

Amiloidosis de Inmunoglobulinas: Diagnóstico, Tratamiento y Físicoquímica

Miguel Alejandro Rodríguez López¹

miguel.rodriguez.l@cua.uam.mx

<https://orcid.org/0009-0001-9908-5790>

Universidad Autónoma Metropolitana
México

Julian Grandvallet Contreras

julgrandvallet@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8021-070X>

Universidad Autónoma Metropolitana
Mexico

Edgar Vázquez Contreras

evazquez@cua.uam.mx

<https://orcid.org/0000-0002-4699-3904>

Universidad Autónoma Metropolitana
Mexico

RESUMEN

Las amiloidosis de inmunoglobulinas son enfermedades ocasionadas por los fragmentos insolubles de las inmunoglobulinas que se depositan en diversos tejidos formando fibras amiloides; esta acumulación anormal de proteínas produce disfunción orgánica y eventualmente la muerte. Esta patología se divide en 2 tipos: la amiloidosis AL y la amiloidosis AH, la primera es la forma sistémica más frecuente, donde los amiloides derivan de fragmentos de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas; la segunda es menos frecuente y resulta de la deposición de fragmentos de las cadenas pesadas. Determinar si son fragmentos de la cadena ligera o pesada es importante para el pronóstico y el tratamiento. En esta revisión se abordan los procesos termodinámicos y cinéticos que conducen a la agregación de estas proteínas así como las patologías, sus diagnósticos y tratamientos.

Palabras clave: fibras amiloides; inmunoglobulinas; amiloidogénesis; sistema de órganos

¹ Autor principal

Correspondencia: evazquez@cua.uam.mx

Immunoglobulin Amyloidosis: Diagnosis, Treatment, and Physicochemistry

ABSTRACT

Immunoglobulin amyloidoses are diseases caused by insoluble fragments of immunoglobulins that are deposited in various tissues forming amyloid fibers; This abnormal accumulation of proteins produces organ dysfunction and eventually death. This pathology is divided into 2 types: AL amyloidosis and AH amyloidosis, the first is the most common systemic form, where the amyloids are derived from fragments of the light chains of immunoglobulins; The second is less frequent and results from the deposition of heavy chain fragments. Determining whether they are light or heavy chain fragments is important for prognosis and treatment. This review addresses the thermodynamic and kinetic processes that lead to the aggregation of these proteins, as well as the pathologies, their diagnoses and treatments.

Keywords: amyloid fibers; immunoglobulins; amyloidogenesis; organ system

Artículo recibido 03 noviembre 2023

Aceptado para publicación: 10 diciembre 2023

INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son enfermedades que afectan tejidos y órganos, se caracterizan por el depósito extracelular de amiloides (término acuñado por Virchow en 1854¹). Existen más de 50 tipos de proteínas relacionadas con enfermedades asociadas a la presencia de fibras amiloides^{2,3}, dentro de estas, se encuentran las inmunoglobulinas (Ig)^{4,5,6}, que originan la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) y la de cadenas pesadas (AH). Las células secretoras de las Ig están asociadas con el depósito de fibras amiloides tanto en las variedades AL como en las AH^{7,8}. Los trastornos causados por estas amiloidosis incluyen proteinuria severa, insuficiencia renal, edema generalizado, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural, neuropatía, disfunción autonómica con hipotensión severa y síndrome del túnel carpiano⁹; las fibras amiloides alteran la arquitectura de los tejidos provocando inflamación, estrés oxidativo y apoptosis¹⁰, la presencia de fibras amiloides en los vasos sanguíneos causa dolor de piernas y/o mandíbula, su deposición en piel provoca pérdida de cabello y en el tracto gastrointestinal conduce a hemorragia provocando mala absorción y eventualmente la muerte¹¹.

