

Avaliação Ecocardiográfica da Insuficiência Mitral em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica

Ecocardiographic Evaluation of Mitral Insufficiency in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Marina Braga Oliveira, Angélica Fonseca Noriega, Jéssica Richard Miranda, Gabriel Andrey Ricci, Bruna Basaglia, Maria Beatriz Marques Ribeiro, Marina Bragheto Oliveira, Jamil Ali Murad Junior
Serviço de Ecocardiografia do Hospital de Base, Faculdade de Medicina de Rio Preto, São José do Rio Preto, SP; Departamento de Clínica Médica e Cardiologia da Faculdade de Medicina União das Faculdades dos Grandes Lagos, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Resumo

Fundamentos: A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença de origem genética, que afeta milhares de pessoas em todo o mundo.

Objetivos: Avaliar a presença de regurgitação mitral em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, bem como sua relação com variáveis ecodopplercardiográficas do ventrículo esquerdo. A disfunção de valva mitral encontradas nesses pacientes mostra-se um dado de extrema relevância, visto que é capaz de prever a sobrevida e a taxa de mortalidade dos enfermos acometidos pela cardiomiopatia hipertrófica.

Métodos: Foram avaliados todos os ecocardiogramas realizados no período de 2006 a 2016 no serviço de ecocardiografia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, sendo o total de 112.930 exames. Foram selecionados aqueles com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica ou espessura parietal > 15 mm, e incluídos na análise 132 pacientes.

Resultados: Regurgitação valvar mitral de grau moderado e importante esteve presente em 25% e 5,3% dos pacientes, respectivamente, sendo que a regurgitação mitral esteve independentemente correlacionada com a forma obstrutiva de cardiomiopatia hipertrófica.

Conclusão: A regurgitação mitral é achado frequente em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, no entanto, a insuficiência mitral importante é extremamente incomum e está correlacionada com a forma obstrutiva da doença.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica; Insuficiência da Valva Mitral; Ecocardiografia.

Abstract

Background: Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is a genetic disease that affects thousands of people around the world.

Objectives: The present study aims to evaluate the presence of mitral regurgitation in patients with HCM, as well as its relationship with left ventricular Doppler echocardiographic variables. The mitral valve failure found in these patients is an extremely important finding, since it is able to predict the survival and mortality rate of the patients affected by HCM.

Materials and Methods: All echocardiograms performed from 2006 to 2016 in the echocardiographic service of Hospital de Base de São José do Rio Preto were evaluated. A total of 112,930 tests were gathered, of which those with HCM diagnosis or wall thickness >15 mm were selected and 132 patients were included in the analysis.

Results: Moderate and major mitral valve regurgitation is present in 25% and 5.3% of the patients, respectively, and MRI is independently correlated with the obstructive form of HCM.

Conclusion: Mitral regurgitation is a frequent finding in patients with CMP; however, significant MI is extremely uncommon and is correlated with the obstructive form of the disease.

Keywords: Cardiomyopathy, Hypertrophic; Mitral Valve Insufficiency; Echocardiography.

Correspondência: Jamil Ali Murad Junior •
Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544, CEP: 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil
E-mail: jmuradjr@gmail.com
Artigo recebido em 2/2/2019; revisado em 7/6/2019; aceito em 8/8/2019

DOI: 10.5935/2318-8219.20190047

Introdução

A Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) foi descrita em 1958 pelo patologista Donald Teare, a partir da análise de oito casos de morte súbita, verificando um padrão de hipertrofia ventricular assimétrica.¹ É uma doença de origem genética de transmissão autossômica dominante, causada por 50 mutações isoladas em genes envolvidos na codificação de proteínas presentes no sarcômero cardíaco.² Mais de sete genes podem estar envolvidos na etiologia da doença, sendo responsáveis pela codificação da troponina T cardíaca, da tropomiosina, da proteína C de ligação da miosina, das cadeias leves da miosina essencial e miosina reguladora, da troponina I cardíaca e da actina cardíaca.³

É uma doença considerada relativamente frequente na população, com prevalência de 1:500, acometendo igualmente homens e mulheres.⁴

Geralmente, a CMH possui curso benigno e assintomático.⁵ Alguns pacientes podem desenvolver complicações secundárias, bem como evoluem para morte súbita, a exemplo das estatísticas de principal causa de óbito em indivíduos jovens e atletas com menos de 35 anos.⁶ O quadro sintomático predomina entre a segunda e quarta década de vida do indivíduo e mostra-se mais grave quando acomete pacientes mais velhos.⁷

