

# Význam stanovení vybraných laboratorních parametrů v diagnostice, stratifikaci a sledování nemocných s AL amyloidózou

Pika T.<sup>1</sup>, Lochman P.<sup>2</sup>, Flodr P.<sup>3</sup>, Minařík J.<sup>1</sup>, Látalová P.<sup>3</sup>, Bačovský J.<sup>1</sup>, Ščudla V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie, FN Olomouc

<sup>3</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

## SOUHRN

*Cíl:* Cílem sdělení je připomenout klinický význam stanovení vybraných biologických ukazatelů, využívaných v diagnostice a sledování nemocných s AL amyloidózou. Kromě zvyklých parametrů jako je vyšetření hladin monoklonálních imunoglobulinů či analýzy moči, je zmíněn přínos stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinů a jejich využití v hodnocení léčebné odpovědi, dále pak stanovení srdečních ukazatelů – troponinů a natriuretických peptidů a jejich přínos pro stratifikaci nemocných s AL amyloidózou. Součástí sdělení je i stručný úvod do problematiky pro přiblížení této vzácné diagnózy.

*Klíčová slova:* AL amyloidóza, volné lehké řetězce imunoglobulinu, troponiny, natriuretické peptidy.

## SUMMARY

**Pika T., Lochman P., Flodr P., Minařík J., Látalová P., Bačovský J., Ščudla V.: The importance of selected laboratory parameters for the diagnostics, stratification and monitoring of AL amyloidosis patients**

*Objective:* The objective of this report is to point out the clinical importance of select biological indicators applied to diagnostics and monitoring of AL amyloidosis patients. In addition to the usual parameters such as urine analysis or the monoclonal immunoglobulin level assay, the benefits of free light immunoglobulin chains serum level assay and its application to treatment response evaluation are pointed out, as well as the benefits of heart indicator assays (troponins and natriuretic peptides) for the stratification of AL amyloidosis patients. A brief introduction of this rare diagnosis is also included in the report.

*Key words:* AL amyloidosis, free light immunoglobulin chains, troponins, natriuretic peptides.

## Úvod

AL amyloidóza (light chain amyloidosis, dříve též nazývaná jako primární) je systémové nebo orgánově limitované onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií resp. plazmocelulárních dyskrázií. Přibližně v 10-20% případů bývá asociována s mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií. Jedná se o méně obvyklé onemocnění a incidence je přibližně 5-12 nemocných na milion obyvatel za rok [1 - 5]. 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 [6, 7]. Počáteční celkové klinické příznaky jsou obvykle nespecifické – únava, edémy, úbytek na váze, přičemž nejčastějšími příznaky orgánového postižení jsou nefrotický syndrom – obvykle s přítomností renální nedostatečnosti, srdeční selhání, projevy periferní neuropatie, syndrom karpálního tunelu, ortostatická hypotenze, kožní postižení či hepatomegalie s laboratorními známkami anikterické cholestázy [1, 7].

Diagnóza amyloidózy musí být vždy potvrzena histologicky vizualizací amyloidových depozit. Základní metodou průkazu amyloidu je speciální barvení Konž-

skou červení vykazující zelenou dvojlomnost a dichroismus v polarizovaném světle, kterou je v současné době nutno rozšířit o histochemický a imunohistochemický průkaz typu amyloidu. Průkaz depozice AL amyloidu je nejčastěji prováděn metodou nepřímé imunohistochemie s využitím protilátek proti epitopu kappa/lambda řetězců se standardním znázorněním technikou avidin-biotin z formalínu fixovaných, v parafínu zalitých tkáňových bločků. V současnosti však již mnohá pracoviště používají pokročilých technik vizualizace a typizace amyloidových mas, a to včetně elektronové mikroskopie či technik hmotové spektrometrie [1, 3, 7]. Kromě nejčastěji používané histobiopsie kostní dřene, umožňující nezbytné posouzení přítomnosti monoklonální plazmocelulární populace, se dále používá odběr histologického materiálu z oblasti jazyka, slinných žláz, rektální sliznice, podkožního tuku, a cíleně pak biopsie postižených orgánů – nejčastěji ledvin, jater nebo endomyokardiální biopsie. V terapii AL amyloidózy je u mladých nemocných bez postižení více orgánů a bez kardiálního postižení indikována vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kvetvorných buněk [8, 9, 10]. Konvenční terapie zahrnuje použití chemoterapie nejčastěji kombinací melfalanu nebo cyklofosfamidu s kortikoidy, méně byly užívány režimy na bázi antracyklinu [3, 11, 12]. V posledních letech se s úspěchem v terapii AL amyloidózy uplatňují nové léky,

