

Manifestaciones gastrointestinales en amiloidosis hereditaria por transtirretina (AhTTR): reporte de caso



Gastrointestinal manifestations in hereditary transthyretin amyloidosis: A case report

Disfagia, saciedad temprana, plenitud posprandial, náusea, vómito y pérdida de peso no intencionada son síntomas que pueden presentar amiloidosis hereditaria por transtirretina (AhTTR). Independientemente del genotipo causal, entre el 56 al 69% de las personas con AhTTR reportan manifestaciones gastrointestinales¹. La AhTTR constituye una enfermedad sistémica, con deterioro progresivo, causada por el depósito de fibras de amiloide en diferentes órganos y tejidos². Puede simular cuadros de oclusión intestinal o presentarse como diarrea autonómica (estreñimiento que alterna con diarrea) por amiloidosis del sistema nervioso autónomo e intestino³. La edad de presentación varía entre los 30 a los 40 años. En México, el 10% de los casos reportados comienzan con manifestaciones gastrointestinales⁴. La AhTTR puede manifestarse como polineuropatía o miocardiopatía, pero existe compromiso en otros órganos como el ojo o el sistema gastrointestinal⁵. Los síntomas gastrointestinales pueden ser inespecíficos, pasarse por alto o desestimarse como funcionales. Cada vez se reconocen más casos de AhTTR a nivel mundial (10,000 anualmente desde el año 2018) con una prevalencia de uno por cada 450,000 habitantes¹. En México existen zonas endémicas (Guerrero, Morelos, Guanajuato) con una media de edad de 37 años, y una prevalencia de 0.89 casos por cada 100,000 habitantes⁴. Las manifestaciones gastrointestinales generan una importante carga sobre la calidad de vida, por neuropatía autonómica e infiltración del plexo enteral⁶. Es la segunda causa de atención en los pacientes con AhTTR en México⁴. Las manifestaciones gastrointestinales pueden presentarse de manera insidiosa e inespecífica, lo que conlleva múltiples visitas a especialistas antes del diagnóstico definitivo (fig. 1).

Presentamos el caso de una mujer de 51 años, con 6 meses de estreñimiento y diarrea, pérdida de peso, dolor epigástrico, saciedad temprana y plenitud posprandial. Acudió en 8 ocasiones a urgencias por diarrea y vómito, recibiendo múltiples tratamientos para gastroenteritis, sin mejoría. El dolor epigástrico empeoró en los últimos 2 meses, era de tipo cólico, sin irradiaciones, acompañado de náusea y vómito. *Antecedentes:* su madre falleció a los 59 años por esclerosis múltiple. *Quirúrgicos:* trasplante de córnea izquierda a los 35 años, pérdida del injerto a los 5 meses y 2 trasplantes. Hipertensión arterial por 8 años (tratamiento: losartán/hidroclorotiazida). Se hospitalizó por vómito incoercible, deshidratación e íleo (FC: 70 lpm. FR: 18x'. Temperatura: 36.7 °C. TA: 130/90 mmHg. Talla 1.68 m. Peso 76 kg. IMC 27.6 kg/m²). Se colocó sonda nasogástrica (gasto fecaloide 120 ml/en 24 h). Calculamos una pérdida de peso no intencionada de 35 kg (peso previo: 111 kg,

