

Transplantace srdce a následující léčba AL-amyloidózy u 5 pacientů

Zdeněk Adam¹, Eva Ozábalová², Petr Němec³, Helena Bedáňová³, Milan Kuman³, Jan Krejčí², Lenka Špinarová², Vita Žampachová⁴, Zdeňka Čermáková⁵, Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Viera Sanecká¹, Martin Štokr¹, Tomáš Pika⁶, Jan Straub⁷, Dagmar Adamová⁸, Yveta Stavařová⁹, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Centrum kardiologické a transplantace chirurgie, Brno

⁴I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁵Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice

⁶Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁷I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁸Hematologicko-transfúzní oddělení Slezské nemocnice v Opavě, p.o.

⁹Hematologicko-transfúzní oddělení Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Souhrn

Pacienti s poškozením srdce depozity AL-amyloidu a závažnou srdeční insuficiencí mají velmi nepříznivou prognózu s mediánem přežití řádově v měsících. Klasická léčba AL-amyloidózy je při srdeční insuficienci velmi špatně tolerována a léčba těchto pacientů je spojena s podstatně vyšší mortalitou než u ostatních nemocných s AL-amyloidózou. Pokud se ale u pacientů s izolovaným či dominujícím poškozením srdce, bez závažného poškození jiných orgánů a tkání, provede transplantace srdce, výrazně se tak zlepši jejich oběhová zdatnost, a tedy i schopnost tolerovat jakoukoliv léčbu AL-amyloidózy, včetně léčby pomocí vysokodávkované chemoterapie s transplantací autologních kmenových krvetvorných buněk. Dosažení kompletní remise AL-amyloidózy je podmínkou pro dlouhodobé přežití, při nedosažení kompletní remise totiž dochází ke vzniku depozit amyloidu i v transplantovaném srdci. V Centru kardiologické a transplantace chirurgie v Brně proběhla první transplantace srdce pro jeho poškození AL-amyloidózou poprvé v roce 2010. Do roku 2017 se počet pacientů s AL-amyloidózou, u nichž byla napřed provedena transplantace srdce a následně léčba AL-amyloidózy, zvýšil na 5. Medián věku, v němž byla provedena transplantace srdce, je 60 (48–65) let. Ve 4 případech se jednalo o muže, v jednom o ženu. Medián sledování je 65 (88–15) měsíců. U všech pacientů bylo dosaženo kompletní remise AL-amyloidózy. U prvního pacienta k tomu bylo zapotřebí celkem 5 linií léčby, z toho 2krát vysokodávkovaný melfalan s transplantací autologních kmenových krvetvorných buněk, v druhém případě 2 linie léčby, vysokodávkovaný melfalan a režim založený na bortezomibu. Ve třetím případě nebylo potřebí žádné specifické léčby, protože imunosupresivní léčba po transplantaci srdce, obsahující prednison, navodila kompletní remisí AL-amyloidózy. Ve čtvrtém případě bylo setrvalé kompletní remise dosaženo vysokodávkovaným melfalanem a v 5. případě jednou linií léčby založené na bortezomibu. Uvedená data ilustrují, že transplantace srdce je prvním krokem, který z pacientů se závažným selháním srdce, netolerujících jakoukoliv účinnou léčbu AL-amyloidózy, udělá pacienty, kteří jsou schopni podstoupit náročnou léčbu AL-amyloidózy. Někdy pak stačí jedna vysokodávkovaná chemoterapie, ale jindy je zapotřebí více léčebných linií, než se podaří dosáhnout kompletní remise AL-amyloidózy.

Klíčová slova: AL-amyloidóza – autologní transplantace krvetvorných buněk – bortezomib – kardiomyopatie – lenalidomid – talidomid – transplantace srdce

Heart transplantation and follow-up treatment with AL-amyloidosis in 5 patients

Summary

The prognosis for patients with cardiac impairment due to AL-amyloid deposition and severe cardiac insufficiency is poor, with a survival median in the order of months. The classical treatment of AL-amyloidosis in combination with cardiac insufficiency is very poorly tolerated and the treatment of such patients is associated with considerably higher mortality than among other patients with AL-amyloidosis. If, however, patients with an isolated or an-

other dominating cardiac impairment, without severe damage to other organs and tissues, have a heart transplant performed, their cardiovascular condition will significantly improve as a result, along with their ability to tolerate any kind of treatment for AL-amyloidosis including that using high-dose chemotherapy with a transplant of autologous hematopoietic stem cells. The achievement of complete remission of AL-amyloidosis is a precondition for long-term survival, since when not achieved, amyloid deposition also arises in the transplanted heart. At the Centre for Cardiovascular and Transplantation Surgery, Brno, the first heart transplant due to its impairment by AL-amyloidosis was performed in 2010. By the year 2017 the number of patients with AL-amyloidosis, who had first undergone a heart transplant with subsequent treatment for AL-amyloidosis, increased to 5. The median age at which a heart transplant was performed is 60 (48–65) years. Four patients were men, one was a woman. The median monitoring equals 65 (88–15) months. Complete remission of AL-amyloidosis was achieved in all the patients. There were 5 lines of treatment needed for the first patient to attain it, of that twice high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation, for the second patient a second-line treatment, high-dose melphalan and bortezomib-based therapy. No specific therapy was needed for the third patient, as immunosuppressive therapy following the heart transplant containing prednisolone led to complete remission of AL-amyloidosis. In the fourth case, sustainable complete remission was reached by high-dose melphalan and in the fifth case by one line of bortezomib-based therapy. The aforementioned data illustrate that a heart transplant is the first step which makes the patients with a severe heart failure, not tolerating any efficient therapy of AL-amyloidosis, capable of undergoing intense treatment of AL-amyloidosis. Sometimes one high-dose chemotherapy is sufficient, while at other times multiple treatment lines are needed to reach complete remission of AL-amyloidosis.

