

Espectro de Lesões Cardíacas Associadas à Fissura Isolada da Valva Mitral e Impacto das Lesões Sobre as Opções Terapêuticas

Spectrum of Cardiac Lesions Associated with Isolated Cleft Mitral Valve and their Impact on Therapeutic Choices

Ayoub El hammiri, Abdenasser Drighil, Sanaa Benhaourech

Cardiology Department, Ibn Rochd University Hospital, Casablanca, Marrocos

Resumo

Fundamento: A fissura isolada da valva mitral (FIVM) pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras lesões cardíacas congênitas. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil das lesões cardíacas associadas à FIVM e o potencial impacto dessas lesões na terapêutica.

Métodos: Realizamos um estudo descritivo com dados obtidos do registro unicêntrico *Congenital Heart Disease* (CHD) de nossa instituição incluindo pacientes com FIVM registrados entre dezembro de 2008 e novembro de 2014.

Resultados: Entre 2177 pacientes identificados no registro CHD, 22 (1%) apresentavam FIVM. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 5 anos (6 dias a 36 anos). Nove pacientes (40,9%) apresentavam síndrome de Down. Dezesete pacientes (77,3%) apresentavam lesões associadas, incluindo 11 (64,7%) com cordoalha acessória na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) sem obstrução, 15 (88,2%) com comunicação interventricular (CIV), três com comunicação interatrial do tipo *ostium secundum* e quatro com persistência do canal arterial. Treze pacientes (59,1%) necessitaram reparo cirúrgico. A decisão de prosseguir com a cirurgia foi baseada principalmente na gravidade da lesão associada em oito pacientes (61,5%) e na gravidade da regurgitação mitral em quatro pacientes (30,8%). Em um paciente, a decisão por cirurgia foi baseada na gravidade tanto da lesão associada quanto da regurgitação mitral.

Conclusão: Nosso estudo mostra que a FIVM é rara e está fortemente associada à síndrome de Down. As anormalidades cardíacas associadas mais comuns foram a CIV e cordoalha acessória na VSVE. Concluímos que as lesões cardíacas associadas à FIVM são de grande interesse, já que neste estudo, pacientes com lesões associadas foram diagnosticados mais precocemente. A decisão cirúrgica deve levar em conta a gravidade tanto da regurgitação mitral quanto das lesões cardíacas associadas. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(5):367-372)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas / complicações; Doenças das Valvas Cardíacas / cirurgia; Insuficiência da Valva Mitral / complicações.

Abstract

Background: Isolated cleft mitral valve (ICMV) may occur alone or in association with other congenital heart lesions. The aim of this study was to describe the profile of cardiac lesions associated with ICMV and their potential impact on therapeutic management.

Methods: We conducted a descriptive study with data retrieved from the Congenital Heart Disease (CHD) single-center registry of our institution, including patients with ICMV registered between December 2008 and November 2014.

Results: Among 2177 patients retrieved from the CHD registry, 22 (1%) had ICMV. Median age at diagnosis was 5 years (6 days to 36 years). Nine patients (40.9%) had Down syndrome. Seventeen patients (77.3%) had associated lesions, including 11 (64.7%) with accessory chordae in the left ventricular outflow tract (LVOT) with no obstruction, 15 (88.2%) had ventricular septal defect (VSD), three had secundum atrial septal defect, and four had with patent ductus arteriosus. Thirteen patients (59.1%) required surgical repair. The decision to proceed with surgery was mainly based on the severity of the associated lesion in eight patients (61.5%) and on the severity of the mitral regurgitation in four patients (30.8%). In one patient, surgery was decided based on the severity of both the associated lesion and mitral regurgitation.

