

Význam stanovení kardiálních biomarkerů ve stratifikaci a sledování nemocných s AL-amyloidózou – zkušenosti jednoho centra

T. Píka¹, P. Lochman², J. Vymětal¹, R. Metelka¹, P. Flodr³, J. Minařík¹, P. Látalová³, J. Zapletalová⁴, J. Bačovský¹, V. Ščudla¹

¹ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

² Oddělení klinické biochemie FN Olomouc, přednosta doc. RNDr. Tomáš Adam, Ph.D.

³ Ústav klinické a molekulární patologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.

⁴ Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty UP Olomouc, přednostka prof. RNDr. Hana Kolářová, CSc.

Souhrn: Úvod: Srdeční postižení je dominantní prognostický faktor u nemocných s AL-amyloidózou. Pro detailní zhodnocení přítomnosti a míry srdečního postižení se využívá řady neinvazivních vyšetřovacích metod, zejména echokardiografie a magnetické rezonance; z laboratorních parametrů jsou to troponiny a natriuretické peptidy. Kromě detekce srdečního postižení jsou srdeční biomarkery využívány jako poměrně silný stratifikační a prognostický faktor. Cíl: Cílem práce je prezentace vlastních zkušeností se stanovením srdečních biomarkerů u nemocných s AL-amyloidózou. Soubor a metody: Sledovaný soubor zahrnoval 22 nemocných s histologicky verifikovanou AL-amyloidózou, přičemž kritéria srdečního postižení splňovalo 18 pacientů. U všech nemocných byly stanoveny hladiny srdečních biomarkerů – troponinu T (TnT) a NT-proBNP. Pro rizikovou stratifikaci nemocných bylo užito stážovacího systému Mayo založeného právě na stanovení obou parametrů, k hodnocení přežití bylo užito log rank testu. Výsledky: Medián přežití nemocných se stigmaty srdečního postižení činil 10 měsíců oproti 60 měsícům u nemocných bez známek srdečního postižení ($p = 0,133$). U 4 nemocných bez srdečního postižení byly zjištěny pozitivní hladiny TnT u 1 nemocného, v případě NT-proBNP pak u 2 nemocných. V případě nemocných se srdečním postižením byla abnormální hladina NT-proBNP zaznamenána u všech nemocných (medián 4 752 ng/l; 415,7–35 000), stejně tak i pozitivita TnT (medián 0,0815 µg/l; 0,02–0,986). S využitím stratifikačního systému Mayo v celém souboru byli 2 nemocní ve stadiu I, 5 ve stadiu II a 15 pacientů ve stadiu III, medián přežití pro skupiny Mayo I + II vs Mayo III činil 60 vs 6 měsíců ($p = 0,015$), přičemž je patrné, že přežití nemocných ve stadiu III je extrémně limitováno. Při posuzování změny hladin TnT a NT-proBNP ve vztahu k léčebné odpovědi je patrné, že míra poklesu hladin obou ukazatelů závisí na maximální hloubce léčebné odpovědi, resp. dosažení kompletní hematologické remise. Závěr: Dosažené výsledky, ač zjištěné na limitovaném souboru nemocných, potvrzují jednoznačný přínos využití stanovení srdečních biomarkerů v diagnostickém a léčebném algoritmu u nemocných s AL-amyloidózou. Stratifikační systém Mayo využívající hodnot srdečních ukazatelů představuje robustní nástroj pro rizikovou stratifikaci nemocných s AL-amyloidózou.

Klíčová slova: AL-amyloidóza – srdeční postižení – troponin – natriuretické peptidy

The importance of cardiac biomarker assay for the stratification and monitoring of AL amyloidosis patients – single center experience

