

Deficiencia de glicerol cinasa. Seguimiento clínico y bioquímico de dos casos y revisión de la bibliografía

Glycerol kinase deficiency. Clinical and biochemical follow-up of two cases and a literature review

Amaya Vela^{1,5}, Margarita Esteban², María Jesús Martínez³, Gema Grau¹, Luis Castaño^{4,5}, Itxaso Rica¹

¹ *Endocrinología Infantil, Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. CIBERDEM. CIBERER. Biocruces, Barakaldo, Vizcaya (España)*

² *Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya (España)*

³ *Neurología Infantil. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya (España)*

⁴ *Laboratorio de Investigación. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya (España)*

⁵ *Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco (UPV/EHU) (España)*

Resumen

Introducción. La deficiencia de glicerol cinasa (DGK) es un trastorno genético ligado al cromosoma X debido a una mutación o delección del gen que codifica para la glicerol cinasa (GK). Puede ser una alteración aislada o formar parte de un síndrome de delección de genes contiguos. La DGK aislada puede ser benigna o una enfermedad grave con riesgo vital ante infecciones, ejercicio o anestesia.

Objetivo. Presentamos el caso clínico de dos hermanos remitidos por hipertrigliceridemia.

Pacientes y métodos. Hermanos gemelos de 10 meses de edad remitidos por hipertrigliceridemia. Nacen tras un embarazo bien controlado. Parto eutócico a las 36 semanas de gestación con peso y longitud en el nacimiento normales. Abuelo materno con hipertrigliceridemia grave en tratamiento intensivo. Perfil lipídico: 1.º gemelo: colesterol total, 139 mg/dL; triglicéridos, 404 mg/dL; y colesterol HDL, 45 mg/dL. 2.º gemelo: colesterol total, 143 mg/dL; triglicéridos, 415 mg/dL; y colesterol HDL,

51 mg/dL. Ante niveles elevados de triglicéridos, se sospecha DGK.

Resultados. Análítica completa: 1.º gemelo: glicerol, 30,3 mg/dL; creatincinasa, 580 U/L; cortisol, 10,8 ug/gL; corticotropina, 15 pg/mL. 2.º gemelo: glicerol, 29,3 mg/dL; creatincinasa, 445 U/L; cortisol, 9,2 ug/gL; corticotropina, 22 pg/mL. Estudio genético: estudio del gen glicerol cinasa (región Xp21.3); alteración de ADN, c.200G>A; alteración proteica, p. Cys67Tyr (patógena) en ambos gemelos y su madre. Estudio del gen de la distrofina sin alteraciones.

Seguimiento durante más de ocho años sin intercurencias graves.

Comentarios. El conocimiento y el diagnóstico del DGK son importantes para evitar intercurencias graves, y evitar tratamientos prolongados innecesarios y con posibles efectos secundarios que cualquier fármaco puede provocar.

Palabras clave: *Glicerol. Glicerol cinasa. Hipertrigliceridemia. Hipolipidemiante. Pseudohipertrigliceridemia. Síndrome de genes contiguos.*

Correspondencia:

Amaya Vela
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces,
CIBERDEM, CIBERER, Biocruces Bizkaia, Osakidetza,
Plaza de Cruces, 48903, Barakaldo, Vizcaya, España
E-mail: amaya.veladesojo@osakidetza.eus

Abstract

Introduction. Glycerol Kinase deficiency (GKD) is a genetic disorder linked to the X chromosome due to a mutation or deletion on the gene encoding Glycerol Kinase (GK). It can be an isolated alteration

or part of a contiguous gene deletion syndrome. Isolated DGK can be benign or result in a life-threatening condition secondary to infections, exercise or anesthesia.

Objective. The clinical case of two siblings referred for hypertriglyceridemia is reported.