Conclusion: Our study shows that ICMV is rare and strongly associated with Down syndrome. The most common associated cardiac abnormalities were VSD and accessory chordae in the LVOT. We conclude that cardiac lesions associated with ICMV are of major interest, since in this study patients with cardiac lesions were diagnosed earlier. The decision to operate on these patients must take into account the severity of both mitral regurgitation and associated cardiac lesions. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(5):367-372)

Keywords: Heart Defects, Congenital / complications; Heart Valve Diseases / surgery; Mitral Valve Insufficiency / complications.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: El hammiri A •

Cardiology department, Ibn Rochd University hospital. 1 Rue des Hôpitaux, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Postal Code 20380, Marrocos.

E-mail: Dr_aub@hotmail.com

Artigo recebido em 19/08/15; revisado em 25/11/15; aceito em 26/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160053

Introdução

Uma fissura na válvula mitral não associada a um defeito do septo atrioventricular (DSAV) ou a uma junção atrioventricular comum é frequentemente denominada "fissura isolada da valva mitral" (FIVM) ou "fissura verdadeira da valva mitral". Esta doença cardíaca congênita rara está associada a um grau variável de regurgitação mitral (RM) e pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras lesões cardíacas congênicas.

Alguns relatos prévios destacaram as características anatômicas e ecocardiográficas da FIVM.¹⁻⁶ Com o advento da ecocardiografia de alta resolução, a FIVM e as lesões cardíacas associadas podem ser prontamente diagnosticadas.^{2,3} O reconhecimento do espectro de anormalidades cardíacas associadas à FIVM é fundamental, pois a gravidade destas lesões pode determinar o momento da intervenção. Pacientes com lesões associadas são descritos como sendo mais sintomáticos, tendendo portanto a serem diagnosticados mais precocemente do que os pacientes com FIVM e sem lesões associadas. Além disso, o tipo e a gravidade das lesões cardíacas associadas podem influenciar o tipo de intervenção na presença de RM importante.

O objetivo do nosso estudo foi identificar o espectro das lesões cardíacas associadas à FIVM e definir o impacto destas lesões sobre o tempo de diagnóstico e o manejo terapêutico.

Métodos

Nosso estudo utilizou dados de pacientes registrados entre dezembro de 2008 e novembro de 2014 no registro unicêntrico *Congenital Heart Disease* (CHD) do nosso hospital universitário. O diagnóstico de FIVM foi baseado em todos os pacientes em achados ecocardiográficos e estabelecido pelo mesmo operador (A.D.). A FIVM foi definida como a presença de uma fissura no folheto anterior da valva mitral, visualizada nos cortes paraesternal em eixo menor ou subcostal da valva mitral. Em consistência com a descrição de Anderson et al.,⁷ a fissura deve ser visualizada como uma "fissura artificial produzida em uma valva normal com um bisturi".

A definição da posição da fissura como "anterior lateral" ou "anterior mediana" foi baseada na descrição de Di Segni et al.³ A posição "anterior mediana" se refere à posição clássica da fissura, de acordo com os autores, no centro do folheto anterior, apontando em direção à via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). A posição "anterior lateral" se refere a fissuras descentralizadas, nas quais a porção lateral do folheto anterior é mais ampla do que a porção medial, ou vice-versa.

As características demográficas e clínicas, além do tratamento de todos os pacientes com FIVM, foram registrados. Pacientes com DSAV foram excluídos da análise. A gravidade da RM foi estimada qualitativamente por Doppler colorido com a avaliação do grau do fluxo mitral regurgitante no átrio esquerdo (AE) e/ou quantitativamente utilizando a área de superfície de isovelocidade proximal para calcular a área efetiva do orifício regurgitante (AEOR)

