

## Anormalidades Cardiovasculares y Metabólicas en Pacientes con el Síndrome de Berardinelli-Seip

Antonio Guedes do Rêgo<sup>1</sup>, Evandro Tinoco Mesquita<sup>2</sup>, Carlos Alberto de Faria<sup>1</sup>, Marcel Álvares Guedes do Rêgo<sup>3</sup>, Maria de Fátima Paiva Baracho<sup>1</sup>, Maria Goretti do Nascimento Santos<sup>1</sup>, Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito<sup>1</sup>, José Brandão Neto<sup>1</sup>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)<sup>1</sup>, Natal, RN; Universidade Federal Fluminense (UFF)<sup>2</sup>, Niterói, RJ; CLINICOR<sup>3</sup>, Natal, RN - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** El síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) o lipodistrofia generalizada congénita, afecta frecuentemente el aparato cardiovascular y también promueve anomalías metabólicas que involucran los metabolismos glucídico y lipídico.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de las anomalías cardiovasculares y metabólicas en portadores de SBS.

**Métodos:** Veintidós pacientes del Estado de Rio Grande do Norte (Brasil), con diagnóstico de SBS, se sometieron a evaluación clínica, electrocardiograma de reposo, ecocardiograma doppler, radiografía de tórax, electrocardiografía dinámica de 24 horas, ergometría y análisis de laboratorio.

**Resultados:** Los pacientes eran, predominantemente, adultos jóvenes, siendo en su mayoría del sexo femenino. La totalidad de la muestra presentó resistencia a la insulina, *acanthosis nigricans* y HDL-colesterol disminuido. La presencia de esplenomegalia, hepatomegalia, *diabetes mellitus* tipo II y triglicéridos elevados era constante. El síndrome metabólico se caracterizó en la mayoría de los pacientes, con predominancia en el sexo femenino y con un alto grado de consanguinidad paterna. En más de la mitad de los pacientes (77,3%) se encontraron hipertensión arterial sistémica y la prehipertensión. El ecocardiograma Doppler mostró presencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (50%), hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo (4,5%) y geometría normal del ventrículo izquierdo (45,5%). Se evidenció tasa elevada de arritmia en el *holter*, tales como extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares y taquicardia supraventricular sostenida. La incompetencia cronotrópica (54,5%) se observó en la ergometría.

**Conclusión:** Anomalías cardiovasculares y metabólicas se observaron en elevada prevalencia en individuos jóvenes y asintomáticos con SBS. Estos hallazgos señalan la necesidad de seguimiento cardiológico sistemático y de medidas preventivas en este grupo de riesgo. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 103-111)

**Palabras clave:** Lipodistrofia generalizada congénita, enfermedades cardiovasculares/genética, metabolismo/genética, metabolismo de los lípidos/genética.

### Introducción

El síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) o lipodistrofia generalizada congénita fue descrita por primera vez en Brasil por Berardinelli et al en 1954, en dos niños<sup>1</sup>. Seip et al<sup>2</sup>, en 1959, describieron este síndrome en tres pacientes más<sup>2</sup>. El SBS tiene un carácter genético con transmisión autosómica recesiva y frecuente consanguinidad paterna, de causa indeterminada, debido a la mutación en AGPAT2 y Gng3lg<sup>3</sup>. Están descritos dos *loci*, BSCL1 y BSCL2 en el SBS, en los cromosomas 9q34 y 11q13, respectivamente<sup>3</sup>. En un estudio

realizado en 21 de los pacientes de Rio Grande do Norte (Brasil), se encontró mutación en el Gng3lg en 19 individuos y en el AGPAT2<sup>4</sup> en dos.

El SBS es un síndrome raro con prevalencia de un caso en diez millones de personas<sup>3</sup>. Los individuos afectados con tal síndrome se caracterizan por presentar *diabetes mellitus* tipo II, no cetótico e resistente a la insulina, acompañada de ausencia casi completa de tejido adiposo subcutáneo. El diagnóstico puede ser establecido al nacer o durante la infancia y se caracteriza por alteraciones clínicas, metabólicas y de laboratorio que incluyen: Disminución o ausencia de tejido adiposo subcutáneo, crecimiento acelerado con patrón acromegaloide, desarrollo somático y esquelético acentuado. Es común la presencia de hepatomegalia debido a la infiltración de grasa que puede evolucionar para cirrosis, esplenomegalia, *acanthosis nigricans*, macroglosia, ginecomastia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, niveles reducidos

**Correspondencia:** José Brandão Neto •

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Pós-graduação em Ciências da Saúde

Rua Paulo Lyra, 2183 / 1301 - Candelária - 59010-180, Natal, RN - Brasil

E-mail: jbn@ppgcsa.com.br e aguedesrego@cardiol.br

Artículo recibido el 03/11/08; revisado recibido el 03/12/08; aceptado el

03/12/08.

de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-c), pudiendo además haber elevación del (C-t) y del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c). Los niveles séricos de leptina y adipopectina son extremadamente bajos<sup>3,5,6</sup>.

Hay pocos estudios publicados en la bibliografía sobre alteraciones cardíacas derivadas de la SBS. Menos de veinte relatos informaron alteraciones cardíacas, con casuística inferior a diez pacientes<sup>7-14</sup>. Tales estudios señalaron como alteraciones cardiovasculares más frecuentes la hipertrofia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatía hipertrófica, particularmente el patrón de hipertrofia septal asimétrica, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e hipertensión arterial sistémica<sup>7-17</sup>. En Brasil, existe sólo el relato de un caso en el cual se describieron alteraciones cardíacas<sup>14</sup>.