Patients and methods. Ten-month-old twin siblings referred for hypertriglyceridemia. Normal delivery at 36 weeks of gestation with normal birth weight and length after a well-controlled pregnancy. Maternal grandfather with severe hypertriglyceridemia, on intensive treatment. Lipid profile: First twin: Total cholesterol: 139 mg/dl, Triglycerides: 404 mg/dl, HDLc: 45 mg/dl; Second twin: Total cholesterol: 143 mg/dl, Triglycerides: 415 mg/dl, HDLc: 51 mg/dl. GKD is suspected in view of high triglyceride levels.

Results. First twin: Glycerol: 30.3 mg/dl, CK: 580 U/L; Cortisol: 10.8 ug/gL; ACTH: 15 pg/ml. Second twin: Glycerol: 29.3 mg/dl, CK: 445 U/L; Cortisol: 9.2 ug/gL; ACTH: 22 pg/ml. Genetic study: Study of the Glycerol Kinase gene (Xp21.3 region): DNA alteration: c.200G>A; protein alteration: p.Cys67Tyr (PATHOGENIC) in both twins and their mother. Study of the dystrophin gene without alterations.

More than eight years' follow-up without any serious intercurrents.

Comments. The knowledge and diagnosis of GKD is important to avoid serious intercurrents and unnecessary prolonged treatments with the possible side effects that any drug can cause.

Key words: *Glycerol. Glycerol kinase. Hypertriglyceridemia. Hypolipidemic. Pseudohypertriglyceridemia. Contiguous gene syndrome.*

Introducción

La enzima glicerol cinasa (GK) es la responsable de la fosforilación de glicerol a glicerol 3-fosfato, la cual, en una de sus posibles vías de metabolización, consigue la conversión a glucosa, que se usa como energía. La hidrólisis de los triglicéridos es la única fuente de glicerol en los humanos. La formación de glicerol a partir de los triglicéridos es un importante sustrato para aumentar los niveles de glucosa en situaciones de catabolismo.

La enzima GK fue descrita por Rose y Haines¹ en 1978. Describieron a un paciente de 70 años con altos niveles de triglicéridos y que se encontraba asintomático.

La deficiencia de glicerol cinasa (DGK) es una alteración genética (OMIM 300474) autosómica re-

cesiva ligada al cromosoma X. Su prevalencia es difícil de estimar, ya que muchos pacientes están sin diagnosticar, pero se considera una enfermedad rara. El gen que codifica para la GK está localizado en el *locus* Xp21.3 del cromosoma X y tiene 21 exones.

En 1983, Eriksson et al² describieron a un paciente de 10 años afecto de DGK con vómitos, hipoglucemia y alteración del nivel de conciencia.

McCabe³ clasificó la DGK en las formas infantil (a su vez clasificada en aislada y compleja), juvenil y del adulto, que suele ser la más leve.

En la edad pediátrica se requieren aportes mayores de glucosa que en la edad adulta, ya que la producción de glucosa por el hígado es la misma que el consumo cerebral, mientras que en adultos es el doble. Esto podría explicar el hecho de que las formas infantiles de DGK sean más graves.

Los genes contiguos (o vecinos) son genes próximos entre sí que pueden sufrir delección conjunta y los cuadros que presentan se denominan síndromes de delección de genes contiguos. El gen que codifica para la GK está junto con el gen de la distrofina (distrofia muscular de Duchenne) y el gen *DAX1* (insuficiencia suprarrenal). Las formas complejas de la DGK son las que se acompañan de otras alteraciones por delección de todos o de alguno de estos genes contiguos.

En la bibliografía hay publicaciones con afectación de los tres genes, como el caso referido por Casado de Frías et al⁴ de un niño que consulta por hipotonía y mala ganancia ponderal desde el mes de vida y es finalmente diagnosticado de insuficiencia suprarrenal, DGK y distrofia muscular de Duchenne, y el de otra publicación más reciente⁵ que muestra similares características. Otros trabajos describen casos con afectación de dos genes como un paciente diagnosticado a los 9 años de insuficiencia suprarrenal y a los 18 años de DGK⁶, así como otro diagnosticado a los 2,5 años de distrofia muscular de Duchenne y DGK por un retraso psicomotor⁷.