peso al ingreso: 76 kg). *Laboratorios:* hipokalemia leve: 3.10 mmol/l, ácido úrico 8.10 mg/dl, alanina aminotransferasa 57 U/l, amilasa 126 U/l, lipasa 439 U/l. TP 21.10 s. Triglicéridos 87 mg/dl, bilirrubina total 1.10 mg/dl. No se encontró ninguna causa bioquímica del íleo ni evidencia de obstrucción mecánica en la radiografía de abdomen, ultrasonido ni tomografía. Posteriormente realizamos una esofagogastroduodenoscopia encontrando solamente esofagitis grado A de Los Ángeles y gastropatía erosiva. Consideramos que los hallazgos endoscópicos no explicaban por completo las manifestaciones gastrointestinales así que se interconsultó a genética al detectar un hermano con los mismos síntomas insidiosos, llegando al diagnóstico de amiloidosis hereditaria por transtirretina: en la genealogía se muestra un patrón autosómico dominante (fig. 2a) madre (I.2) falleció con polineuropatía y emaciación, siendo la AhTTR un diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple. Hermano (II.1) de 53 años, presentó dolor abdominal, estreñimiento, dolor inguinal posterior a hernioplastia, gastritis crónica y parestesias distales en guante y calcetín. La familia materna proviene de una región endémica en México (Amacuzac, Cuernavaca) para AhTTR⁴. Al contar con el diagnóstico genético, se consideró que los episodios de íleo fueron secundarios a pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC) por disautonomía, encontrando otras manifestaciones de disautonomía (ojo seco, xerostomía, incontinencia urinaria), neuropatía sensitiva (parestesias en guante y calcetín, hipoestesia, alteración en la termoalgesia), neuropatía motora (hipotrofia muscular distal) y síndrome de túnel del carpo. Se confirmó el diagnóstico mediante secuenciación del gen *TTR* (fig. 2b).

La de pérdida del injerto corneal se atribuyó a queratoconjuntivitis seca y queratopatía neurotrófica sensitiva, encontradas en AhTTR. Se evaluaron otros órganos diana reportando hipertiroidismo eutiroideo y enfermedad renal crónica estadio IV. Se refirió a un tercer nivel para tratamiento (inotersén). El estudio de electromiografía/neuroconducción confirmó la presencia de polineuropatía sensitivomotora de carácter axonal en las extremidades, pero demostrar el compromiso entérico del sistema nervioso autónomo por medio de biopsia o gammagrafía es limitado en nuestro medio.

La AhTTR es una condición autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *TTR*, con una prevalencia de 1-9/1,000,000⁷. La gastroparesia, estreñimiento y POIC son complicaciones frecuentes en esta enfermedad^{3,6}. En un estudio transversal las manifestaciones incluyeron pérdida de peso no intencionada (31.5%), saciedad temprana (26.4%), estreñimiento que alterna con diarrea (24.3%), 10 al 20% presentaron náusea y vómito, e incontinencia fecal (6.2%)⁶. La pérdida de peso no intencionada constituye un dato de alarma⁷. Las manifestaciones gastrointestinales pueden producirse desde varios años antes que la neuropatía y miocardiopatía por AhTTR, por lo que es indispensable un diagnóstico oportuno⁸⁻¹⁰. Este artículo es el primero en destacar las manifestaciones gastrointestinales en un caso de AhTTR en México, siendo además el primer caso diagnosticado en Hidalgo.