Key words: AL-amyloidosis – autologous hematopoietic stem cells transplantation – bortezomib – cardiomyopathy – lenalidomide – thalidomide – heart transplantation

Úvod

Amyloidóza srdce je termín pro poškození srdečního svalu depozity abnormálních proteinů uložených ve formě amyloidu. Nejčastěji jsou depozita tvořena amyloidem z lehkých řetězců imunoglobulinu (AL-amyloid), méně často depozity transtyrektinu, a to buď nemutované wild-type (ATTRwt) nebo geneticky alterované molekuly transtyrektinu. Nezávisle na typu bílkoviny, je srdeční amyloidóza spojena s velmi nepříznivou prognózou, zvláště pokud je depozitum tvořeno AL-amyloidem [1–4]. Stanovení diagnózy AL-amyloidózy nezávisí pouze na průkazu patologické koncentrace volných lehkých řetězců λ či κ v séru, ale hlavně na stanovení typu patologické bílkoviny, která je podstatou depozita amyloidu ve vzorku tkáně, v tomto případě ve vzorku z endomyokardiální biopsie [5–11].

Cílem léčby AL-amyloidózy je odstranit patologickou populaci plazmocytů v kostní dřeni, které produkují amyloidotvorné volné lehké řetězce – nejčastěji typu λ , méně často typu κ . Toho lze dosáhnout klasickou léčbou, která v současnosti obsahuje dexametazon, bortezomib a alkylační cytostatikum či antracyklin, či jiné léky, nebo vysokodávkovanou chemoterapií s podporou transplantace autologních kmenových krvetvorných buněk. Klasická chemoterapie se podává nejméně 6–8 měsíců. A teprve po vymizení tvorby patologických volných lehkých řetězců může začít nastupovat orgánová léčebná odpověď: organizmus začne pomalu odstraňovat depozita amyloidu a začne se zlepšovat funkce poškozeného orgánu, což trvá řádově také měsíce. A tolik času již pacientům se závažným poškozením srdce AL-amyloidem nezbyvá. Pouze pokud je diagnóza srdeční AL-amyloidózy zjištěna včas a v srdci jsou sice depozita AL-amyloidu,

ale ještě není přítomna závažná kardiální insuficience, mají pacienti naději, že úspěšně projdou mnohaměsíční léčbou a že se po dosažení biochemické léčebné odpovědi postupnělepší i funkce srdce.

Pokud je ale diagnostika AL-amyloidózy stanovena až v době, v níž je zřetelná závažná kardiální insuficience, poškozené srdce již neumožňuje podstoupit a úspěšně projít klasickou léčbou AL-amyloidózy. V této situaci je jedinou možností, jak prodloužit život nemocného, provedení ortotopní transplantace srdce, a pak teprve pak léčit AL-amyloidózu [12]. Podmínkou pro zařazení do transplantčního programu je ale nepřítomnost závažného poškození dalších orgánů depozity AL-amyloidu!

Popisujeme 5 pacientů, kteří v ČR podstoupili nejdříve transplantaci srdce a pak léčbu AL-amyloidózy vysokodávkovanou chemoterapií či jinými léčebnými režimy, protože dosažení kompletní remise, vymizení amyloidotvorných lehkých řetězců, je podmínkou pro vymizení příznaků nemoci, a tedy pro zabránění vzniku amyloidových depozit v transplantovaném srdci [13,14]. V roce 2012 jsme uveřejnili popis léčby prvních 3 pacientů [15]. Nyní chceme poukázat na dlouhodobý přínos této léčby. Počet sledovaných pacientů po transplantaci srdce se rozšířil na 5.

Soubor pacientů

První transplantace srdce u pacienta se závažnou restriktivní kardiomyopatií, způsobenou AL-amyloidózou, proběhla v Centru kardiovaskulární a transplantční chirurgie v Brně v roce 2010. Do listopadu roku 2017 se zvýšil počet pacientů s AL-amyloidózou, u nichž bylo v Brně transplantováno srdce, na 5. Všichni tito pacienti žijí a jsou po kardiologické stránce sledováni na I. interní

kardio-angiologické klinice LF MU a FN u sv. Anny v Brně. Toto pracoviště dlouhodobě sleduje funkci transplantovaného srdce (což obnáší i opakované endomyokardiální biopsie) a řídí imunosupresivní léčbu. Léčbu a sledování aktivity AL-amyloidózy provádějí specializovaná hematologická centra. Medián věku, v němž byla u nemocných provedena transplantace srdce, je 60 (48–65) let. Ve čtyřech případech se jednalo o muže, v jednom o ženu. Ve stručnosti zmíníme průběh léčby AL-amyloidózy, která bývá zahájena obvykle 6 měsíců po transplantaci srdce. I v tomto malém souboru je zřetelné, že pro potlačení patologické plazmocelulární proliferace, tvořící amyloidotvorné lehké řetězce, stačí někdy jedna léčebná linie, ale někdy léčba AL-amyloidózy vyžaduje více léčebných linií, než se podaří dosáhnout kompletní remise. Léčbu AL-amyloidózy a délku sledování všech pacientů shrnuje tab. 1. Následující popis se pak soustředí více na léčbu amyloidózy po transplantaci srdce než na samotnou kardiologickou problematiku. Ta bude podrobněji rozvedena kardiologií v dalších publikacích.

Muž (1962), transplantace srdce 6/2010

Muž (nar. 1962) s těžkou hypertrofickou kardiomyopatií podstoupil endomyokardiální biopsii počátkem roku 2010. V odebraném materiálu však nebyla prokázána amyloidóza ani jiná střídací či zánětlivá choroba. Závažné poškození srdce s obrazem hypertrofické kardiomyopatie bylo indikací pro zařazení pacienta do transplantačního programu. Předchozí vyšetření neprokázala žádnou kontraindikaci pro transplantaci srdce. Transplantace srdce byla provedena v červnu roku 2010. Převratným zjištěním bylo prokázání amyloidózy při histologickém vyšetření vyjmutého srdce. Patolog prokázal v explantátu srdce depozita amyloidu v endokardu, myokardu i ve stěně cév. Depozita byla výrazně nehomogenně rozptýlena, v některých úsecích výraznější (papilární sval), v jiných téměř absentovala. Tím lze vysvětlit původně negativní endomyokardiální biopsii. De-

pozita amyloidu byla zachycena rovněž v rektální sliznici. V kontrolní endomyokardiální biopsii, provedené 5 měsíců po transplantaci srdce, byla nalezena opět depozita amyloidu. Proto byl po 6 měsících od transplantace srdce (12/2010) proveden sběr autologních kmenových buněk krevetvorby. V lednu 2011 byla provedena vysokodávkovaná chemoterapie v dávce 100 mg/m² melfalanu s podporou transplantace autologních kmenových krevetvorných buněk.

