



## Nota Clínica

### Déficit de glicerol kinasa en el adulto: hipertrigliceridemia resistente a tratamiento dietético y farmacológico

#### *Glycerol kinase deficiency in adult patient: hypertriglyceridemia resistance to diet and pharmacological treatment*

Francisco Arrieta<sup>1</sup>, Silvia Ojeda<sup>2</sup>, Ángel Rueda<sup>3</sup>, Sinziana Stanescu<sup>4</sup>, Amaya Belanger-Quintana<sup>4</sup> y Mercedes Martínez-Pardo

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. CSUR de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Ciberobn. Irycis. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría. CSUR de Enfermedades Metabólicas Congénitas. CiberER. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

### Resumen

#### Palabras clave:

Hipertrigliceridemia.  
Hiperlipidemia.  
Tratamiento.

**Caso clínico:** presentamos un paciente varón de 85 años con polidipsia, poliuria e hipertrigliceridemia severa de 27 años de evolución, sin pancreatitis, persistente y resistente a tratamientos dietético y farmacológico. Se diagnosticó de hiperlipidemia por déficit de glicerol kinasa (GKD) en base a: suero transparente no lipémico, aumento de glicerol en plasma y orina, sin aumento de glicerol 3 fosfato y delección, no descrita previamente, en el gen de la glicerol kinasa.

**Discusión:** un tratamiento dietético correcto con comidas frecuentes y rico en carbohidratos complejos, sin medicación, mejoró la sintomatología.

### Abstract

#### Key words:

Hypertriglyceridemia.  
Hyperlipidemia.  
Treatment.

**Case report:** we present an 85-year-old patient with polydipsia, polyuria and severe hypertriglyceridemia of 27 years of evolution, without pancreatitis, resistant to dietary and pharmacological treatments. He was diagnosed of hyperlipidemia due to glycerol kinase deficiency (GKD) based on: transparent non-lipemic serum, with glycerol increase in plasma and urine, without glycerol 3 phosphate increase, and a deletion, not previously described, in the glycerol kinase gene.

**Discussion:** a correct dietary treatment with frequent meals and rich in complex carbohydrates, without medication, improved the symptomatology.

Recibido: 18/03/2018 • Aceptado: 29/04/2018

Arrieta F, Ojeda S, Rueda A, Stanescu S, Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Déficit de glicerol kinasa en el adulto: hipertrigliceridemia resistente a tratamiento dietético y farmacológico. *Nutr Hosp* 2018;35(4):993-995

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1921>

#### Correspondencia:

Francisco Arrieta Blanco. Servicio de Endocrinología y Nutrición. CSUR de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Ciberobn. Irycis. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid  
e-mail: arri68@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Llamamos triglicérido a un compuesto bioquímico formado por una molécula de un alcohol, el glicerol, cuyos tres grupos hidroxilos (OH) están esterificados con ácidos grasos (R-COO-) habitualmente de cadena larga (más de 12 carbonos). Los procedentes de la alimentación se transportan por sangre en los quilomicrones. Son liberados de estos por la lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio vascular entrando a través de la porta en el hígado y transformándose en glicerol y en ácidos grasos. Los que proceden de la síntesis hepática salen unidos a otra lipoproteína de baja densidad, la VLDL, y vuelven a ser liberados por la LPL vascular para utilizarse en otros órganos. Un aumento de triglicéridos verdaderos en plasma > 400 mg/dl siempre va unido a un aumento de VLDL y/o de quilomicrones, dando al suero aspecto turbio, traslúcido y blanquecino, mayor cuanto mayor es su concentración.

En el hígado, los triglicéridos se hidrolizan formando glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol se fosforila con ATP por la glicerol kinasa (GK) produciendo glicerol-3-fosfato, que se transforma, por la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa G3PDH, en dihidroxi-acetona-fosfato y esta sucesivamente, por neoglucogénesis, en fructosa 1,6 bifosfato, fructosa 6 fosfato, glucosa 6 fosfato y glucosa.

