

## Colestasis intrahepática como manifestación inicial de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL)

Miriam Bragado Pascual<sup>1</sup> , Rosanna Villanueva Hernández<sup>1</sup> , Beatriz Segovia Blázquez<sup>2</sup>, María Pilar Delgado Álvarez<sup>1</sup>, Juan Manuel Blanco Esteban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

Recibido: 13/10/2025

Aceptado: 20/11/2025

En línea: 31/12/2025

**Citar como:** Bragado Pascual M, Villanueva Hernández R, Segovia Blázquez B, Delgado Álvarez MP, Blanco Esteban JM. Colestasis intrahepática como manifestación inicial de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (diciembre); 10(3): 149-152. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n3a16>.

**Cite this as:** Bragado Pascual M, Villanueva Hernández R, Segovia Blázquez B, Delgado Álvarez MP, Blanco Esteban JM. Intrahepatic cholestasis as the initial manifestation of systemic light-chain amyloidosis (AL). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (December); 10(3): 149-152. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n3a16>.

**Autor para correspondencia:** Miriam Bragado Pascual. [miriam.info.maestrohaedo@gmail.com](mailto:miriam.info.maestrohaedo@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ amiloidosis de cadenas ligeras
- ▷ amiloidosis hepática
- ▷ colestasis
- ▷ daratumumab
- ▷ enfermedades por depósito
- ▷ enfermedades hepáticas

### Keywords

- ▷ light chain amyloidosis
- ▷ hepatic amyloidosis
- ▷ cholestasis
- ▷ daratumumab
- ▷ storage diseases
- ▷ liver diseases

### Resumen

La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es una enfermedad sistémica poco frecuente causada por el depósito extracelular de inmunoglobulinas monoclonales mal plegadas, que puede comprometer diversos órganos. Presentamos el caso de un paciente con una forma inusual de amiloidosis AL con afectación hepática inicial, diagnosticada mediante biopsia hepática que confirmó amiloidosis AL tipo  $\kappa$ . El reconocimiento oportuno permitió iniciar un tratamiento adaptado con daratumumab y dexametasona, logrando una evolución clínica favorable. Este caso destaca la importancia del diagnóstico temprano en la amiloidosis hepática para mejorar el pronóstico y optimizar las opciones terapéuticas.

### Abstract

Light-chain (AL) amyloidosis is a rare systemic disorder characterized by the extracellular deposit of misfolded monoclonal immunoglobulins, which can affect multiple organs. We report an unusual case of AL amyloidosis presenting with initial hepatic involvement, diagnosed through liver biopsy that confirmed  $\kappa$ -type AL amyloidosis. Early recognition allowed initiation of tailored therapy with daratumumab and dexamethasone, resulting in a favorable clinical outcome. This case underscores the significance of timely diagnosis in hepatic amyloidosis, enabling improved prognosis and optimized therapeutic options.

### Puntos destacados

- ▷ La amiloidosis AL con afectación hepática inicial es una forma de presentación infrecuente, descrita en aproximadamente en el 14 % de los casos, y suele asociarse a afectación cardíaca y renal concomitante.
- ▷ El diagnóstico exige una alta sospecha clínica y confirmación histológica, siendo la biopsia hepática fundamental cuando la afectación hepática es la manifestación predominante.
- ▷ El diagnóstico precoz es determinante para mejorar el pronóstico y la respuesta terapéutica, dado que este tipo de presentación se asocia a una evolución rápida y un pronóstico desfavorable.

### Introducción

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas mal plegadas que adoptan una estructura de lámina beta, formando fibrillas insolubles que interfieren con la función y arquitectura de los órganos. En la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), clásicamente denominada primaria, el material amiloide se origina a partir de inmunoglobulinas monoclonales producidas por un clon de células plasmáticas, siendo las variantes más frecuentes las de tipo kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ).