Notadamente, a CMH foi definida no estudo ecocardiográfico pela presença de espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo ≥ 15 mm em qualquer segmento ventricular esquerdo. Contudo, quando analisados os diversos tipos de CMH, houve predomínio da forma septal (88% a 90%); medioventricular e lateral (11,3%) foram as menos encontradas.⁸ O conjunto de alterações contribui para o dano da função diastólica ventricular esquerda. Tais modificações geram aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e sintomas de insuficiência cardíaca associados à redução da tolerância ao exercício físico.

O eletrocardiograma de 12 derivações é o primeiro exame recomendado para pacientes com suspeita de CMH. Alterações como anormalidade de onda T, segmento ST, critérios de sobrecarga ventricular esquerda, bem como ondas T patológicas,⁹ são observadas em 94% dos pacientes suspeitos.

O ecocardiograma transtorácico possui importância significativa no diagnóstico e no acompanhamento da CMH, visto que é capaz de identificar alterações estruturais e funcionais. Entre os principais parâmetros analisados, destacam-se as dimensões das cavidades; a localização da hipertrofia; a avaliação de gradiente intraventricular, o movimento anterior sistólico mitral e a regurgitação mitral; e a função diastólica. Além disso, o ecocardiograma Doppler é capaz de diferenciar formas não obstrutivas e obstrutivas da doença.²

A CMH também afeta outras estruturas cardíacas, como todo o aparato da valva mitral. Em 45% dos casos obstrutivos é possível identificar que o folheto anterior da valva mitral mostra-se alongado ou com inserção anômala, diretamente na musculatura papilar.¹⁰ Como resultado, observam-se a alteração da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE) e o desenvolvimento de gradiente de pressão.¹¹⁻¹⁵ Como consequência, verificam-se diversas anormalidades das cúspides da valva mitral. É possível a observação de um Movimento

Anterior Sistólico (MAS) anormal da cúspide anterior. O MAS pode ser classificado como leve (há aproximação entre cúspide e septo, porém não há contato), moderado (presença de leve contato entre a cúspide e septo) ou severo (contato superior a 30% da sístole ecocardiográfica).¹⁶

A Insuficiência Mitral (IM) de grau importante pode estar presente em até 10% a 20% dos casos, sendo provavelmente decorrente do MAS da cúspide anterior com falência de coaptação.

Neste contexto, a avaliação da presença de IM importante implica em pior prognóstico, por se correlacionar com maior alteração ventricular e valvar. Esse estudo objetiva avaliar a presença de IM em uma amostra de pacientes com CMH e correlacionar essa alteração com o grau do acometimento valvar

Métodos

Estudo retrospectivo realizado por revisão de bases de dados informatizada de 112.930 exames ecocardiográficos realizados no período de 2006 a 2016 no serviço de ecocardiografia de um hospital terciário, especializado no tratamento de cardiomiopatias, no qual existia um serviço de ecocardiografia referência no estado de São Paulo, com fluxo maior que 10 mil exames anuais, realizados com base de registro de mais de 180 mil exames catalogados (Figura 1).

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico de CMH com espessura parietal maior que 15 mm na ausência de outras causas de hipertrofia ventricular, como hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia valvar ou miocárdica primária e doença coronária significativa conhecida. Os 132 pacientes que se enquadraram nos critérios foram divididos em dois grupos: Grupo A (n=92), com regurgitação mitral ausente ou de grau discreto (graus zero e 1), e Grupo B (n=40), com regurgitação mitral de grau moderado ou importante (graus 2 e 3), sendo avaliadas as variáveis demográficas e morfofuncionais do ventrículo e átrio esquerdos, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), forma obstrutiva da CMH, gradiente em VSVE e maior espessura parietal (Tabela 1).

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico, que avaliou o grau e extensão da hipertrofia, e a gravidade da regurgitação mitral. O gradiente na VSVE foi determinado pela aquisição da velocidade em VSVE por meio da equação de Bernoulli (gradiente de pico = $4v^2$). A gravidade da regurgitação mitral foi estimada em acordo com as diretrizes vigentes a época, por meio da área do jato de IM, vena contracta, área do orifício regurgitante e fluxo reverso veia pulmonar. Todos os casos foram avaliados por mais de um ecocardiografista.