El método de cuantificación de triglicéridos en suero en autoanalizadores estándar consiste en la valoración del glicerol, tanto formando triglicéridos, (1 glicerol = 1 triglicérido) con cifras normales entre 50 y 200 mg/dl (0,05-0,2 mmol/l) como si está libre. Este último tiene una concentración normal máxima en ayuno de 0,2 milimol (mmol)/l, por lo que no se utilizan "blancos de glicerol", considerando que el glicerol libre máximo coincide con las cifras máximas de triglicéridos. Un aumento de glicerol simula una hipertrigliceridemia sérica, pero el suero es completamente transparente y sin aumento de quilomicrones ni de VLDL (1-4).

Presentamos el caso de un paciente de 85 años de edad remitido para valoración y soporte nutricional por hipertrigliceridemia severa desde al menos 27 años previos, sin respuesta a tratamiento dietético y farmacológico.

## CASO CLÍNICO

Varón de 85 años, remitido durante su ingreso para valoración de hipertrigliceridemia severa con triglicéridos fluctuantes entre 528-1.242 mg/dl, objetivados desde los 60 años y sin haber tenido pancreatitis. Había seguido tratamiento dietético con limitación de grasas y farmacológico con omega 3 (3 g/día) y fenofibrato 250 mg/día, sin variar niveles de triglicéridos séricos. Era exfumador y tenía antecedentes de infarto agudo al miocardio inferior hace 27 años, cardiopatía isquémica crónica, aortoesclerosis, asma bronquial, sobrepeso grado 2, hipertensión arterial sistémica y hábito enólico moderado, fibrilación auricular paroxística, infarto cerebeloso izquierdo sin secuelas, insuficiencia renal crónica en probable relación con hidronefrosis, depresión, anemia ferropénica, diverticulosis sigmoidea, carcinoma urotelial papilar vesical, desprendimiento de retina y polidipsia y poliuria

de 2-3 l/día. No tenía distrofia muscular ni sintomatología de insuficiencia suprarrenal.

Al iniciar el estudio de la hipertrigliceridemia, destacaba que el suero visualmente era limpio y transparente tras 12 horas de ayuno, con el siguiente perfil lipídico: triglicéridos 1.200 mg/dl (normal < 200), colesterol total actual 209 mg/dl, colesterol-LDL 146 mg/dl y HDL-colesterol 139 mg/dl. Ante la sospecha de hiperglicerolemia por suero transparente, se valoró glicerol libre y glicerol-3-fosfato en suero y orina, cuyos resultados fueron: glicerol libre sérico 9,95 mmol/l (normal  $0,093 \pm 0,052$ , rango 0,012-0,244) y en orina, glicerol libre 4.988 mmol/mol de creatinina (normal  $138 \pm 107$ , rango 1-454), con niveles de glicerol-3-fosfato 14 mmol/mol de creatinina (normal  $21 \pm 18$ , rango 1-83); mostraron una hiperglicerolemia aislada sin glicerol-3-fosfatúria. El estudio del gen de la *glicerol kinasa* detectó en el cDNA y gDNA una delección del exón 9 y 10 del gen (c-730-¿833+?del, p.lys244Valfs\*10) previamente no descrita, confirmándose la delección mediante *arrays* CGH y SNP.

El paciente fue diagnosticado de deficiencia de glicerol kinasa (GKD) con hiperglicerolemia aislada. Se suspendió el tratamiento farmacológico por ser ineficaz y se instauró alimentación con intervalos más frecuentes y rica en hidratos de carbono complejos. Al disminuir el periodo de ayuno disminuyen los niveles de glicerol en plasma y, por tanto, la eliminación de solutos por la orina (glicerol), con lo que mejoran la poliuria y polidipsia secundaria.

## DISCUSIÓN

Las alteraciones enzimáticas del metabolismo del glicerol en adultos deben sospecharse en pacientes con hipertrigliceridemia aislada en ayuno, persistente, sin turbidez sérica y sin presencia de quilomicrones ni aumento de VLDL. El tratamiento dietético sin lípidos de cadena larga y farmacológico con hipolipemiantes no disminuye los niveles de triglicéridos (1,4). Pueden ser debidas a deficiencia de GK (GKD) o a deficiencia de G3PDH (C3PDHD). Ambas presentan hiperglicerolemia, pero en la última hay además aumento de glicerol 3 fosfato en orina.