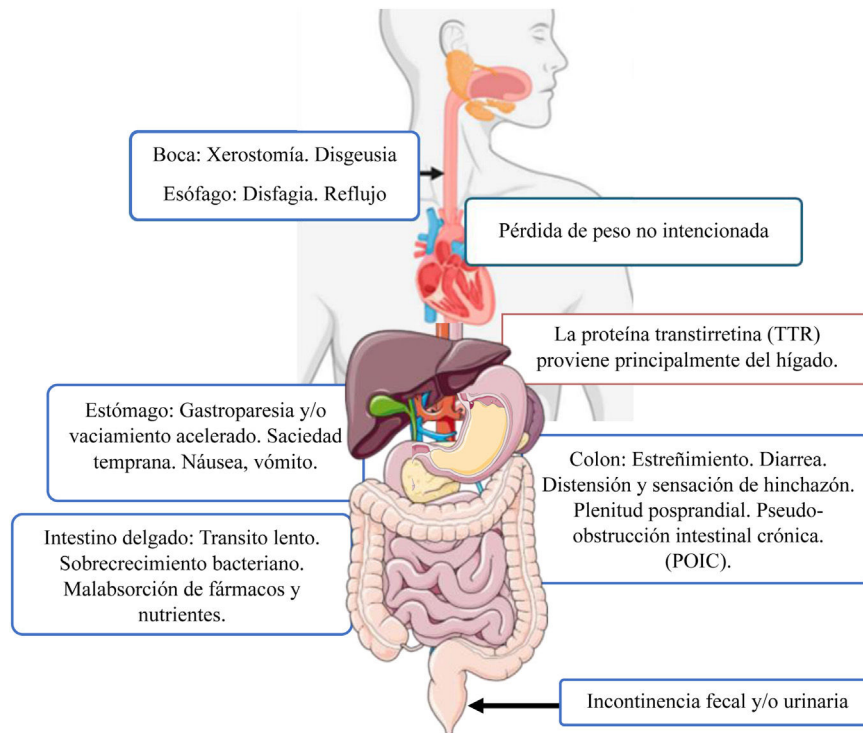


Figura 1 Manifestaciones gastrointestinales en AhTTR. Ilustrador: Smart Servier Medical.

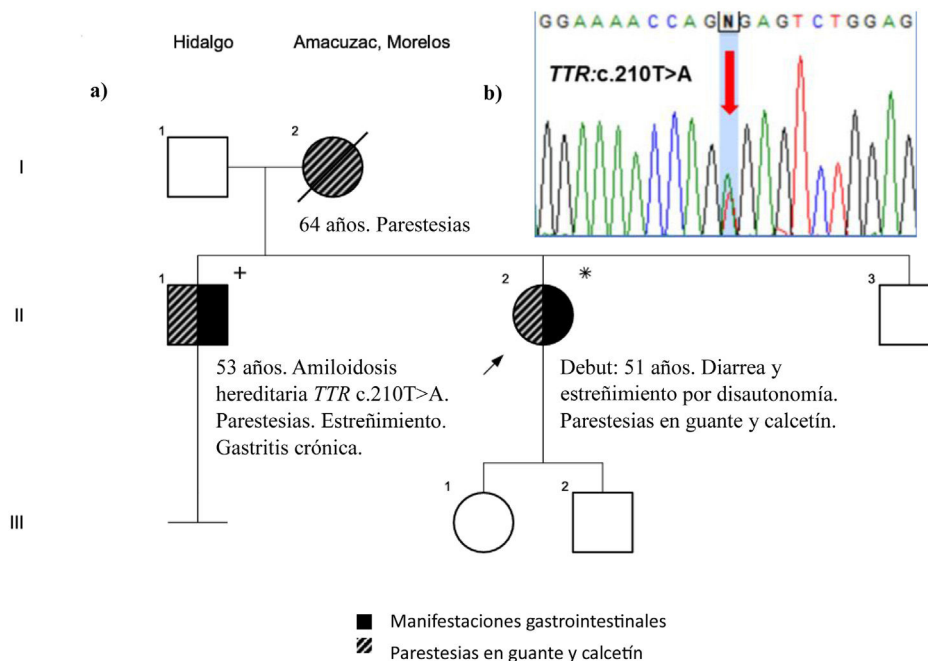


Figura 2 a) Genealogía con patrón autosómico dominante para AhTTR; b) Electroferograma del gen *TTR* (laboratorio Genos Médica). Flecha roja: variante patológica en estado heterocigoto, cambio de timina por adenina (*TTR* c.210T>A), que afecta a la secuencia de aminoácidos (p.Ser70Arg) en la proteína transtirretina.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido financiación externa para su elaboración y publicación. La prueba diagnóstica del gen *TTR* se llevó a cabo como parte de un protocolo

sin costo, patrocinado por PTC Therapeutics, actualmente vigente para pacientes y familias con AhTTR. Se obtuvo la autorización del laboratorio GENOS MÉDICA para el uso del electroferograma como imagen clave. No fue necesario ningún financiamiento.