La enfermedad muestra variaciones fenotípicas con idéntica mutación genética no sólo entre diferentes familias^{8,9}, sino también dentro de la misma familia¹⁰, más aún, como los dos casos descritos por Hellerud et al¹¹, que demuestran que el fenotipo puede ir cambiando a lo largo de la vida. Ambos pasaron de tener múltiples intercurrents durante la infancia a presentar una enfermedad bien controlada en la edad adulta.

En cuanto al diagnóstico¹², el DGK en adultos se ha descrito en hombres con hipertriglyceridemia nor-

malmente < 1.000 mg/dL que no responden a la dieta o al tratamiento hipolipidemiante convencional.

Cuando hay clínica, aunque es heterogénea, la presencia de hipoglucemia, vómitos y disminución del estado de conciencia en situaciones intercurrentes, como infecciones, nos puede hacer pensar en un DGK. Hacer provocaciones con dieta cetógena, ayunas o ejercicio intenso ha quedado obsoleto, aunque en pacientes adultos estables podría servir para conocer la situación metabólica en situaciones extremas.

El diagnóstico analítico¹³ del DGK se debe sospechar ante casos con aumento de concentración de triglicéridos en un suero de aspecto claro y transparente. Los métodos enzimáticos habituales para cuantificar triglicéridos en el suero se basan en la medida del glicerol total en la muestra, y la suma del glicerol libre y del glicerol proveniente de la hidrólisis de los triglicéridos por una lipasa añadida. En condiciones normales, la concentración de glicerol libre es muy baja (1-10 mg/dL o 0,01-0,1 mmol/L) y el impacto en la determinación de triglicéridos no es significativo.

En diferentes situaciones clínicas, el glicerol libre puede estar aumentado y ocasionar un falso aumento de triglicéridos o pseudohipertrigliceridemia. Causas frecuentes de aumento moderado de glicerol son hipertiroidismo, insuficiencia renal crónica, diabetes, cirrosis hepática, alimentación parenteral y estrés. En la DGK, sin embargo, las concentraciones de glicerol son superiores a 0,2 mmol/L^{14,15}.

Aunque los métodos analíticos de triglicéridos que realizan blanco de glicerol pueden evitar el problema, actualmente no se utilizan en los laboratorios clínicos, por lo que es importante la sospecha y detección en el laboratorio de las falsas hipertrigliceridemias sobre la base de la incongruencia con el aspecto del suero (turbio o lechoso si hubiera aumento de triglicéridos), con los índices lipídicos o con el resto de las pruebas del perfil lipídico. La cuantificación del glicerol libre se analiza en muestras de sangre y orina^{16,17}, y permite diagnosticar anomalías del gen *GK* y evitar diagnósticos erróneos de hipertrigliceridemia que pueden generar realización de pruebas más complejas (por ejemplo, genéticas) y tratamientos innecesarios.

Es importante conocer los métodos utilizados y sus limitaciones para diagnosticar adecuadamente a los pacientes portadores de alteraciones del metabolismo de la GK y evitar su tratamiento con fármacos hipolipidemiantes¹⁸⁻²⁰.

En cuanto al tratamiento, se aconsejan comidas frecuentes con una dieta baja en grasas y rica en hi-

dratos de carbono. Es importante evitar ejercicios intensos y el alcohol.

Aunque hay autores²¹ que consideran que la mayoría de los pacientes tiene mutaciones *de novo*, presentamos dos pacientes que son la tercera generación que ha heredado la enfermedad.

Pacientes y métodos

Motivo de consulta

Hermanos gemelos remitidos a consultas externas de endocrinología infantil a los 10 meses por hipertrigliceridemia. La analítica fue realizada en el preoperatorio de una intervención quirúrgica de pie equino-varo en uno de los gemelos.

Antecedentes personales

Embarazo gemelar bien controlado. Parto a las 36 semanas de gestación con peso y longitud en el nacimiento normales. Lactancia artificial con alimentación complementaria bien reglada. Vacunación correcta.

El paciente 1 ingresó durante tres días con 1 mes y 8 días por síndrome febril sin presentar ninguna complicación.