El patrón de afectación orgánica depende en gran medida del tipo de cadena ligera implicada. La variante  $\kappa$  se asocia con mayor compromiso hepático y gastrointestinal, mientras que la  $\lambda$  predomina en la afectación renal<sup>1</sup>. Aunque la infiltración hepática puede observarse en un número considerable de pacientes con amiloidosis AL, la afectación hepática como forma inicial de presentación clínica, como en el caso que describimos, es infrecuente<sup>2</sup>. Además, la cuantificación sérica de cadenas ligeras libres constituye una herramienta fundamental, tanto para la identificación del clon productor como para la estratificación pronóstica y el seguimiento clínico<sup>1</sup>.

El diagnóstico requiere una combinación de criterios clínicos, analíticos e histológicos. La confirmación se realiza mediante biopsia con tinción de rojo Congo y birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada, siendo fundamental tipificar el tipo de amiloide, preferentemente mediante inmunohistoquímica. La identificación temprana de esta entidad es crucial, ya que la amiloidosis AL con afectación hepática significativa puede asociarse a rápida progresión y mal pronóstico

Describimos un caso de amiloidosis por cadenas ligeras  $\kappa$  cuya manifestación inicial fue una colestasis intrahepática, reforzando la importancia de considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial de la disfunción hepática no filiada.

## Caso clínico

### Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Varón de 59 años, con antecedentes de factores riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia) y cardiopatía isquémica crónica.

Ingresó en octubre de 2024 en el servicio de Aparato Digestivo por alteración subaguda de las pruebas de función hepática con marcada colestasis. El paciente refería astenia, mareo, asociados a ictericia progresiva y prurito de dos meses de evolución. Negaba consumo de alcohol, tóxicos, productos herbolarios o antecedentes familiares de hepatopatía u otros factores de riesgo para enfermedad hepática (transfusiones previas, tatuajes, *piercings*, consumo de alimentos hepatotóxicos).

En la exploración destacaba ictericia, con abdomen sin signos de ascitis ni estigmas de hepatopatía crónica; se palpaba una hepatomegalia firme e indolora, y no se objetivaron edemas en extremidades inferiores.

### Pruebas complementarias

La analítica mostró colestasis significativa: AST 103 U/L (0 – 37), ALT 81 U/L (0 – 45), fosfatasa alcalina 806 U/L (50 – 116) y GGT 503 U/L (8 – 61) y bilirrubina total de 3,01 mg/dL (0 – 1,2). El colesterol total se encontraba elevado (273 mg/dL; valor normal <200 mg/dL). Los valores de albúmina (3,5 g/dL; 3,5 – 5,2), función renal (1,08 mg/dL; 0,71 – 1,16) e INR (1,07; 0,85 – 1,45) se encontraban inicialmente dentro de la normalidad.

Con estos parámetros, el paciente presentaba un Child-Pugh A (5 puntos) y un MELD de 12, compatibles con función hepática conservada al ingreso. Se descartaron causas virales, metabólicas y autoinmunes. El proteinograma no evidenció picos monoclonales ni hipergammaglobulinemia; la proteinuria en orina de 24 horas fue negativa (0,18 g/24 h; 0–0,5). El NT-proBNP era de 2,892 pg/mL (límite superior 125 pg/mL ambulatorio y 300 pg/mL en urgencias; >900 pg/mL sugestivo de insuficiencia cardiaca), aunque el paciente no presentaba clínica de insuficiencia cardiaca.

Dado este valor elevado, se realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) para descartar una posible hepatopatía congestiva, que reveló hipertrofia ventricular izquierda asimétrica (septo de 17 mm) con fracción de eyección preservada y alteración del patrón de relajación, sin signos de insuficiencia cardiaca ni sobrecarga de volumen.