V březnu roku 2011 bylo pro nedostatečný pokles koncentrací volných lehkých řetězců λ po vysokodávkované chemoterapii přistoupeno ke 2. linii léčby AL-amyloidózy, k podávání cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu (režim CVD). Pacient tuto léčbu ukončil v říjnu roku 2011 po 8 cyklech léčby. Koncentrace volných lehkých řetězců λ se však nedostala do oblasti normálních hodnot, stále byla zvýšená (70 mg/l). Jejich koncentrace se v průběhu léčby snížila o více než 50 %, takže léčebnou odpověď bylo možné hodnotit jako parciální remisi. Cílem je však dosažení kompletní remise, aby se zamezilo další tvorbě amyloidu. Proto byla v listopadu 2011 zahájena 3. linie léčby režimem RAD (kombinací lenalidomidu – revlimidu, doxorubicinu a dexametazonu). Tato léčba byla ukončena v červnu 2012. Koncentrace volných lehkých řetězců λ poklesla na hodnoty asi 30 mg/l při trvale velmi nízké koncentraci volných lehkých řetězců κ, takže poměr κ/λ 3,5 byl stále patologický. Koncentrace amyloidogenních volných lehkých řetězců λ zůstávaly stále mírně zvýšené nad fyziologickou hranicí. Jako 4. linie léčby byla v srpnu roku 2013 provedena opakovaná (druhá) vysokodávkovaná chemoterapie s dávkou melfalanu 200 mg/m². Pro neúplný pokles amyloidogenních volných lehkých řetězců λ do normy a pro nedosažení normálního poměru κ/λ byla v prosinci roku 2013 zahájena pořadí již 5. linie léčby, tentokrát opět režimem obsahujícím bortezomib, doxorubicin, dexametazon a talidomid. Tato léčba byla ukončena v červenci roku 2014. Teprve touto léčbou bylo dosaženo kompletní remise

Tab. 1. Přehled pacientů, u nichž transplantace srdce předcházela léčbě AL-amyloidózy

pohlaví/rok narození	datum stanovení diagnózy AL-amyloidóza srdce	datum transplantace srdce a věk pacienta v době transplantace srdce	léčba AL-amyloidózy po transplantaci srdce	datum ukončení léčby AL-amyloidózy a dosažená léčebná odpověď	délka sledování a stav aktivity amyloidózy k 11/2017
muž/1962	4/2010	6/2010 48 let	5 linií léčby: 2krát vysokodávkovaný melfalan, CVD, lenalidomid, BDD	8/2014 CR	88 měsíců CR
muž/1955	1/2010	8/2010 55 let	2 linie léčby: vysokodávkovaný melfalan 2011, BDD 2012	3/2013 CR	86 měsíců CR
žena/1949	12/2011	5/2012 63 let	1 linie léčby: jen prednison	11/2012 CR	65 měsíců, CR
muž/1949	12/2012	3/2014 65 let	1 linie léčby: vysokodávkovaný melfalan	11/2014 CR	43 měsíce CR
muž/1956	6/2016	7/2016 60 let	1 linie léčby: bortezomib + prednison	4/2017 CR	15 měsíců CR

BDD – bortezomib (Velcade) doxorubicin, dexametazon CVD – cyklofosamid, Velcade (bortezomib) dexametazon CR – kompletní remise

(normální hodnoty a normální poměr volných lehkých řetězců). Kompletní remise trvá od roku 2014 do současnosti. K listopadu roku 2017 je pacient 89 měsíců od transplantace srdce v kompletní remisi AL-amyloidózy v dobrém celkovém stavu. Léčba amyloidózy proběhla na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno, pracoviště Bohunice, a po ukončení léčby je pacient sledována na téže pracovišti. U tohoto pacienta byla léčba AL-amyloidózy nejsložitější.

Muž (1955), transplantace srdce 8/2010

Muž, narozený roku 1955, prodělal v roce 2009 (54 let) infarkt myokardu, který byl řešen koronární intervencí s implantací stentu (5/2009). V průběhu roku 2009 se dále zhoršovala funkce srdce, ejekční frakce levé komory se postupně snižovala. Příčina narůstající srdeční slabosti nebyla jasná, a proto se uvažovalo o souběhu ischemické nemoci srdeční a dilatační kardiomyopatie. Proto kardiologové provedli rekonarografi, ale nenalezli žádnou stenózu odpovídající ischemické nemoci srdeční. Ani ve stentu nebyla zachycena restenóza. Následně provedli endomyokardiální biopsii a histologické hodnocení odebraného vzorku myokardu prokázalo depozita AL-amyloidu. Až toto vyšetření prokázalo onemocnění AL-amyloidózou. Další vyšetření neprokázala žádné závažné poškození jiných orgánů a tkání amyloidem, takže mohla být zvažována transplantace srdce. Ta byla provedena v Centru kardiovaskulární a transplantáční chirurgie (CKTCH, Brno) dne 2. 8. 2010. Vysokodávková chemoterapie proběhla 23. března 2011, pacientovi byl podán melfalan 100 mg/m² v infuzi a následovala transplantace autologních kmenových krvetvorných buněk. V únoru 2012 byla pro hematologickou progresi

AL-amyloidózy (vzestup koncentrace volných řetězců λ) zahájena chemoterapie bortezomibem, doxorubicinem a dexametazonem (režim BDD), která byla ukončena po 7 cyklech v srpnu 2012. Po této léčbě se upravil poměr hladin volných lehkých řetězců κ/λ a koncentrace volných lehkých řetězců λ poklesla pod fyziologickou hranici. Od 8/2012 je AL-amyloidóza v kompletní hematologické remisi. Léčba amyloidózy proběhla na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno, pracoviště Bohunice, na níž byl pacient několik dalších let také sledován. V posledních letech je sledován na Hematologicko-transfuzním oddělení Krajské nemocnice T. Bati, a.s. K listopadu roku 2017 je pacient 87 měsíců od transplantace srdce v dobrém klinickém stavu v kompletní remisi AL-amyloidózy (normální poměr volných lehkých řetězců, při jejich vyšší celkové koncentraci způsobené mírnou renální insuficiencí).