Análise estatística

A análise estatística foi executada utilizando-se o *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 23. As variáveis categóricas foram expressas por número e percentuais, e as contínuas como mediana e intervalo interquartil, ou média e intervalo de confiança, conforme sua distribuição. Os grupos foram avaliados separadamente, determinando qual variável foi significativamente diferente. Em seguida, foi realizada

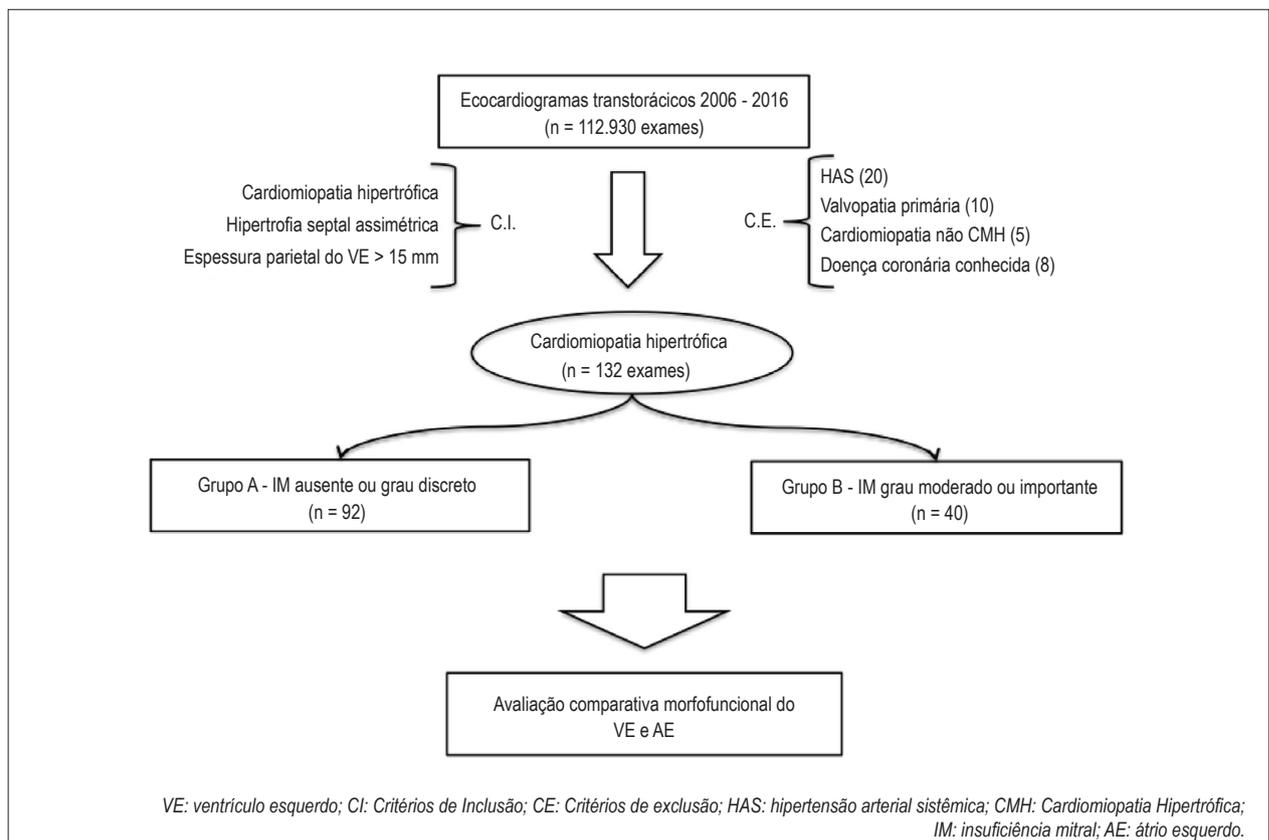


Figura 1 – Metodologia adotada para realização do estudo.

análise de regressão linear entre as variáveis diferentes e os graus de IM. A análise comparativa entre os grupos foi feita pelo teste exato de Fischer, para variáveis categóricas, e pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, para variáveis numéricas, sendo considerada diferente entre os grupos quando $p < 0,05$.

A relação entre a variável significativamente diferente (forma obstrutiva) e o grau de IM foi testada por = regressão linear e múltipla.

