

# Systemová amyloidóza

MUDr. Lenka Zahradová, Ph.D.

Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

Amyloidóza je vzácné onemocnění charakterizované ukládáním obtížně rozpustné bílkoviny – amyloidu – do tkání, čímž poškozuje jejich funkci. Ze systémových amyloidóz se nejčastěji vyskytuje AL amyloidóza, kterou řadíme mezi monoklonální gamapatie. Vzniká ukládáním volných lehkých řetězců imunoglobulinů. Dále se můžeme setkat s AA amyloidózou z ukládání sérového amyloidu A, provázející chronická zánětlivá onemocnění, senilní amyloidózou vznikající ukládáním nemutovaného transthyretinu či hereditárními amyloidózami, z nichž je nejčastější ATTR amyloidóza z ukládání mutovaného transthyretinu. Nejčastěji postiženými orgány jsou srdce, ledviny, nervový systém, játra, ale postiženy bývají i měkké tkáně, GIT či plíce. Poškození srdce ve formě koncentrické hypertrofie nejvíce ovlivňuje prognózu nemocných. Diagnostika amyloidózy je založena na průkazu přítomnosti amyloidu ve tkáni, typizaci amyloidu a tím určení typu amyloidózy a zhodnocení orgánového postižení. Průkaz amyloidu a jeho typizace může být provedena z necílené biopsie (nejčastěji podkožního tuku z oblasti pupku, slinné žlázy či sliznice rektu) nebo z cílené biopsie postiženého orgánu. V rámci určení typu amyloidózy je vždy nutné provést vyšetření k posouzení přítomnosti nejčastěji se vyskytující AL amyloidózy, tedy stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. Při podezření na AL amyloidózu pak doplníme vyšetření kostní dřeně. K posouzení orgánového postižení je vždy nutné zhodnotit funkci srdce echokardiografickým vyšetřením, vyšetřit funkci ledvin a proteinurii. Léčba amyloidózy závisí na jejím typu. U AA amyloidózy je to léčba základního onemocnění, u některých hereditárních amyloidóz transplantace jater, u senilní amyloidózy léčba doxycyklinem a u AL amyloidózy kombinace protinádorové léčby, včetně autologní transplantace krvetvorných buněk. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění by měla být diagnostika a léčba amyloidózy směřována do specializovaných center.

**Klíčová slova:** systémová amyloidóza, AL amyloidóza, monoklonální gamapatie, koncentrická hypertrofie srdce, proteinurie

## Systemic amyloidosis

Amyloidosis is a rare disease, characterized by deposits of low-soluble proteins – amyloids – inside tissue, with the result of damage to its function. The most common type of systemic amyloidosis is the AL amyloidosis, which may also be classified as a monoclonal gammopathy. It is caused by deposits of free-flowing immunoglobulin light chains. We may also find AA amyloidosis, caused by deposits of serum amyloid A often accompanying chronic inflammatory diseases, senile amyloidosis caused by deposits of non-mutated transthyretin (wTTR), or hereditary amyloidosis with the most common subtype of ATTR amyloidosis caused by deposits of mutated transthyretin. Organs most commonly affected by this disease are the heart, kidneys, nervous system and liver, but also soft tissues, gastrointestinal tract, or lungs. Damage to the heart, in the form of concentric hypertrophy, is the most significant factor in predicting the prognosis of the patient. Diagnosis of amyloidosis is based upon proof of amyloid presence in the tissue, the typing of the amyloid, and therefore discerning the type of amyloidosis and evaluation of organ damage. The proof of amyloids and its typing may be done through non-targeted biopsy (most often from subdermal fat tissue in the abdominal area, salivary glands, or rectal mucosa), or from a targeted biopsy of the affected organ. In the process of amyloidosis typing, it is always necessary to include tests for the most common type, the AL amyloidosis, therefore to look for presence of monoclonal immunoglobulin and its light chains. If we suspect AL amyloidosis, we always include a bone marrow test. To assess organ damage, it is important to check cardiac function using an echocardiography examination, to investigate kidney function and proteinuria. Treatment of amyloidosis is dependent on its type. In AA amyloidosis, it is the treatment of the base disease, in some types of hereditary amyloidosis we may do a liver transplant, in senile amyloidosis treatment using doxycycline, and in AL amyloidosis, it is the combination of anti-cancer therapy, including autologous transplant of blood producing cells. Because of high rarity of these diseases, the diagnosis and treatment of amyloidosis should be forwarded to specialized centers.