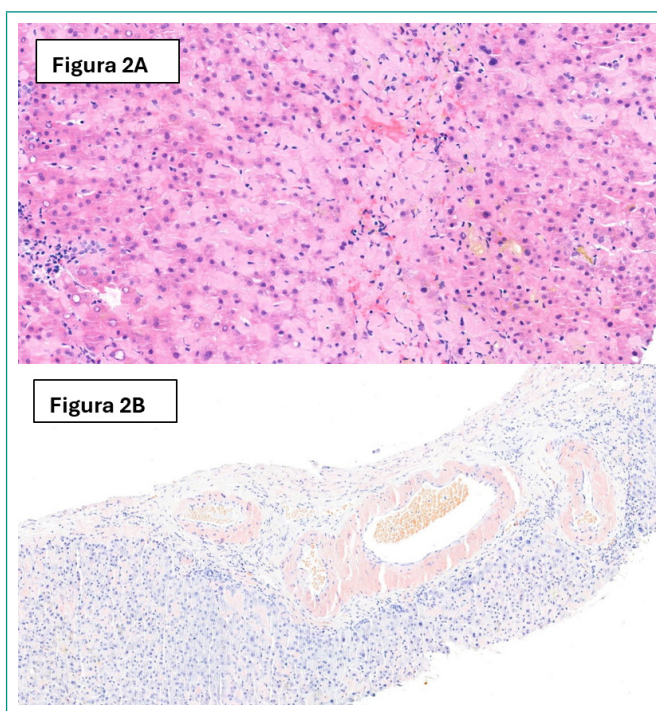
La ecografía abdominal inicial y posteriormente la TC abdominal y la colangio-RM mostraron una hepatomegalia con presencia de un parénquima heterogéneo con múltiples áreas pseudonodulares hipodensas, de bordes mal definidos, predominantes en el lóbulo hepático derecho (Figura 1).

El diagnóstico definitivo se realizó mediante biopsia hepática percutánea. La anatomía patológica reveló una alteración difusa de la arquitectura lobulillar, con depósitos sinusoidales de material amorfo, eosinofílico e hialino sugestivo de amiloide, que condicionaba colapso trabecular y colestasis hepatocanalicular (Figura 2A). La tinción con rojo Congo mostró birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada (Figura 2B).

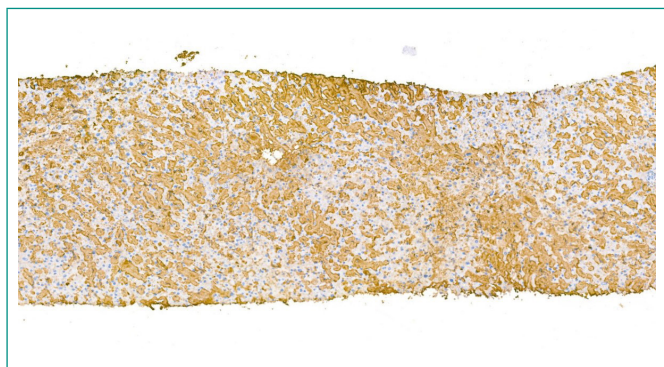
El estudio inmunohistoquímico confirmó depósitos de amiloide AL tipo kappa (Figura 3), con tinciones negativas para proteína amiloide A sérica (AA sérica) y cadenas ligeras  $\lambda$  ( $\lambda$ -LC). El diagnóstico histopatológico definitivo fue una amiloidosis AL- $\kappa$ .



**Figura 1.** Corte coronal de la TC abdominal que muestra una alteración parenquimatosa hepática en el lóbulo derecho, con múltiples lesiones hipodensas mal definidas (*flecha roja*). Asimismo, se objetiva la hipertrofia ventricular izquierda descrita en el ETT (*flecha verde*).



**Figura 2.** (A) Tinción hematoxilina y eosina (aumento x40). Se observa infiltración moderada de amiloide en el parénquima hepático, con depósitos que se tiñen de rosa con la eosina. Los depósitos distorsionan la arquitectura y desplazan los hepatocitos. (B) Tinción de Rojo Congo (aumento x20). Se observan depósitos de amiloide extracelular, que se tiñen de rojo intenso, distorsionando la arquitectura lobulillar del hígado.



**Figura 3.** Inmunotinción para cadenas ligeras  $\kappa$  (aumento x20). La tinción marrón intensa y difusa indica la presencia de cadenas ligeras  $\kappa$  en los depósitos de amiloide.