Resultados

Ao analisar amostra populacional de 132 pacientes diagnosticados com CMH constatou-se que a IM de qualquer gravidade esteve presente em 84,3% (n=112) dos pacientes com CMH, sendo 54,5% de grau discreto (n=72), 25% de grau moderado (n=33) e 5,3% (n=7) de grau importante (Figura 2).

De acordo com o grau de comprometimento da valva mitral houve categorização dos pacientes em grupos distintos: Grupo A – Insuficiência Mitral grau 0 e 1, e Grupo B – Insuficiência Mitral grau 2 e 3. O Grupo B e A diferiram de modo significativo apenas quanto à forma obstrutiva (22,5% vs. 2,2%; $p < 0,001$) e ao aumento moderado ou importante do átrio esquerdo (57,1% vs; 26,1%; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Não foi possível observar relação estatística significativa dos demais dados analisados nesta amostra populacional ($p > 0,05$), ou seja, idade, associação ao sexo masculino,

diâmetro do átrio esquerdo (DAE), débito diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), débito Sistólico do ventrículo direito (DSVE), septo Interventricular (SIV), parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE), relação S/P, fração de encurtamento (fenc), fração de ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica grau 2 ou 3, gradiente VSVE, hipertrofia ventricular direita (HVD), ou pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD).

Discussão

A CMH, definida pela presença do aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo não associada a condições anormais de carga, apresenta diagnóstico baseado na detecção de espessura ≥ 15 mm em um ou mais segmentos do ventrículo esquerdo por qualquer exame de imagem, como ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca ou tomografia computadorizada. Entretanto, devido à diversa etiologia da doença, exames laboratoriais e de análise genética podem ser realizados.

A ecocardiografia é considerada método imprescindível para distinção entre as formas obstrutivas e não obstrutivas da CMH, assim como para avaliação dos mecanismos causadores de obstrução. Consequentemente, a ecocardiografia no Modo M revelou que a restrição ao fluxo não decorre da constrição muscular,¹⁸ sendo determinada pela estreita interação entre o septo interventricular, a válvula mitral e os vetores de fluxos originados na cavidade

Tabela 1 - Variáveis ecocardiográficas analisadas no estudo.

Átrio esquerdo	Diâmetro ântero-posterior do AE
	Presença e grau de aumento do AE
	Volume do átrio esquerdo (Simpson)
	Volume indexado do AE
Ventrículo esquerdo	Diâmetro diastólico final do VE
	Diâmetro sistólico final do VE
	Espessura do septo interventricular do VE
	Espessura da parede posterior do VE
	Fração de encurtamento do VE
	Fração de ejeção do VE
	Presença de disfunção diastólica do VE
	Grau de disfunção diastólica do VE
	Maior espessura parietal do VE
	Padrão de hipertrofia do VE
	Presença de gradiente VE - VSVE repouso
	Presença de gradiente médio-ventricular no VE
	Valor do gradiente de piso VSVE
	Presença e grau de insuficiência mitral
	Ventrículo direito
Pressão sistólica do VD	

AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo.

ventricular.¹⁹ A CMH pode ser considerada obstrutiva na presença de gradiente sistólico superior a 30 mmHg em repouso; valores superiores a 50 mmHg tornam-se hemodinamicamente importantes.

O contato entre o folheto anterior da valva e o septo relaciona-se ao deslocamento anterior dos músculos papilares e o aparelho valvar, favorecendo a redução da área da VSVE.²⁰

Assim, a presença da obstrução da VSVE e a regurgitação mitral ocorrem simultaneamente em decorrência ao MAS da valva mitral, o qual se inicia na fase de ejeção rápida do ventrículo esquerdo. Portanto, na maioria dos pacientes com CMH obstrutiva, o grau de regurgitação mitral é dependente do MAS.²⁰⁻²⁴

Estudos prévios demonstraram que há relação direta entre a presença da obstrução da VSVE e o grau de regurgitação mitral. Discordâncias anteriores relacionadas à gravidade da regurgitação mitral e o gradiente de pressão do ventrículo esquerdo devem-se à ausência de constatação de doenças associadas aos folhetos, aos anéis e à musculatura papilar do aparato da valva mitral. No âmbito do tratamento dos pacientes com CMH obstrutiva e regurgitação mitral resultante do MAS, a miectomia promove redução na gravidade do quadro de regurgitação mitral.²⁵

O achado de regurgitação mitral, conseqüente à insuficiência valvar mostrou-se frequente em pacientes com CMH obstrutiva, associando-se diretamente ao MAS. Entretanto, a IM grave é achado incomum em CMH, predominando casos de IM de grau leve/moderado. Deste modo, dados obtidos no estudo revelaram-se concordantes com referências da literatura.