**Key words:** systemic amyloidosis, AL amyloidosis, monoclonal gammopathy, concentric cardiac hypertrophy, proteinuria

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 361–364

## Úvod

Amyloidóza je onemocnění charakterizované ukládáním obtížně vstřebatelné bílkoviny – amyloidu – do tkání. Amyloid je nerozpustná bílkovina fibrilárního charakteru. Její terciární struktura ve formě  $\beta$  skládaného listu ji činí odolnou vůči proteolýze. V současnosti bylo identifikováno více jak 30 bílkovin, které mohou být příčinou amyloidózy. Extracelulární depozice amyloidogenních proteinů v tkáních způsobuje jejich dezorganizaci a úbytek normálních elementů a narušuje tak funkci postižených orgánů, která dominuje klinic-

kému obrazu (1, 2). Amyloidóza je velmi vzácné onemocnění s výskytem 5 – 12 případů/1 milion obyvatel/rok, její včasná diagnostika a léčba je však pro další prognózu pacienta zásadní.

## Rozdělení amyloidóz

Amyloidóza může být jak lokalizovaná na jeden orgán, tak systémová s postižením více orgánových systémů. Systémové amyloidózy mohou být hereditární, ale nejčastěji se vyskytují amyloidózy získané, z nich 70% tvoří primární AL amyloidóza - tabulka 1 (3, 4).

AL amyloidóza je způsobena ukládáním volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chains; FLC), které jsou produkovány klonálními plazmatickými buňkami. Dvakrát častěji se vyskytuje v případě produkce FLC lambda než kappa v poměru 3 : 1. V 10 – 20% případů je AL amyloidóza asociována s hematologickými nádorovými onemocněními, zpravidla mnohčetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií, může provázet i prekancerózu monoklonální gamapatii nejasného významu (1).

AA amyloidóza, dříve označovaná jako sekundární nebo reaktivní, provází chronická zánětlivá onemocnění, zejména revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida, idiopatická juvenilní artritida), ale také nespecifické střevní záněty, chronické osteomyelitidy, bronchiektázie či dekubity. V minulosti se udávalo, že až 45% amyloidóz je typu AA (5), se zlepšující se léčbou těchto onemocnění se výskyt tohoto typu amyloidózy snižuje.

Dalším typem amyloidózy, jejíž výskyt se se zlepšující se diagnostikou a zvyšujícím se průměrným věkem zvyšuje, je senilní amyloidóza (6). Vzniká ukládáním nativního nemutovaného transtyreтину čili wild-type transtyreтину (wTTR). V jejím výskytu je výrazná predominance u mužů, udává se, že až u 25% mužů ve věku nad 80 let může trpět senilní amyloidózou.

Hereditární amyloidózy jsou způsobeny ukládáním patologicky změněné bílkoviny, kde dochází k mutaci genu pro vlastní amyloidový prekurzor. Takto pozměněná bílkovina pak obtížně podléhá proteolýze a snadněji tvoří depozita amyloidu. Tento typ bílkovin můžeme prokázat mimo jiné i genetickým vyšetřením periferní krve. Je řada druhů hereditárních amyloidóz, dochází zde často k pomalé progresi s projevy až v pozdějších dekádách života a k různé penetraci v rámci jedné mutace. Nejčastější je amyloidóza vznikající ukládáním mutovaného transtyreтину (ATTR; ATTR amyloidóza). Podkladem může být dále ukládání mutovaného apolipoproteinu A I a A II (AApoAI,II), fibrinogenu A  $\alpha$  (AFib), cystatinu C (ACys), lysozymu a řady dalších bílkovin (2).

