treba aktívne pátrať po prítomnosti komorových extrasystol a tachykardií, určiť ich závažnosť a podľa morfológie určiť pravdepodobnosť, že sú asociované s prolapsom mitrálnej chlopne. Väzobný interval kratší ako 350 ms, viac ako 5 % komorových extrasystol za 24 hodín, komplexné komorové arytmie a negatívne T vlny v inferiorných zvodoch predstavujú zvýšené riziko. Svoje miesto v elektrokardiografickom monitoringu má okrem Holterovského monitorovania aj implantovateľný slučkový rekordér.

Nezastupiteľnú úlohu zohráva dvojrozmerná a trojrozmerná echokardiografia. Je potrebná na určenie mechanizmu a závažnosti regurgitácie, charakteristiku mitrálneho prstenca, cípov aj subvalvulárneho aparátu. Zvýšené riziko NSS majú pacienti s prolapsom oboch cípov, MAD s endsystolickou dĺžkou väčšou ako 5 až 8,5 mm, so „systolickým curlingom“ a Pickelhaube znakom s rýchlosťou vyššou ako 16 cm/s.

CMR s gadolíniovým kontrastom významne prispieva v diferenciálnej diagnostike a rizikovej stratifikácii. Vie

presne stanoviť regurgitačné objemy, rozmery mitrálneho prstenca, hrúbku a dĺžku cípov, hĺbku prolapsu, veľkosti a hrúbku dutín srdca, čo má význam pri prípadnom operačnom riešení. Navyše vie identifikovať prítomnosť „systolického curlingu“, MAD, jej dĺžku ako aj rozsah.

V rámci rizikovej stratifikácie je CMR schopná identifikovať prítomnosť, ako aj presnú lokalizáciu a rozsah fibrózy myokardu.

Prínos elektrofyzikologického vyšetrenia je otázný, závažné poruchy rytmu vo väčšine prípadov nevznikajú na podklade reentry mechanizmu. Napriek tomu existujú odporúčania pre zváženie implantácie kardioverter-defibrilátora po indukciu monomorfnej komorovej tachykardie tromi extrastimulmi alebo polymorfnej komorovej tachykardie dvoma extrastimulmi.

Špecifická farmakologická liečba s dokázateľným prínosom u pacientov s arytmiickým prolapsom mitrálnej chlopne doposiaľ nebola identifikovaná. Aktuálne možno vychádzať len zo všeobecných poznatkov o liečbe a prevencii komorových extrasystol a komorových arytmií, a preto väčšina pacientov je liečených betablokátorom, nondihydropyridínovým kalciovým blokátorom a/alebo amiodarónom.

Ani katérová ablácia, ani operačné riešenie MVP nevedú k spoľahlivému odstráneniu komplexných komorových arytmií, preto je indikovaná implantácia ICD v sekundárnej prevencii NSS. V primárnej prevencii NSS sa odporúča implantácia ICD v súlade s odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti na liečbu chronického srdcového zlyhávania a pre manažment komorových arytmií a prevenciu náhlej srdcovej smrti. Podľa EHRA konsenzu sa u pacientov s aMVP implantácia ICD môže zvážiť pri prítomnosti vysokorizikových komorových arytmií (pretrvávajúca VT, polymorfná VT, VT s fr. viac ako 180/min, VT vedúca k synkope).

Rukopis vznikol bez finančnej podpory.

Autorovi nie je známy konflikt záujmov.