Summary: *Introduction:* Cardiac involvement is a dominant prognostic factor in AL amyloidosis patients. A detailed assessment of the presence and degree of cardiac involvement utilizes an array of non-invasive investigation methods, particularly echocardiography and MRI; laboratory parameters include troponins and natriuretic peptides. Cardiac involvement detection aside, cardiac biomarkers are used as a relatively strong stratification and prognostic factor. *Objective:* The presentation of cardiac biomarkers assay applications in AL amyloidosis patients at an individual treatment center. *Patients and methods:* The monitored patient set consisted of 22 patients with histologically confirmed AL amyloidosis, of whom 18 met the criteria for cardiac involvement. Levels of cardiac biomarkers troponin T (TnT) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) were determined in all patients. Risk stratification of the patients utilized the Mayo staging system which is based on both biomarkers' assays; Log Rank Test was applied to survival evaluation. *Results:* Median survival of patients with cardiac involvement stigmata was 10 months vs 60 months survival of patients without signs of cardiac involvement ($p = 0.133$). Of the 4 patients without cardiac involvement, 1 has shown positive levels of TnT and 2 positive levels of NT-ProBNP. All cardiac involvement patients exhibited abnormal levels of NT-ProBNP (median 4,752 ng/l; 415.7–35,000) as well as positive levels of TnT (median 0.0815 µg/l; 0.02–0.986). The application of the Mayo stratification system to the set had determined 2 patients at stage I, 5 patients at stage II and 15 patients at stage III. The median survival of the Mayo I + II group vs the Mayo III group was 60 vs 6 months ($p = 0.015$), revealing extremely limited survival of stage III patients. Assessment of TnT and NT-ProBNP levels relative to treatment response shows that the degree of decrease in both markers depends on maximum treatment response – respectively the attainment of a complete hematological remission. *Conclusion:* The results, although obtained from a limited set of patients, confirm a definitive benefit of the application of cardiac biomarkers assay in the diagnostic and therapeutic algorithm of AL amyloidosis patients. The Mayo stratification system utilizing the cardiac indicator values represents a robust tool for risk stratification of AL amyloidosis patients.

Key words: AL amyloidosis – cardiac involvement – troponin – natriuretic peptides

Úvod

AL-amyloidóza (light chain amyloidosis), dříve též nazývaná primární amyloidóza, je systémové nebo orgánově limitované onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií, resp. plazmocelulárních dyskrasií. Jedná se o méně obvyklé onemocnění, incidence je přibližně 5–12 nemocných na milion obyvatel za rok a v 10–20 % případů bývá asociována s mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinemií [1–3]. Onemocnění je charakterizované extracelulární depozicí insolubilních fibril tvořených fragmenty nebo kompletními molekulami monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů produkovaných klonální plazmocelulární populací, což vede k následné tkáňové dezorganizaci a poruše funkce postižených orgánů – nejčastěji ledvin, srdce, jater a periferního nervového systému [4,5,7]. Počáteční celkové klinické příznaky jsou obvykle nespecifické – únava, edémy, úbytek na váze, přičemž nejčastějšími příznaky orgánového poškození jsou nefrotický syndrom (obvykle s přítomností renální nedostatečnosti), srdeční selhání, projevy periferní neuropatie, syndrom karpálního tunelu, ortostatická hypotenze, kožní poškození či hepatomegalie s laboratorními známkami anikterické cholestázy. AL-amyloidóza je doposud onemocnění nevyléčitelné, prognóza nemocných závisí na včasnosti stanovení diagnózy, míře orgánového poškození a stupni dosažené léčebné odpovědi. Poškození myokardu ve své symptomatické formě představuje nejvýznamnější rizikový a prognostický faktor pro nemocné s AL-amyloidózou [6–9]. Proto pečlivé zhodnocení poškození srdce je jedním z iniciálních počínů v diagnostickém algoritmu AL-amyloidózy, přičemž je využíváno celé řady diagnostických metod od zobrazovacích (echokardiografie, magnetická rezonance myokardu) až po biochemické vyšetření séra [1,8–12]. Stanovení hladin srdečních biomarkerů je v současnosti neopomenutelnou součástí la-

boratorního vyšetření u nemocných s AL-amyloidózou, umožňující do jisté míry zhodnocení srdečního poškození, ale je využíváno i pro rizikovou stratifikaci nemocných, sledování efektu terapie a do jisté míry napomáhá i ve výběru vhodného léčebného přístupu [11–14]. Tento příspěvek má za cíl předložit vlastní zkušenosti se stanovením srdečních biomarkerů u nemocných se systémovou AL-amyloidózou.