### Klinické projevy systémové amyloidózy

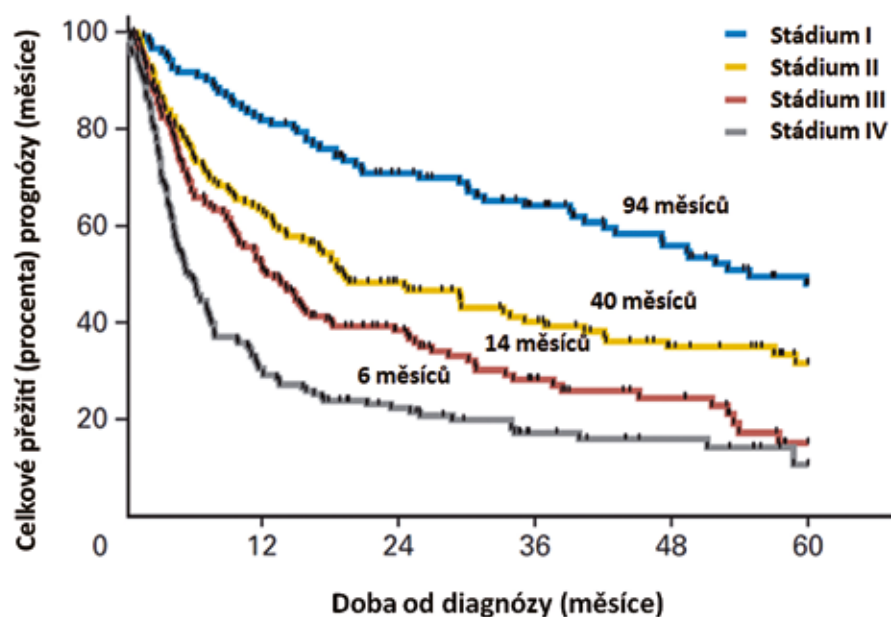
Amyloidóza může postihovat kterýkoliv orgán. Vzhledem k množství možných postižených orgánů může být klinická symptomatologie velmi pestrá a různorodá, což zpravidla komplikuje diagnostiku. Nejčastěji postiženými orgány jsou ledviny, srdce, játra a nervový systém (periferní i autonomní), postihuje ale i gastrointestinální trakt či měkké tkáně. Kromě toho nemocní trpí nespecifickými symptomy jako únava, nevykonost, hmotnostní úbytek či kožní purpura (1, 2).

Postižení ledvin je pro amyloidózu typické. Klinicky se projevuje zpravidla výraznou neselektivní proteinurií charakteru nefrotického syndromu, často přesahující hodnoty 10 g/24 hodin, s provázející hypoalbuminemií a otoky. Otoky mohou být až charakteru anasariky s pleurálními a perikardiálními výpotky a ascitem. Příčinou je poškození glomerulů depozity amyloidu především subendoteliálně v cévách a mezangiu glomerulů (2).

**Tabulka 1.** Nejčastější typy systémových amyloidóz (3, 4)

Typ amyloidózy	Výskyt	Prekurzorový protein	Poznámky
<b>Získané</b>			
AL	78%	Lehké řetězce imunoglobulinů	Primární
AH		Těžké řetězce imunoglobulinů	Primární
AA	6%	Sérový amyloid A	Sekundární
ATTRwt	6%	Nativní transtyreтин	Senilní
A $\beta_2$ M		$\beta_2$ mikroglobulin	Dialyzační
AApoAIV		Apolipoprotein AIV	Sporadická, asociovaná se stárnutím
<b>Hereditární</b>			
ATTR	7%	Mutovaný transtyreтин	
AApol, II	3%	Apolipoprotein AI, II	
ACys		Cystatin C	
AGel		Gelsolin	
ALys		Lysozym	
AFib		$\alpha$ řetězec fibrinogenu	

**Obrázek 1.** Revidovaný stratifikační systém AL amyloidózy



Medián celkového přežití je u stádia I 94 měsíců, u stádia II 40 měsíců, u stádia III 14 měsíců a u nejpokročilejšího stádia IV 6 měsíců.

Postižení srdce je u amyloidózy velmi časté a nejvíce limituje prognózu nemocného. Typický je nález restriktivní hypertrofické kardiomyopatie, časté jsou arytmie, které mohou být a často bývají fatální. Nejprve se objevují projevy diastolické a později i systolické dysfunkce vedoucí k manifestnímu srdečnímu selhání. Na echokardiografickém vyšetření srdce je popisována koncentrická hypertrofie myokardu levé komory se ztlustěním mezikomorového septa v diastole nad 12 mm (7). Někdy může být obtížné na základě echokardiografického nálezu odlišit kardiomyopatii způsobenou amyloidem či hypertenzí. V tomto případě etiologii odliší vyšetření srdce magnetickou rezonancí.