Literatúra

1. Han H, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, JOHNS J, et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *Am Heart J*. 2018;7:e010584.
2. Chugh SS, Chung K, Zheng Z, John B et Titus JL. Cardiac pathologic findings reveal a high rate of sudden cardiac death

- of undetermined etiology in younger women. *Am Heart J*. 2003;146:635-639.
3. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1-7.
 4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43:561-632.
 5. Adams DH, Rosenhek R et Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*. 2010;31:1958-1966.
 6. Viani GM, Leo LA, Borroso MG, Klersy C, Paicocchi VL, Schlossbauer SA, et al. Mitral annulus morphometry in degenerative mitral regurgitation phenotypes. *Echocardiography*. 2020;37:612-619.
 7. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, Basso C, Berni A, Cosyns B, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm. *Europace*. 2022;24:1981-2003.
 8. Hutchins GM, Moore WG et Skoog DG. The Association of Floppy Mitral Valve with Disjunction of the Mitral Annulus Fibrosus. *N Engl J Med*. 1986;314:535-540.
 9. Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, Rodrigues R, Gouveia R, Silva JA, et al. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:53.
 10. Perazzolo MM, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005030.
 11. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang L, Maalouf J, et al. Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:637-649.
 12. Hiemstra YL, Tomsic A, Gripari P, van Wijngaarden AL, van der Pas SL, Palmen M, et al. Evolution from mitral annular dysfunction to severe mitral regurgitation in Barlow's disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;32506-325514.
 13. Srivastava PM, Burrell LM et Calafiore P. Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2005;6:97-106.
 14. Miller MA, Dukkupati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH et Reddy VY. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72, part A:2904-2914.
 15. Ignatowski D, Schweitzer M, Pesek K, Jain R, Muthukumar L, Khandheria BK, et al. Pickelhaube Spike, a High-Risk Marker for Bileaflet Myxomatous Mitral Valve Prolapse: Sonographer's Quest for the Highest Spike. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:639-640.
 16. Barlow JB et Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J*. 1966;71:166-178.
 17. Kelley BP, Chaudry AM et Syed FF. Developing a Mechanistic Approach to Sudden Death Prevention in Mitral Valve Prolapse. *J Clin Med*. 2022;11:1285.
 18. Kulan K, Komsuoğlu B, Tuncer C et Kulan C. Significance of QT dispersion on ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *Int J Cardiol*. 1996;54:251-257.
 19. Giudicessi JR, Rohatgi RK, Bos JM et Ackerman MJ. Prevalence and clinical phenotype of concomitant long QT syndrome and arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse. *Int J Cardiol*. 2019;274:175-178.
 20. Basso C, Perazzolo MM, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015;132:556-566.
 21. Sheppard MN, Steriotis AK et Sharma S. Letter by Sheppard et al Regarding Article, "Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death". *Circulation*. 2016;133:e458.
 22. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, et al. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:823-834.
 23. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.
 24. Syed FF, Ackerman MJ, McLeod CJ, Kapa S, Mulpuru SK, Sriram CS, et al. Sites of Successful Ventricular Fibrillation Ablation in Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e004005.
 25. Ezzeddine FM, Siontis KC, Giudicessi J, Ackerman MJ, Killu AM, Deshmukh, AJ, et al. Substrate Characterization and Outcomes of Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias in Patients With Mitral Annular Disjunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15:e011088.
 26. Marano PJ, Lim LJ, Sanchez JM, Alvi R, Nah G, Badhwar N, et al. Long-term Outcomes of Ablation for Ventricular Arrhythmias in Mitral Valve Prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;61:145-154.
 27. Vohra J, Sathe S, Warren R, Tatoulis J et Hunt D. Malignant Ventricular Arrhythmias in Patients with Mitral Valve Prolapse and Mild Mitral Regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16:387-393.
 28. Mochizuki A, Nagahara D, Takahashi H, Saito R, Fujito T et Miura, T. Worsening of mitral valve regurgitation after radiofrequency catheter ablation of ventricular arrhythmia originating from a left ventricular papillary muscle. *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3:215-218.
 29. Vaidya VR, DeSimone CV, Damle N, Naksuk N, Syed FF, Ackerman MJ, et al. Reduction in malignant ventricular arrhythmia and appropriate shocks following surgical correction of bileaflet mitral valve prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46:137-143.
 30. Brunec-Keller M, Scharf C, Radulovic J, Berdat PA, Attenhofer JOST CH, Vogt P, et al. Barlow disease: effect of mitral valve repair on ventricular arrhythmias in 82 patients in a retrospective long-term study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2022;63:514-520.