(AEOR = $\frac{2\pi r^2 \text{ Nyquist Limit}}{V_{\text{max}}} \times \frac{a}{180}$), ou pela fórmula simplificada (AEOR = $\frac{r^2}{2}$).⁸ O grau de RM foi classificado da seguinte

maneira: (1) leve, quando o fluxo do jato da RM ao Doppler colorido era pequeno e central (geralmente 4 cm² ou < 20% da área do AE), e/ou AEOR < 0,20 cm², volume regurgitante (VR) < 30 mL, fração regurgitante (FR) < 30%; (2) moderado, quando o jato do fluxo da RM ao Doppler colorido era intermediário e/ou 0,20 ≤ AEOR < 0,40 cm², 30 ≤ VR < 60 mL, 30% ≤ FR < 50%; e (3) grave, quando o fluxo do jato da RM ao Doppler colorido era amplo e central (em geral > 10 cm² ou > 40% da área do AE) ou na presença de um jato em redemoinho de dimensões variáveis colidindo com a parede do AE e/ou AEOR ≥ 0,40 cm², VR ≥ 60 mL, RF ≥ 50%.^{9,10}

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada a partir do pico de velocidade do jato de regurgitação tricúspide utilizando a equação de Bernoulli modificada (gradiente de pico = 4V², onde V é a velocidade máxima do jato de regurgitação tricúspide estimado por Doppler de ondas contínuas).

Relatamos todas as lesões cardíacas associadas e as descrevemos de acordo com a nomenclatura internacional baseada no *International Pediatric and Congenital Cardiac Code*.¹¹ Um pico de gradiente ao Doppler maior do que 20 mmHg caracterizou a presença de obstrução subaórtica.

Análise estatística

Os dados estão representados como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo) e as variáveis categóricas estão expressas em porcentagem. Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Entre 2177 pacientes com doença cardíaca congênita, 22 (1%) apresentavam FIVM. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 5 anos (6 dias a 36 anos) e 50% dos pacientes foram diagnosticados antes da idade de 4 anos. Os pacientes com lesões associadas foram diagnosticados com uma mediana de idade de 20 meses (intervalo de 6 dias a 33 anos) e os pacientes sem lesões associadas foram diagnosticados com uma mediana de idade de 9 anos (intervalo de 6 anos a 36 anos). A taxa de consanguinidade foi de 9,1% e a razão entre os sexos masculino e feminino foi de 0,83. Nove pacientes (40,9%) apresentavam síndrome de Down. Um paciente apresentava fissura anterior lateral e 21 (95,5%) apresentavam fissura anterior mediana. A RM era severa em cinco pacientes (22,7%), moderada em dois pacientes (9,1%), leve em seis pacientes (27,3%) e estava ausente em nove pacientes (40,9%) (Tabela 1).

Ao todo, 17 pacientes (77,3%) apresentavam lesões associadas (Tabela 2). Entre eles, 11 (64,7%) apresentavam cordoalha acessória na VSVE sem obstrução, 15 (88,2%) apresentavam comunicação interventricular (CIV; perimembranosa = 8, via de entrada = 7), com mediana de diâmetro de 14 mm (2 mm a 41 mm), três apresentavam comunicação interatrial (CIA) do tipo *ostium secundum* e quatro apresentavam persistência do canal arterial (PCA). Oito pacientes (36,4%) apresentavam hipertensão pulmonar.

Tabela 1 – Características gerais da população com FIVM

Características gerais	FIVM com outras lesões cardíacas associadas	FIVM sem outras lesões cardíacas associadas	Todos os pacientes
Número de pacientes	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22 (100%)
Mediana da idade ao diagnóstico	2 anos e 9 meses (6 dias a 33 anos)	12 anos (9 anos a 36 anos)	5 anos (6 dias a 36 anos)
Taxa de consanguinidade	2 (11,8%)	0	2 (9,1%)
Sexo			
Masculino	7 (41,2%)	3 (60%)	10 (45,5%)
Feminino	10 (58,8%)	2 (40%)	12 (54,5%)
Razão	0,7	1,5	0,8
Síndrome de Down	9 (52,9%)	0	9 (40,9%)
Localização da fissura			
Anterior mediana	17 (100%)	4 (80%)	21 (95,5%)
Anterior lateral	0	1 (20%)	1 (5,5%)
Grau de regurgitação			
Grave	2 (11,8%)	3 (60%)	5 (22,7%)
Moderado	2 (11,8%)	0	2 (9,1%)
Leve	4 (23,5%)	2 (40%)	6 (27,3%)
Ausente	9 (52,9%)	0	9 (40,9%)
Manejo terapêutico			
Cirúrgico	11 (64,7%)	2 (40%)	13 (59,1%)
Médico	4 (23,5%)	2 (40%)	6 (27,3%)
Nenhum	2 (11,8%)	1 (20%)	3 (13,6%)