patřící do skupiny biologické léčby – zejména pak bortezomib, avšak jejich použití je však zatím v našich podmínkách limitováno úhradami pojišťoven [4, 7, 13-15]. AL amyloidóza je doposud onemocnění nevyléčitelné, prognóza nemocných závisí na včasnosti stanovení diagnózy, míře orgánového postižení a stupni dosažené léčebné odpovědi. Stále platí, že manifestní postižení srdce představuje nejvýznamnější prognostický faktor.

Kvalitní laboratorní zázemí disponující moderními metodami a erudovaným personálem je v současnosti nezbytností pro kvalitní péči nejen o nemocné s AL amyloidózou, ale i dalšími monoklonálními gamapatiemi. Tento příspěvek má za cíl připomenout využití vybraných biochemických ukazatelů v algoritmu diagnostiky a léčby AL amyloidózy.

## **Analýza monoklonálních imunoglobulinů**

Detekce přítomnosti, typizace a kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu (MIG) či jeho podjednotek (tj. lehkých a těžkých řetězců) jako produktu monoklonální plazmocelulární populace patří k nezbytným základním vyšetřením v diagnostickém algoritmu u nemocných s AL amyloidózou. Ještě donedávna bylo standardním přístupem stanovení a monitorování kvantity MIG pomocí agarózové/kapilární elektroforézy séra a následné denzitometrie elektroforetické stopy s určením typu imunoglobulinu imunofixací a/nebo průkaz Bence-Jonesovy bílkoviny v moči s určením jejího typu pomocí imunofixace zahuštěné moči z 24hodinového sběru. Kombinací těchto vyšetření bylo dosaženo míry detekce MIG u ~ 94 % nemocných s AL [16]. Je nutno podotknout, že u velké části nemocných však získané výsledky nedovolovaly zcela účinně hodnotit míru léčebné – tzv. hematologické odpovědi, z důvodu obvykle velmi nízkých hladin MIG v séru (< 10 g/l) či moči (< 200mg/den) či jen pouhé imunofixační pozitivivity. V posledních letech je již zcela běžně dostupné stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců (VLŘ)  $\kappa$  a  $\lambda$  (systém FreeLite™), se vzájemným výpočtem poměru obou řetězců – tzv.  $\kappa/\lambda$  index, poskytující informaci o míře klonální produkce VLŘ. Stanovení se provádí na automatizovaných analyzátoch využívajících nefelometrického či turbidimetrického principu. Samotné stanovení VLŘ bývá pozitivní u 88-92 % nemocných s AL a při kombinaci s výše uvedenými standardními technikami detekce MIG dochází k pozitivnímu záchytu MIG až u 98 % nemocných s AL [16 - 19]. Nespornou výhodou stanovení VLŘ je právě získání měřitelného parametru u velké části nemocných s oligosekrečním onemocněním či jen pouhou imunofixační pozitivitou, umožňující pravidelné sledování nemocných a hodnocení efektu terapie. V současnosti platí revidovaná IMWG (International Myeloma Working Group) a ISA (International Society for Amyloidosis) kritéria, kdy za měřitelné onemocnění je pokládán stav s absolutní hodnotou rozdílu dominantního-alternativního VLŘ > 50 mg/l, přičemž dosažení parciální remise odpovídá > 50 % redukce vstupních hodnot a naopak progresi stavu nárůst VLŘ o > 50 % (a alespoň o 100 mg/l).