Žena (1949), transplantace srdce 5/2012

Žena (1949) byla vyšetřována na III. interní klinice LF UP a FN Olomouc pro srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory kolem 25 %. Endomyokardiální biopsie potvrdila AL-amyloid a další provedená vyšetření nenalezla žádnou kontraindikaci pro transplantáční léčbu, tedy ani žádné závažné poškození jiného orgánu či tkáně amyloidem. V květnu roku 2012 (63 let) byla u ní provedena transplantace srdce. Po 6 měsících od transplantace se zvažovala další léčba. Při přešetření aktivity AL-amyloidózy na Interní hematologické a onkologické klinice LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, bylo zjištěno, že koncentrace a poměr volných lehkých řetězců, který byl jednoznačně patologický při předtransplantačním vyšetření v Olomouci, se po 6 měsících

Tab. 2. Prognostický skórovací systém pro pacienty s AL-amyloidózou z roku 2012. Upraveno podle [20]

nepříznivé prognostické faktory pro pacienty s AL-amyloidózou:

- kardiální biomarker troponin-T (cTnT),
- kardiální biomarker N-terminální pro-B-typ natriuretického peptidu (NT-proBNP). U akutního srdečního selhání je jasně patologická hodnota NT-proBNP > 1 800 pg/ml a BNP > 500 pg/ml. Hodnocení BNP je: BNP < 100 pg/ml = srdeční selhání nepravděpodobné (< 2 %), BNP 100–500 pg/ml = srdeční selhání možné, BNP > 500 pg/ml = srdeční selhání potvrzeno s 95% jistotou, BNP > 800 pg/ml = srdeční selhání s vážnou prognózou. Pokud místo NT-proBNP měl jen BNP, doporučuje se místo NT-proBNP \geq 1 800 pg/ml použít hodnotu BNP > 500 pg/ml
- hodnota FLC, konkrétní difference mezi klonálním typem lehkého řetězce a neklonálním typem (FLC-diff)

Z těchto 3 faktorů bylo vytvořeno skóre 0–3 poměrně robustně odlišující 4 prognostické skupiny ($P < 0,001$).

nepříznivé prognostické faktory	medián přežití			
	stadium I 0 faktorů	stadium II 1 faktor	stadium III 2 faktory	stadium IV 3 faktory
troponin T cTnT \geq 0,025 ng/ml				
NT-proBNP \geq 1 800 pg/ml, což je ekvivalentní BNP > 500 pg/ml	25 % pacientů	27 % pacientů	25 % pacientů	23 % pacientů
FLC-diff \geq 18 mg/dl	94,1 (měsíce)	40,3 (měsíce)	14 (měsíce)	5,8 (měsíce)

Pozn.

- stanovení troponinu T je standardizováno a výsledky jsou srovnatelné celosvětově (jeden výrobce protilátky, patentově chráněno); udává se v $\mu\text{g/l}$, ale výsledek se nemění, pokud použijeme ng/ml – kromě troponinu T se stanovuje i troponin I, ale u něho výsledky srovnatelné nejsou (8 různých výrobců protilátek)
- stále více se používají soupravy pro stanovení tzv. hypersenzitivních troponinů, jsou to soupravy citlivější, měříme již nižší koncentrace. Cut off pro hs cTnT je 14 ng/l – takže při hodnocení troponinu je vždy potřeba mít informace o tom, co je při dané metodice normální a co již abnormální

FLC-diff – konkrétní difference mezi klonálním typem lehkého řetězce a neklonálním typem

od transplantace srdce upravil do normy, takže nebyla nutná žádná specifická léčba AL-amyloidózy. Kombinovaná imunosupresivní léčba, obsahující také prednison, zřejmě vedla k vymizení patologického klonu plazmocytů, a tím k vymizení tvorby patologických volných lehkých řetězců λ . Pacientka má dle poslední kontroly na hematologickém pracovišti v Opavě koncentraci volných lehkých řetězců κ i λ v séru v mezích normy a poměr jejich koncentrací je také ve fyziologickém rozmezí. Monoklonální imunoglobulin není imunofixací prokazatelný. V moči je jen zcela nevýznamná proteinurie do 0,5 g/l. V průběhu sledování dochází k mírné progresi chronické renální insuficience, postižení ledvin však zřejmě nesouvisí s amyloidózou vzhledem k normálnímu poměru a koncentraci FLC, přesnou odpověď na tyto otázky by přinesla jediné biopsie ledvin. Ale zvažování potencionálního přínosu zatím nepřevažuje riziko tohoto výkonu. V listopadu roku 2017 je pacientka 66 měsíců po transplantaci srdce v dobrém celkovém stavu v kompletní remisi AL-amyloidózy.

Muž (1949), transplantace srdce 3/2014

Muž (1949) měl diagnózu AL-amyloidózy s postižením srdce zjištěnou ve VFN Praha od 12/2012. Kompletní vyšetření cílené na případné závažné poškození dalších orgánů či tkání AL-amyloidem či jinou nemocí neprokázalo žádnou kontraindikaci pro transplantaci srdce. Pro závažnou kardiomyopatii byl taktéž zařazen na čekací listinu na vhodné srdce. To pro něj bylo nalezeno v březnu roku 2014, a tak podstoupil 17. 3. 2014 transplantaci srdce v Brně. Po transplantaci srdce byl předán k další hematologické léčbě zpět do VFN Praha. V říjnu roku 2014 podstoupil ve VFN Praha vysokodávkovanou chemoterapii s dávkou melfalanu 140 mg/m² a od té doby je v dobrém celkovém stavu a v kompletní hematologické remisi AL-amyloidózy. V listopadu roku 2017 to bylo 44 měsíců od transplantace srdce.

Muž (1956) transplantace srdce 6/2016

Muž (1956) měl ve FN Olomouc v červnu 2016 diagnostikovanou AL-amyloidózu srdce se závažným postižením funkce a s relativně přiměřenou funkcí ostatních orgánů. Splňoval tak podmínky pro zařazení na čekací listinu kardiologického transplantačního programu. Již v červenci roku 2016 byla v Brně provedena transplantace srdce a po ní, po 6měsíčním intervalu od transplantace srdce, byla zahájena léčba obsahující bortezomib

a prednison. Pro přidružený diabetes mellitus s komplikacemi nebyl směřován k vysokodávkované chemoterapii s transplantací autologních kmenových krvetvorných buněk. Tato léčba byla ukončena v dubnu 2017 po dosažení kompletní hematologické remise AL-amyloidózy. V listopadu 2017 je pacient 16 měsíců od provedení transplantace srdce v dobrém stavu a v kompletní remisi AL-amyloidózy.