FIVM: fissura isolada da valva mitral.

Tabela 2 – Distribuição das lesões cardíacas associadas à FIVM

Tipo de lesão associada	Número e percentual (n = 17)
CIV	15 (88,2%)
Perimembranosa	8 (47,1%)
De via de entrada	7 (41,2%)
Cordoalha acessória na VSVE	11 (64,7%)
PCA	4 (23,5%)
CIA (<i>ostium secundum</i>)	3 (17,7%)

FIVM: fissura isolada da valva mitral; CIV: comunicação interventricular; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; PCA: persistência do canal arterial; CIA: comunicação interatrial.

A cirurgia foi proposta para 13 pacientes e a recomendação foi baseada na gravidade das lesões associadas em oito pacientes (61,5%) e na gravidade da RM em quatro pacientes (30,8%) (Figuras 1 e 2). Em um paciente, a decisão da cirurgia foi baseada na gravidade tanto da lesão associada quanto da regurgitação mitral.

Discussão

A primeira descrição de FIVM foi em 1954 por Edwards.¹² A definição de FIVM pelo *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project* é a de uma "fissura no folheto anterior da valva mitral não associada à CIA do tipo *ostium primum* ou a outras características de DSAV (com ou

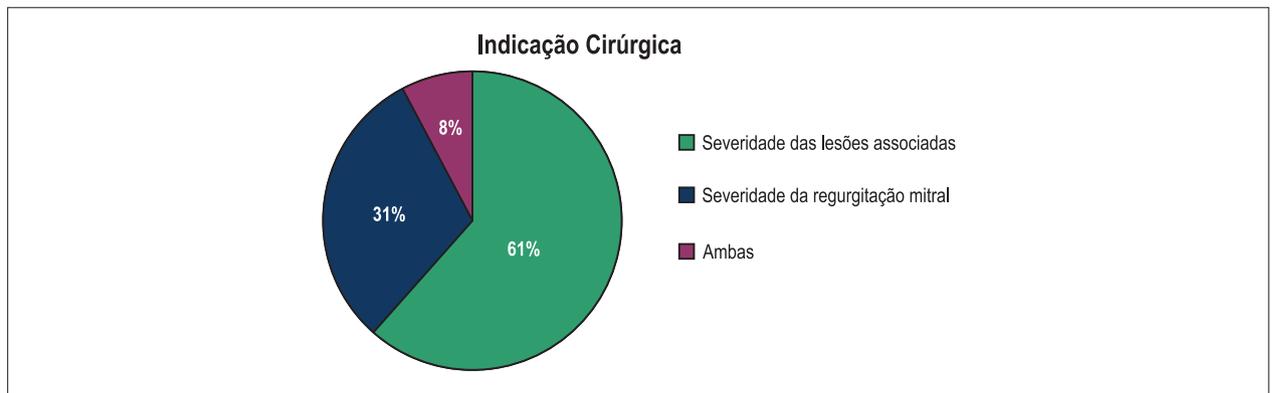


Figura 1 – Razões para escolher cirurgia como opção terapêutica em uma população com fissura isolada da valva mitral.