Soubor a metody

Sledovaný soubor zahrnuje 22 nemocných s bioticky a imunohistochemicky verifikovanou AL-amyloidózou vyšetřených, léčených a sledovaných na III. interní klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2004–2012. Poměr mužů a žen byl 18 : 4, věkový medián 62 let (48–90 let) a ve sledovaném období 16 nemocných zemřelo. V 5 případech se jednalo o asociované onemocnění s mnohočetným myelomem, poměr sekrece lehkých řetězců imunoglobulinu κ : λ byl 3 : 19. K posouzení srdečního poškození bylo užito ISA (International Society for Amyloidosis) echokardiografických kritérií a u části nemocných byla provedena magnetická rezonance myokardu spolu s kontrastním vyšetřením gadolinem [15,16]. U části nemocných byla imbibice myokardu prokázána endomyokardiální biopsií a u části pacientů bylo poškození myokardu verifikováno nekropsií. Hladiny troponinu T (TnT, NR: 0–0,014 $\mu\text{g/l}$) a N-terminálního natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP, NR: 0–125 ng/l) byly stanoveny soupravami Troponin T hs a proBNP II pro analyzátoři Cobas firmy Roche. Obě standardizované vysoce senzitivní metody jsou založeny na principu elektrochemiluminiscenčního imunostanovení „ECLIA“, kdy stanovované antigeny reagují se značenými monoklonálními protilátkami za tvorby komplexů, které jsou dále navázány na mikročástice, magneticky zachyceny na povrchu elektrody a detekovány pomocí chemiluminiscenční emise fotonů měřené fotonásobičem.

Pro rizikovou stratifikaci nemocných bylo užito stážovacího systému Mayo (Mayo Clinic) (stadium I: TnT < 0,035 $\mu\text{g/l}$ a NT-proBNP < 332 ng/l ; stadium II: TnT > 0,035 $\mu\text{g/l}$ nebo NT-proBNP > 332 ng/l ; stadium III: TnT > 0,035 $\mu\text{g/l}$ a NT-proBNP > 332 ng/l) [15,16]. Léčebné odpovědi byly posuzovány s využitím modifikovaných IMWG (International Myeloma Working Group) a ISA kritérií, přičemž všichni nemocní byli léčeni konvenční terapií zahrnující steroidy, alkylační látky, antracykliny a u části nemocných bylo užito i léčebných schémat založených na využití tzv. „nových“ biologických léků – tzn. thalidomidu a bortezomibu [12,15,19]. K analýze dat byl použit software SPSS v. 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). K hodnocení přežití bylo užito Log Rank testu.

Výsledky

Z 22 sledovaných nemocných 18 pacientů mělo klinické známky srdečního selhání (NYHA II–IV) a splňovalo ISA kritéria poškození myokardu při AL-amyloidóze, přičemž medián přežití v této skupině představoval 10 měsíců oproti 60 měsícům u nemocných bez průkazu srdečního poškození ($p = 0,133$) (graf 1). Ve skupině 4 nemocných bez srdečního poškození nebyly u žádného z pacientů přítomny typické EKG změny (snížená voltáž končetinových svodů, obraz „pseudoinfarktu“ přední stěny), u 5/5 bylo negativní MR vyšetření myokardu a u 2 zemřelých nemocných nebyl sekční průkaz imbibice myokardu amyloidem, přičemž pozitivní hladiny TnT byly zjištěny u 1 nemocného, v případě NT-proBNP pak u 2 nemocných.

V případě nemocných s průkazem srdečního poškození byly u všech přítomny EKG známky, u 11/11 nemocných byla pozitivita MR vyšetření, u 2 nemocných byla provedena endomyokardiální biopsie s pozitivním výsledkem a u 9/9 pacientů byla amyloidóza myokardu ověřena nekropsií. Pozitivita hladin NT-proBNP nad normální rozmezí byla zaznamenána u všech nemocných