Postižení nervového systému je dalším typickým postižením, které se může manifestovat i několik let před rozpoznáním amyloidózy samotné. Periferní neuropatie se projevuje nejprve obvykle na dolních končetinách, je charakteru distální smíšené symetrické periferní neuropatie. Mohou být přítomny projevy senzitivní neuropatie s bolestí, motorická neuropatie je spíše vzácná (1). Častým projevem je syndrom karpálního tunelu. Autonomní neuropatie se podílí na projevech posturální hypotenze, způsobuje poruchy motility GIT s falešným pocitem sytosti a dysgezií, poruchy vyprázdnování močového měchýře, poruchy pocení.

**Obrázek 2.** Biopický diagnostický algoritmus systémové amyloidózy

Z ostatních projevů bývá až u 1/4 nemocných přítomno postižení jater. Játra bývají zvětšená, jsou pozitivní jaterní testy, může být přítomna portální hypertenze s ascitem a splenomegalii. Dále můžeme u nemocných pozorovat příznaky způsobené infiltrací cév jako slizniční krvácení, vaskulární kožní purpuru (typický je periorbitální hematom), postižení dýchacích cest a plic (kašel, dušnost, hemoptýza), chrapot, malabsorbční syndrom při postižení GIT-u, amyloidovou arthropatii nebo typické zvětšení jazyka při infiltraci amyloidem (1).

## Prognóza

Prognóza nemocných s amyloidózou závisí na včasnosti diagnózy a je dominantně odvislá od závažnosti poškození srdce. Na Mayo Clinic byl vytvořen prognostický systém AL amyloidózy, který je založen zejména na míře poškození srdce (NT-proBNP  $\geq$  1 800 ng/l, troponin T  $\geq$  0,025 ug/l) a hladině FLC ( $\geq$  180 mg/l). Prognóza nemocných v nejpokročilejším klinickém stádiu IV je velmi závažná, pohybuje se mezi 4 až 6 měsíci, obrázek 1 (8).

## Diagnostika

Diagnostiku amyloidózy můžeme rozdělit do několika kroků – průkaz přítomnosti amyloidu, jeho typizace a průkaz poškození orgánů či orgánů amyloidem. Typizace amyloidu je naprosto nezbytná, neboť léčba se u různých druhů amyloidóz zásadně liší.

Vzhledem k tomu, že nejčastějším typem amyloidózy je AL amyloidóza, je vždy nutné provést základní vyšetření k posouzení přítomnosti tohoto typu amyloidózy. Spočívá ve stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a monoklonální plazmocelulární populace

**Tabulka 2.** Varovné příznaky nasvědčující možnosti systémové amyloidózy

Postižený orgán	Typ amyloidózy	Výskyt příznaků	Časné „red flags“
Srdce	AL	70%	NT-proBNP > 332 ng/l nebo BNP > 73 ng/l
Ledviny	AL, AA	70%	Albuminurie > 0,5g/24 hod eGF < 50 ml/min na 1,73 m <sup>2</sup>
Játra	AL, AApoAI	22%	Zvýšení ALP a/nebo GMT při vyloučení jiných příčin
Periferní a autonomní neuropatie	AL, ATTR	14%	Neuropatická bolest a ztráta teplotního cití Erektální dysfunkce Hypotenze nebo dekapitace hypertenze
Měkké tkáně	AL, ATTR	13%	Syndrom karpálního tunelu

*Vysvětlivky: NT-proBNP – propeptid mozkového natriuretického peptidu, BNP – mozkový natriuretický peptid, GF – glomerulární filtrace, ALP – alkalická fosfatáza, GMT – gama- glutamyltransferáza*

v kostní dřeni. Klasická elektroforéza periferní krve a moče nemusí být dostatečně citlivá, neboť u AL amyloidózy je často přítomno velmi malé množství monoklonálního imunoglobulinu či jen FLC, detekovatelné pouze imunofixací či vyšetřením FLC metodou FreeLite. Je tedy nutné provedení všech tří výše uvedených vyšetření. Přítomnost monoklonální plazmocelulární populace v kostní dřeni zjistíme imunohistochemickým a flowcytometrickým vyšetřením kostní dřeni (9).

K posouzení hereditární amyloidózy se provádí genetické vyšetření z periferní krve na přítomnost nejčastějších mutací amyloidogenních proteinů. I při průkazu přítomnosti monoklonální gamapatie je nezbytné vyloučit hereditární formu amyloidózy, neboť až ve 12% může být koincidence hereditární amyloidózy s monoklonální gamapatií (10). U senilní amyloidózy je až u 33% nemocných koincidence s monoklonální gamapatií nejasného významu (11).