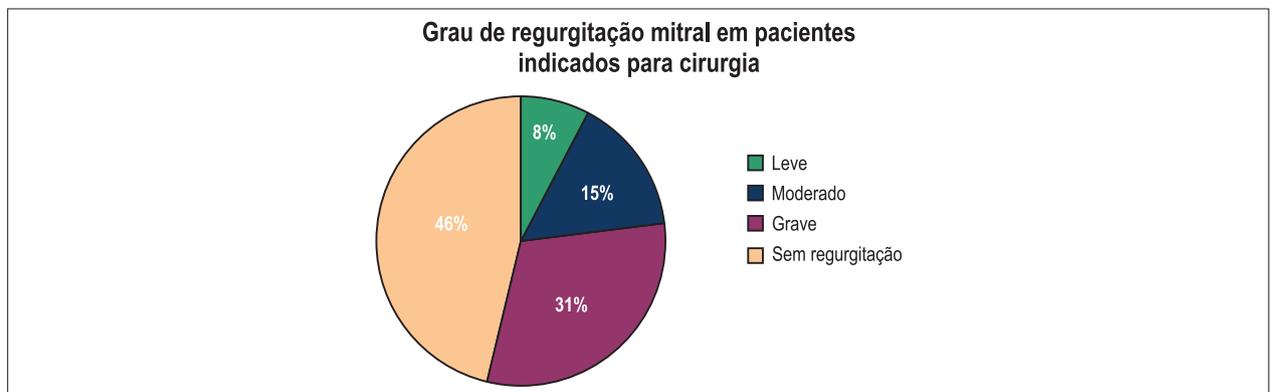


Figura 2 – Grau de regurgitação mitral em pacientes com fissura isolada da valva mitral encaminhados para cirurgia.

sem outros defeitos associados)¹¹.¹³ A FIVM é uma causa rara de RM congênita com uma incidência na população pediátrica de 1:1340.¹⁴ Em nosso estudo, a FIVM representou 1% de todas as doenças cardíacas congênitas.

Como descrito por Perier e Clausnizer,¹⁵ algumas características anatômicas são específicas da FIVM. Ao contrário de fissuras associadas aos DSAV, o anel mitral na FIVM está em posição anatômica normal e a fissura aponta para a VSVE, enquanto as valvas mitral e tricúspide estão conectadas ao septo interventricular em níveis diferentes (a junção da valva tricúspide é mais baixa do que a da valva mitral).

Em nosso estudo, a idade ao diagnóstico variou de 6 dias a 36 anos, o que é consistente com dados prévios que reportaram faixas etárias entre 1 dia e 52 anos.^{1,3,15,16} Pacientes com lesões associadas foram diagnosticados com uma mediana de idade de 20 meses (intervalo de 6 dias a 33 anos), enquanto aqueles sem lesões associadas foram diagnosticados com uma mediana de idade de 9 anos (intervalo de 6 anos a 36 anos). Estes achados são consistentes com um estudo anterior¹⁷ que mostrou que pacientes com FIVM e lesões associadas tinham apresentação mais precoce e sintomas cardíacos importantes, que estavam mais relacionados às lesões cardíacas associadas do que à própria FIVM.

Em nosso estudo, 40,9% dos pacientes tinham síndrome de Down. Esta frequência foi maior em comparação com outras séries publicadas que relataram incidências de 10% a 25%.^{5,6,17} Em um estudo recente, Thankavel et al.¹⁸ relataram uma incidência de FIVM de 6,5% em indivíduos com a síndrome. Esta alta incidência de síndrome de Down em pacientes com FIVM sugere uma possível ligação entre esta anomalia genética e a FIVM.