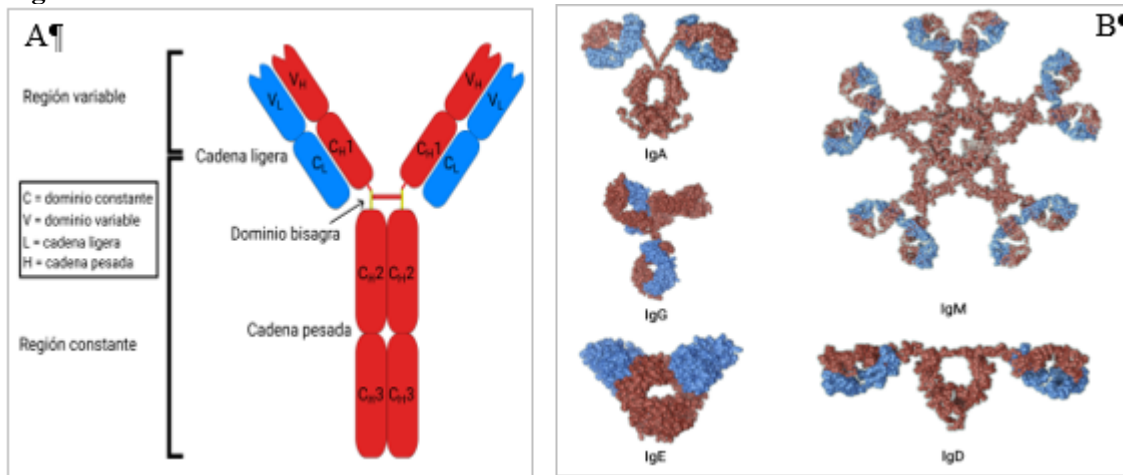
La concentración, la acción de chaperonas y proteasas moleculares son los factores influyentes en la amiloidosis, misma que ocurre en cualquier órgano y a edades avanzadas^{8,12,13,14,15}. Las amiloidosis AL y AH tienen un diagnóstico difícil dado que los primeros signos y síntomas son inespecíficos, imitando a otras enfermedades¹⁶, no hay terapias específicas para estas amiloidosis, pero se han usado terapias basadas en detener la producción de la proteína precursora en los órganos afectado, para permitir la recuperación de los tejidos¹⁷.

Inmunoglobulinas

Son proteínas globulares presentes en la sangre y en la superficie de algunas células del sistema inmunitario; miden 10 nanómetros con glucanos unidos a aminoácidos conservados (glicoproteínas)¹⁸. Las células B sintetizan a las Ig, que se producen en millones de formas, cada una con una secuencia de aminoácidos diferente para reconocer a los distintos antígenos¹⁹. Los humanos contamos con 5 tipos de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM. Las Ig son tetraméricas, formadas por dos cadenas ligeras (25 kDa) y dos cadenas pesadas (50 kDa)²⁰, unidas por enlaces disulfuro, formando una “Y” flexible (Figura 1A).

Las cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas por enlaces disulfuro e interacciones covalentes; las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras se emparejan en cada brazo de la “Y” para generar dos sitios idénticos de unión a antígeno, ubicados en las puntas de los brazos de la “Y”²³.

Figura 1



(A) Estructura general de una Ig. Las Ig poseen una región constante que determina el isotipo, mismo que determina la función del anticuerpo
(B) Estructura tridimensional de los cinco tipos de Ig (The Protein Imager)

Fibras amiloides

Con la predicción de estructura de algunas biomoléculas^{25,26,27,28}, se estableció la relación función-estructura de estas; aunque aún no se sabe que determina su estructura.

Las fibras amiloides son polímeros insolubles y estables basados en proteínas agregadas, su estabilidad hace imposible su degradación *in vivo* por las proteasas^{29,30, 31,32}. Cambios en el pH circundante o las modificaciones en la secuencia primaria de las Igs promueven el plegamiento no convencional de estas, impulsando la pérdida de estructura nativa y eventual agregación.

La cinética de formación de fibras amiloides presenta un mecanismo de nucleación-polimerización que consiste en 3 fases: (1) nucleación; (2) polimerización y (3) equilibrio.

Nucleación: se ensamblan los núcleos críticos transitorios que actuarán como intermediarios de inicio, donde se unirán las subunidades monoméricas adicionales, impulsando la polimerización de oligómeros con estructura β cruzada, este paso limita la velocidad de reacción; se ha encontrado que las constantes de velocidad para la adición y la disociación de los monómeros a polimerizar son similares, tal que el proceso de nucleación es lento y por ende imposible de detectar *in vivo*, imposibilitando el diagnóstico³⁹.

El daño a las funciones celulares tiene lugar antes de la formación de las fibras amiloides, lo que sugiere la citotoxicidad de los oligómeros solubles.