La biopsia de médula ósea no mostró criterios de mieloma múltiple ni causas secundarias de amiloidosis. La citometría de flujo detectó una población clonal de células plasmáticas anómalas (1,3%), de las cuales el 95% presentaba inmunofenotipo compatible con amiloidosis AL  $\kappa$  (CD138+, CD38+, CD19–, cKappa+, cLambda–).

## Evolución

A la espera de los resultados de la biopsia hepática, el paciente presentó una rápida progresión, con empeoramiento marcado de la afectación hepática y cardíaca grave: desarrollo de hipertensión portal con ascitis que requirió paracentesis evacuadoras, marcada hiperbilirrubinemia, así como, datos de insuficiencia cardíaca congestiva. Posteriormente, apareció un deterioro progresivo de la función renal, evolucionando hacia un cuadro de fallo multiorgánico.

Tras la confirmación diagnóstica de amiloidosis AL tipo  $\kappa$ , fue trasladado al servicio de Hematología, para inicio de tratamiento específico. Dada la afectación cardíaca y hepática severa, no fue posible administrar la pauta estándar basada en ciclofosfamida y bortezomib, debido a su potencial toxicidad hepática y cardíaca. Por este motivo se optó por un esquema reducido con daratumumab, anticuerpo monoclonal anti-CD38 con potente efecto citolítico sobre el clon productor de cadenas ligeras, asociado a dexametasona.

A pesar de estas limitaciones terapéuticas, el paciente presentó una respuesta muy favorable, con respuesta hematológica parcial, respuesta cardíaca completa y mejoría significativa de la afectación hepática, logrando la normalización de la bilirrubina total tras varios meses de tratamiento (**figura 4**). Esta evolución es especialmente destacable considerando la imposibilidad de emplear el esquema estándar y el mal pronóstico asociado a la ictericia colestásica en la amiloidosis AL.

## Diagnóstico

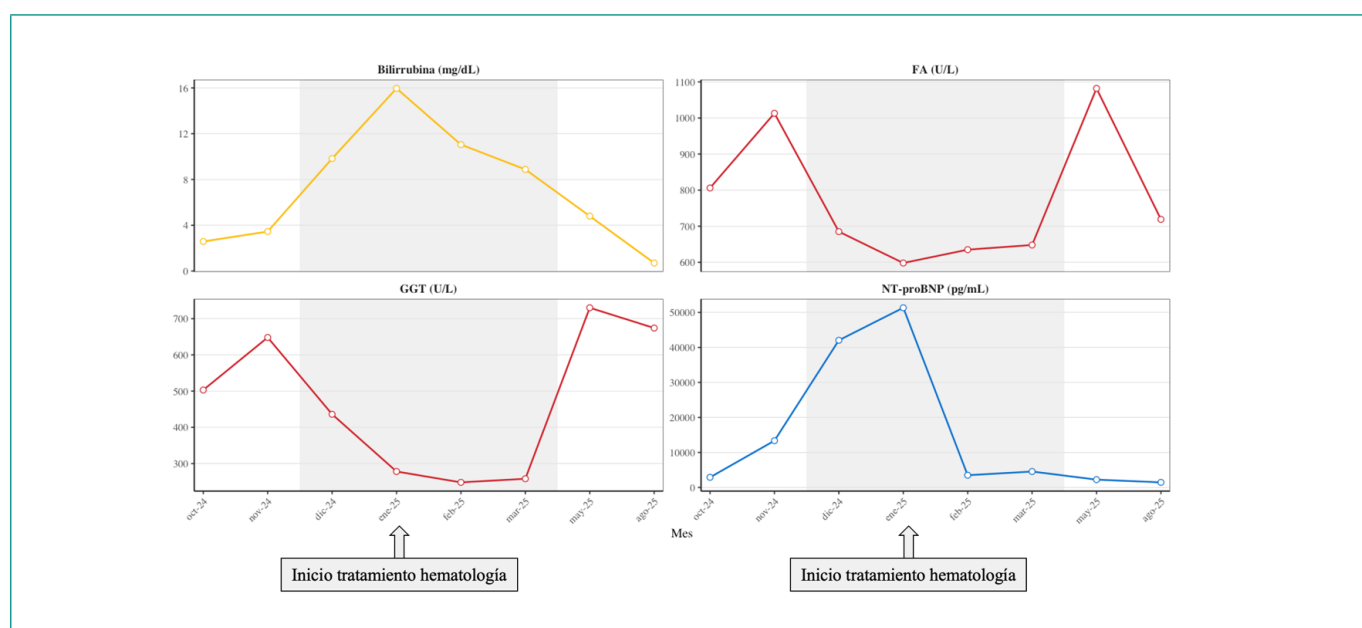
Hepatitis colestásica por amiloidosis primaria de cadenas ligeras Kappa con buena respuesta al tratamiento.