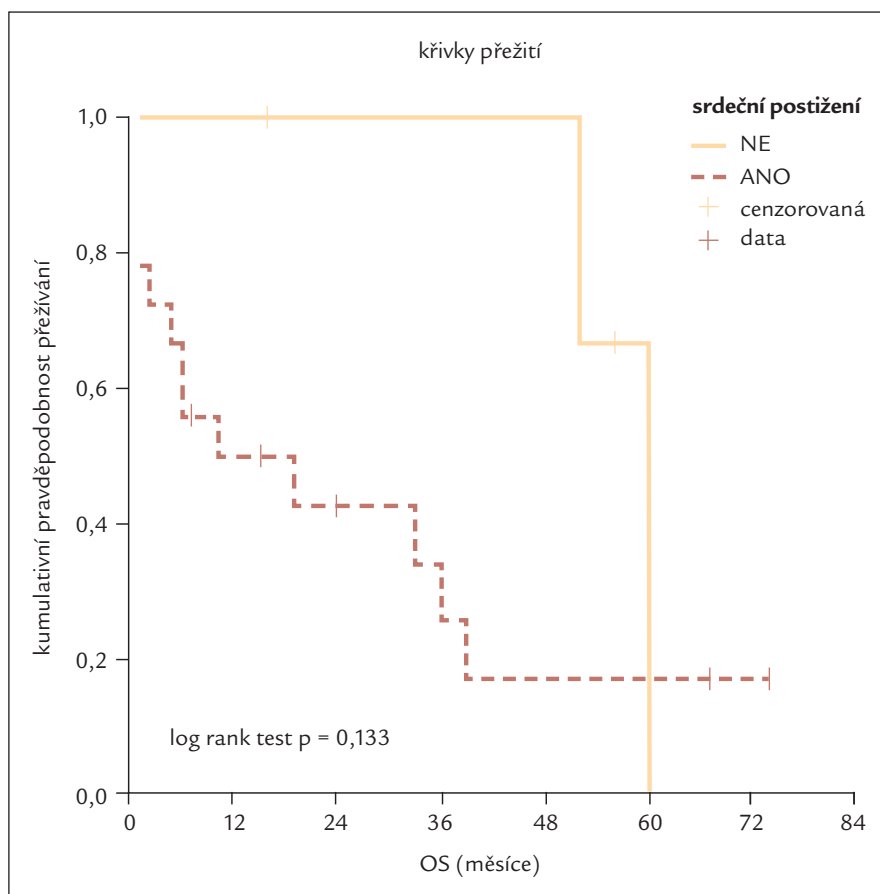
(medián 4 752 ng/l; 415,7–35 000), stejně tak i pozitivita TnT (medián 0,0815 µg/l; 0,02–0,986) (tab. 1).

S využitím stratifikačního systému Mayo v celém souboru byli 2 nemocní ve stadiu I, 5 ve stadiu II a 15 pacientů ve stadiu III. V případě společného hodnocení stadií I a II oproti stadiu III činil medián přežití 60 vs 6 měsíců ($p = 0,015$) (graf 2).

Při posuzování změny hladin TnT a NT-proBNP ve vztahu k léčebné odpovědi bylo patrné, že míra poklesu hladin obou ukazatelů závisela na maximální hloubce léčebné odpovědi, resp. dosažení kompletní hematologické remise, přičemž do hodnocení byli zařazeni nemocní, kteří prodělali nejméně 3 cykly chemoterapie, tedy přibližně 3 měsíce léčby, a u kterých tedy mohla být hematologická odpověď posuzována (graf 3 a 4).

Diskuze

Stanovení troponinu dnes patří již mezi zcela běžné standardizované vyšetření a je neodmyslitelnou součástí každodenní péče, přičemž bývá využíváno nejen kardiology, ale i specialisty urgentní medicíny či neurology. Jak již bylo zmíněno, postižení myokardu u AL-amyloidózy představuje nejvýznamnější prognostický faktor, což bylo potvrzeno analýzou přežití i na našem limitovaném souboru nemocných, kdy nemocní bez srdečního postižení přežívali výrazně déle (medián 60 vs 10 měsíců). Důkladné posouzení kardiálního postižení představuje jeden z hlavních aspektů rozpoznání nemoci a prognostické stratifikace nových pacientů, a proto má i stanovení hladin srdečních enzymů v diagnostickém algoritmu nezastupitelné místo [1,6–10,12,13]. Je známo, že se absolutní hladiny troponinů stanovené v době diagnózy nemoci jeví jako velmi významné prognostické ukazatele. Dispenzieri et al publikovali studii s 261 nemocnými s AL-amyloidózou léčených konvenční terapií a se stanovenými hladinami troponinu T (limit $\geq 0,01$ µg/l) a tro-