Diskuse

Velmi nepříznivá prognóza při poškození srdce depozity AL-amyloidu

Prognóza pacientů s AL-amyloidózou je dána, stejně jako je tomu u všech onkologických chorob, rozsahem nemoci, tedy mírou pokročilosti poškození orgánů amyloidovými depozity.

Nejvíce ze všeho má vliv na prognózu poškození srdce. Proto četné práce dávají do souvislosti prognózu a funkci srdce dokumentovanou laboratorně či ultrasonografickým vyšetřením (USG) a magnetickou rezonancí (MRI) [3,16–19]. Nejnovější prognostický index byl stanoven analýzou v souboru 810 pacientů s nově stanovenou diagnózou AL-amyloidóza [20]. V multivariátní analýze byly jako nezávislé prognostické faktory prokázány následující:

- kardiální biomarker troponin-T (cTnT)
- kardiální biomarker N-terminální pro-B-typ natriuretického peptidu (NT-proBNP)
- hodnota volných lehkých řetězců, konkrétně difference mezi klonálním typem lehkého řetězce a neklonálním typem (FLC-diff)

Z těchto 3 faktorů bylo vytvořeno skóre 0–3 poměrně robustně odlišující 4 prognostické skupiny ($P < 0,001$), které jsou uvedeny v tab. 2. Předchozí prognostický skórovací systém byl založen pouze na kardiomarkerech (tab. 3) [21].

Tab. 2 a 3 chceme doložit, že míra poškození srdce opravdu zásadním způsobem ovlivňuje prognózu, neboli že pacienti se závažným poškozením srdce AL-amyloidózou žijí dříve, než by klasická léčba amyloidózy mohla navodit orgánovou léčebnou odpověď.

Prognóza nemocných s klinicky manifestním postižením srdce AL-amyloidózou je tedy velmi nepříznivá. Při analýze dat evropské skupiny 346 pacientů s prokázanou AL-amyloidózou srdce se zjistilo, že jejich medián přežití od doby stanovení diagnózy byl pouze 7,1 měsíce [22], zatímco prognóza AL-amyloidózy bez

Tab. 3. Prognostický index založený jenom na troponinu a NT-proBNP (2004). Upraveno podle [21]

prognostické faktory	medián přežití		
	stadium I 0 faktorů	stadium II 1 faktor	stadium III 2 faktory
zvýšený troponin T cTnT $\geq 0,025$ ng/ml			
zvýšený NT-ProBNP NT-ProBNP $\geq 1\,800$ pg/ml, což je ekvivalentní BNP > 500 pg/ml	33 % pacientů	30 % pacientů	37 % pacientů
	26,4 (měsíce)	10,5 (měsíce)	3,5 (měsíce)

postižení srdce je podstatně lepší, s mediánem celkového přežití 40–94 měsíců. Wechalekar uvádí, že pacienti s hodnotami NT-proBNP > 8 500 ng/l a systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg měli medián přežití jen 3 měsíce [22].

Amyloid poškozuje srdce mechanicky velikostí depozit, ale má i toxické účinky na myocyty srdce [23].

Prognostický význam míry kardiálního postižení a zkušenost, že pacienti se závažnou srdeční insuficiencí netolerují klasickou léčbu AL-amyloidózy či při ní mají četné závažné komplikace i vysokou mortalitu, vedl ve vybraných případech k provedení transplantace srdce a teprve po dosažení oběhové stabilizace byla započata léčba AL-amyloidózy. Díky zlepšení srdeční funkce, a tím i celkové zdatnosti po transplantaci srdce zvládají pacienti léčbu AL-amyloidózy podstatně lépe, než by zvládali bez transplantace srdce. Tak je možné v rámci léčby AL-amyloidózy použít i vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk [24,25].

Vývoj názorů na transplantaci srdce u AL-amyloidózy

Amyloidóza srdce se manifestuje obrazem restriktivní kardiomyopatie se zesílením stěny komor a zmenšením objemu levé komory. V průběhu neléčené amyloidózy se objem levé komory stále zmenšuje [26,27]. Výsledkem je nízký srdeční výdej a závažné projevy městnání. V případě amyloidové kardiomyopatie neexistuje účinná standardní léčba srdečního selhání. Znamky systolické dysfunkce znamenají špatnou prognózu [28]. Pro kardiology je důležité vědět, jak moc je pravděpodobné, že kardiomyopatie s restriktivní poruchou bude mít etiologii v amyloidové kardiomyopatii. V jedné analýze většího souboru došli k závěru, že mezi všemi kardiomyopatiemi s restriktivní poruchou představovala amyloidová kardiomyopatie 26 % případů [29]. A za velmi častou příčinu restriktivní kardiomyopatie v české populaci považuje depozita amyloidu i Linhartová [30]. První transplantace srdce pro AL-amyloidózu byla provedena roku 1985 v Anglii [31] a roku 1988 v USA [32]. Hlavním problémem před zavedením účinné léčby potlačující tvorbu amyloidotvorných lehkých řetězců (vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk a nových léků typu bortezomibu a imidů) bylo krátké přežití pacientů po transplantaci srdce způsobené vznikajícími depozity amyloidu v transplantovaném srdci. Dubrey [31] z Velké Británie dosáhl ročního přežití pouze u 50 % z 10 pacientů s AL-amyloidózou, kteří podstoupili transplantaci srdce. 5 let přeživalo pouze 20 % z nich [31]. Znovuobjevení depozit amyloidu v alograftu srdce bylo nalezeno u 4 z 6, kteří žili po transplantaci déle než 3 měsíce [31].

Dle současných doporučení mezinárodní společnosti International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) uveřejněných v roce 2016 je transplantace srdce v případě kardiální amyloidózy kategorizována jako indikace IIA [33].

