

Amiloidosis dual (ATTR *wild-type* y AL λ) con afectación multisistémica

María Hidalgo-Santamaría¹, Uxua Idiazabal-Ayesa², Miren Arteaga-Mazuelas¹, Vanesa Jarne-Betrán¹, María Luisa Abínzano-Guillen¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital García Orcoyen, Estella-Lizarra, Navarra, España

²Sección de Cardiología, Servicio de Medicina Interna, Hospital García Orcoyen, Estella-Lizarra, Navarra, España

Recibido: 30/11/2025

Aceptado: 04/08/2026

En línea: 31/08/2026

Citar como: Hidalgo-Santamaría M, Idiazabal-Ayesa U, Arteaga-Mazuelas M, Jarne-Betrán V, Abínzano-Guillen ML. Amiloidosis dual (ATTR *wild-type* y AL λ) con afectación multisistémica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2026 (agosto); 11(2): 51-54. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a11n2a3>.

Cite this as: Hidalgo-Santamaría M, Idiazabal-Ayesa U, Arteaga-Mazuelas M, Jarne-Betrán V, Abínzano-Guillen ML. Dual amyloidosis (ATTR *wild-type* and AL λ) with multisystem involvement. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2026 (August); 11(2): 51-54. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a11n2a3>.

Autora para correspondencia: María Hidalgo-Santamaría. maria.hidalgo.santamaria@navarra.es

Palabras clave

- ▷ amiloidosis
- ▷ biopsia de la almohadilla grasa
- ▷ gammagrafía cardíaca

Resumen

La coexistencia de dos tipos de amiloide es infrecuente y su identificación tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Presentamos un varón de 78 años con debut de insuficiencia cardíaca y ecocardiograma sugestivo de miocardiopatía infiltrativa. La gammagrafía cardíaca evidenció intensa hipercaptación del radiofármaco. El estudio genético de transtirretina (TTR) no mostró mutaciones. Simultáneamente se detectó una gammopatía monoclonal IgG lambda con infiltración de 16 % de células plasmáticas en el aspirado medular. Finalmente, la biopsia de grasa abdominal confirmó depósito dual de amiloide de cadenas ligeras lambda (AL- λ) y amiloide de TTR (ATTR), estableciéndose el diagnóstico de amiloidosis dual estadio IIIB.

Keywords

- ▷ amyloidosis
- ▷ fat pad biopsy
- ▷ cardiac scintigraphy

Abstract

Recognition of dual amyloidosis, although rare, carries significant therapeutic implications. We report a 78-year-old man with new-onset heart failure and echocardiography suggestive of infiltrative cardiomyopathy. Cardiac scintigraphy showed intense radiotracer uptake. Transthyretin (TTR) gene testing revealed no mutations. Concurrently, an IgG lambda monoclonal gammopathy was detected with 16% plasma cell infiltration in the bone marrow aspirate. Abdominal fat-pad biopsy confirmed deposition of both lambda light-chain amyloid (AL- λ) and transthyretin amyloid (ATTR), establishing the diagnosis of stage IIIB dual amyloidosis. This case highlights the importance of tissue typing to exclude dual amyloidosis, even in patients with scintigraphic highly suggestive of ATTR.

Puntos destacados

- ▷ Descartar amiloidosis dual en pacientes con presentación compleja, sugestiva de ATTR pero con gammopatía monoclonal, es crucial para un tratamiento adecuado.
- ▷ La confirmación anatomopatológica de amiloidosis dual en una sola muestra mediante una técnica mínimamente invasiva es de interés científico.

Introducción

La amiloidosis es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de distintas proteínas con plegamiento anómalo o amiloide, generando una disfunción orgánica progresiva. Los distintos tipos de amiloidosis difieren de forma sustancial en su fisiopatología, perfil clínico y abordaje terapéutico, siendo los más frecuentes la amiloidosis AL y la ATTR, que en conjunto representan aproximadamente el 90 % de los casos.