Por conseguinte, o ecocardiograma transtorácico revelou-se decisivo no diagnóstico, no acompanhamento e no manejo perioperatório de pacientes com regurgitação mitral associada à CMH.

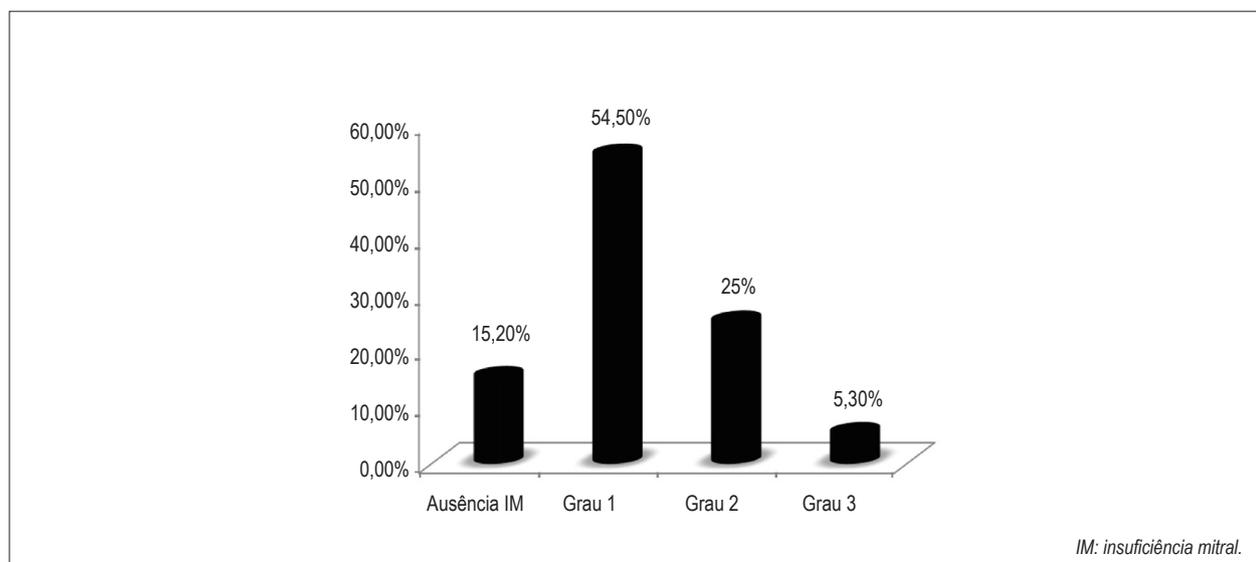


Figura 2 – Presença e grau de regurgitação mitral em pacientes com cardiomiopatia hipertrofica.

Tabela 2 - Características de base no grupo total (n=132) e comparativa entre os Grupo A (n=92) e B (n=40).

Variáveis	Total (n = 132)	IM grau 0 ou 1 (n = 92)	IM grau 0 ou 1 (n = 40)	Valor P
Idade	53 (41-56)	50 (37-64,75)	55,5 (48,5-68)	0,092
Masculino	76 (57,6)	58 (63)	18 (45)	0,059
DAE	42,5 (38-48)	42 (38-46,75)	44,5 (36,5-49)	0,317
Aumento AE mod/imp	47 (35,1)	24 (26,1)	23 (57,5)	0,001
DDVE	46 (41-50)	46 (42-50)	44 (37,25-50,75)	0,38
DSVE	26 (23-30)	27 (24-30)	25 (17,25-21,75)	0,264
SIV	18,75 (17-21)	18 (16,25-20)	20 (17,2-21,7)	0,058
PPVE	11 (9,25-12)	11 (9-12)	11 (10-14)	0,119
Relação S/P	1,68 (1,46-2)	1,7 (1,46-2)	1,64 (1,36-2)	0,559
Fenc	41 (36-46)	40 (35-46)	42,5 (36,2-48)	0,168
FEVE	71,5 (65-78)	71 (65-77)	74 (65,2-79)	0,167
Disfunção diastólica grau 2 ou 3	16 (11,9)	9 (9,8)	7 (17,5)	0,706
Forma obstrutiva	11 (8,2)	2 (2,2)	9 (22,5)	<0,001
Gradiente VSVE	73 (44-103,75)	44 (41-60)	92 (62,5-111)	0,078
HVD	5 (3,8)	3 (3,3)	2 (5)	0,639
PSVD	42 (29-50,5)	38 (27,7-43,7)	46 (31-51)	0,184