El objetivo de este trabajo fue determinar anomalías cardiovasculares y metabólicas en portadores de SBS, por medio de evaluación clínica, exámenes bioquímicos, electrocardiograma (ECG) de reposo, radiografía de tórax, ergometría, ecocardiograma doppler y electrocardiografía dinámica de 24 horas (*holter*).

## Métodos

### Individuos

Se estudiaron 22 pacientes portadores de SBS, provenientes del Estado de Rio Grande do Norte (Brasil) atendidos en el Ambulatorio de Endocrinología y Metabolología y de Cardiología del Hospital Universitario Onofre Lopes (HUOL) de la Universidad Federal de Rio Grande do Norte (UFRN). Cada paciente o su representante legal firmó el Formulario de Consentimiento nº 42/2003, debidamente aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la UFRN. Todos los exámenes se realizaron el mismo día, y ningún paciente utilizaba ningún medicamento desde hacía por lo menos cinco días.

### Parámetros clínicos

Para cada participante se completó un protocolo que contenía datos personales, anamnesis y hallazgos del examen físico general, endocrinológico y cardiovascular. Todos los exámenes fueron realizados por médicos especialistas.

### Evaluación antropométrica

Las medidas de peso se obtuvieron en tres veces, mediante el uso de balanza digital (Balmark, São Paulo, SP, Brasil), con capacidad para 160 kg y sensibilidad de 100 g. La circunferencia abdominal (CA) se midió sobre una línea horizontal imaginaria que pasaba por el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca. El área de la superficie corporal (ASC) se calculó por la ecuación de DuBois y DuBois<sup>18</sup>. Las medidas de peso y altura se utilizaron para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Los niños con IMC > percentil 95 fueron consideradas obesas, y aquellas con IMC entre los percentiles 85 y 95, portadoras de sobrepeso<sup>19</sup>. Para los adultos, el IMC se consideró normal entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso entre 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> y obeso > 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>20</sup>.

### Parámetros bioquímicos

Se recogieron 5 ml de sangre total, después de 12 h de ayuno. Se determinaron glucemia en ayunas, C-t, HDL-c y triglicéridos (TG). La lipoproteína de baja densidad (LDL-c) no fue calculada por volverse progresivamente menos exacta con el aumento de las concentraciones séricas de TG y no ser utilizada para criterios de síndrome metabólico (SM)<sup>20</sup>. Los análisis se realizaron en un analizador bioquímico (Modelo Chem Well, Palm City, FL, USA), usando reactivos específicos (Labtest, Minas Gerais, Brasil).

### Criterios y directrices

Se utilizaron los criterios de normalidad definidos por la I Directriz de Prevención de la Aterosclerosis en la Infancia y la Adolescencia<sup>19</sup>, por la IV Directriz de Prevención de la Aterosclerosis de la Sociedad Brasileña de Cardiología<sup>20</sup> y por el Consenso Brasileño sobre Diabetes<sup>21</sup>. Los registros de informaciones, con relación a la resistencia a la insulina de cada individuo, se obtuvieron en los prontuarios del HUOL.

Para evaluar los criterios de SM en niños y adolescentes, se adoptaron los criterios de la NCEP/ATP III<sup>22</sup> modificado para la edad, siendo necesaria la presencia de por lo menos tres a cinco parámetros: niveles de TG  $\geq$  110 mg/dl; HDL-c  $\leq$  40 mg/dl; circunferencia abdominal  $\geq$  percentil 90, según sexo y edad; glucemia  $\geq$  110 mg/dl y presión arterial sistólica o diastólica (PAS o PAD)  $\geq$  percentil 90 según sexo, edad y estatura. Por otro lado, la NCEP/ATP III<sup>23</sup> preconiza que, para los adultos, el SM representa la combinación de por lo menos tres de los siguientes componentes: obesidad abdominal por medio de circunferencia abdominal (hombres > 102 cm y mujeres > 88 cm); TG  $\geq$  150 mg/dl; HDL-c para hombres < 40 mg/dl y mujeres < 50 mg/dl; presión arterial  $\geq$  130 mmHg o  $\geq$  85 mmHg; y glucemia en ayunas  $\geq$  110 mg/dl. La presencia de *diabetes mellitus* tipo II no excluye el diagnóstico de SM. Por su simplicidad y practicidad, ésta es la definición recomendada por la I Directriz Brasileña de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Metabólico<sup>24</sup>.

### Parámetros hemodinámicos

Las presiones arteriales (PA) se midieron por el método indirecto, por medio de esfigmomanómetro (Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA) graduado y calibrado de cero a 300 mmHg. Se verificaron tres medidas después de cinco minutos de reposo con el paciente en posición sentada. Los procedimientos de las medidas y la clasificación de la presión arterial se realizaron de acuerdo con *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* y el *Seventh Report do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*<sup>25,26</sup>. Los valores de la PA no fueron redondeados para dígitos terminados en cinco o cero.

### Electrocardiograma

El electrocardiograma de reposo (ECG), realizado después de diez minutos de reposo, se registró en un aparato de electrocardiografía (Cardioline Delta Plus, Cavareno, Trento, Italia) con 12 derivaciones. El registro gráfico se normalizó en la velocidad de 25 mm/s, y el aparato se calibró con amplitud

de 1 mV, correspondiendo a 10 mm en el eje vertical<sup>27</sup>. La evaluación final fue realizada por dos cardiólogos; en caso de discordancia, un tercer profesional determinó el resultado final del examen.

### Radiografía torácica

La radiografía de tórax se realizó en un aparato (Emic, Modelo MKTE 500, São Paulo, SP, Brasil) con sistema de procesamiento digital marca Agfa Cr 75.0 (Mortsel-Belgium) en inspiración máxima. Para los niños que no pudieron permanecer en inspiración máxima, el examen se realizó con una distancia de 1 m, generalmente en la proyección anteroposterior. En los adultos, la distancia fue del 1,75 a 2 m en proyección anteroposterior y perfil izquierdo. Usando tal técnica se evaluaron el área cardiaca, mediante el índice cardiorádico y la evaluación pleuropulmonar, y las cúpulas diafrágicas<sup>28</sup>.