La amiloidosis AL es una forma sistémica agresiva que resulta de la producción monoclonal de cadenas ligeras kappa o lambda por parte de un clon neoplásico de células plasmáticas o de células B y suele manifestarse con afectación cardíaca, renal o del sistema nervioso periférico. La amiloidosis AL suele tener un curso rápido con pronóstico desfavorable a no ser que se instaure tratamiento precoz dirigido al clon plasmático.

La amiloidosis ATTR ha superado en frecuencia a la AL en los últimos años y es ya la más prevalente a pesar de estar infraestimada por ser frecuentemente poco o nada sintomática. La TTR es una proteína producida principalmente en el hígado. La amiloidosis ATTR puede ser de origen hereditario (ATTRv) por mutaciones en el gen TTR que facilitan la formación de fibrillas amiloides o adquirida, también llamada senil o *wild-type* (ATTRwt), por depósito cardíaco de la proteína de tipo salvaje, causando miocardiopatía infiltrativa progresiva predominantemente en varones de edad avanzada.

La amiloidosis dual, definida como el depósito simultáneo de dos tipos distintos de fibrillas amiloides, es una entidad rara y probablemente infra-diagnosticada. Siendo AL+ATTR la combinación más frecuentemente encontrada¹⁻⁴.

El diagnóstico de esta entidad requiere un alto índice de sospecha y una evaluación exhaustiva y multimodal, ya que el manejo y el pronóstico difieren sustancialmente entre subtipos⁵.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Varón de 78 años. Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (12 años de evolución), ictus isquémico bulbar izquierdo con secuelas neurológicas, cavernoma frontoparietal izquierdo, hepatomegalia, vértigo y hernia discal. Diagnosticado también de cardiopatía hipertensiva con fracción de eyección conservada y fibrilación auricular anticoagulada con dabigatrán (CHA₂DS₂-VA 6). Ingresó por insuficiencia cardíaca con derrame pleural bilateral de predominio derecho.

Exploración física

Estado general regular. Buen estado de hidratación, buena coloración de piel y mucosas. Ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca rítmica sin ruidos patológicos. Auscultación pulmonar con hipofonesis bibasal de predominio derecho. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. Extremidades inferiores con edemas bilaterales con fovea hasta media pierna.

Pruebas complementarias

El electrocardiograma mostró fibrilación auricular y patrón de pseudoinfarto. En el ecocardiograma (figura 1) se observó un engrosamiento concéntrico del ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada, pero con reducción del strain global longitudinal y el patrón segmentario característico de cherry-on-top sugestivo de miocardiopatía infiltrativa.

En las ecografías (figuras 2 y 3): Planos: A, paraesternal eje largo; B, paraesternal eje corto; C, apical 4 cámaras; D apical 3 cámaras.

La gammagrafía (figura 4) con bifosfonatos marcados con tecnecio 99 presentó hipercaptación del radiofármaco de carácter difuso en el área cardíaca (índice 1,22; grado 2 de Perugini) y el estudio genético de TTR no mostró mutaciones.

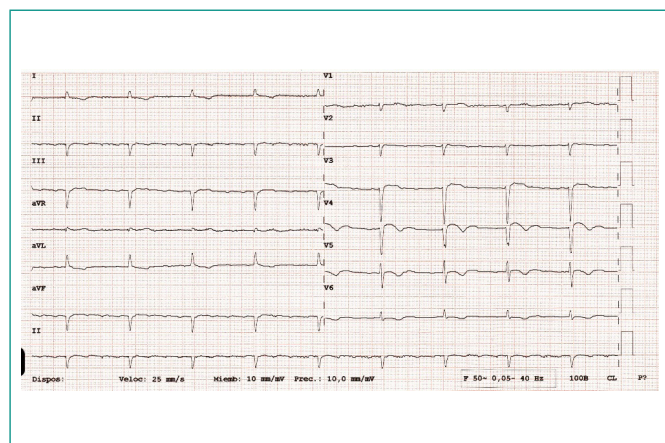


Figura 1. Electrocardiograma.