Insuficiencia hepatocelular severa con ascitis e hipertensión portal.

## Discusión y conclusiones

La afectación hepática en la amiloidosis AL es relativamente frecuente en la autopsia, pero rara vez constituye la manifestación clínica inicial<sup>2</sup>. En la mayoría de los pacientes, el hígado se compromete junto con otros órganos como el corazón y los riñones<sup>2</sup>; por ello, los casos que debutan con colestasis e ictericia progresiva como forma predominante de presentación, como el descrito, son poco comunes y pueden confundirse con otras hepatopatías. El diagnóstico diferencial debe considerar otras causas de colestasis, como hepatopatías crónicas avanzadas (virales, alcohólica o asociada a esteatohepatitis), colangiopatías autoinmunes, sarcoidosis, síndrome de Budd–Chiari, y, por último, infiltración maligna (linfoma o metástasis), así como colangiocarcinoma u obstrucción biliar maligna.

La afectación hepática suele comenzar de forma insidiosa, con elevaciones discretas de enzimas de colestasis, lo que contribuye al retraso diagnóstico. Diversos estudios han destacado que la GGT elevada, puede constituir un marcador temprano de afectación hepática por amiloidosis AL. Nakano *et al.* describieron elevación de la GGT en más del 85% de los pacientes con afectación hepática, pudiendo preceder incluso al aumento de la fosfatasa alcalina o de la bilirrubina. Su incremento, junto con la hipercolesterolemia, se ha asociado a formas más agresivas de presentación<sup>3</sup>. En nuestro paciente, la presencia de hipercolesterolemia significativa y GGT elevada constituye un hallazgo coherente con los patrones descritos en la literatura como posibles marcadores tempranos de afectación hepática por amiloidosis AL.



**Figura 4.** Evolución temporal de biomarcadores. Tras el inicio del tratamiento con daratumumab y dexametasona a dosis reducidas, se observa una disminución progresiva de la bilirrubina y del NT-proBNP.

Respecto a los mecanismos responsables del daño hepático en la amiloidosis, se han descrito patrones generales de depósito en la vasculatura hepática que pueden orientar sobre el tipo de amiloide y sus manifestaciones. Sin embargo, estos patrones no son suficientes para una clasificación definitiva, por lo que la tipificación mediante inmunohistoquímica sigue siendo imprescindible<sup>4,5</sup>.

Estudios de la década de 1980 ya señalaban que la amiloidosis por cadenas ligeras se distribuía típicamente en los sinusoides hepáticos y en las paredes de las venas portales, extendiéndose en ocasiones hacia venas centrales y ramas portales cuando la infiltración es extensa. Este patrón sinusoidal favorece la compresión del espacio sinusoidal, la dilatación sinusoidal y la disfunción de las células de Kupffer, pudiendo incluso manifestarse como un patrón de colangitis lenta en ausencia de sepsis. El depósito periductal, aunque menos habitual, puede contribuir a la colestasis canalicular. La combinación de estos mecanismos explica que la amiloidosis AL sea el subtipo más estrechamente asociado a colestasis marcada, hipertensión portal y formas rápidamente progresivas de insuficiencia hepática<sup>5</sup>.