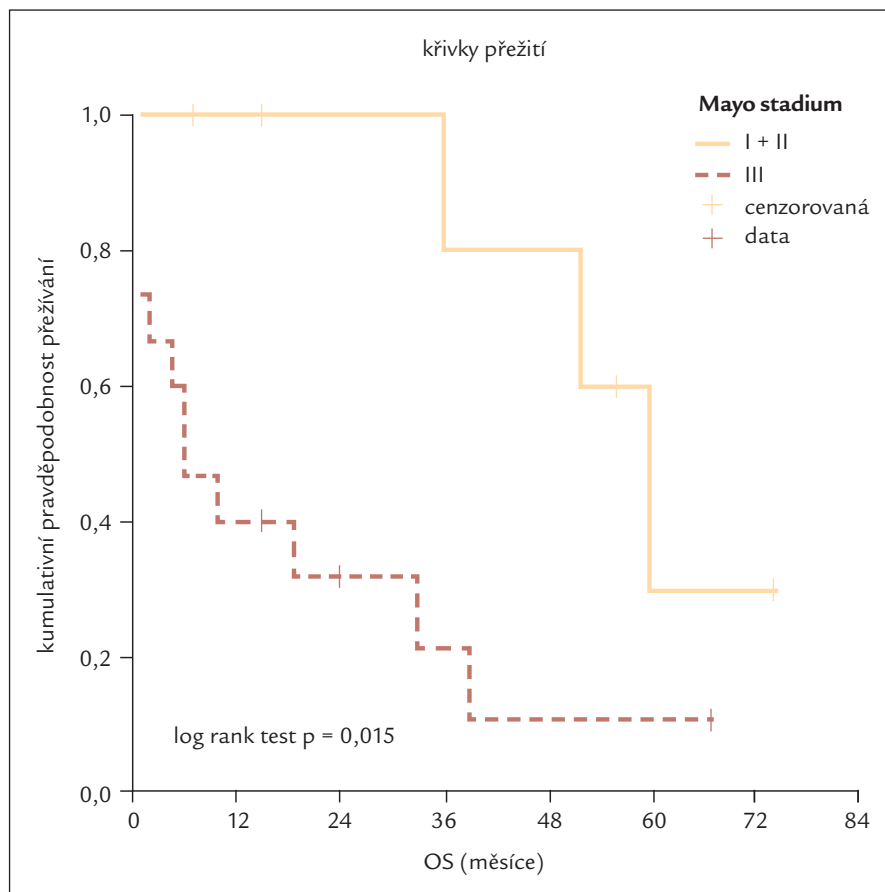
Graf 1. Analýza přežití v souboru nemocných s AL-amyloidózou ($n = 22$) v závislosti na přítomnosti ($n = 18$) či absenci srdeční dysfunkce ($n = 4$), medián přežití činil 10 vs 60 měsíců.

Tab. 1. Charakteristika sledovaného souboru.

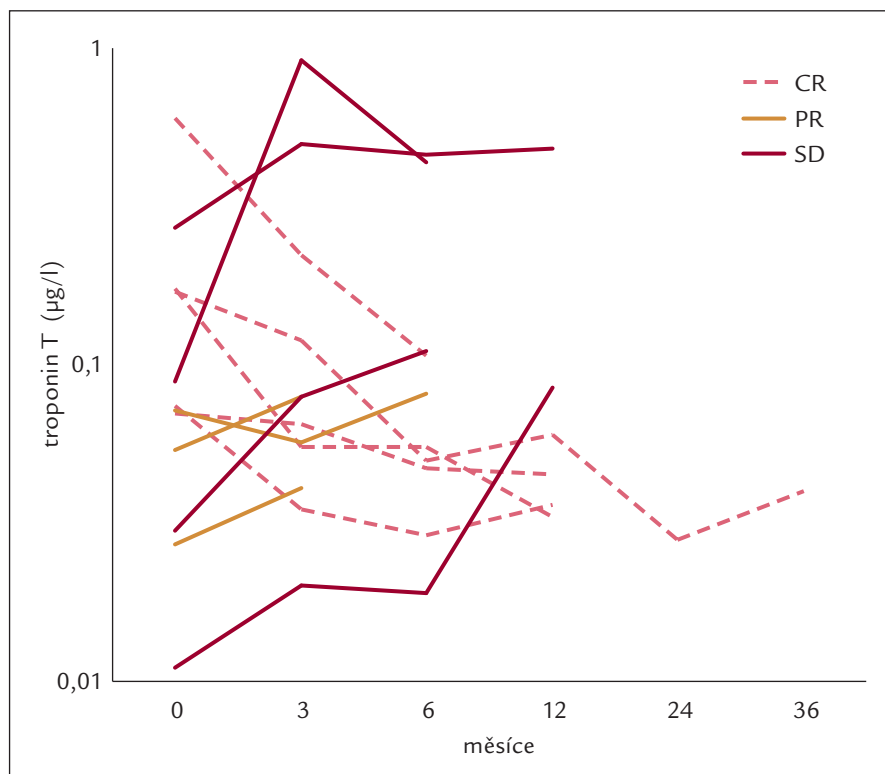
Sledovaný soubor (n)	22
M : Ž (n)	18 : 4
věk (medián, min–max)	62 (48–90)
sekrece lehkého řetězce κ : λ (n)	3 : 19
stadium Mayo 1 vs 2 vs 3 (n)	2 : 5 : 15
Bez kardiálního postižení (n)	4
MR vyšetření (provedeno/pozitivita)	3/0
histologické vyšetření (provedeno/pozitivita)	2/0
troponin µg/l (medián, min–max)	0,011 (0,008–0,02)
NT-proBNP ng/l (medián, min–max)	168,5 (97–2 737)
Kardiální postižení (n)	18
MR vyšetření (provedeno/pozitivita)	11/11
histologické vyšetření (provedeno/pozitivita)	11/11
troponin µg/l (medián, min–max)	0,0815 (0,02–0,986)
NT-proBNP ng/l (medián, min–max)	4 752 (415,7–35 000)