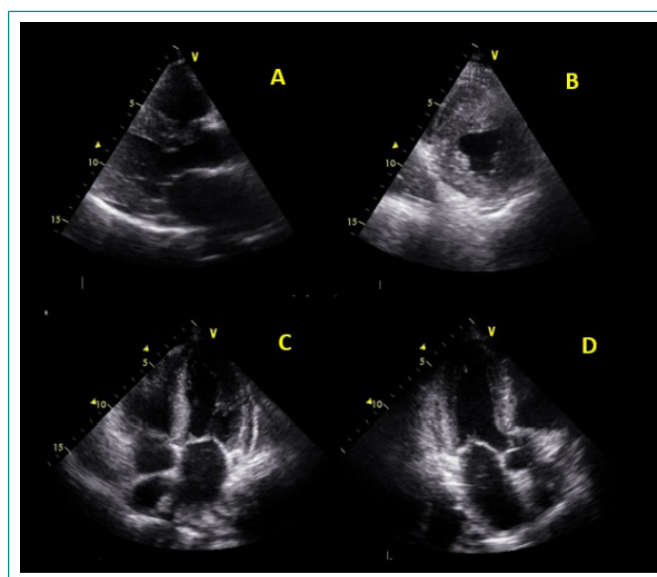


Figura 2. Ecografía.

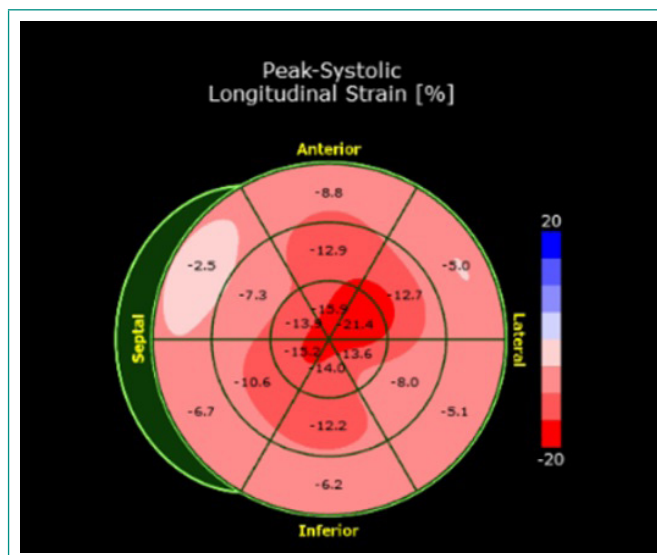


Figura 3. Deformación longitudinal sistólica máxima (%).

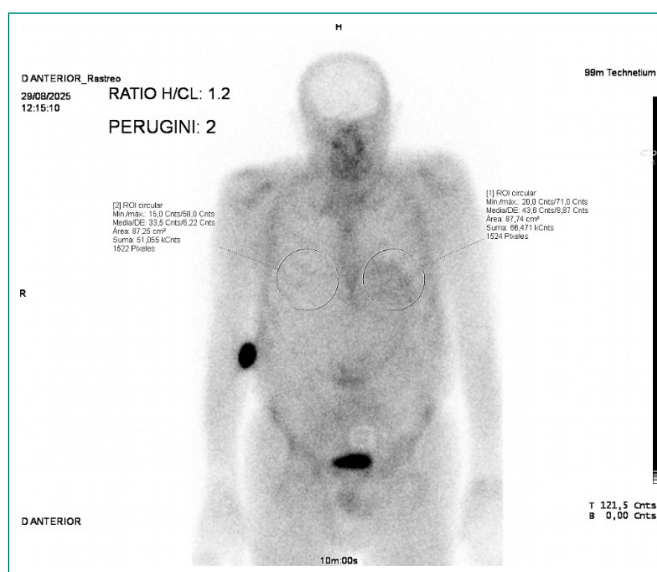


Figura 4. Gammagrafía.