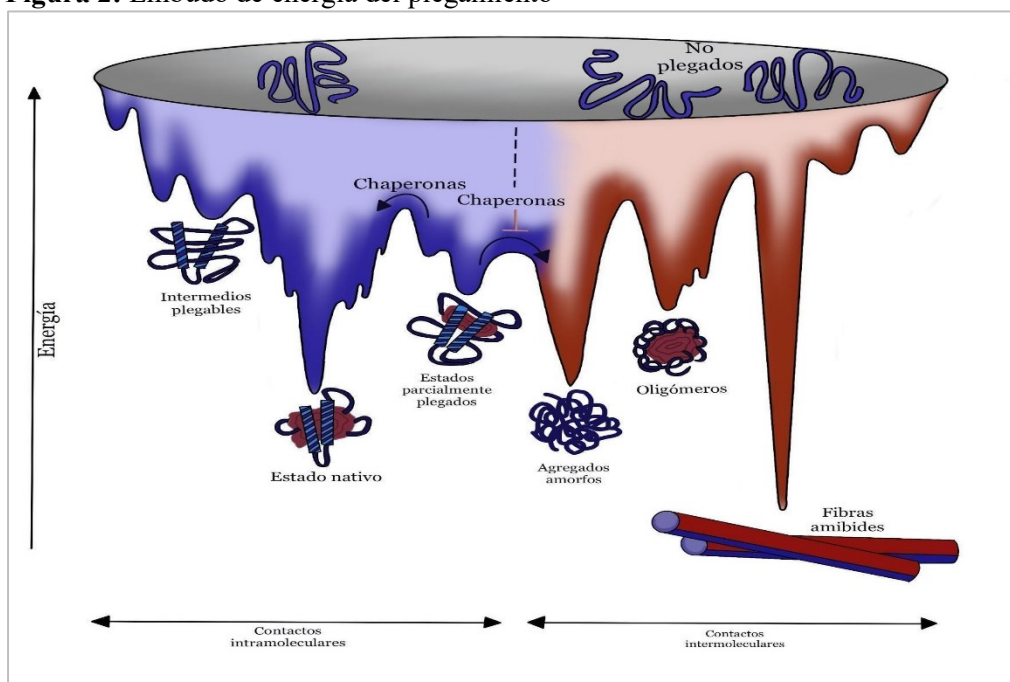
Polimerización: los monómeros, núcleos y oligómeros continúan interactuando, ensamblándose en estructuras prefibrilares que crecen para formar protofibrillas. Esta fase es mucho más rápida y termodinámicamente favorable.

Equilibrio: la concentración de monómeros es baja y casi constante, lo que implica un ensamblaje de protofibrillas en fibras amiloides maduras con diferentes estructuras morfológicas, estas diferencias influyen en la tasa de fragmentación, complejidad y citotoxicidad

Temperaturas elevadas, pH bajo, proteólisis limitada, iones metálicos y diversos osmolitos alteraran la estructura tridimensional de las proteínas, desplazando el equilibrio del plegamiento hacia el estado amiloidogénico, además la formación de diferentes polimorfos y la heterogeneidad de las poblaciones amiloides pueden verse afectadas por estas mismas condiciones, por ello se ha propuesto que el estado amiloide podría ser el verdadero mínimo termodinámico.

Cinéticamente una proteína puede seguir diferentes caminos hacia su estado nativo, explicado por el modelo de embudo de energía (Figura 2). El estado nativo, corresponde a un mínimo de energía libre, que resulta del equilibrio entre la entalpía, la energía interna y la entropía conformacional.

Figura 2: Embudo de energía del plegamiento



En el camino a adquirir un estado termodinámicamente estable, el plegamiento de las proteínas y su agregación son reacciones competitivas. Las interacciones intramoleculares energéticamente favorables, se asocian con un aumento en la estabilidad hacia el estado de mínima energía. Ilustración modificada de:

Las fibras amiloides que se forman a partir de proteínas en estado nativo, necesitan condiciones que disminuyan su estabilidad.