La mediana de supervivencia en la amiloidosis AL se sitúa entre 12 a 17 meses desde el diagnóstico, aunque varía ampliamente según el grado de afectación orgánica<sup>6</sup>. La bilirrubina total se ha consolidado como un marcador pronóstico clave; de hecho, se ha visto que valores  $\geq 2$  mg/dL se asocian con una supervivencia muy limitada y se consideran un signo de enfermedad preterminal<sup>7</sup>. De forma consistente con lo señalado previamente, varios autores han propuesto que una GGT marcadamente elevada podría también aportar información pronóstica, al haberse asociado con presentaciones más agresivas de afectación hepática en la amiloidosis AL<sup>3</sup>. Además, se han descrito formas rápidamente progresivas con insuficiencia hepática colestásica con desenlace fatal, similares a la evolución inicial observada en este paciente<sup>7</sup>.

El diagnóstico se estableció tras la biopsia hepática, que evidenció depósitos de amiloide  $\kappa$  en el parénquima hepático. Tradicionalmente, esta técnica no se recomienda como prueba inicial por el riesgo de complicaciones hemorrágicas; sin embargo, dicho riesgo parece haber sido sobreestimado, ya que algunas series han descrito una incidencia de sangrado cercana al 5%, manteniendo su valor diagnóstico en los casos con afectación hepática aislada<sup>8</sup>.

El tratamiento actual de primera línea para pacientes recién diagnosticados y no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es el esquema basado en daratumumab combinado con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (Dara-CyBorD)<sup>9</sup>. En nuestro paciente, con afectación cardíaca avanzada (NT-proBNP  $>8.500$  pg/mL), se optó por un régimen adaptado con daratumumab y dosis reducidas de dexametasona, con el fin de minimizar la toxicidad y mejorar la tolerancia terapéutica<sup>10</sup>.

La colestasis severa y la ictericia progresiva suele asociarse a un pronóstico ominoso en la amiloidosis AL, con múltiples series que describen desenlaces fatales en escenarios clínicos comparables<sup>7,8</sup>, por lo que nuestro caso adquiere un valor clínico especial. A pesar de no poder recibir la pauta terapéutica estándar por su potencial toxicidad, el paciente mostró una evolución clínica y analítica favorable. Este desenlace, excepcional en presentaciones avanzadas, subraya la importancia de un diagnóstico precoz y de un tratamiento individualizado, capaces de modificar de manera sustancial la evolución de una enfermedad que, en este contexto, suele cursar con un desenlace rápidamente adverso.

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

## Bibliografía

1. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, *et al*. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*. 2010; 116(24): 5126–29. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-290668> (último acceso dic. 2025).
2. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(5): 291–298. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091183.93122.c7> (último acceso dic. 2025).
3. Nakano Y, Kawamoto R, Ito E, Matukawa K. A case of cholestatic liver involvement secondary to amyloid light chain amyloidosis with new-onset hypercholesterolemia and elevated gamma-glutamyltransferase level. *Cureus*. 2023; 15(8): e44001. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.44001> (último acceso dic. 2025).
4. Tarakji R, Martin P, Perreault G. Amyloidosis and the liver. *Clin Liver Dis*. 2025; 29(3): 371–84. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.70083> (último acceso dic. 2025).
5. Yasir S, Chen ZE, Hartley C, Zhang L, Torbenson M. Morphological findings in different subtypes of hepatic amyloid. *Hum Pathol*. 2024; 146: 35–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.03.001> (último acceso dic. 2025).
6. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995; 32(1): 45–59. Accesible en: [http://www.smoczyński.com/strona\\_Bartka/am\\_pl/Publications/a.pdf](http://www.smoczyński.com/strona_Bartka/am_pl/Publications/a.pdf) (último acceso dic. 2025).
7. Peters RA, Koukoulis G, Gimson AE, Portmann B, Westaby D, Williams R. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut*. 1994; 35(9): 1322–25. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.35.9.1322> (último acceso dic. 2025).
8. Cardoso BA, Alves R, Leal R, Caetano A, Ferreira T, Campilho F, *et al*. Primary hepatic amyloidosis presenting as acute liver failure. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016: bcr2016214392. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214392> (último acceso dic. 2025).
9. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, *et al*. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021; 385(1): 46–58. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631> (último acceso dic. 2025).
10. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, *et al*. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(11): 1076–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022> (último acceso dic. 2025).