poninu I ($\geq 0,03$ µg/l), přičemž medián přežití nemocných s detekovatelnými hladinami TnT a TnI byl 6, resp. 8 měsíců, naopak přežití nemocných

s hladinami pod detekční limit bylo 22, resp. 21 měsíců [20]. Obdobné výsledky byly publikovány řadou dalších autorů i v případě využití stano-



Graf 2. Srovnání přežití mezi Mayo stadii I + II ($n = 7$) a stadiem III ($n = 15$), poukazující na výrazně kratší přežití nemocných ve stadiu III (60 vs 6 měsíce).



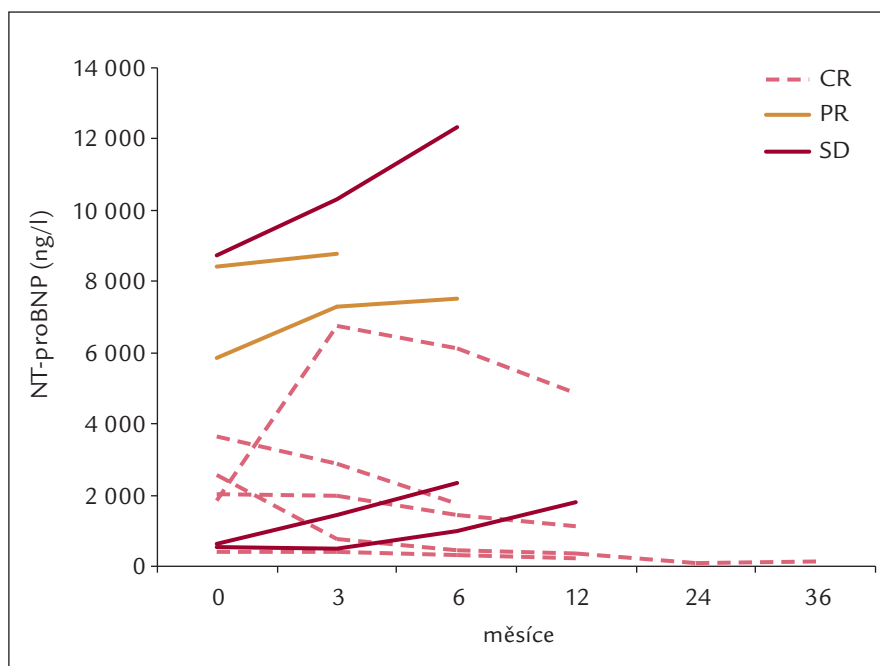
Graf 3. Změny sérových hladin troponinu T v závislosti na míře hematologické léčebné odpovědi v souboru nemocných s AL-amyloidózou ($n = 12$).