V případě AL-amyloidózy je transplantace limitována pro zavedená centra pro transplantaci srdce, která mají

dobře fungující spolupráci s hematologickým centrem [33]. V případě AL-amyloidózy je závažné extrakardiální orgánové poškození kontraindikací srdeční transplantace. Symptomatická amyloidóza žaludku, střeva, jater a ledvin je známkou špatné prognózy, zatímco lokalizovaný amyloid na kůži, či v močovém měchýři, v ureteru a v laryngu, nebo v konjunktivě vzbuzuje méně starostí [33]. Ukládání depozit AL-amyloidu může také doprovázet mnohočetný myelom, který se projevuje i dalšími příznaky (osteolýza, cytopenie) a rychlejší progresí. V tomto případě je iniciální transplantace srdce považována za nevhodnou, protože by oddálila léčbu mnohočetného myelomu asi o 6 měsíců. Ke zvážení je pouze pokud vhodná iniciální chemoterapie vedla ke kompletní remisi mnohočetného myelomu [33]. Mezi primární systémovou AL-amyloidózou a mnohočetným myelomem s tvorbou amyloidových depozit je kontinuální přechod a přijatá mezinárodní kritéria pro tyto choroby jsou vodítkem pro jejich klasifikaci. AL-amyloidóza je sice systémová choroba, nicméně jednotlivé případy se liší tropizmem amyloidogenních lehkých řetězců neboli jejich afinitou k jednotlivým tkáním a orgánům. To je dáno sekvencí aminokyselin, z nichž jsou amyloidogenní volné lehké řetězce složeny. Proto je u pacientů s prokázanou AL-amyloidózou srdce třeba pečlivě vyšetření s cílem zmapovat míru poškození organismu. Klinicky závažné poškození dalších orgánů a tkání mimo srdce jsou považovány za kontraindikaci transplantace srdce [33]. Klasicky se provádí vyšetření kostní dřeně s cílem dle počtu klonálních plazmocytů v kostní dřeni rozlišit primární AL-amyloidózu od mnohočetného myelomu. Dále jsou některými centry vyžadována endoskopická vyšetření horního a dolního zažívacího traktu s odběrem biopsií a jejich barvením na amyloidová depozita. Pokud jsou tato depozita masivní (extenzivní), mohou být považována za kontraindikaci transplantace srdce. V případě abnormality jaterních enzymů a dalších ukazatelů funkce jater se doporučuje biopsie jater, pokud to dovolí koagulační parametry. Amyloidóza jater vede k někdy k vychytávání koagulačního faktoru X amyloidem a koagulačním poruchám z jeho deficitu. Také v případě poruchy funkce ledvin, masivní proteinurie, se požaduje biopsie ledviny s barvením na amyloid. V případě masivního postižení ledvin je na zvážení kombinovaná transplantace ledvin a srdce, pokud je v centru zavedena [33]. Také pacienti se závažnou neuropatií omezující jejich mobilitu a limitující rehabilitaci po transplantaci jsou z transplantačního programu vylučováni [23]. Přehled publikovaných výsledků uvádí tab. 4. Léčbu našich pacientů jsme konzultovali s centrem pro léčbu amyloidózy v Heidelbergu. Německé centrum pro amyloidózu v Heidelbergu mezi roky 2001 a 2007 sledovalo celkem 19 pacientů s dominující srdeční AL-amyloidózou. U 12 z nich bylo přistoupeno k ortotopické transplantaci srdce s následující vysokodávkovanou chemoterapií a autologní transplantací krvetvorných buněk. Pouze u 40 % pacientů došlo ke kompletní remisi AL-amyloidózy. V tomto souboru

nebylo k léčbě ještě použito ani talidomidu ani bortezomibu [34].

Další publikované výsledky transplantace srdce s následnou léčbou AL-amyloidózy z jiných center [31–44] shrnuje také tab. 4. Ilustruje, že tento postup je optimální léčbou, nicméně počty transplantovaných pacientů pro AL-amyloidózu s její následující léčbou nejsou oproti našemu souboru zásadně větší. Nicméně jasnou skutečností je, že většina pacientů s poškozením srdce amyloidem není zařaditelná do transplantačního programu a lze jim nabídnout pouze jiné léčebné alternativy [45].

U AL-amyloidózy je nutno dosáhnout kompletní hematologické remise Jedině při kompletní hematologické remisi ustupuje orgánové poškození

Kompletní hematologická remise AL-amyloidózy je definována biochemickými kritérii, poklesem amyloidotvorných volných lehkých řetězců pod dolní hranici detekčních metod a malým množstvím plazmocytů, při-

padně klonálních plazmocytů v kostní dřeni. Orgánová remise je definována úpravou funkce amyloidem poškozeného orgánu. Nastupuje obvykle měsíce po dosažení hematologické léčebné odpovědi. Hematologická i orgánová léčebná odpověď u AL-amyloidózy mají své definice, které se v průběhu času postupně mění, jako vše kolem nás [46,47].

Histologicky bylo totiž prokázáno, že po dokončení chemoterapie a dosažení kompletní hematologické léčebné odpovědi dochází k postupnému odbourávání a odstraňování amyloidu v místech jeho depozit. Při opakovaném vyšetřování podkožního tuku břišní stěny na přítomnost AL-amyloidu u pacientů po dokončení léčby bylo zjištěno, že depozita amyloidu vymizela u 80 % pacientů, kteří po 3,2 letech zůstávali v trvalé kompletní remisi, zatímco u pacientů v parciální remisi došlo k vymizení amyloidových depozit jen u velmi malé části nemocných [48]. Tato práce změnila předchozí pohled na léčbu této nemoci. Jasně dokázala, že cílem léčby u AL-amyloidózy musí být dosažení kompletní hematologické remise jako podmínky vzniku orgánové léčebné odpo-