La GKD se hereda ligada al X de forma recesiva. Puede presentarse aislada con hiperglicerolemia exclusivamente (OMIM 307030)<sup>2</sup> o más frecuentemente hacerlo como parte de un síndrome por delección de genes contiguos con hiperplasia adrenal congénita, distrofia muscular de Duchenne y retraso mental ligado al X (5-10). Los cuatro genes están en la porción Xp21.2-Xp21.3 y, dependiendo de la mutación genética, pueden verse afectados uno, dos, tres o los cuatro genes. Según el tipo y la extensión de la mutación, la expresión clínica varía desde la forma grave/mortal del neonato con síndrome de genes contiguos completo (5,6,9,10) a la hiperglicerolemia aislada del adulto asintomática clínicamente (3,8).

El paciente descrito previamente solo mostró hiperglicerolemia/orina en el estudio bioquímico, que llevó a la confirmación genética de GKD aislada.

Del estudio realizado podemos concluir que ante una hipertrigliceridemia persistente > 400 mg/dl que no cede al tratamiento dietético sin grasas de cadena larga, salvo las esenciales w3 y

w6, y sin pancreatitis, debemos valorar en ayuno turbidez del suero, niveles de VLDL y quilomicrones. Si estos son normales y no hay turbidez, hay que valorar glicerol en suero y en orina y en esta, además, glicerol-3-fosfato. Con hiperglicerolemia/uria sin glicerol-3-fosfaturia se descarta la G3PDHD. El estudio del gen *GK* confirmaría la mutación o la delección que hubiera.

La identificación de pacientes con glicerolemia (pseudohipertrigliceridemia) previene la sobreestimación del riesgo cardiovascular y la exposición a agentes innecesarios que alteran los lípidos, así como de realizar la dieta correcta e informar a los pacientes de la no importancia de dicha alteración dada la edad y evolución de la enfermedad en los pocos casos publicados de adultos (7,8).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jessen R, Dass C, Eckfeldt J. Do enzymatic analyses of serum triglycerides really need blanking for free glycerol? *Clin Chem* 1990;36:1372-5.
2. Fabiani Romero F, Bermúdez de la Vega JA, González Martín C, Gentil González J, Oribe A, Cruz C. Hiperglicerolemia, una pseudo hipertrigliceridemia: a propósito de un niño de 6 años de edad. *An Pediatr* 2009;71:68-71.
3. Arrobas-Velilla T, Mondéjar-García R, Gómez-Gerique JA, Cañizares Díaz I, Cruz Mengibar MC, Orive de Diego A. Pseudo-hypertriglyceridaemia or hyperglycerolemia? *Clin Invest Arteriosci* 2013;25:123-6.
4. Hellerud C, Wramner N, Erikson A, Johansson A, Samuelson G, Lindstedt S. Glycerol kinase deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr* 2004;93:911-21.
5. Montoya-Williams D, Mowitz M. Cholestasis and hepatic iron deposition in an infant with complex glycerol kinase deficiency. *Pediatrics* 2017;140(1) e20161479. DOI: 10.1542/peds.2016-14-2016-1479.
6. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *J Inher Metab Dis* 2000;23:529-47.
7. Wibmer T, Otto J, Parhofer KG, Otto C. Novel mutation (Gly280Ala) in the ATP binding domain of glycerol kinase causes severe hyperglycerolemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:396-403.
8. Backes J, Dayspring T, Hoefner D, Moriarty P. Hypertriglyceridaemia unresponsive to multiple treatments. *BMJ Case Rep* 2015. pii: bcr2015210788. DOI: 10.1136/bcr-2015-210788
9. Walker A, Muscatelli F, Stafford A, Chelly J, Dahl N, Blomquist HK, et al. Mutations and phenotype in isolated glycerol kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 1996;58:1205-11.
10. Wikiera B, Jakubiak A, Zimowski J, Noczyński A, Smigie R. Complex glycerol kinase deficiency - X-linked contiguous gene syndrome involving congenital adrenal hypoplasia, glycerol kinase deficiency, muscular Duchenne dystrophy and intellectual disability (L1RAPL gene deletion). *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012;18:153-7.