Kompletní remise je definována jako negativní imunofixační elektroforéza séra i moči, absence klonálních plazmocytů v kostní dřeni a normální index  $\kappa/\lambda$  [20-22]. Vzhledem k tomuto by mělo být hodnocení léčebné odpovědi pomocí stanovení VLŘ preferováno a pouze u nemocných s velmi nízkými hladinami VLŘ či v případech obtížného hodnocení (renální nedostatečnost) by se mělo užít klasického hodnocení pomocí elektroforézy séra a/nebo moči. V případě hodnocení efektu terapie pak VLŘ lépe reflektují dosaženou hematologickou odpověď nežli stanovení kompletních molekul MIG a je známo, že redukce vstupních hladin VLŘ o > 90 % představuje příznivý faktor pro další vývoj nemoci i pro nemocné, u kterých nelze nebo není možné usilovat o dosažení kompletní hematologické remise (např. pro výrazné orgánové postižení či komorbidity) [23]. Sérové hladiny VLŘ korelují s tíží a počtem postižených orgánů a stejně tak korelují s hladinami kardiálních ukazatelů – troponinů a natriuretických peptidů. Jsou užívány jako prognostický faktor, a to i v kombinaci s dalšími ukazateli, jako jsou právě srdeční enzymy a proteiny [24, 25].

## **Srdeční enzymy - Troponin T (TnT), Troponin I (TnI)**

Troponiny jsou známy jako velmi citlivé ukazatele myokardiálního poškození a v současnosti je jejich užívání nejen v diagnostice akutního koronárního syndromu a dalších forem ischemické choroby srdeční, ale i v hodnocení závažnosti embolizace plicní či alternativně k posouzení tíže cévních ischemických mozkových příhod. Jak již bylo řečeno, postižení myokardu u AL amyloidózy představuje nejvýznamnější prognostický faktor, a proto má stanovení hladin srdečních enzymů v diagnostickém algoritmu nezastupitelné místo. 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  $\geq 0,01 \mu\text{g/l}$ ) a troponinu I ( $\geq 0,03 \mu\text{g/l}$ ), 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 [26]. Obdobné výsledky byly publikovány řadou dalších autorů [27, 28]. Kromě prognostického významu jsou hladiny TnT v současnosti využívány spolu s hladinami NT-proBNP jako diskriminační parametry poměrně široce využívaného stážovacího systému publikovaného skupinou z Mayo Clinic, který umožňuje nejen stratifikovat nemocné do 3 rizikových skupin, ale dovoluje do jisté míry i určení vhodné terapie (Stádium I: TnT < 0,035  $\mu\text{g/l}$  a NT-proBNP < 332 ng/l (OS 26,4 m), Stádium II: TnT > 0,035  $\mu\text{g/l}$  nebo NT-proBNP > 332 ng/l (OS 10,5 m), Stádium III: TnT > 0,035  $\mu\text{g/l}$  a NT-proBNP > 332 ng/l (OS 3,5 m)) [29, 30]. Je známo, že nemocní ve stádiu III, tedy s významnějším srdečním postižením jsou velmi rizikovými kandidáty k vysokodávkované terapii s podporou autologního štěpu a měla by u nich být zvážena jiná léčebná strategie. V současnosti je tento stratifikační systém již dále modifikován a obohacen

o parametr stanovení VLŘ [31]. Hladiny troponinů koreluje s hodnotou ejekční frakce levé komory, tloušťkou septa komor a stejně tak je i efekt chemo(imuno)terapie spojený s poklesem jejich hladin, přičemž je známo, že přetrvávající či narůstající hladiny troponinů značí pokračující ztrátu kardiomyocytů. Limitací stanovení troponinů je kromě ceny vyšetření i jisté nadhodnocení hladin v případě renální nedostatečnosti.