Gammapatía monoclonal y amiloidosis

La gammapatía monoclonal sucede por la presencia en sangre de inmunoglobulinas monoclonales, estas proteínas se producen por clonas celulares de linfocitos B plasmáticos, en diferentes etapas hacia la formación de células plasmáticas maduras, que han sufrido una proliferación anormal e incontrolada (discrasia de células plasmáticas); dichos clones producen y secretan inmunoglobulinas, ya sea monoclonales completas o fragmentos. Las cadenas monoclonales ligeras y pesadas son exclusivas de cada individuo y la propensión de algunos a formar fibras amiloides es inherente a su estructura particular, afortunadamente solo una proporción de cadenas monoclonales es amiloidogénica; solo entre el 12% y 15% de los pacientes con mieloma, un tipo de gammapatía monoclonal, se ha diagnosticado también amiloidosis AL.

Las discrasias de células B asociadas a la amiloidosis sistémica AL son heterogéneas e incluyen casi cualquier proliferación clonal de linfocitos B diferenciados; este mismo posible origen se ha observado en pacientes con amiloidosis tipo AH. Los pacientes con gammapatía monoclonal asintomática, o mieloma múltiple latente con una concentración anormal de cadena ligera libre, tienen el riesgo de desarrollar amiloidosis AL y al igual que los pacientes con amiloidosis AH deben ser un objetivo de estudio para el desarrollo de los programas de detección.

Amiloidosis AL

Esta amiloidosis es causada por la expresión monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea que secretan la cadena ligera de inmunoglobulina^{51,52}. La AL está relacionada con el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal⁵³. Las fibras amiloides en AL están compuestas por fragmentos de cadena ligera de inmunoglobulina de la región variable (V) y/o de la constante (C)³⁷. La AL tiene una incidencia de aproximadamente 10 casos nuevos por cada millón de personas en un año, aumentando

la incidencia conforme a la edad de los individuos^{54,55,56,57}, siendo el corazón el órgano más afectado en pacientes con AL⁵⁸, (100% miocardio y 50% médula ósea), 65% de estos pacientes presentaron afectaciones cardíacas y 34% renales.

Debe sospecharse en pacientes con síndrome nefrótico no diabético, miocardiopatía no isquémica con hipertrofia en la ecocardiografía, hepatomegalia o aumento del valor de fosfatasa alcalina sin anomalías de imagen del hígado, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con una proteína monoclonal o cuando hay presencia de una gammapatía monoclonal en un paciente con fatiga, edema, pérdida de peso y parestesias inexplicables⁶⁰. A través de una tinción con rojo Congo se pueden encontrar depósitos de amiloides en la médula ósea o en el aspirado de grasa subcutánea en el 85 % de los pacientes, verificando por espectroscopía de masas con captura láser^{61,62,63}, pudiendo sumarse la inmunofijación del suero o de la orina de 24 horas y un ensayo de cadena ligera libre de Inmunoglobulina^{64,65,66}.

Si hay afectación cardíaca avanzada, debiera someterse el paciente a un trasplante de corazón⁵² y considerar un trasplante de células madre. Los agentes activos incluyen corticosteroides (dexametasona, prednisona), agentes alquilantes (melfalan, ciclofosfamida), fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inhibidores del proteasoma (bortezomib) y medicamentos de terapia celular antiplasma (daratumumab).

Amiloidosis AH

La presencia de una Ig completa circulante en la mayoría de los pacientes, favorece la aparición de las fibras amiloides por proteólisis postraducciona de la Ig monoclonal^{67,68,69}, además no hay alteraciones genéticas en las regiones codificantes de las cadenas pesadas⁷⁰. Los pacientes en su mayoría presentan daño renal.

Las fibras amiloides al componerse de fragmentos del dominio variable, no existen anticuerpos disponibles, por lo que la cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem posterior a la biopsia es necesaria.

Se recomienda el uso de inmunosupresores, agentes alquilantes e inhibidores de proteasoma⁷². El objetivo final de la terapia es disminuir la cadena pesada rápidamente con el mínimo daño.