### Ecocardiograma doppler

Este examen realizado fue uni y bidimensional con *doppler* pulsado y continuo con mapeo de flujo en colores (Hewlett Packard, Modelo 2410 A-Ultrasound System, Andover-MA, USA). Se realizaron cinco medidas para cada variable estudiada, y para el análisis se consideró el valor promedio final. El aparato contenía transductores de 2.5 y 5.0 mHz, que permitieron la evaluación en el modo-M y en el bidimensional con *doppler* pulsado y continuo. Las imágenes se obtuvieron siguiendo las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* (ASE)<sup>29,30</sup> a partir de cortes ecocardiográficos convencionales.

Para el cálculo de la masa ventricular izquierda se adoptó la fórmula recomendada por la ASE, corregida por la Convención de Penn<sup>31</sup>. El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) se calculó corrigiendo el valor de la masa (g) por la ASC (m<sup>2</sup>). Se consideró normal IMVE menor o igual a 95 g/m<sup>2</sup> y 115g/m<sup>2</sup> para mujeres y hombres, respectivamente<sup>32</sup>. El cálculo del espesor relativo de la pared (ERP) se obtuvo mediante al fórmula siguiente:

$$ERP = (2 \times EPPd) / DdV$$

EPPd y DdV son el espesor diastólico de la pared posterior y el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo, respectivamente.

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos de geometría cardíaca<sup>32</sup>:

- Geometría normal = IMVE normal y ERP ≤ 0.42.
- Remodelación concéntrica = IMVE normal y ERP > 0.42.
- Hipertrofia concéntrica = IMVE aumentada y ERP > 0.42.
- Hipertrofia excéntrica = IMVE aumentada y ERP ≤ 0.42.

La fracción de eyección (FE) se calculó por el método de Simpson a partir de un corte apical de cuatro cámaras<sup>32</sup>. Fueron considerados normales valores ≥ 55%.

Las evaluaciones de los flujos intracardiacos siguieron las orientaciones del Consenso Canadiense y sirvieron para

evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo<sup>33</sup>. Se obtuvieron las siguientes variables:

- Velocidad máxima de llenado ventricular rápido del flujo transmitral (pico de la onda E en m/s).
- Velocidad máxima de llenado tardío del flujo transmitral (pico de la onda A en m/s).
- Relación onda E / onda A.
- Tiempo de desaceleración de la onda E (TDE) del flujo transmitral en m/s correspondiente al intervalo de tiempo entre el pico de la onda E y su extrapolación para la línea de base.

e) Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV) en m/s correspondiente al intervalo de tiempo entre el final del flujo sistólico y el inicio del flujo transmitral.

Las tres primeras variables se obtuvieron antes y durante la fase de presión de la maniobra de Valsalva.

### Electrocardiografía dinámica de 24 horas (holter)

Los pacientes se monitorearon durante 24 horas, utilizando un grabador (Cardioflash Digital Cardios, São Paulo, SP, Brasil). La preparación, la realización del examen, el análisis y el laudo siguieron las orientaciones del ACC/AHA *Guidelines for Ambulatory Eletrocardiography*<sup>34</sup>.

### Ergometría

Se realizó en una estera (IMBRAMED, Modelo Soft Move I, Porto Alegre, RS, Brasil). Los pacientes se prepararon para monitoreo de ECG continuo utilizando las derivaciones modificadas de Mason et al<sup>35</sup>. Se inició el examen utilizando el protocolo de Bruce<sup>36</sup>. Con la finalidad de evaluar las respuestas clínicas, electrocardiográficas y hemodinámicas, el examen siguió las orientaciones para resultados confiables, reproducibles y mensurables mencionadas en las II Directrices de la Sociedad Brasileña de Cardiología Sobre Ergometría<sup>37</sup>.

### Análisis estadístico

La comparación entre los dos subgrupos se analizó por el test de Mann-Whitney para datos numéricos y por el test exacto de Fisher para datos categóricos (cualitativos). Los datos numéricos se determinaron en promedio y desviación estándar, y los datos cualitativos se expresaron por medio de frecuencia (n) y porcentaje (%). Se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney, pues las variables no presentaron distribución normal (distribución Gaussiana) debido a la falta de simetría de la distribución, y principalmente debido al tamaño de la muestra reducida en los subgrupos estudiados. El criterio de determinación de significancia adoptado fue el nivel de 5%. El análisis estadístico se procesó con el *software* SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

## Resultados

### Individuos

Las características clínicas de los 22 pacientes estudiados están reunidas en la figura 1 y en la tabla 1.

### Parámetros clínicos

En la tabla 1 también se describen los parámetros clínicos. La historia familiar del SBS se identificó en el 86,4% de los pacientes, con predominancia del sexo femenino (92,9%) por causa del mayor número. La *diabetes mellitus* tipo II ocurrió en el 68,2% de los pacientes, siendo el 62,5% en el sexo masculino. El diagnóstico de resistencia a la insulina y *acanthosis nigricans* fue demostrado en todos los pacientes. El SM ocurrió en el 81,8% de los casos con prevalencia similar entre los sexos. La hepatomegalia ocurrió en el 90,9% de los pacientes sin diferencia entre los sexos, y la esplenomegalia, en el 45,5%, predominantemente en el sexo femenino.