Průkaz amyloidu je založen na histologickém vyšetření. Může se provádět z necílené biopsie např. podkožního tuku z oblasti pupku, malých labiálních slinných žláz, jazyka nebo rekta. V případě negativy těchto vyšetření a trvajících podezření na amyloidózu je nezbytná cílená biopsie postiženého orgánu (ledviny, srdce, nerv, transjugulární biopsie jater). Obrázek 2 (9).

Pro specifické znázornění amyloidu se používá barvení Kongo červení. Při vyšetření polarizačním mikroskopem pak takto nabarvená depozita vykazují dichroismus (1).

Typizace amyloidu, a tím určení typu amyloidózy, je dalším nezbytným diagnostickým krokem. Imunohistochemické vyšetření se provádí z klasického fixovaného histologického preparátu. Imunofluorescenční vyšetření je nutné provádět z čerstvě zmrazeného vzorku tkáně. V případě AL amyloidózy je citlivější než imunohistochemie (1, 4). Další metodou je vyšetření typu amyloidu hmotnostní spektrometrií. Toto vyšetření je možné provést jak z histolo-

gického preparátu, tak z čerstvě zmrazeného materiálu, dostačující je několik mm<sup>3</sup> tkáně (12). Tato metoda však není v České republice komerčně dostupná, používá se v rámci výzkumných projektů.

Souběžně je nutné posouzení přítomnosti a závažnosti orgánového postižení. K ozřejmění postižení srdce je u všech nemocných nezbytné kromě EKG provedení echokardiografického vyšetření, v případě nejasného nálezu doplnění MR srdce. K určení prognózy a závažnosti postižení srdce slouží dále stanovení hodnoty NT-proBNP či troponinu T nebo I. Při hodnotě NT-proBNP nad 8 500 ng/l a systolickém TK pod 100 mm-Hg hrozí vysoké riziko náhlé smrti. Vhodné je i Holterovo 24-hodinové monitorování EKG k posouzení závažných arytmií. Ke zhodnocení postižení ledvin provádíme vyšetření renálních funkcí a proteinurie ze sbírané moče za 24 hodin event. protein/kreatininový index. Dále doplníme jaterní enzymy (ALP, GMT, bilirubin) k posouzení jaterního postižení, event. UZ jater. Součástí klinického vyšetření je i vyšetření neurologické vč. EMG při podezření na přítomnost neuropatie. Dle dalších klinických potíží nemocného pak doplníme vyšetření postiženého orgánu – př. endoskopické vyšetření GIT s biopsií sliznice, HRCT plic a spirometrii apod (1).

## Varovné příznaky

Pro časné stanovení počínajícího orgánového postižení u amyloidózy byly stanoveny nejvýznamnější klinické a laboratorní „varovné“ příznaky („red flags“). Tyto varovné příznaky by nás měly vést k podezření na amyloidózu zejména u nemocného, u kterého byla již dříve stanovena diagnóza monoklonální gamapatie – tabulka 2 (13).

## Léčba

Léčba amyloidózy závisí na jejím typu. U AA amyloidózy je to kontrola primárního systémového zánětlivého onemocnění. U hereditárních

amyloidóza transplantace jater, protože zde je zpravidla produkována mutovaná amyloidogenní bílkovina (např. u ATTR amyloidózy). Léčba senilní wTTR amyloidózy byla donedávna pouze symptomatická. V posledních letech jsou zprávy o stabilizaci orgánového postižení při podávání kombinace antibiotika doxycyklinu a tauroursodeoxycholové kyseliny (TUDCA). Léčba nejčastější AL amyloidózy je obdobná jako léčba maligní monoklonální gamapatie mnohočetného myelomu. Cílem léčby je eliminace klonu plazmatických buněk, a tím zabránění další produkce amyloidogenních FLC. Cílem léčby je tedy dosažení kompletní remise onemocnění (14). Po vymizení produkce amyloidogenní bílkoviny je organismus schopen se pomalu zbavit již uloženého amyloidu v orgánech, pokud již nejsou nevratně poškozené. Tento proces může trvat několik let. Donedávna byla zlatým standardem léčby kombinace melphalanu s dexametazonem. Účinnou modalitou je vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních krvetvorných buněk. Tato je však rezervována pouze pro pacienty bez závažného orgánového postižení, zejména bez závažného postižení srdce, jinak je zatížena neakceptovatelnou mortalitou 30 – 40%. Při pečlivém výběru nemocných se mortalita pohybuje pod 7 % (4). S rozšiřujícím se množstvím nových účinných léků u mnohočetného myelomu je snaha o užití těchto léků i u AL amyloidózy. Ze skupiny IMiDů (imunomodulační léky) se nejstarší thalidomid používá jak u nově diagnostikovaných nemocných, tak v léčbě relapsu. Nemocnými je však často obtížně tolerován. Lenalidomid je také účinný, jeho použití je vzhledem k toxickému profilu limitováno zejména u nemocných s postižením ledvin. Nejnovější preparát pomalidomid má, na rozdíl od svých předchůdců, akceptovatelnou toxicitu (15). Inhibitory proteazomu jsou druhou široce používanou skupinou léků u myelomu, všechny tři preparáty z této skupiny (bortezomib, carfilzomib a ixazomib)