Tab. 4. Přehled publikovaných souborů pacientů s AL-amyloidózou, u nichž předcházela transplantace srdce léčbě AL amyloidózy

studie	N	roky	věk	1roční přežití	5leté přežití	léčba po transplantaci srdce
Dubrey 2004 [31]	10	1982–2002	53 ± 7	50 %	20 %	žádná
Gilmore 2006 [32]	5	1992–2005	38–59	100 %	80 %	vysokodávkovaná chemoterapie
Mignot 2008 [35]	8	2001–2006	29–62	75 % > 26 měsíců	neudáno	žádná (4) chemo (1) chemo → vysokodávkovaná chemoterapie (3)
Lacy 2008 [36]	11	1994–2005	35–63	82 %	65 %	jen 9 z 11 mělo vysokodávkovanou chemoterapii
Roig 2009 [37]	13	1990–2008	40–67	neudáno	31 %	žádná (4) chemo (6) chemo → vysokodávkovaná chemoterapie (3)
Kristen 2009 [34]	12	2001–2007	48–60	83 % > 3 roky	neudáno	chemo → vysokodávkovaná chemoterapie
Sattianayagam 2010 [38]	14	1984–2008	38–58	86 %	45 %	chemo → vysokodávkovaná chemoterapie (6)
Dey 2010 [39]	9	2000–2008	38–67	neudáno	56 %	chemo → vysokodávkovaná chemoterapie (8)
Varr 2012 [40]	6	2008–2012	45–66	5/6 žije > 2 roky	neudáno	chemo → vysokodávkovaná chemoterapie
Estep 2012 [41]	9	2004–2012	55 ± 9	88,8 % při mediánu sledování 18 (1–90) měsíců	neudáno	chemo nebo vysokodávkovaná chemo
Gilstrap 2014 [42]	18	2000–2011	56 ± 7	neudáno	60 %	chemo → vysokodávkovaná chemoterapie (14)
Grogan 2016 [43]	23	1992–2011	53 (33–62)	77 %	43 %	různé
Davis 2015 [44]	9	2008–2013	56 (45–63)	100 %	neudáno -	chemo → vysokodávkovaná chemoterapie

vědi. Dosažení parciální hematologické remise se dnes nepovažuje za dostatečné, protože neumožní reparační pochody v amyloidem poškozených tkáních a orgánech [13].

Pokud se dosáhne u AL-amyloidózy kompletní remise, tak je obvykle dlouhodobá

Dosažení kompletní hematologické remise AL-amyloidózy má však i druhý důvod – pokud se jí podaří dosáhnout, tak je dlouhodobá, jak to vyplývá z analýzy velkého souboru z Mayo Clinic [49]. Analyzovali 80 pacientů, kteří podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací. 22 % léčených sice zemřelo v průběhu prvního roku (14 % důsledkem toxicity léčby a 8 % důsledkem progresu), ale z 63 pacientů, kteří přežili první rok po transplantaci, se 51 dostalo do kompletní remise nemoci. Pro celou skupinu 80 pacientů byl medián přežití 4,75 roku. Medián přežití pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, přesahoval 10 roků, zatímco medián přežití těch, kteří se nedostali do kompletní remise, byl pouze 50 měsíců [49]. I u našich nemocných jsme pozorovali a pozorujeme, že pokud se podařilo pacientům s AL-amyloidózou absolvovat celou léčbu a dosáhnout kompletní remise, její trvání bývá ve většině případů dlouhodobé [50]. Např. pacient s amyloidózou jater a závažným deficitem faktoru X, manifestujícím se jako život ohrožující krvácení, je v kompletní remisi již 15 let [51]. Těmito fakty zdůvodňujeme, proč jsme se u prvního pacienta tak intenzivně snažili dosáhnout kompletní remise všemi v té době dostupnými léčebnými režimy.

Závěr pro praxi

Podezření na amyloidózu je možné vyslovit z echokardiografického vyšetření a z vyšetření srdce magnetickou rezonancí, pokud jsou tato vyšetření prováděna specialisty znalými těchto relativně vzácných nálezů [52,53]. Průkaz AL-amyloidózy srdce lze provést endomyokardiální biopsií na kardiologickém pracovišti, které má spolupráci s patologií, kteří se diagnostice amyloidóz v celé šíři věnují a umí rozlišit AL-amyloidózu od dalších typu amyloidóz [11].

V případě pacientů s dominujícím poškozením srdce depozity amyloidu, kdy by již klasická léčba amyloidózy byla špatně tolerována či byla netolerovatelná, je transplantace srdce s následnou léčbou amyloidózy jedinou možností jak pomoci nemocnému, a tato indikace je v souladu s přijatými mezinárodními doporučeními [33].

Podmínkou pro zařazení do transplantčního programu je však absence závažnějšího poškození dalších orgánů a tkání amyloidem [33].

Po transplantaci srdce obvykle po 6měsíčním intervalu následuje léčba amyloidózy. A jak ilustrují zkušenosti na 5 pacientech, někdy k dosažení kompletní hematologické remise stačí jedna léčebná linie a jindy je třeba více léčebných linií [34].

Dosažení kompletní hematologické remise je předpokladem pro později nastupující orgánovou remisi (zlep-

šení funkce amyloidem poškozených orgánů) a také předpokladem pro dlouhodobé přežití bez recidivy nemoci [13].

Ačkoliv amyloidóza patří mezi méně častá onemocnění, z našich zkušeností vyplývá, že v současnosti lze díky úzké spolupráci specializovaných pracovišť s vysokou erudiicí a znalostí problematiky amyloidózy nabídnout účinnou léčbu i části pacientů s dříve neřešitelným orgánovým postižením.