Antecedentes familiares

Madre con perfil lipídico normal: colesterol, 203 mg/dL; triglicéridos, 66 mg/dL; y colesterol HDL, 89 mg/dL.

Abuelo materno (72 años): diagnosticado de hipertrigliceridemia familiar (triglicéridos de 484 mg/dL, colesterol 184 mg/dL, HDLc 130 mg/dl) años antes y se instauró tratamiento intensivo al que era resistente y que abandonó *motu proprio*. Tras el diagnóstico de los nietos, se cuantificó el glicerol en suero que estaba aumentado (10,6 mmol/L) siendo los triglicéridos reales aproximadamente 129 mg/dL.

El resto no tenía interés para el proceso actual.

Exploraciones complementarias

Las muestras de sangre y orina se recogieron tras ayuno de 10 horas. Las determinaciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL se realizaron por métodos enzimáticos convencionales en un analizador Advia 2400 (Siemens). El glicerol se determinó por método enzimático en un analizador ABX Pentra 400 (Horiba).

Perfil lipídico. 1.^{er} gemelo: colesterol total, 139 mg/dL; triglicéridos, 404 mg/dL; colesterol HDL, 45 mg/dL; y colesterol LDL, 75 mg/dL. 2.^o gemelo: colesterol total, 143 mg/dL; triglicéridos, 415 mg/dL; colesterol HDL, 51 mg/dL; y colesterol LDL, 82 mg/dL.

Ante niveles elevados de triglicéridos con un suero claro, la médica analista sospecha DGK, por lo que amplía el estudio etiológico orientado por la sospecha diagnóstica.

Análítica completa. 1.^{er} gemelo: glicerol, 30,3 mg/dL; creatinina elevada, 580 U/L; cortisol, 10,8 ug/gL; y corticotropina, 15 pg/mL. 2.^o gemelo: glicerol, 29,3 mg/dL; creatinina elevada, 445 U/L; cortisol, 9,2 ug/gL; y corticotropina, 22 pg/mL.

Estudio genético de ambos gemelos y su madre:

a) Estudio del gen *GK* (región Xp21.3): alteración de ADN, patógena: c.200G>A; alteración proteica: p.Cys67Tyr.

b) Estudio del gen de distrofina: ausencia de alteraciones.

c) No se realiza estudio del gen *DAX*, ya que consideramos que no es necesario por tratarse de una mutación y no de una delección.

Los niveles de creatinina van disminuyendo de forma progresiva en ambos hermanos (última analítica realizada en julio de 2022): 1.^{er} gemelo, 192 U/L, y 2.^o gemelo, 190 U/L.

Evolución clínica

Actualmente tienen 9 años. Desde el diagnóstico se dieron pautas de forma laxa, en cuanto a la alimentación frecuente e intensificar la atención en períodos intercurrentes. Cuando fueron creciendo, instamos a la familia a comprobar si presentaban limitaciones con el ejercicio y actualmente hacen una vida normal. No han presentado intercurrentes graves y el desarrollo psicomotor (valorado por neuropediatría) y el desarrollo ponderoestatural han sido normales, sin precisar por ahora estudios a este respecto.

Discusión

En nuestros pacientes, el diagnóstico de DGK estaba claro, pero los niveles elevados de creatinina, aunque no estaban en el rango esperado para esta patología, nos obligaban a realizar el estudio genético con celeridad, ya que en los algoritmos diagnósticos²² de la DGK claramente determinan

que el aumento de creatinina es clave para diferenciar un cuadro aislado de DGK de un cuadro complejo con deficiencias múltiple. El aumento discreto de creatinina está descrito en algunos casos sin ningún tipo de repercusión neurológica, en ocasiones relacionado con actividad física los días previos a la extracción.

Aunque los niveles de cortisol y corticotropina eran normales, actualmente se conoce que alteraciones del gen *DAX* pueden mantener una función suprarrenal normal durante años; por otra parte, como hemos comentado previamente, puede haber alteración sólo de dos genes y no de los tres.