### Evaluación antropométrica

Las características antropométricas de los 22 pacientes estudiados están reunidas en la tabla 1. El promedio de edades fue de  $22.4 \pm 9.7$  años, sin diferencia estadística entre los sexos. El promedio del peso fue de  $56.6 \pm 15.1$  kg, siendo más elevado en el sexo masculino ( $p = 0.003$ ). El IMC presentó un promedio de  $21.6 \pm 3.3$ , siendo más expresivo en el sexo masculino ( $p = 0.001$ ). El promedio de la ASC fue de  $1.58 \pm 0.27$ , más elevado en el sexo masculino ( $p = 0.004$ ). La CA presentó un promedio de  $82 \pm 9.2$ , significativamente más elevada en el sexo masculino ( $p = 0.011$ ).

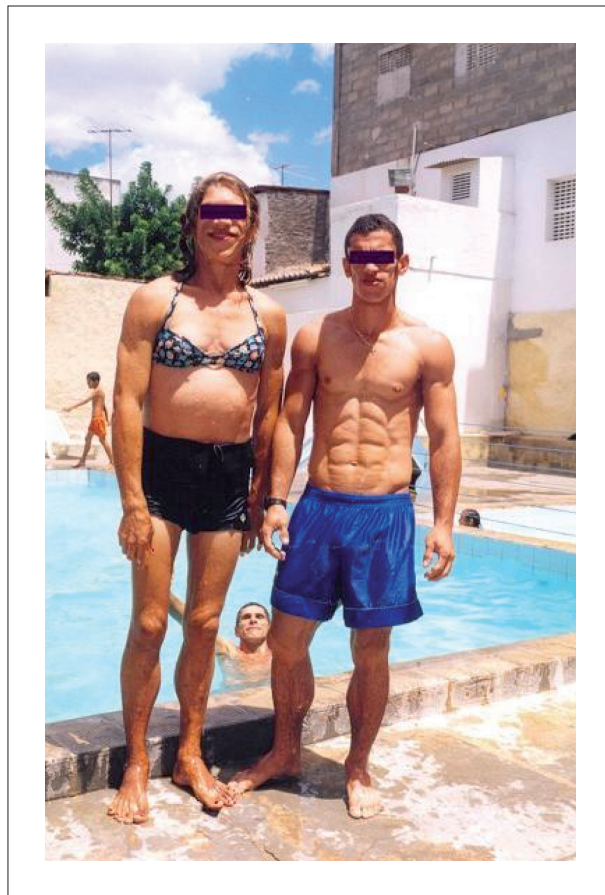


Fig. 1 - Pacientes portadores del síndrome de Berardinelli-Seip.

### Parámetros bioquímicos

La glucemia en ayunas se mantuvo en promedio elevado,  $177,8 \pm 84,4$ , sin diferencia significativa entre los sexos. El promedio del C-t fue de  $175,4 \pm 38,1$ , sin diferencia estadística entre los sexos. El promedio del HDL-c fue  $27,4 \pm 7,7$ , más elevado en el sexo femenino ( $p = 0.033$ ). Los TG permanecieron elevados,  $331,7 \pm 286,4$ , aunque sin diferencia entre ambos sexos (tabla 1).

### Presión arterial

La frecuencia cardiaca basal tuvo un promedio de  $91,6 \pm 8,3$ , más elevada en el sexo femenino ( $p = 0.036$ ). La hipertensión arterial sistémica (HAS) ocurrió en el 50%, y la prehipertensión, en el 27,3% de los pacientes con SBS (tabla 1). Los promedios de las PAS y PAD estaban aumentados en ambos sexos, aunque sin diferencia estadística.

### Electrocardiograma

Todos los pacientes con el SBS mostraron ritmo sinusal, el 18,2% presentaba hipertrofia ventricular izquierda (HVI), y el 3,6%, alteración de la repolarización ventricular. Otras alteraciones fueron pequeñas (datos no mostrados).

### Radiografía torácica

De los 22 pacientes con el SBS, el 95,5% presentaron radiografía de tórax normal. Sólo una mujer presentó aumento del área cardiaca e inversión del flujo pulmonar para los ápices (datos no mostrados).

### Ecocardiograma Doppler

En la tabla 2, los hallazgos del ecocardiograma Doppler se mostraban normales en el 40,9% de los pacientes, sin significancia estadística entre los sexos. La regurgitación mitral leve apareció en el 27,3% de los pacientes con el SBS, con predominancia del sexo femenino. Se diagnosticaron calcificación de la válvula aórtica en el 9,1% de los pacientes y presencia en el 4,5% con regurgitación aórtica leve sólo en los pacientes del sexo femenino. La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (HCVI) apareció en alrededor del 50% de los pacientes de ambos sexos, y la hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo, en el 4,5%, predominantemente en el sexo femenino. La geometría normal del ventrículo izquierdo estuvo presente en el 45,5% de los casos estudiados, prácticamente igual entre los sexos. Los patrones de la función diastólica evaluados por el flujo transmitral estaban dentro de la normalidad, antes y durante la fase de presión de la maniobra de Valsalva (tabla 2). En lo que atañe a la evaluación de la función sistólica, vale destacar que la fracción de eyección (Simpson) del VI tuvo un valor promedio del 67,3%, sin diferencia entre los sexos.

La tabla 3 relaciona la frecuencia y el porcentaje de HVI en el electrocardiograma y los parámetros clínicos con el ecocardiograma doppler (normal o anormal). La HVI en el ECG (30,8%), *diabetes mellitus* (76,9%), hepatomegalia (100%), esplenomegalia (61,5%) y HAS más prehipertensión (92,3%) estaban más presentes en el ECO anormal.