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilní onemocnění

vení vysoce senzitivního troponinu (hs-TnT) [17,18,21,22]. V našem souboru byly potvrzeny zvýšené hladiny TnT u všech nemocných se stigmaty srdečního postižení, naopak u nemocných bez srdečního postižení byly hladiny až na 1 případ negativní. Jedná se tedy o velmi citlivý ukazatel myokardiálního postižení. Kromě prognostického a diagnostického významu jsou hladiny TnT v současnosti využívány spolu s hladinami NT-proBNP jako diskriminační parametry poměrně široce akceptovaného stážovacího systému publikovaného skupinou z Mayo Clinic, který umožňuje nejen stratifikovat nemocné do 3 rizikových skupin, přičemž v původní práci Dispenzieri et al představovali medián přežití nemocných ve stadiu I 26,4 měsíců, ve stadiu II 10,5 a ve stadiu III 3,5 měsíce, v případě aplikace tohoto systému na selektovaný soubor nemocných léčených vysokodávkovanou terapií s podporou autologního štěpu nemocní ve stadiu III přežívali výrazně kratší dobu nežli nemocní ve stadiu I a II [17,18]. V současnosti je všeobecně akceptováno, že nemocní ve stadiu III, tedy s významnějším srdečním postižením, jsou velmi rizikovými kandidáty vysokodávkované terapie s podporou autologního štěpu a měla by u nich být zvážena jiná léčebná strategie. U takto postižených nemocných lze v dnešní době ve vybraných případech před zahájením chemo(imuno)terapie či vysokodávkované terapie zvážit i orgánovou srdeční transplantaci [23,24]. V současnosti je stratifikační systém Mayo již dále modifikován a obohacen o parametr stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců [25]. V našem případě byl jednoznačně potvrzen přínos tohoto stratifikačního systému, přičemž stejně jako v původních pracích přežití nemocných ve stadiu III je výrazně limitováno. Troponiny korelují s výsledkem chemo(imuno)terapie, který je spojen s poklesem jejich hladin, přičemž je známo, že přetrvávající či narůstající hladiny troponinů signalizují pokračující ztrátu kardiomyocytů. V našem pří-

padě byl zaznamenán výrazný pokles vstupních hladin TnT u nemocných, kteří dosáhli kompletní hematologické odpovědi, naopak u nemocných, kteří dosáhli pouze parciální odpovědi či na terapii nereagovali, dochází k dalšímu nárůstu hladin TnT, což tedy značí fakt, že předpokladem zahájení restaurace srdeční dysfunkce je maximální možná eliminace plazmocytárního klonu, a tím i produkce kardiotoxických amyloidogenních lehkých řetězců imunoglobulinu. Určitou limitací stanovení troponinů je jistě nadhodnocení hladin v případě renální nedostatečnosti.

Stanovení sérových hladin NT-proBNP je v současnosti v péči o nemocné se srdečním postižením využíváno již zcela běžně [26]. V případě AL-amyloidózy NT-proBNP patří mezi stěžejní ukazatele využívané nejen k posouzení srdečního postižení amyloidem, ale i ke stratifikaci a sledování léčebné odpovědi. Jedná se o velmi citlivý parametr a lze říci, že v případě normálních hladin je amyloidóza myokardu téměř vyloučena [17,18,27]. Při analýze našeho souboru byly patrně vysoce patologické hladiny NT-proBNP u všech nemocných s prokázaným srdečním postižením, naopak ve skupině bez srdeční dysfunkce byly nadlimitní hladiny NT-proBNP zaznamenány pouze u 2 nemocných a souvisely pravděpodobně s tekutinovou dysbalancí při nefrotickém syndromu, při absenci významnější poruchy renálních funkcí. Ačkoliv se jedná o velmi citlivý parametr, výše absolutních hladin však může být ovlivněna řadou faktorů, jako je hyperhydratace či renální nedostatečnost. Proto někteří autoři doporučují v posuzování hladin NT-proBNP brát v potaz i míru glomerulární filtrace či v případě pokročilé renální nedostatečnosti raději využít parametru BNP (brain natriuretic peptide), který není přítomnou renální insuficiencí natolik ovlivněn [28]. Kromě detekce srdečního postižení je stanovení NT-proBNP využíváno i jako stratifikační parametr. Palladini et al použili sérovou hodnotu



Graf 4. Změny sérových hladin NT-proBNP v závislosti na míře hematologické léčebné odpovědi v souboru nemocných s AL-amyloidózou (n = 10).