Amiloidosis AH/AL

En este caso, las fibras amiloides derivan de los fragmentos H y L⁶⁸, para su diagnóstico es necesaria la biopsia renal y la tinción con rojo Congo⁷⁴. Esta amiloidosis afecta predominantemente a hombres en edades avanzadas⁶⁸. Al ser esta enfermedad poco frecuente es subdiagnosticada.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las amiloidosis son enfermedades que afectan múltiples órganos, a pesar de los tratamientos novedosos, es necesaria una temprana identificación de la proteína precursora^{75,76}. Los avances en la biofísicoquímica de proteínas han dilucidado el proceso de agregación amiloide, perfeccionando el diagnóstico, prevención y tratamiento de las amiloidosis. Es necesario estudiar las mutaciones de los genes que codifican a las proteínas precursoras pues las mutaciones afectan regiones estructurales, desestabilizando a la proteína y favoreciendo la formación amiloide⁷⁷. La supervivencia a largo plazo en pacientes con amiloidosis AL es mayor que antes⁵⁸, aunque con una media de supervivencia no mayor a 8 años⁶¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Tanskanen M. "Amyloid" — Historical Aspects. In: Amyloidosis. InTech; 2013.
- Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: A summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:27–68.
- Iadanza MG, Jackson MP, Hewitt EW, Ranson NA, Radford SE. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(12):755–73.
- Strohl WR, Strohl LM. Therapeutic antibody engineering: current and future advances driving the strongest growth area in the pharmaceutical industry. Elsevier. 2012.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's essential immunology. John Wiley & Sons; 2017.
- Berner N, Reutter K-R, Wolf DH. Protein quality control of the endoplasmic reticulum and ubiquitin-proteasome-triggered degradation of aberrant proteins: Yeast pioneers the path. *Annu Rev Biochem.* 2018;87:751–82.
- Manabe S, Hatano M, Yazaki M, Nitta K, Nagata M. Renal AH amyloidosis associated with a truncated immunoglobulin heavy chain undetectable by immunostaining. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):1095–100.

- D'Aguanno V, Ralli M, Artico M, Russo FY, Scarpa A, Fiore M, et al. Systemic amyloidosis: A contemporary overview. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):304–22.
- Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;28(100519):100519.
- Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *haematologica.* Vol. Feb;99(2):209. 2014.
- Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):38.
- Hekmatimoghaddam S, Zare-Khormizi MR, Pourrajab F. Underlying mechanisms and chemical/biochemical therapeutic approaches to ameliorate protein misfolding neurodegenerative diseases: Chemical/biochemical therapeutic approaches to ameliorate PMND. *Biofactors.* 2017;43(6):737–59.
- Kundu D, Prerna K, Chaurasia R, Bharty MK, Dubey VK. Advances in protein misfolding, amyloidosis and its correlation with human diseases. *3 Biotech.* 2020;10(5):193.
- Wu H-T, Wen Y-B, Ye W, Liu B-Y, Shen K-N, Gao R-T, et al. Underlying IgM heavy chain amyloidosis in treatment-refractory IgA nephropathy: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):3055–61.
- Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, Ramirez-Alvarado M, Kurtin PJ, Gertz MA, et al. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood.* 2017;129(3):299–306.
- Varga C, Titus SE, Toskic D, Comenzo RL. Use of novel therapies in the treatment of light chain amyloidosis. *Blood Rev.* 2019;37(100581):100581.
- Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart.* 2017;103(14):1065–72.

- Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, et al. Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun.* 2015;57:1–13.
- Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):160–71.
- Rodwell VW, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry* 31/e. 31st ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2018.
- Casadevall A, Janda A. Immunoglobulin isotype influences affinity and specificity. *Proceedings of the national academy of sciences.* 2012 Jul 31;109(31):12272-3.
- Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2020 Dec;75(12):3208-15.
- Keyt BA, Baliga R, Sinclair AM, Carroll SF, Peterson MS. Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies.* 2020 Dec;9(4):53.
- Tomasello G, Armenia I, Molla G. The Protein Imager: a full-featured online molecular viewer interface with server-side HQ-rendering capabilities. *Bioinformatics.* 2020 May 1;36(9):2909-11.
- Pauling L, Corey RB, Branson HR. The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1951 Apr 1;37(4):205-11.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953 Apr;171(4356):737-8.
- Kendrew JC, Bodo G, Dintzis HM, Parrish RG, Wyckoff H, Phillips DC. A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis. *Nature.* 1958 Mar;181(4610):662-6.
- Muirhead H, Perutz MF. Structure of hæemoglobin: A three-dimensional fourier synthesis of reduced human haemoglobin at 5.5 Å resolution. *Nature.* 1963 Aug;199(4894):633-8.
- Miti T, Mulaj M, Schmit JD, Muschol M. Stable, metastable, and kinetically trapped amyloid aggregate phases. *Biomacromolecules.* 2015 Jan 12;16(1):326-35.