Tras llegar al diagnóstico de alteración única de la *GK*, la situación y el manejo parecía más sencillo; sin embargo, también hay casos en los pacientes afectados de DGK de forma aislada que pueden permanecer asintomáticos en los primeros meses y comenzar con hipoglucemia o con convulsiones ante cuadros infecciosos, ante ejercicios intensos o durante intervenciones quirúrgicas¹¹.

El hecho de que uno de nuestros pacientes hubiera ingresado con un episodio febril previo al diagnóstico sin presentar intercurrentes alguna no exime de un seguimiento estrecho. Nordenström et al²³ publicaron el caso de un paciente con un fallo hepático agudo a los 9 años que había presentado dos ingresos previos, en uno de los cuales requirió altos aportes de glucosa en el contexto de una gastroenteritis y otro debido a una linfadenitis, del que fue dado de alta sin problemas.

El conocimiento y el diagnóstico de esta enfermedad son fundamentales para evitar tratamientos prolongados²⁴. Arrobas-Velilla T et al²⁵ refieren el caso de un joven de 21 años en el que se llegó al diagnóstico de DGK tras permanecer en tratamiento con alta dosis de gemfibrocilo desde los 3 años, aun siendo refractario a dicho tratamiento. El correcto diagnóstico de DGK permitió suspender definitivamente el tratamiento farmacológico y dietético a un paciente diagnosticado a los 85 años²⁶, como el tratamiento prolongado al que fue sometido el abuelo de nuestros pacientes.

En las mujeres, el diagnóstico precoz también es importante. En la distrofia muscular de Duchenne, la mayoría de las mujeres en heterocigosis portadoras de la enfermedad son asintomáticas, pero un porcentaje entre el 2,5 y el 17% presenta una elevación de los niveles de creatinina y algunas de las manifestaciones propias de la enfermedad, en general con una expresión más leve de debilidad, y tiene un mayor riesgo de padecer cardiomiopatía dilatada²⁷. En el caso de que hubiera habido descendencia en la familia después de nuestros pacientes, se habría estudiado genéticamente tanto a

los hombres como a las mujeres y no sólo para consejo genético, sino porque se han publicado casos de mujeres afectas de delección Xp-21 con afectación y discapacidad intelectual²⁸.

Para concluir, cabe destacar la importancia del conocimiento de esta enfermedad no sólo por su morbilidad, sino también para evitar tratamientos innecesarios, prolongados y no exentos de efectos secundarios. Estos dos casos reflejan la importancia de realizar un diagnóstico precoz. Hay que destacar la gran heterogeneidad fenotípica con la misma mutación no sólo entre diferentes familias, sino también dentro de la misma familia. Y, aunque la evolución del DGK aislado es favorable y mejora con la edad, es importante hacer un seguimiento hasta la edad adulta.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