Literatura

1. Ščudla V, Pika T, Minařík J. Role vyšetření heavy/light chain párů imunoglobulinů u monoklonálních gamapatií. Vnitř Lék 2015; 61(1): 60–61, 63–71.
2. Ščudla V, Adam Z, Hájek R et al. Souhrn doporučení 2013 „Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy“. Transfúze Hematol Dnes 2013; 19(Suppl 5): 7–12.
3. Pika T, Lochman P, Vymětal J et al. Přínos vyšetření kardiálních biomarkerů pro stratifikaci a sledování pacientů s AL-amyloidózou. Vnitř Lék 2013; 59(9): 776–781.
4. Kuchyňka P, Paleček T, Šimek S et al. Izolovaná forma kardiální amyloidózy. Vnitř Lék 2008; 54(10): 1010–1013.
5. Danzig V, Danzigová Z, Lukáš K et al. Primární postižení kardiorepiračního systému AL-amyloidózou. Vnitř Lék 1994; 40(2): 104–107.
6. Kováčik F, Táborská M, Hutýra M et al. Srdeční amyloidóza. Kazuistika. Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 145–147.
7. Látalová P, Pika T, Flodr P. AL-amyloidóza v obrazech. Transfúze Hematol Dnes 2014; 20(3): 76–80.
8. Honsová E. Jak v praxi zlepšit diagnostiku systémových amyloidóz. Česk Patol 2009; 45–54(3): 85–87.
9. Pika T, Vymětal J, Metelka R et al. Postižení srdce při AL-amyloidóze. Interní Med 2008; 10(10): 466–469.
10. Kociánová E, Václavík J, Táborský M et al. Amyloidóza jako vzácná příčina dušnosti. Cor Vasa 2010; 52(3): 188–192.
11. Flodrová P, Pika T, Flodr P. Vyšetření tkání při diagnostice amyloidu. Transfúze Hematol Dnes 2016; 22(Suppl 1): S1213–S1214.
12. Krejčí J, Hude P, Špinarová L et al. Transplantace srdce indikace, komplikace – naše zkušenosti se sledováním 100 pacientů po srdeční transplantaci. Vnitř Lék 2000; 46(11): 750–755.
13. Pika T, Lochman P, Vymětal J et al. Dosažení kompletní hematologické remise je podstatné pro dlouhodobé přežití u pacientů s AL-amyloidózou s postižením srdce. Klin Onkol 2013; 26(5): 343–347.
14. Tichý M, Maisnar V. Laboratorní identifikace monoclonálního imunoglobulinu. Vnitř Lék 2006; 52(Suppl 2): 41–45.
15. Adam Z, Krejčí J, Krejčí M et al. Transplantace srdce a následná léčba AL-amyloidózy. Vnitř Lék 2013; 59(2): 136–147.
16. Kastritis E, Dimopoulos MA. Prognosis and risk assessment in AL amyloidosis – state of the art. Amyloid 2011; 18(Suppl 1): 89–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/13506129.2011.574354032>>. Erratum in Amyloid 2011; 18(Suppl 1):91.
17. Mekinian A, Lions C, Leleu X et al. [Amyloidosis Study Group]. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. Am J Med 2010; 123(9): 864–868. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.022>>.
18. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. Blood 2010; 116(14): 2455–2461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-02-267708>>.
19. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. Am J Hematol 2011; 86(3): 251–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21948>>.
20. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers

- and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 989–995. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>>.
21. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle A et al. Serum cardiac troponins and N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A staging system for primary AL-amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3751–3757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.03.029>>.
 22. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121(17): 34203427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-12-473066>>.
 23. Guan J, Mishra S, Shi J et al. Stanniocalcin1 is a key mediator of amyloidogenic light chain induced cardiotoxicity. *Basic Res Cardiol* 2013; 108(5): 378–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00395-013-0378-5>>.
 24. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer* 2012; 118(24): 6105–6109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27660>>.
 25. Karafiátová L, Píka T. Amyloid cardiomyopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161(2): 117–127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2017.001>>.
 26. Paleček T, Horák J, Kuchyňka P et al. Restriktivní kardiomyopatie na podkladě AL-amyloidózy. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2012; 4(3): 112–113.
 27. Zemánek D, Linhartová K. Není hypertrofie jako hypertrofie aneb nezapomínejme na amyloidózu. *Kardiolog Rev Int Med* 2011; 13(4): 228–232.
 28. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2101–2110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.028>>. Erratum in *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(13): 1501.
 29. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(12): 1269–1275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.018>>.
 30. Linhartová K. Diagnostika a léčba nejčastější formy restriktivní kardiomyopatie: srdeční amyloidózy. *Cor Vasa* 2010; 52(7–8): 393–396.
 31. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN et al. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(10): 1142–1153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2003.08.027>>.
 32. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006; 107(3): 1227–1229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-08-3253>>.
 33. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(1): 1–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>>.
 34. Kristen AV, Sack FU, Schonland SO et al. Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(10): 1014–1020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfp121>>.
 35. Mignot A, Varnous S, Redonnet M et al. Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101(9): 523–532. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2008.06.018>>.
 36. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(8): 823–829. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.05.016>>.
 37. Roig E, Almenar L, Gonzalez-Vilchez F et al. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the Spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(6): 1414–1419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02643.x>>.
 38. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant* 2010; 10(9): 2124–2131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03227.x>>.
 39. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010; 90(8): 905–911. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f10edb>>.
 40. Varr BC, Liedtke M, Arai S et al. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(3): 325–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.09.010>>.
 41. Estep JD, Bhimaraj A, Cordero-Reyes AM et al. Heart transplantation and end-stage cardiac amyloidosis: a review and approach to evaluation and management. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012; 8(3): 8–16.
 42. Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(2): 149–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.09.004>>.
 43. Grogan M, Gertz M, McCurdy A et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo Clinic experience. *World J Transplant* 2016; 6(2): 380–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v6.i2.380>>.
 44. Davis MK, Kale P, Liedtke M et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant* 2015; 15(3): 650–658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13025>>.
 45. Paleček T, Fikrle T, Němeček E et al. Contemporary treatment of amyloid heart disease. *Current pharmaceutical design* 2015; 21(4): 491–506.
 46. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis. A consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20381>>.
 47. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17(Suppl 1): 48–49.
 48. Van Gasteren I, van Rijswijk MH, Bijzet J et al. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. *Haematologica* 2009; 94(8): 1094–1100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2008.004119>>.
 49. Santhorawala V, Seldin DC, Magnani B et al. Serum free light-chain responses after high-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(7): 597–600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705106>>.
 50. Adam Z, Štork M, Pour L et al. Výsledky léčby AL-amyloidózy režimy obsahujícími bortezomib, dexametazon a dále cyklofosamid anebo doxorubicin. *Vnitř Lék* 2012; 58(12): 896–904.
 51. Adam Z, Matýšková M, Krejčí M et al. Pacientka s AL-amyloidózou a závažným deficitem faktoru X je po vysokodávkované chemoterapii již 7 let v kompletní hematologické remisi s normální aktivitou faktoru X. Popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2010; 56(1): 67–78.
 52. Fikrle M, Paleček T, Mašek M et al. The diagnostic performance of cardiac magnetic resonance in detection of myocardial involvement in AL amyloidosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016; 36(3): 218–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12216>>.
 53. Fikrle M, Kuchyňka P, Mašek M et al. Přínos magnetické rezonance pro diagnostiku kardiomyopatií a myokarditidy. *Vnitř Lék* 2016; 62(12): 976–984.

doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

✉ pour.ludek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 22. 11. 2017

Přijato po recenzi 3. 1. 2018