De forma simultánea, se detectó una gammapatía monoclonal IgG lambda con aumento de cadenas ligeras libres lambda. La cuantía del pico-M fue 9,9 g/L. Había una proteinuria muy leve de 180 mg/24 horas. El medulograma mostró infiltración por un 16,8 % de células plasmáticas en el aspirado medular. Por inestabilidad de la marcha progresiva y limitante, se amplió el estudio con electro-miograma que evidenció polineuropatía periférica mixta. Finalmente, la biopsia de grasa abdominal confirmó amiloidosis dual con inmunohistoquímica positiva para ATTR e inmunofluorescencia directa positiva para cadenas ligeras lambda. Posteriormente se realizó un PET-FDG sugestivo de mieloma múltiple de baja afinidad por FDG, sin lesiones óseas focales, con afectación ganglionar supra-diagráfica y con amiloidosis primaria AL, asociada, con afectación cardíaca.

Diagnóstico

Se estableció el diagnóstico de mieloma múltiple IgG lambda, amiloidosis dual con depósito de ATTRwt con afectación cardíaca y AL estadio IIIB y polineuropatía mixta secundaria a diabetes mellitus y amiloidosis AL.

Evolución

Se instauró tratamiento diurético con mejoría progresiva de la clínica congestiva. Por parte del servicio de Hematología se inició tratamiento de su mieloma múltiple y por parte de Cardiología se decidió no iniciar tratamientos específicos por riesgos competitivos y fragilidad. El paciente recibió tratamiento con daratumumab y bortezomib quincenal con buena tolerancia y respuesta serológica (componente monoclonal detectable pero no cuantificable), pero sin respuesta de órgano específica por persistencia de troponina y BNP elevados (similares al diagnóstico) y final fallecimiento a los 7 meses.

Discusión

La amiloidosis dual es rara, pero podría presentarse con mayor frecuencia de la reconocida hasta la fecha, siendo la combinación ATTR+AL la más frecuente¹⁻⁴. Algunos mecanismos fisiopatológicos que podrían favorecer la coexistencia de estos dos tipos de amiloide en un mismo paciente son la mayor supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL sumada al incremento de la prevalencia de amiloidosis ATTRwt debido al envejecimiento poblacional. Tanto la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) como el mieloma y la amiloidosis ATTRwt son entidades propias de la edad avanzada y, por tanto, con una prevalencia al alza, por lo que es previsible que su combinación pueda darse con mayor frecuencia.

Algunos factores que pueden estar influyendo en que esta patología esté infradiagnosticada son la falta de sospecha clínica, las limitaciones de las técnicas diagnósticas convencionales, la interpretación fragmentada de las pruebas diagnósticas y la superposición clínica entre subtipos que dificultan su reconocimiento. Este caso subraya la importancia de mantener un alto índice de sospecha ante presentaciones multisistémicas y refuerza la importancia de integrar técnicas de imagen avanzadas, estudios hematológicos (inmuno-electroforesis en sangre y orina, inmunofijación de orina de 24 h, cadenas ligeras libres y estudio de médula ósea) y métodos robustos de tipificación fibrilar. También destacar el papel de la espectrometría de masas como método más fiable de tipificar los componentes del amiloide para lograr una caracterización completa del tipo de amiloide mediante un abordaje multimodal.

En este paciente, la evaluación ecocardiográfica mediante técnicas avanzadas –destacando la reducción del strain global longitudinal y el patrón cherry-on-top– permitió identificar un fenotipo infiltrativo no atribuible solo a una cardiopatía hipertensiva. Estos hallazgos son fundamentales para distinguir hipertrofia secundaria de infiltración, especialmente en sujetos de edad avanzada con comorbilidades que pueden enmascarar una miocardiopatía por depósito.

La gammagrafía con bifosfonatos mostró una captación cardíaca grado 2 de Perugini, habitualmente altamente sugestiva de ATTR. Sin embargo, la especificidad de la gammagrafía para ATTR se reduce en presencia de paraproteína⁵.

La presencia de GMSI es común, afectando entre el 20 % y el 40 % de los pacientes ATTRwt⁶. Sin embargo, unida al incremento de cadenas ligeras libres, exige descartar un componente AL⁵. La presencia de polineuropatía periférica, poco frecuente en la ATTRwt, apoyaba también la posibilidad de amiloidosis AL concurrente, aunque la diabetes mellitus de larga data también puede causarla.