IM: insuficiência mitral; AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; DAE= Diâmetro do átrio esquerdo; DDVE= Débito diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= Débito Sistólico do ventrículo direito; SIV= Septo Interventricular; PPVE= Parede posterior do ventrículo esquerdo; HVD= Hipertrofia ventricular direita; PSVD= Pressão sistólica do ventrículo direito.

Conclusão

A insuficiência mitral de grau importante é incomum em pacientes com cardiomiopatia hipertrofica, prevalecendo as formas leves e moderadas. Ademais, a forma obstrutiva da doença, correlacionou-se significativamente ao achado de insuficiência mitral.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira MB, Noriega AF, Miranda JR, Ricci GA, Ribeiro MBM, Oliveira MB, Murad Jr AJ. Obtenção de dados: Oliveira MB, Miranda JR, Ricci GA,

Basaglia B, Oliveira MB, Murad Jr AJ. Análise e interpretação dos dados: Oliveira MB, Noriega AF, Ricci GA, Basaglia B, Ribeiro MBM, Oliveira MB, Murad Jr AJ. Análise estatística: Noriega AF, Miranda JR, Ricci GA, Oliveira MB, Murad Jr AJ. Redação do manuscrito: Oliveira MB, Noriega AF, Miranda JR, Ricci GA, Basaglia B, Ribeiro MBM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira MB, Noriega AF, Miranda JR, Ricci GA, Basaglia B, Ribeiro MBM, Oliveira MB, Murad Jr AJ.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287(10):1308-320.
- Watkins H, MacRae C, Thierfelder L, Chou YH, Frenneaux M, McKenna W, et al. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. *Nat Genet*. 1993; 3(4): 333-7.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995;92(4):785-89.
- Elliott P, Anastakis A, Borger M, Borggrefe MF, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
- Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
- Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004; 363(9424):1881-91.
- Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: The importance of the site and extent of hypertrophy: A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;28(1):1-83.
- McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J M Coll Cardiol*. 2009;54(3):229-33.
- Rubenstein SR, Christodoulou JP, Arena FP, Arditi LI, Scheidt S. Coexisting hypertrophic heart disease and mitral valve prolapse. *Chest*. 1980;78(1):51-54.
- Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;87:1570-79.

12. Albanesi F^o FM, Castier MB, Diamant JDA, Lopes JS, Lopes AS, Ginefra P. Cardiomiopatia hipertrofica apical acometendo o ventriculo direito. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(2):119-124.
13. Mautner SL, Klues HG, Mautner GC, Proschan MA, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of mitral valve dimensions in adults with valvular aortic stenosis, pure aortic regurgitation and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;71(11):949-53.
14. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1992;85(5):1651-60.
15. Grigg LE, Wigle ED, Williams WC, Daniel LB, Rokowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive cardiomyopathy: classification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):42-52.
16. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1699-708.
17. Oki T, Fukuda N, Luchi A, Tabata T, Tanimoto M, Manabe K, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: contributions of eccentric left ventricular hypertrophy and related abnormalities of the mitral complex. *J Am Soc Echocardiography.* 1995;8(4):503-10.
18. Simon AL, Ross Jr J, Gault JH. Angiographic anatomy of the left ventricle and mitral valve in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation.* 1967;36(6):852-67.
19. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A, Chaudhry FA. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3):212-9.
20. Levine RA, Vlahakes CJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP, et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation.* 1995;91(4):1189-95.
21. Wigle ED. Hypertrophic cardiomyopathy: a 1987 viewpoint. *Circulation.* 1987;75:311-22.
22. Grigg LE, Wigle ED, Williams WC, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):42-52.
23. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 1988;1(1):31-47.
24. Adelman AG, McLoughlin MJ, Marquis Y, Auger P, Wigle ED. Left ventricular cineangiographic observations in muscular subaortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1969;24(5):689-97.
25. Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WC, Siu SC, Rakowski H. Mitral Regurgitation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Relationship to Obstruction and Relief with Myectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2219-25.