## Natriuretické peptidy (N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide - NT-proBNP)

Stanovení sérových hladin NT-proBNP je v současnosti v péči o nemocné se srdečním postižením využíváno již zcela běžně [32]. V případě AL amyloidózy NT-proBNP patří rovněž 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. Palladini et al. použili sérovou hodnotu 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 [33]. V současnosti je stanovení hladin NT-proBNP využíváno jako součást výše zmíněného stratifikačního systému Mayo Clinic [29, 31]. Změna sérových hladin NT-proBNP koreluje s dynamikou hladin VLŘ, tj. cirkulujících amyloidogenních prekurzorů a rovněž i se zlepšením echokardiografického nálezu po úspěšné terapii, přičemž tento ukazatel se jeví jako možný pomocný parametr pro optimalizaci terapie. Stanovení hladin NT-proBNP bude zřejmě 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 [28]. Limitací stanovení NT-proBNP je nadhodnocení hladin v případě přítomné renální nedostatečnosti a přetrvávání vyšších hladin při terapii lenalidomidem, přičemž mechanismus tohoto jevu není stále zcela objasněn [34, 35].

## Proteinurie

Amyloidová nefropatie je v době diagnózy AL amyloidózy přítomna přibližně u poloviny nemocných. Nežádá práve renální postižení jako první symptom AL amyloidózy přivádí nemocného k lékaři. Klinický obraz většinou zahrnuje plně vyjádřený nefrotický syndrom a u části nemocných i s různou mírou renální nedostatečnosti, přičemž morfologické postižení zahrnuje nejen glomeruly a tubuly, ale depozita amyloidu bývají i v intersticiu a ve stěně cév [1, 3]. Analýza moči pak v naprosté většině případů prokáže masivní neselektivní proteinurii, dominantně pak albuminurii. Právě míra proteinurie patří mezi kritéria renálního postižení při AL amyloidóze, přičemž jako diagnostická je považována proteinurie nad 0,5 g/den. Stejně tak i kritérii orgáno-

vé léčebné odpovědi/progrese jsou redukce resp. nárůst proteinurie o 50 % a změny v hladinách kreatininu a kreatininové clearance [21]. Je známo, že i přes brzké dosažení kompletní hematologické odpovědi, renální orgánová odpověď bývá často zaznamenána až v několikaměsíčním odstupu.

## Alkalická fosfatáza (ALP)

Manifestní amyloidová hepatopatie bývá přítomna přibližně u 20 % nemocných s AL amyloidózou a klinické syndromy zahrnují hepatomegalii, portální hypertenzi a koagulopatii, přičemž jaterní selhání bývá vzácné [1, 3]. Laboratorně je charakteristická zvýšená aktivita alkalické fosfatázy, přičemž kritériem jaterního postižení je šíře jater nad 15 cm nebo elevace ALP > 1,5 násobek horního limitu normy (při absenci srdečního selhání). Stejně tak kritérium léčebné orgánové odpovědi zahrnuje 50% pokles abnormální hodnoty ALP a pokles šíře jater o 2 cm. Naopak orgánová progresse je definována jako 50% nárůst aktivity ALP [21].

## Závěr

AL amyloidóza představuje méně obvyklé onemocnění ze skupiny monoklonálních gamapatií se širokým spektrem příznaků. Jedná se o poddiagnostikované onemocnění, časný záchyt a léčba má výrazný vliv na kvalitu a délku života nemocných, ačkoliv se stále jedná o obtížně léčitelné onemocnění s neuspokojivými výsledky. Stanovení a sledování vybraných biologických ukazatelů má nezastupitelnou úlohu nejen v diagnostice, ale i při sledování průběhu onemocnění, což vyžaduje těsnou spolupráci hematologa a biochemických odborníků.

## Literatura

1. Ščudla, V., Pika, T. Současné možnosti diagnostiky a léčby systémové AL-amyloidózy. *Vnitř. Lék.*, 2009; 55: p. 77-87.
2. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N. et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 2010, 17: p. 101-104.
3. Bird, J., Cavenagh, J., Hawkins, P. et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Brit. J. Hematol.*, 2004, 125, p. 681-700.
4. Gertz, M. A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 2011, 86, p. 181-186.
5. Santhorawala, V., Blanchard, E., Seldin, D. C., O'Hara, C., Skinner, M., Wright, D. G. AL amyloidosis associated with B-cell lymphoproliferative disorders: frequency and treatment outcomes. *Am. J. Hematol.*, 2006, 81, p. 692-695.
6. Merlini, G., Bellotti, V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, p. 583-596.
7. Merlini, G., Seldin, D. C., Gertz, M. A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, s.1924-1933.