**Tabla 1 - Valores de las variables clínica, antropométrica, analítica y hemodinámica en 22 pacientes con el síndrome de Berardinelli-Seip según el sexo**

Variable	Total	Sexo masculino	Sexo femenino	p-valor
	(n = 22)	(n = 8)	(n = 14)	
<b>Clínico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Historia familiar	19 (86,4)	6 (75)	13 (92,9)	*
Diabetes mellitus	15 (68,2)	5 (62,5)	10 (71,4)	0,51
Resistencia a la insulina	22 (100)	8 (100)	14 (100)	*
Síndrome metabólico	18 (81,8)	7 (87,5)	11 (78,6)	*
Hepatomegalia	20 (90,9)	7 (87,5)	13 (92,9)	*
Esplenomegalia	10 (45,5)	2 (25)	8 (57,1)	0,15
<b>Antropométrico</b>	<b>Promedio ± SD</b>	<b>Promedio ± SD</b>	<b>Promedio ± SD</b>	
Edad (años)	22,4 ± 9,7	25,8 ± 9,6	20,5 ± 9,6	0,18
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	21,6 ± 3,3	24,5 ± 2,5	20,0 ± 2,5	0,001
ASC (m <sup>2</sup> )	1,58 ± 0,27	1,78 ± 0,18	1,46 ± 0,24	0,004
Cintura abdominal (cm)	82,0 ± 9,2	88,5 ± 8,1	78,2 ± 7,7	0,011
<b>Bioquímico</b>				
Glucemia (mg/dl)	177,8 ± 84,4	182,5 ± 87,7	175,1 ± 85,7	0,91
Colesterol (mg/dl)	175,4 ± 38,1	167,9 ± 21,3	179,7 ± 45,2	0,99
HDL-c (mg/dl)	27,4 ± 7,7	23,4 ± 5,7	29,7 ± 7,9	0,033
Triglicéridos (mg/dl)	331,7 ± 286,4	398,6 ± 270,9	293,4 ± 297,8	0,27
<b>Hemodinámico</b>				
PAS (mmHg)	130,9 ± 23,7	131,3 ± 21,7	130,7 ± 25,6	0,80
PAD (mmHg)	85,5 ± 18,2	82,5 ± 17,5	87,1 ± 19,0	0,57
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Presión arterial normal	5 (22,70)	3 (37,5)	2 (14,3)	*
Hipertensión	11 (50)	4 (50)	7 (50)	0,36
Prehipertensión	6 (27,3)	1 (12,5)	5 (35,7)	*

SD - desviación estándar; IMC - índice de masa corporal; ASC - área da superfície corporal; HDL-c - colesterol de lipoproteína de alta densidad; PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica. \* Pocos casos - < cinco pacientes presentes o ausentes.

La tabla 4 relaciona la frecuencia y el porcentaje de varios parámetros clínicos y HVI en el electrocardiograma con la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma. Entre los parámetros electrocardiográficos, el 36,4% de la HVI se detectaron sólo en presencia de HCVI. Los parámetros clínicos más frecuentes, tales como diabetes mellitus (72,7%), hepatomegalia (100%), esplenomegalia (63,6%) y HAS más hipertensión (90,9%), se observaron más en presencia de la HCVI que en su ausencia.

#### Holter electrocardiograma

La tabla 5 muestra la asociación entre las arritmias verificadas en el holter y la incompetencia cronotrópica verificada en la ergometría (TE) con relación a la HCVI observada en el ecocardiograma en 22 pacientes con SBS. Se observaron pacientes con holter normal con HCVI presente (18,2%) y ausente (36,4%), sin significancia estadística entre ellos. Se detectaron igualmente extrasístoles ventriculares

en el 54,6% de los pacientes con HCVI presente y ausente. Pacientes con extrasístoles supraventriculares presentaron el porcentaje del 81,8% asociado a la presencia de HCVI y el 54,6% a HCVI ausente. Se detectó taquicardia supraventricular sostenida en el 27,3% de los pacientes con HCVI presente y 9,1% con HCVI ausente.

#### Ergometría

La incompetencia cronotrópica se observó en el TE en el 45,5% de los pacientes con HCVI presente y en el 63,6% con HCVI ausente, sin diferencia estadística (tabla 5).

#### Discusión

El SBS fue descrito en menos de 300 pacientes hasta el momento presente. La bibliografía actual sugiere que sólo uno en cada cuatro casos es relatado, lo que permite una estimativa de la enfermedad de alrededor de uno en cada 10.000.000

**Tabla 2 - Variables del ecocardiograma doppler en 22 pacientes con el Síndrome de Berardinelli-Seip por sexo y sus valores descriptivos correspondientes**