Fissuras isoladas podem ser diagnosticadas adequadamente com ecocardiografia bidimensional com avaliação por Doppler.¹⁹ Após o advento da ecocardiografia bidimensional de alta resolução e da ecocardiografia tridimensional, a FIVM tem sido diagnosticada mais rapidamente e parece ser mais comum do que se pensava anteriormente.^{4,20} A ecocardiografia pode demonstrar a fissura e avaliar sua gravidade. Em nossa série, a RM foi moderado ou severa em 31,8% dos casos, enquanto a FIVM sem regurgitação foi registrada em nove pacientes (40,9%). Estes achados contrastam com os de Fraise et al.²¹ que relataram uma incidência maior de RM moderada a grave (45,5%). Além disso, a ecocardiografia pode identificar malformações anatômicas associadas à FIVM, tais como CIA com *ostium secundum*, transposição das grandes artérias, CIV, atresia tricúspide, PCA, coarctação de aorta, dupla via

de saída de ventrículo direito e conexão anômala de veias pulmonares.^{22,23} Em nosso estudo, a FIVM esteve associada com outras lesões cardíacas congênitas em 17 pacientes (77,3%). A lesão associada com maior frequência foi a CIV em 15 pacientes (88,2%), o que está alinhado com os achados de Zhu et al.²⁴ que relataram CIV associada em 50% dos pacientes com FIVM. A presença de cordoalha acessória foi encontrada em 11 pacientes (64,7%), nenhum dos quais apresentavam obstrução na VSVE. Enquanto uma coaptação incompleta das duas metades da fissura no folheto anterior é geralmente a causa de RM associada, especialmente na presença de uma fissura ampla,⁶ a presença de cordoalha acessória pode causar estenose na VSVE e assim contribuir para o mecanismo de RM. Estudos patológicos anteriores também sugerem que a restrição do movimento da cúspide anterior da valva mitral causada por cordoalha acessória possa ser um mecanismo adicional.⁶ A importância desse último mecanismo é reconhecida há bastante tempo como uma limitação ao sucesso da reparação da valva mitral em paciente com DSAV, uma vez que a fissura tenha sido suturada,²⁵ mas não há nenhuma informação a respeito do impacto da presença de cordoalha acessória sobre o sucesso do reparo cirúrgico em uma população com FIVM.

De todos os pacientes encaminhados para cirurgia em nosso estudo, 61% foram encaminhados devido à gravidade das lesões associadas. Apenas 31% dos pacientes foram operados exclusivamente devido à gravidade da RM. Ao todo, 54% dos pacientes operados em nosso estudo apresentavam RM leve a moderada, sugerindo que a indicação da cirurgia foi baseada na gravidade e complexidade das lesões associadas na maioria dos pacientes.

A alta incidência de lesões cardíacas congênitas associadas na população com FIVM é de grande interesse. Muitas vezes, uma fissura importante pode ser reparada simultaneamente à reparação das outras lesões cardíacas. Na ausência de outras lesões cardíacas isoladas, a decisão cirúrgica na FIVM

deve ser baseada na gravidade da RM e seu impacto clínico. Se o grau de regurgitação for apenas leve ou moderado, o reparo cirúrgico não é urgente, já que a regurgitação não progride a médio prazo.²⁴