- Chuang E, Hori AM, Hesketh CD, Shorter J. Amyloid assembly and disassembly. *Journal of Cell Science*. 2018 Apr 15;131(8).
- Lutter L, Serpell CJ, Tuite MF, Xue WF. The molecular lifecycle of amyloid—Mechanism of assembly, mesoscopic organisation, polymorphism, suprastructures, and biological consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2019 Nov 1;1867(11):140257.
- Ke PC, Zhou R, Serpell LC, Riek R, Knowles TP, Lashuel HA, Gazit E, Hamley IW, Davis TP, Fändrich M, Otzen DE. Half a century of amyloids: past, present and future. *Chemical Society Reviews*. 2020;49(15):5473-509.
- Colon W, Church J, Sen J, Thibeault J, Trasatti H, Xia K. Biological roles of protein kinetic stability. *Biochemistry*. 2017 Nov 28;56(47):6179-86.
- Matiiv AB, Trubitsina NP, Matveenko AG, Barbitoff YA, Zhouravleva GA, Bondarev SA. Amyloid and Amyloid-Like Aggregates: Diversity and the Term Crisis. *Biochemistry (Moscow)*. 2020 Sep;85(9):1011-34.
- Almeida ZL, Brito RMM. Structure and aggregation mechanisms in amyloids. *Molecules*. 2020;25(5):1195.
- Sasahara K, Yamaguchi K, So M, Goto Y. Polyphosphates diminish solubility of a globular protein and thereby promote amyloid aggregation. *J Biol Chem*. 2019;294(42):15318–29.
- Blancas-Mejía LM, Misra P, Ramirez-Alvarado M. Differences in protein concentration dependence for nucleation and elongation in light chain amyloid formation. *Biochemistry*. 2017;56(5):757–66.
- Arosio P, Knowles TPJ, Linse S. On the lag phase in amyloid fibril formation. *Phys Chem Chem Phys*. 2015;17(12):7606–18.
- Buell AK. The growth of amyloid fibrils: rates and mechanisms. *Biochem J*. 2019;476(19):2677–703
- Marin-Argany M, Lin Y, Misra P, Williams A, Wall JS, Howell KG, et al. Cell damage in light chain amyloidosis: Fibril internalization, toxicity and cell-mediated seeding. *J Biol Chem*. 2016;291(38):19813–25.

- Buell AK. The nucleation of protein aggregates - from crystals to amyloid fibrils. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;329:187–226.
- Lermyte F. Roles, characteristics, and analysis of intrinsically disordered proteins: A minireview. *Life (Basel).* 2020;10(12):320.
- Baldwin AJ, Knowles TPJ, Tartaglia GG, Fitzpatrick AW, Devlin GL, Shammass SL, et al. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J Am Chem Soc.* 2011;133(36):14160–3.
- Muntau AC, Leandro J, Staudigl M, Mayer F, Gersting SW. Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(4):505–23
- Carballo-Pacheco M, Ismail AE, Strodel B. Oligomer formation of toxic and functional amyloid peptides studied with atomistic simulations. *J Phys Chem B.* 2015;119(30):9696–705.
- Sulatsky MI, Sulatskaya AI, Stepanenko OV, Povarova OI, Kuznetsova IM, Turoverov KK. Denaturant effect on amyloid fibrils: Declusterization, depolymerization, denaturation and reassembly. *Int J Biol Macromol.* 2020;150:681–94.
- Crespo R, Villar-Alvarez E, Taboada P, Rocha FA, Damas AM, Martins PM. What can the kinetics of amyloid fibril formation tell about off-pathway aggregation? *J Biol Chem.* 2016;291(4):2018–32.
- Hall D, Kardos J, Edskes H, Carver JA, Goto Y. A multi-pathway perspective on protein aggregation: Implications for control of the rate and extent of amyloid formation. *FEBS Lett.* 2015;589(6):672–9.
- Vettore N, Buell AK. Thermodynamics of amyloid fibril formation from chemical depolymerization. *Phys Chem Chem Phys.* 2019;21(47):26184–94.
- Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015;168(2):207–18.
- González-Andrade M, Becerril-Luján B, Sánchez-López R, Ceceña-Álvarez H, Pérez-Carreón JI, Ortiz E, et al. Mutational and genetic determinants of λ 6 light chain amyloidogenesis. *FEBS J.* 2013;280(23):6173–83.