se zkouší i u AL amyloidózy. V současnosti je ve většině center v léčbě první linie používán bortezomib v kombinaci s dexametazonem a zpravidla melphalanem. Carfilzomib má u AL amyloidózy limitované využití vzhledem ke své kardiální toxicitě. Ixazomib ukázal u nemocných s AL amyloidózou nejen dobrou účinnost, ale i velmi dobrou toleranci (16). Výše uvedené moderní léky však nejsou pro léčbu AL amyloidózy registrované, jejich užití je podmíněno schválením revizním lékařem zdravotní pojišťovny.

V rámci klinických studií fáze I/II se s velmi povzbudivými výsledky zkoušejí monoklonální protilátky, které urychlují odstranění amyloidu z tkání – anti-SAP protilátky, anti-fibrilární protilátky (NEOD001, 11-1F4) či RNA inhibitory, které inhibují tvorbu amyloidu (6).

Kromě léčby kauzální je u amyloidózy velmi důležitá léčba podpůrná. V případě nefrotického syndromu restrikce soli, tekutin, diuretika, ketoanalog, substituce albuminu. Po 6 – 12 měsících trvání kompletní hematologické remise je možné zvážit i transplantaci ledviny. V případě srdečního selhání léčba diuretiky a antagonisty aldosteronu. Při arytmiích podávání antiarytmik, nejčastěji amiodaronu, digoxin je kontraindikován. V případě závažných arytmií implantace kardiostimulátoru. U nemocných v dobrém klinickém stavu s izolovaným postižením srdce lze zvážit i transplantaci srdce (2).

## Závěr

Amyloidóza je vzácné onemocnění, které může svými symptomy imitovat řadu jiných nemocí, její diagnostika je proto obtížná a často pozdní, v době závažných orgánových komplikací. Důležité je o této diagnóze vědět a myslet na ni např. v rámci diferenciální diagnostiky u nemocných s koncentrickou hypertrofií srdce či proteinurií s nefrotickým syndromem. Léčba a podrobná diagnostika by měla být směřována do specializovaných center pro diagnostiku a léčbu amyloidózy.

## Literatura

1. Adam Z, Ščudla V, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. Doporučení CMG a myelomové sekce CHS CLS JEP. *Transf Hematol Dnes*. 2013;19:suppl.
2. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha: Maxdorf Jessenius, 2013.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010;17(3):101–104.
4. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016;128(2):159–168.
5. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356:2361–2371.
6. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–2654.
7. Hassan W, Al-Segrani H, Mourad W, et al. Amyloid Heart Disease. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:178–184.
8. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurement. *J Clin Oncol*. 2012;30:989–995.
9. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J Clin Oncol*. 2011;29:1924–1933.
10. Merlini G, Wechalekar A, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2013;121(26):5124–5130.
11. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: Patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*. 2006;107:3489–3491.
12. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol*. 2015;68(4):314–317.
13. Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidoses: what an internist should know. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):729–739.
14. Pika T, Lochman P, Vymětal J, et al. Dosažení kompletní hematologické remise je zásadní pro prodloužení přežití u nemocných s AL amyloidózou a srdečním postižením. *Klin Onkol*. 2013;26(5):343–347.
15. Jelinek T, Kuřova Z, Hájek R. Immunomodulatory drugs in AL amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:249–260.
16. Jelinek T, Kryukova E, Kuřova Z, et al. Proteasome inhibitors in AL amyloidosis: focus on mechanism of action and clinical activity. *Hematol Oncol*. 2016; Epub 2016 Sep 20.

**MUDr. Lenka Zahradová, Ph.D.**

Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava  
lenka.zahradova@fno.cz