Consideraciones éticas

Los pacientes firmaron el consentimiento informado y aviso de privacidad para el estudio genético. Se solicitó a los pacientes consentimiento informado escrito y firmado para la recolección de datos para participar en esta revisión y publicación del manuscrito. Se obtuvo el consentimiento rutinario por escrito debidamente firmado de los pacientes para el procedimiento endoscópico. Previo a la obtención de ADN para análisis, se explicó a los pacientes ventajas y desventajas del estudio genético, se completó el asesoramiento y se firmó consentimiento por escrito para el envío de muestras y procesamiento de 10 ml de sangre venosa en tubos de EDTA. Esta publicación corresponde con un análisis retrospectivo de un solo caso, donde se siguieron las normas vigentes de bioética en investigación. Al tratarse de una revisión retrospectiva del expediente, no fue necesario solicitar autorización del Comité de Ética en Investigación para el diagnóstico ni confirmación molecular del caso. Se informó al Comité de Ética en Investigación, del Hospital General de Tulancingo. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes, y contamos con autorización de los pacientes para esta publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses para la publicación de este material. Ninguno de los autores recibe ninguna relación financiera ni personal que genere conflicto de intereses con relación a la publicación del presente artículo.

Referencias

1. Cappello M, Barbara G, Bellini M, et al. Identification and management of gastrointestinal manifestations of hereditary transthyretin amyloidosis: Recommendations from an Italian group of experts. *Dig Liver Dis.* 2024;56:1014–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.025>.
2. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract.* 2020;21:1–12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>.
3. Valdovinos-Díaz MÁ. Manifestaciones gastrointestinales de enfermedades neurológicas. *CMG.* 2024;1:124 [consultado 2 Nov 2024]. Disponible en: <http://www.gastro.org.mx/pdf/clínicas/2024/2024-01-manifestaciones-gastrointestinales-y-hepatobiliares-de-las-enfermedades-sistemicas.pdf>
4. González-Duarte A, Cárdenas-Soto K, Bañuelos CE, et al. Amyloidosis due to TTR mutations in Mexico with 4 distinct genotypes in the index cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0801-y>.

5. Luigetti M, Tortora A, Romano A, et al. Gastrointestinal manifestations in hereditary transthyretin amyloidosis: A single-centre experience. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29:339–43, <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-2474>.
6. Obici L, Suhr OB. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis. *Clin Auton Res.* 2019;29:55–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-019-00628-6>.
7. Sekijima Y, Nakamura K. Hereditary transthyretin amyloidosis. *GeneReviews.* 2001 [Actualizado 2024 May 30] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>
8. Toppeta A, Dell'Era A, Molteni P, et al. Severe chronic diarrhoea caused by hereditary transthyretin amyloidosis. *BMJ Case Rep.* 2023;16:e256673, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2023-256673>.
9. Wixner J, Obayashi K, Ando Y, et al. Loss of gastric interstitial cells of Cajal in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2013;20:99–106, <http://dx.doi.org/10.3109/13506129.2013.787985>.
10. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, et al. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis-common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:61, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-61>.

J.C. Peñafort-Zamora^{a,*}, A.C. Zamora-García^b,
H. Hernández-Cortés^c, J.A. Pérez-Ríos^d
y S. Villalon-Ávalos^e

^a Servicio de Genética Médica, Hospital General de Tulancingo, IMSS Bienestar; Consejo Mexicano de Genética Humana, Ciudad de Tulancingo de Bravo, Estado de Hidalgo, México

^b Servicio de Endoscopia y Cirugía, Hospital General de Tulancingo, IMSS Bienestar, Ciudad de Tulancingo de Bravo, Estado de Hidalgo. México

^c Residencias Médicas, Hospital General de Tulancingo, IMSS Bienestar, Tulancingo, Hidalgo, México

^d Hospital General de Tulancingo, Tulancingo, Hidalgo, México

^e Residencias Médicas, Hospital General de Tulancingo, IMSS Bienestar. Tulancingo, Hidalgo, México

* Autor para correspondencia. Dirección: Álvaro Obregón No. 18. Colonia Adolfo López Mateos. C.P. 42094, Pachuca, Hidalgo. Teléfono: (771) 4116367.
Correo electrónico: penafortc991@gmail.com (J.C. Peñafort-Zamora).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2025.03.006>
0375-0906/ © 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).