Variable	Total (n = 22)	Sexo masculino (n = 8)	Sexo femenino (n = 14)	p-valor
	n ± SD	n ± SD	n ± SD	
AI (cm)	3,21 ± 0,67	3.25 ± 0.72	3.18 ± 0.66	0.89
AO (cm)	2,78 ± 0,30	2,92 ± 0,40	2,70 ± 0,21	0,20
ESVd (cm)	1,10 ± 0,28	1,09 ± 0,31	1,10 ± 0,27	0,91
DdVI (cm)	4,24 ± 0,59	4,45 ± 0,58	4,12 ± 0,58	0,33
EPPd (cm)	1,02 ± 0,29	1,03 ± 0,29	1,01 ± 0,29	0,89
DsVI (cm)	2,28 ± 0,47	2,25 ± 0,38	2,30 ± 0,53	0,73
FE - Simpson (%)	67,3 ± 8,1	68,0 ± 4,7	66,9 ± 9,7	0,91
Masa del VI (g)	158,1 ± 61,8	167,8 ± 56,4	152,5 ± 66,1	0,68
Índice de masa del VI (g/m <sup>2</sup> )	99,0 ± 36,4	94,1 ± 32,0	101,8 ± 39,6	0,56
Pico de vel. máx. de E (m/s)	0,90 ± 0,14	0,87 ± 0,18	0,92 ± 0,11	0,18
Pico de vel. máx. de A (m/s)	0,66 ± 0,12	0,59 ± 0,12	0,69 ± 0,11	0,060
Relación E/A	1,39 ± 0,20	1,48 ± 0,25	1,33 ± 0,14	0,18
Pico de E durante la MV (m/s)	0,77 ± 0,15	0,71 ± 0,18	0,81 ± 0,13	0,12
Pico de A durante la MV (m/s)	0,61 ± 0,13	0,57 ± 0,12	0,63 ± 0,13	0,24
Relación E/A durante la MV	1,29 ± 0,23	1,28 ± 0,32	1,30 ± 0,18	0,89
TRIV (m/s)	80,0 ± 10,69	73,75 ± 9,16	83,57 ± 10,08	0,03
TDE (m/s)	160,0 ± 15,43	158,75 ± 18,08	160,71 ± 14,39	0,83
Variable	n (%)	n (%)	n (%)	p- value
Ecocardiograma doppler normal	9 (40,9)	4 (50)	5 (35,7)	0,41
Regurgitación mitral leve	6 (27,3)	1 (12,5)	5 (35,7)	0,25
Calcificación de la válvula aórtica	2 (9,1)	0 (0)	2 (14,3)	*
Regurgitación aórtica leve	1 (4,5)	0 (0)	1 (7,1)	*
Disfunción sistólica del VI	1 (4,5)	0 (0)	1 (7,1)	*
Hipertrofia concéntrica del VI	11 (50)	4 (50)	7 (50)	*
Hipertrofia excéntrica del VI	1 (4,5)	0 (0)	1 (7,1)	*
Geometría normal del VI	10 (45,5)	4 (50)	6 (42,9)	0,54

Valores expresados en promedio ± desviación estándar (SD); AI - atrio izquierdo; AO - aorta; ESVd - espesor diastólico del septo; DdVI - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; EPPd - espesor diastólico de la pared posterior; DsVI - diámetros sistólicos del ventrículo izquierdo; FE - fracción de eyección; VI - ventrículo izquierdo; Vel. max. - velocidad máxima; E - onda de llenado ventricular rápido del flujo transmitral; A - onda de llenado ventricular tardío del flujo transmitral; MV - maniobra de Valsalva; TRIV - tiempo de relajación isovolumétrica del VI; TDE - tiempo de desaceleración de la onda E del flujo transmitral. \* Pocos casos - < cinco pacientes presentes o ausentes.

habitantes<sup>3</sup>. El Estado de Rio Grande do Norte (Brasil) tiene una población estimada de 3.000.000 de habitantes. Por lo tanto, nuestro grupo constituye una muestra bastante significativa y la mayor casuística de la bibliografía mundial.

La ocurrencia de anomalías cardiovasculares y metabólicas en portadores del SBS, actualmente, es poco discutida. En este estudio, la prevalencia de la consanguinidad paterna, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, acanthosis nigricans, hepatomegalia, esplenomegalia, HDL-c disminuidos y TG aumentados fueron similares a los encontrados en la bibliografía (tabla1)<sup>3,6,10,11,14,15,17</sup>.

Un dato relevante de este estudio fue que, por primera vez, se identificó el SM en pacientes con SBS. Éste se encontró en la gran mayoría de los pacientes, predominando

en ambos sexos. Éste se encontró en 18 pacientes (81,8%), siendo 11 (78,6%) del sexo femenino. De los siete niños y adolescentes (31,81%) de este estudio, seis tenían criterios para SM, siendo cinco (71,42%) del sexo femenino y uno (14,28%) del sexo masculino. Los criterios más prevalentes fueron bajo HDL-c (81,81%), hiperglucemia (77,27%), hipertrigliceridemia (63,63%) e hipertensión arterial sistémica (50%). Con relación a la circunferencia abdominal, ningún paciente presentó aumento de esa variable. Los pacientes del sexo masculino presentaron la circunferencia abdominal más elevada que los del sexo femenino, lo que implica mayores cuidados preventivos relacionados a las cardiopatías (tabla 1). Estos hallazgos fueron bastante significativos por la alta incidencia encontrada en el SBS y

**Tabla 3 - Relación de la frecuencia (n) y porcentaje (%) de la hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma y parámetros clínicos con Ecocardiograma Doppler (normal o anormal) en 22 pacientes con el síndrome de Berardinelli-Seip**

Variable	ECODOPPLER Normal		ECODOPPLER Anormal		p-valor
	n = 9		n = 13		
	n	%	n	%	
HVI (ECG)	0	0	4	30,8	*
Diabetes mellitus	5	55,6	10	76,9	0,27
Hepatomegalia	7	77,8	13	100	*
Esplenomegalia	2	22,2	8	61,5	0,082
HAS + prehipertensión	5	55,6	12	92,3	*

ECODOPPLER - ecocardiograma doppler; HVI- hipertrofia ventricular izquierda; ECG - electrocardiograma basal; HAS - hipertensión arterial sistémica. \* Pocos casos - < cinco pacientes presentes o ausentes.

**Tabla 4 - Frecuencia (n) y porcentaje (%) de la hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma y parámetros clínicos con relación a la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica en el ecocardiograma (presencia o ausencia) en 22 pacientes con el síndrome de Berardinelli-Seip**

Variable	HCVI presente		HCVI ausente		p-valor
	n=11		n=11		
	n	%	n	%	
HVI (ECG)	4	36,4	0	0	*
Diabetes mellitus	8	72,7	7	63,6	0,50
Hepatomegalia	11	100	9	81,8	*
Esplenomegalia	7	63,6	3	27,3	0,099
HAS + prehipertensión	10	90,9	7	63,6	*

HCVI - hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo; HVI - hipertrofia ventricular izquierda; ECG - electrocardiograma basal; HAS - hipertensión arterial sistémica. \* Pocos casos - < cinco pacientes presentes o ausentes.