Conclusão

Nosso estudo mostra que a FIVM é rara e está frequentemente associada à síndrome de Down. A CIV perimembranosa e cordoalha acessória na VSVE foram as anormalidades cardíacas associadas mais comuns. A FIVM pode ser de grande interesse nestes casos, já que os pacientes com lesões associadas parecem ser diagnosticados mais precocemente. A decisão de operar a FIVM deve levar em conta a gravidade tanto da RM quanto da lesão cardíaca associada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: El hammiri A, Drighil A, Benhaourech S; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: El hammiri A, Benhaourech S; Redação do manuscrito: El hammiri A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: El hammiri A, Drighil A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Di Segni E, Bass JL, Lucas RV Jr, Einzig S. Isolated cleft mitral valve: a variety of congenital mitral regurgitation identified by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1983;51(6):927-31.
2. Smallhorn JF, de Leval M, Stark J, Somerville J, Taylor JF, Anderson RH, et al. Isolated anterior mitral cleft. Two dimensional echocardiographic assessment and differentiation from "clefts" associated with atrioventricular septal defect. *Br Heart J.* 1982;48(2):109-16.
3. Di Segni E, Kaplinsky E, Klein HO. Color Doppler echocardiography of isolated cleft mitral valve. Roles of the cleft and the accessory chordae. *Chest.* 1992;101(1):12-5.
4. Kohl T, Silverman NH. Comparison of cleft and papillary muscle position in cleft mitral valve and atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 1996;77(2):164-9.
5. Sigfusson G, Etedgui JA, Silverman NH, Anderson RH. Is a cleft in the anterior leaflet of an otherwise normal mitral valve an atrioventricular canal malformation? *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(2):508-15.
6. Di Segni E, Edwards JE. Cleft anterior leaflet of the mitral valve with intact septa. A study of 20 cases. *Am J Cardiol.* 1983;51(6):919-26.
7. Anderson RH, Zuberbuhler JR, Penkoske PA, Neches WH. Of clefts, commissures, and things. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90(4):605-10.
8. Thavandiranathan P, Phelan D, Collier P, Thomas JD, Flamm SD, Marwick TH. Quantitative assessment of mitral regurgitation: how best to do it. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(11):1161-75.
9. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):307-32.
10. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(7):777-802.
11. Giroud JM, Jacobs JP, Spicer D, Backer C, Martin GR, Franklin RC, et al. Report from the international society for nomenclature of paediatric and congenital heart disease: creation of a visual encyclopedia illustrating the terms and definitions of the international pediatric and congenital cardiac code. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2010;1(3):300-13.

12. Edwards JE. Differential diagnosis of mitral stenosis; a clinicopathologic review of simulating conditions. *Lab Invest.* 1954;3(2):89-115.
13. Sulafa AK, Tamimi O, Najm HK, Godman MJ. Echocardiographic differentiation of atrioventricular septal defects from inlet ventricular septal defects and mitral valve clefts. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):607-10.
14. Zegdi R, Amahzoune B, Ladjali M, Sleilaty G, Jouan J, Latremouille C, et al. Congenital mitral valve regurgitation in adult patients: a rare, often misdiagnosed but repairable, valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):751-4.
15. Perier P, Clausnizer B. Isolated cleft mitral valve: valve reconstruction techniques. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(1):56-9.
16. Snow NJ, Ankeney JL. Congenitally cleft atrioventricular valves associated with secundum atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(6):925-8.
17. Tamura M, Menahem S, Brizard C. Clinical features and management of isolated cleft mitral valve in childhood. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):764-70.
18. Thankavel PP, Ramaciotti C. Isolated mitral cleft in trisomy 21: an initially 'silent' lesion. *Pediatr Cardiol.* 2015 Oct 20. [Epub ahead of print].
19. Kuperstein R, Feinberg MS, Carasso S, Gilman S, Dror Z, Di Segni E. The added value of real-time 3-dimensional echocardiography in the diagnosis of isolated cleft mitral valve in adults. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(6):811-4.
20. Banerjee A, Kohl T, Silverman NH. Echocardiographic evaluation of congenital mitral valve anomalies in children. *Am J Cardiol.* 1995;76(17):1284-91.
21. Fraisse A, Massih TA, Kreitmann B, Metras D, Vouhe P, Sidi D, et al. Characteristics and management of cleft mitral valve. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1988-93.
22. Pifarre R, Dieter RA, Hoffman FG, Neville WE. Atrial secundum septal defect and cleft mitral valve. *Ann Thorac Surg.* 1968;6(4):373-6.
23. Chesler E, Korns ME, Edwards JE. Anomalies of the tricuspid valve, including pouches, resembling aneurysms of the membranous ventricular septum. *Am J Cardiol.* 1968;21(5):661-8.
24. Zhu D, Bryant R, Heinle J, Nihill MR. Isolated cleft of the mitral valve: clinical spectrum and course. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(6):553-6.
25. Edwards JE. The problem of mitral insufficiency caused by accessory chordae tendineae in persistent common atrioventricular canal. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1960;35:299-305.