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilní onemocnění

NT-proBNP s cut-off 152 pmol/l jako stratifikační faktor k hodnocení přežití nemocných, přičemž nemocní s hladinou NT-proBNP pod tento limit přežívají výrazně déle [27]. V současnosti je stanovení hladin NT-proBNP využíváno jako součást stratifikačního systému Mayo Clinic [17,18]. Změna sérových hladin NT-proBNP koreluje s dynamikou hladin volných lehkých řetězců, t.j. cirkulujících amyloidogenních prekurzorů a rovněž i se zlepšením echokardiografického nálezu po úspěšné terapii, přičemž tento ukazatel se jeví jako možný pomocný parametr pro optimalizaci vedené léčby. Stanovení hladin NT-proBNP je možno využít i jako časný ukazatel orgánové léčebné odpovědi, což bylo provedeno v práci publikované Palladinim et al, kdy byla jako kritérium léčebné odpovědi, resp. progresu onemocnění využita změna v hladinách NT-proBNP o 30 % a alespoň o 300 ng/l (s podmínkou počátečních hladin ≥ 650 ng/l) [22]. V našem souboru byl zaznamenán výrazný pokles v hladinách NT-proBNP v závislosti na kompletní hematologické léčebné odpovědi, naopak u nemocných s parciální remisí či stabilním onemoc-

něním nebyl pokles v hladinách zaznamenán. Limitací stanovení NT-proBNP kromě zmíněné renální nedostatečnosti je přetrvávání vyšších hladin při terapii lenalidomidem, přičemž mechanismus tohoto jevu není stále zcela objasněn [29,30].

Závěr

Stanovení srdečních biomarkerů je v současnosti naprosto nedílnou součástí diagnostického algoritmu u nemocných s AL-amyloidózou a spolu s echokardiografií umožňuje nejen detekci, ale i posouzení míry srdeční dysfunkce u těchto nemocných. Kombinované stanovení TnT a NT-proBNP umožňuje stratifikovat nemocné do rizikových skupin a do jisté míry ovlivňuje i výběr vhodné léčebné strategie. V případě úspěšně probíhající chemo(imuno)terapie dochází k poklesu hladin srdečních biomarkerů reflektující úspěšnou restituci srdeční dysfunkce. Přínos stanovení srdečních ukazatelů byl dokumentován i v naší početně limitované skupině nemocných a pro další, detailnější analýzy bude třeba rozšíření sledovaného souboru. Nadále platí, že předpokladem

úspěšné péče o nemocné s AL-amyloidózou je nezbytná těsná spolupráce řady medicínských odborníků.

S podporou grantu NT 12451/5.

Literatura

1. Ščudla V, Pika T. Současné možnosti diagnostiky a léčby systémové AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2009; 55: 77–87.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101–104.
3. Santhorawala V, Blanchard E, Seldin DC et al. AL amyloidosis associated with B-cell lymphoproliferative disorders: frequency and treatment outcomes. *Am J Hematol* 2006; 81: 692–695.
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
5. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924–1933.
6. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev* 2012; 26: 137–154.
7. Kyle RA, Greipp PR, O Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68: 220–224.
8. Fikrle M, Paleček T, Kuchynka P et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor Vasa* 2013; 55: e60–e65.
9. Gregor P. Srdeční amyloidóza. *Vnitř Lék* 2008; 54: 948–949.
10. Bird J, Cavenagh J, Hawkins P et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Brit J Haematol* 2004; 125: 681–700.
11. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 181–186.
12. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2012 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2012; 87: 184–189.
13. Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 53–96.
14. Gatt ME, Palladini G. Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Brit J Haematol* 2013; 160: 582–598.
15. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319–328.
16. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17: 48–49.
17. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–3757.
18. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881–1887.
19. Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215–224.
20. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787–1789.
21. 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: 2455–2461.
22. Palladini G, Barassi A, Klersy C et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 3426–3430.
23. Honek T, Krejčí J, Spinarova L et al. Heart transplantation for cardiac light chain amyloidosis with subsequent autologous stem cell transplantation. *Cor Vasa* 2013[online]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.11.015>.
24. Adam Z, Krejčí J, Krejčí M et al. Transplantation of the heart as a subsequent autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis. *Vnitř Lék* 2013; 59: 136–147.
25. 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: 989–995.
26. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843–849.
27. Palladini G, Campana C, Klersy C et al. Serum N-terminal Pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440–2445.
28. Palladini G, Folini A, Milagi P et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012; 87: 465–471.
29. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol* 2010; 85: 757–759.
30. Tapan U, Seldin DC, Finn KT et al. Increases in B-type natriuretic peptide (BNP) during treatment with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 5071–5072.

MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.

www.fnol.cz

e-mail: tomas.pika@seznam.cz

Doručeno do redakce: 27. 2. 2013

Přijato po recenzi: 14. 4. 2013

www.klinickaonkologie.cz