**Tabla 5 - Relación entre arritmia en el holter e incompetencia cronotrópica en la ergometría con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma en 22 pacientes con el síndrome de Berardinelli-Seip**

Variable	HCVI presente		HCVI ausente		p-valor
	n = 11		n = 11		
	n	%	n	%	
Holter: normal	2	18,2	4	36,4	0,25
Holter: extrasístoles ventriculares	6	54,6	6	54,6	0,54
Holter: extrasístoles supraventriculares	9	81,8	6	54,6	0,16
Holter: taquicardia supraventricular sostenida	3	27,3	1	9,1	*
Holter: bloqueo atrioventricular de primer grado	0	0	1	9,1	*
TE: incompetencia cronotrópica	5	45,5	7	63,6	0,54

HCVI - hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo; Holter - electrocardiografía dinámica de 24 horas; TE - ergometría. \* Pocos casos - < cinco pacientes presentes o ausentes.

por ser representativos del aumento de la mortalidad general y de las complicaciones cardiovasculares<sup>24</sup>.

Ningún paciente tuvo buen control de glucemia en ayunas, además de presentar HDL-c disminuido y TG elevados. Estos resultados fueron similares a los encontrados en la bibliografía (tabla 1)<sup>3,6,10,11,14,15,17</sup>. La asociación de HDL-c bajo y elevación

de TG aumentan enormemente los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares<sup>24</sup>,

Se observó hipertensión arterial sistémica en el 50% de los pacientes. Estos resultados están totalmente de acuerdo con otros autores que los encontraron en el 46,5% de los 13 casos clínicos estudiados<sup>2,8,16</sup>. La prehipertensión, no

descrita anteriormente, se identificó en el 27,3% de los pacientes (tabla 1). Esta clasificación de la prehipertensión es particularmente importante para el tratamiento de pacientes con SM y *diabetes mellitus*<sup>24,26</sup>.

Otro dato relevante encontrado en este estudio tiene relación con los resultados obtenidos con el electrocardiograma y la radiografía de tórax. Ambos parámetros no fueron útiles para identificar la presencia de anomalías cardíacas en el SBS, en particular la presencia de HVI. A diferencia de otros estudios que encontraron cardiomegalia como un hallazgo frecuente en la radiografía de tórax<sup>7,8,11,13,16</sup>, sólo se observó un caso en el presente estudio (dato no mostrado). Por lo tanto, para identificar el compromiso cardiovascular, fue indispensable el estudio de ecocardiograma Doppler.

Con relación a las anomalías ecorcardiográficas de este estudio, se observó elevada prevalencia de compromiso cardíaco por medio de la presencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (50%), en ambos sexos, similar a los hallazgos de otros autores<sup>7,8,14,15,17</sup>. Por otro lado, no se encontró caso de cardiomiopatía hipertrófica, aunque la misma sea bastante citada en la bibliografía como hallazgo frecuente<sup>6-8,11-13,15,38</sup>. Se observó un 4,5% de los pacientes con hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo. La regurgitación mitral leve se observó en seis pacientes con SBS. Sólo un paciente presentaba hipocinesia global del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica (tabla 2).

### Resistencia a la insulina y cardiopatías

La posibilidad de que la resistencia a la insulina ocasione hipertrofia del miocito es el probable eje histopatológico, teniendo en vista la presencia de aumento de los diámetros de las fibras y la ausencia de criterios de cardiomiopatía hipertrófica. En realidad, esta cardiomiopatía ocurre en pacientes con síndrome de resistencia a la insulina por una acción directa de la insulina en los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)<sup>10</sup>. La alta frecuencia de tal patología asociada a la hipertrofia concéntrica en tales pacientes también es relatada por Klar et al.<sup>12</sup> en 1993. En hallazgos de autopsia, las fibras estaban arregladas, sin depósito de glucógeno e infiltración grasosa<sup>8,13</sup>. La cardiomiopatía hipertrófica vinculada a la *diabetes mellitus* se asocia, con frecuencia, a la dilatación ventricular y a las alteraciones de las arterias coronarias<sup>13</sup>. En este estudio, se encontró sólo un paciente con aumento de los diámetros internos del VI (hipertrofia excéntrica) (tabla 2). La diferencia histológica con la cardiomiopatía hipertrófica clásica se realiza por la ausencia de desarreglo de las fibras en la hipertrofia asociada a lipodistrofia<sup>12,14</sup>.

Divergiendo de otros estudios que identificaron elevada tasa de disfunción diastólica por la evaluación del flujo transmitral<sup>7,8,13,14</sup>, no se encontró la disfunción diastólica en nuestros pacientes, incluso después del empleo de la maniobra de Valsalva. Otro hallazgo discrepante de la

bibliografía<sup>8,11,15,38,39</sup> consistió en la presencia de disfunción sistólica. Sólo un paciente en este estudio presentó disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Una de las limitaciones de nuestro trabajo fue no utilizar el Doppler tisular, todavía no disponible en nuestro servicio.

El *holter* identificó elevada tasa de arritmia cardíaca en portadores del SBS. A pesar del bajo promedio de edades (22,4% ± 9.7) de estos pacientes, el 54,6% presentaron extrasístoles ventriculares con HCVI presente, y otros 54,6%, con HCVI ausente (tabla 5). Con relación a la bibliografía, existe sólo un relato de la paciente de cinco años, que fue monitoreada por 24 horas y con *holter* normal<sup>38</sup>.