- Rademaker L, Lin Y-H, Annamalai K, Huhn S, Hegenbart U, Schönland SO, et al. Cryo-EM structure of a light chain-derived amyloid fibril from a patient with systemic AL amyloidosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):1103.
- Menè P, De Alexandris L, Moioli A, Raffa S, Stoppacciaro A. Monoclonal Gammopathies of Renal Significance: Renal biopsy and beyond. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1741.
- Komatsuda A, Ohtani H, Sawada K, Joh K, Wakui H. Proliferative glomerulonephritis with discrete deposition of monoclonal immunoglobulin γ 1 CH2 heavy chain and κ light chain: a new variant of monoclonal immunoglobulin deposition disease: A new variant of MIDD. *Pathol Int.* 2013;63(1):63–7.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641–54.
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046–53.
- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1895–904.
- Muchtar E, Therneau TM, Larson DR, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Comparative analysis of staging systems in AL amyloidosis. *Leukemia.* 2019;33(3):811–4.
- Krsnik I, Cabero M, Morillo D, Segovia J, García-Pavía P, Gómez-Bueno M, et al. Light chain amyloidosis: Experience in a tertiary hospital: 2005–2013. *Rev Clin Esp (Barc).* 2015;215(1):1–8.
- Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F, Zito C, Donato R, Dattilo G, et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1307–15.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment: GERTZ. *Am J Hematol.* 2018;93(9):1169–80.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2020;95(7):848–60.

- Yakupova EI, Bobyleva LG, Vikhlyantsev IM, Bobylev AG. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20181415.
- Milani P, Palladini G, Merlini G. Serum-free light-chain analysis in diagnosis and management of multiple myeloma and related conditions. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016;245(sup245):S113-8.
- Aoki M, Kang D, Katayama A, Kuwahara N, Nagasaka S, Endo Y, et al. Optimal conditions and the advantages of using laser microdissection and liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosing renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):871–80.
- Al Saleh AS, Sidiqi MH, Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Warsame R, et al. Prognostic role of beta-2 microglobulin in patients with light chain amyloidosis treated with autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):1402–5.
- Singer S, Efebera Y, Bumma N, Khan A, Devarakonda S, Chaudhry M, et al. Heavy lifting: Nomenclature and novel therapy for gamma heavy chain disease and other heavy chain disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):493–8.
- Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int.* 2013;83(3):463–70.
- Martin EB, Williams A, Wooliver C, Heidel RE, Adams S, Dunlap J, et al. Differential recruitment efficacy of patient-derived amyloidogenic and myeloma light chain proteins by synthetic fibrils-A metric for predicting amyloid propensity. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174152.
- Pradhan MA, Henderson RA, Patel D, McGhee CNJ, Vincent AL. Heavy-chain amyloidosis in TGFBI-negative and gelsolin-negative atypical lattice corneal dystrophy. *Cornea.* 2011;30(10):1163–6.
- Sethi S, Rajkumar SV, D’Agati VD. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1810–23.
- Fu J, Lee LX, Zhou P, Fogaren T, Varga C, Comenzo RL. A case of T-cell large granular Lymphocytic leukemia and renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. *Am J Case Rep.* 2019;20:43–7.

- Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and staging of AL amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):388–400.
- Picken MM. Monoclonal Gammopathies: Glomerular and Tubular Injuries. In: *Pathobiology of Human Disease*. Elsevier; 2014. p. 2831–52.
- Budd RC, Seldin DC. Amyloidosis. In: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier; 2017. p. 1973–82.
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268–92.
- Blancas-Mejía LM, Martin EB, Williams A, Wall JS, Ramirez-Alvarado M. Kinetic stability and sequence/structure studies of urine-derived Bence-Jones proteins from multiple myeloma and light chain amyloidosis patients. *Biophys Chem.* 2017;230:89–98.