8. **Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A. et al.** Auto-logous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk. Lymph.*, 2010, 51, p. 2181-2187.
9. **Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q. et al.** Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. *Blood*, 2004, 103, p. 3960-3963.
10. **Santhorawala, V., Skinner, M, Quillen, K., Finn, K. T., Doros, G., Seldin, D. C.** Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood*, 2007, 110, p. 3561-3563.
11. **Santhorawala, V., Wright, D. G., Seldin, D. C. et al.** Low-dose continuous oral melphalan for the treatment of primary systemic (AL) amyloidosis. *Brit. J. Hematol.*, 2002, 117, p. 886-889.
12. **Palladini, G., Anesi, E., Perfetti, V. et al.** A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Brit. J. Hematol.*, 2001, 113, p. 1044-1046.
13. **Wechalekar, A. D., Hawkins, P. N., Gillmore, J. D.** Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Brit. J. Hematol.*, 2007, 140, p. 365-377.
14. **Kastritis, E., Anagnostopoulos, A., Roussou, M. et al.** Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*, 2007, 92, p. 1351-1358.
15. **Adam, Z., Pour, L. Krejčí, M. et al.** Léčba AL-amyloidózy – výsledky jednoho pracoviště a přehled publikovaných zkušeností s novými léky (bortezomibem, thalidomidem a lenalidomidem) u AL-amyloidózy. *Vnitř. Lék.*, 2010, 56, p. 190-209.
16. **Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Benson, J. et al.** Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.*, 2009, 55, p. 1517-22.
17. **Abraham, R. S., Katzmann, J. A., Clark, R. J., Bradwell, A. R., Kyle, R. A., Gertz, M. A.** Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2003, 119, p. 274-8.
18. **Palladini, G., Russo, P., Bosoni, T. et al.** Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin. Chem.*, 2009, 55, p. 499-504.
19. **Akar, H., Seldin, D. C., Magnani, B. et al.** Quantitative serum free light chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis. *Amyloid*, 2005, 12, p. 210-215.
20. **Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Merlini, G. et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009, 23, p. 215-224.
21. **Gertz, M. A., Comenzo, R., Falk, R. H. 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, p. 319-328.
22. **Gertz, M. A., Merlini, G.** Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid*, 2010, 17, p. 48-49.
23. **Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q. 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, p. 251-255.
24. **Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Katzmann, J. A. et al.** Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 2006, 107, p. 3378-3383.
25. **Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Katzmann, J. A. et al.** Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*, 2010, 116, p. 5126-5129.
26. **Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Gertz, M. A. et al.** Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*, 2003, 361, p. 1787-1789.
27. **Kristen, A. V., 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, p. 2455-2461.
28. **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, p. 3426-3430.
29. **Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kyle, R. A. et al.** Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, p. 3751-3757.
30. **Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kyle, R. A. 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, p. 1881-1887.
31. **Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q. et al.** Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30, p. 989-995.
32. **Weber, M., Hamm, C.** Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 2006, 92, p. 843-849.
33. **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, p. 2440-2445.
34. **Dispenzieri, A., Dingli, D., Kumar, S. K. 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, p. 757-759.
35. **Tapan, U., Seldin, D. C., Finn, K. T. et al.** Increases in B-type natriuretic peptide (BNP) during treatment with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood*, 2010, 116, p. 5071-5072.

Sdělení bylo zpracováno s podporou grantu IGA MZČR NT/12215-4.

Do redakce došlo 1. 2. 2013

Adresa pro korespondenci  
MUDr. Tomáš Píka, Ph.D.

III. interní klinika- NRE, Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc

Tel.: 585 853 362

Email: tomas.pika@seznam.cz