Con relación a la ergometría, se observó incompetencia cronotrópica en el 45,5% de los pacientes con HCVI presente y en el 63,6% en los pacientes con HCVI ausente (tabla 5). Este test fue normal para isquemia miocárdica en los pacientes que alcanzaron la FC deseada y en los que presentaron incompetencia cronotrópica. No hubo relación entre incompetencia cronotrópica y HCVI presente o ausente. La presencia de incompetencia cronotrópica es un predictor de aumento de la mortalidad cardíaca y enfermedad coronaria incipiente, por no alcanzar la FC deseada<sup>40</sup>. La gran relevancia de este hallazgo reside en el hecho de no haber trabajo en la bibliografía que correlacione ergometría e incompetencia cronotrópica en los portadores de este síndrome.

Finalmente, la muerte súbita se relata en pocos casos con alteraciones cardíacas. La relación de alteraciones cardíacas y dislipidemia se describe como causa de muerte súbita en el SBS<sup>8,12</sup>. Las alteraciones cardíacas aumentan con la edad<sup>7,8</sup>, lo que diverge en este estudio.

### Conclusión

Como conclusiones preliminares, los resultados obtenidos relevaban anomalías cardiovasculares y metabólicas con elevada prevalencia en pacientes jóvenes, asintomáticos y portadores de SBS. Estos hallazgos señalan la necesidad de seguimiento cardiológico sistemático y de medidas preventivas en este grupo de riesgo.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El MCT/FINEP/SINTEC, 01/2003, financió parcialmente el presente estudio.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de doctorado de Antônio Guedes do Rêgo pela Universidad Federal de Rio Grande do Norte (UFRN).



## Referencias

- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954; 14 (2): 193-204.
- Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr Scand.* 1959; 48: 555-74.
- Garg A. Medical progress: acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004; 350 (12): 1220-34.
- Fu M, Kazlauskaitė R, Baracho MF, Santos MGN, Brandão Neto J, Villares S, et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (6): 2916-22.
- Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (5): 2395.
- Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med.* 2000; 108 (2): 143-52.
- Bjornstad PG, Semb BKH, Trygstad O, Seip M. Echocardiographic assessment of cardiac-function and morphology in patients with generalized lipodystrophy. *Eur J Pediatr.* 1985; 144 (4): 355-9.
- Bjornstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 413: 39-43.
- Chandalia M, Garg A, Vuitch F, Nizzi F. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (10): 3077-81.
- Geffner ME, Santulli TV, Kaplan SA. Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy: insulin action in the face of insulin resistance. *J. Pediatr.* 1987; 110 (1): 161.
- Ischij J, Kubo M, Sumimoto T, Hamada M, Hiwada K, Kokubo T, et al. Total lipodystrophy with heart failure and renal failure: report a case. *Jpn J Med.* 1989; 28: 534-7.
- Klar A, Hurvitz H, Branski D, Brand A, Grosskieselstein E. Cardiomyopathy in lipodystrophy and the specificity spillover hypothesis. *Isr J Med Sci.* 1993; 29 (1): 50-2.
- Rheuban KS, Blizzard RM, Parker MA, Carter T, Wilson T, Gutgesell HP. Hypertrophic Cardiomyopathy in total lipodystrophy. *J Pediatr.* 1986; 109 (2): 301-2.
- Viegas RF, Diniz RV, Viegas TM, Lira EB, Almeida DR. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75 (3): 243-8.
- Rêgo AG, Rêgo MAG, Faria CA, Baracho MF, Egito EST, Mesquita ET, et al. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (Síndrome de Seip-Berardinelli). *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (2): 1-6.
- Choremis KB, Constantinides B, Kattamis CA. Congenital type of generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Scand.* 1965; 54: 175-9.
- Figueiredo Filho PP, Costa Val A, Diamante R, Cunha CF, Lamounier JA, Leão E. Congenital generalized lipodystrophy. *J Pediatr (Rio de Janeiro).* 2004; 80 (4): 333-6.
- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* 1989; 5 (5): 303-13.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (supl 6): 3-36.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (supl 1): 2-19.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.
- Cook S, Auinger P, Weitzman M. Comparison of adult definitions for metabolic syndrome in US adolescents. *Obes Res.* 2004; 12: A217-A.
- Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, et al. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285 (19): 2486-97.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (supl 1): 3-28.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114 (2): 555-76.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42 (6): 1206-52.
- Moffa PJ, Sanches PCR, Tranchesi J. Eletrocardiograma normal e patológico. 7ª ed. São Paulo (SP): Roca; 2001.
- Juhl JH. Métodos de exame, anatomia e malformações congênitas do tórax. In: Juhl JH, Crumamy AB, Kuhlman JE. Interpretação radiológica. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
- Sahn D, DeMaria A, Kissio J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardization of American Society of Echocardiography. "Recommendations Regarding Quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Measurements". *Circulation.* 1978; 58 (6): 1072-83.
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old-age. *Circulation.* 1980; 62 (5): 1054-61.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb CJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 450-8.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18 (12): 1440-63.
- Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9 (5): 736-60.
- Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, Di Marco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines - (Committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography) - Developed in collaboration with the North American society for pacing and electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (3): 912-45.
- Mason RE, Likar I, Biern RO, Ross RS. Multiple lead exercise electrocardiography: experience in 107 normal subject 67 patients, and comparison with coronary cinearteriography in 84 patients. *Circulation.* 1967; 36: 517.
- Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. *Ann Clin Res.* 1971; 3: 323-30.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78 (supl 2): 1-17.
- Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet.* 2002; 61 (4): 283-7.
- Westvik J. Radiological features in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 44-51.
- Lauer MS, Okin PM, Larson MC, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996; 93 (8): 1520-6.