- Rose CI, Haines DS. Familiar hiperglycerolemia. *J Clin Invest* 1978; 61: 163-70.
- Eriksson A, Lindstedt S, Ransnäs L, von Wendt L. Deficiency of glicerol kinasa (EC2.7.1.30). *Clin Chem* 1983; 193; 29: 718-22.
- McCabe ERB. Disorders of Glicerol metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2217-37.
- Casado de Frías E, Ruibal JL, Bueno G, Pinel G, Reverte F, Benítez J. Síndrome de delección de genes contiguos en Xp-21 (déficit del complejo glicerol-quinasa). Asociación de distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol-quinasa e hipoplasia suprarrenal congénita. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 639-42.
- Sevim U, Fatma D, Ihsan E, Gulay C, Nevin B. A neonate with contiguous deletion syndrome in Xp21. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 1095-8.
- Wnag XL, Mu YM, Dou JT, Lü JM, Pan CY. A Young boy with diffuse hyperpigmentation and delayed puberty. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 671-3.
- Amato AA. Duchenne muscular dystrophy and glicerol kinase deficiency: a rare contiguous gene syndrome. *J. Clin Neuromusc Dis* 2000; 1: 190-1.
- Sjarif DR, Sinke RJ, Duran M, Beemer FA, Klijer WJ, Ploos van Amstel JK, et al. Clinical heterogeneity and novel mutations in the glicerol kinase in three families with isolated glicerol kinase deficiency. *J Med Genet* 1998; 35: 650-6.
- Sargent CA, Kidd A, Moor S, Dean J, Besley GTN, Affara NA. Five cases of isolated glycerol kinase deficiency, including two families: failure to find genotype: phenotype correlation. *J Med Genet* 2000; 37: 434-41.
- Blomquist HK, Dahl N, Gustafsson L, Hellerud C, Holme E, Holmgren G, et al. Glicerol kinase deficiency in two brothers with and without clinical manifestations. *Clin Genet* 1996; 50: 375-9.
- Hellerud C, Wramner N, Erikson A, Johansson A, Samuelson G, Lindstedt S. Glycerol kinasa deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr* 2004; 93: 911-21.
- Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *Inherit Metab Dis* 2000; 23: 529-47.
- Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Lab Med* 2008; 39: 481-90.
- Fabiani F, Bermúdez JA, González C, Gentil J, Oribe A, Cruz C. Hiperglycerolemia, una pseudohipertrigliceridemia: a propósito de un caso de 6 años de edad. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 68-71.
- Backes JM, Dayspring T, Mieras T, Moriarty PM. Pseudohypertriglyceridemia: two cases of probable glicerol kinase deficiency. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 469-73.
- Hellerud C, Burlina A, Gabelli C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides—clinical, biochemical and molecular findings in six subjects. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 46-55.

17. Lamíquiz Moneo I, Mateo-Gallego R, Fernández Pardo J, López-Ariño CH, Marco-Benedí V, Bea AM, et al. Glycerol kinase deficiency in adults: description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score. *Atherosclerosis* 2020; 351: 24-32.
18. Backes JM, Dayspring TD, Hoefner DM, Moriarty PM. Hypertriglyceridaemia unresponsive to multiple treatments. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2015210788.
19. Rughani A, Blick K, Pang H, Marin M, Meyer J, Tryggstad JB. Pseudohypertriglyceridemia: A novel case with important clinical implications. *Case Rep Pediatr* 2020; 2020: 4609317.
20. Berglund I, Brinzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89.
21. Wikiera B, Jakubiak A, Laczmanska I, Noczynska A, Smigiel R. Complex glycerol kinase deficiency-long-term follow-up of two patients. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2021; 27: 227-31.
22. Sehgal A, Stak J. Complex glycerol kinase deficiency: an X-linked disorder associated with Adrenal Hypoplasia Congenital. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 67-9.
23. Nordenström A, Hellerud C, Lindstedt S S, Alm J, Fischler B, Nemeth A, et al. Acute liver failure in a child with Epstein-Barr virus infection and undiagnosed glycerol kinase deficiency, mimicking hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 98-101.
24. Pant V, Pyakurel D, Gautam K, Pradhan S. Pseudo-hypertriglyceridaemia in glycerol kinase deficiency misdiagnosed and treated as true hypertriglyceridaemia. *BMJ Case Rep* 2022; 15: e248251.
25. Arrobas-Velilla T, Mondéjar-García R, Gómez-Gerique JA, Cañizares I, Cruz MC, Orive de Diego A, et al. ¿Pseudo-hypertriglyceridaemia or hyperglycerolemia? *Clin Invest Arterioscl* 2013; 25: 123-6.
26. Arrieta F, Ojeda S, Rueda A, Balenguer-Quintana A, Martínez-Pardo M. Glicerol kinase deficiency in adult patient: hypertriglyceridemia resistance to diet and pharmacological treatment. *Nutrición Hospitalaria* 2018; 35: 993-5.
27. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchene and Becker muscular dystrophy *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 347-51.
28. Heide S, Afenjar A, Edery P, Sanlaville D, Keren B, Rouen A, et al. Xp21 deletion in female patients with intellectual disability: two new cases and a review of the literature. *Eur J Med Genet* 2015, 58: 341-5.