Finalmente, la biopsia de grasa abdominal desempeñó un papel decisivo en el diagnóstico y ha posibilitado evitar al paciente pruebas considerablemente más invasivas como una biopsia endomiocárdica. La biopsia de grasa abdominal es una técnica mínimamente invasiva y con una sensibilidad descrita del 70–80 % para AL, pero una sensibilidad <20 % para ATTRwt⁷. Sin embargo, en los últimos 20 años se han producido importantes avances, como la espectrometría de masas, que posibilitan una mejor caracterización del depósito de amiloide en los tejidos. En este contexto, la identificación simultánea de depósitos ATTRwt y AL en la misma muestra reviste una gran relevancia científica y clínica.

Aunque la amiloidosis AL es probablemente el componente que más fuertemente determina el pronóstico de este paciente, un abordaje dual con tratamientos como daratumumab y tafamidis tiene cada vez más aceptación⁸. En cualquier caso, esta patología va a requerir seguimiento cardiológico y hematológico conjunto.

Este caso demuestra la importancia de adoptar una estrategia diagnóstica multimodal y multidisciplinar en pacientes de edad avanzada con afectación multiorgánica y gammapatía monoclonal. Reconocer la posibilidad de amiloidosis dual no solo evita retrasos diagnósticos, sino que permite instaurar un tratamiento adecuado que influye de manera determinante en el pronóstico.

Conclusiones

En pacientes de edad avanzada con captación cardíaca sugestiva de amiloidosis ATTR y presencia concomitante de una gammapatía monoclonal, debe sospecharse la posibilidad de amiloidosis dual. La biopsia tisular con tipificación fibrilar mediante técnicas específicas resulta esencial para establecer un diagnóstico preciso, evitar errores de clasificación y orientar adecuadamente el manejo terapéutico. Este enfoque multidisciplinar es fundamental para reducir retrasos diagnósticos en una entidad probablemente infradiagnosticada.

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. Dalland JC, Dasari S, Theis JD, Howard MT, Vrana JA, Dao LN, *et al*. Dual amyloidosis: a clinicopathologic and proteomic analysis of 111 patients. *Hum Pathol*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2025.105954> (último acceso ago. 2026).
2. Ramireddy S, Prokaeva T, Chen H, Spencer B, Wong S, Dasari S, Dao L, McPhail ED, Sanchowala V, Mendelson L. the amyloidosis intersec-

- tion: dual amyloid types in a single host. *Eur J Haematol.* 2025; 115(3): 287-98. doi: <https://doi.org/10.1111/ejh.14429> (último acceso ago. 2026).
3. Shintani-Domoto Y, Ishino K, Naiki H, Sakatani T, Ohashi R. Autopsy case with concurrent transthyretin and immunoglobulin amyloidosis. *Pathol Int.* 2022; 72(1): 65-71. doi: <https://doi.org/10.1111/pin.13179> (último acceso ago. 2026).
 4. Sidiqi MH, McPhail ED, Theis JD, Dasari S, Vrana JA, Drosou ME, *et al.* Two types of amyloidosis presenting in a single patient: a case series. *Blood Cancer J.* 2019; 9(3): 30. doi: <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0193-9> (último acceso ago. 2026).
 5. García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021; 42(16): 1554-68. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072> (último acceso ago. 2026).
 6. González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, *et al.* Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J.* 2017; 38(24): 1895-1904. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043> (último acceso ago. 2026).
 7. Aimò A, Emdin M, Musetti V, Pucci A, Vergaro G. Abdominal fat biopsy for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Case Rep.* 2020; 2(8): 1182-85. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.062> (último acceso ago. 2026).
 8. Ferrari Chen YF, Aimò A, Castiglione V, Chubuchna O, Morfino P, Fabiani I, Buda G, Emdin M, Vergaro G. etiological treatment of cardiac amyloidosis: standard of care and future directions. *Curr Heart Fail Rep.* 2025; 22(1): 16. doi: <https://doi.org/10.1007/s11897-025-00701-4> (último acceso ago. 2026).