

## 5 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA A POSTUPY U SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

### 5.1 Diagnostická kritéria

Časná diagnóza systémové AL amyloidózy je obtížná, poněvadž neexistuje žádný samostatný laboratorní

ukazatel, ani zobrazovací technika, které by diagnózu nemoci samy o sobě umožnily (Gertz, 2011). Správná diagnóza systémové AL amyloidózy se proto opírá o splnění souboru diagnostických kritérií, sestavených v roce 2011 IMWG (International Myeloma Working Group) v tabelární formě (tab. 5.1).

**Tab. 5.1** Diagnostická kritéria systémové AL amyloidózy dle IMWG (Rajkumar, 2011; 2013)

Musí být splněna všechna 4 kritéria:
<p><b>1. Průkaz postižení alespoň jednoho orgánu, tj. ledviny, srdce, jater, GIT, nervu aj. depozity amyloidu, nikoliv v důsledku jiné choroby</b></p> <p><b>2. Průkaz amyloidu v odebrané tkáni s použitím:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aspirační biopsie podkožního tuku a kostní dřevě, případně slinné žlázy nebo přímá biopsie postiženého orgánu</li> <li>- barvení pomocí konžské červeně</li> <li>- průkazu fibril amyloidu pomocí elektronové mikroskopie</li> </ul> <p><b>3. Přímý průkaz AL („light chain“) typu amyloidu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- s použitím hmotnostní spektrometrie</li> <li>- s použitím imunohistochemie či imunofluorescence</li> <li>- s použitím imunoelektronové mikroskopie (v ČR prozatím nedostupné)</li> </ul> <p><b>4. Rozpoznání monoklonální proliferace plazmatických buněk na základě:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- přítomnosti M-proteinu v séru a/nebo v moči</li> <li>- abnormálního poměru VLŘ <math>\kappa/\lambda</math> v séru</li> <li>- průkazu populace monoklonálních plazmocytů v kostní dřevě (imunohistochemie nebo M-FC)</li> </ul>

IMWG - International Myeloma Working Group, GIT - gastrointestinální trakt, VLŘ - volné lehké řetězce, M-FC - multiparametrická průtoková cytometrie

Od přímého průkazu AL amyloidu v tkáni, např. biopsie ledviny je možno ustoupit v případě typického nálezu pro AL (vysoké hladiny VLŘ v séru včetně patologické hodnoty indexu  $\kappa/\lambda$ ; průkaz monoklonálního charakteru plazmocytů s pomocí nepřímé biopsie nebo pomocí flowcytometrie; nálezem amyloidu v podkožním tuku s pomocí konžské červeně) a typického poškození orgánové funkce (např. významná proteinurie) bez zřejmé jiné příčinné nemoci.

Z předložených kritérií je zřejmé, že diagnóza systémové AL amyloidózy vyžaduje splnění všech čtyř základních kritérií nemoci:

1. Jednoznačný průkaz, že k postižení některého z orgánů, tj. ledvin, srdce, GIT včetně jater, nervové tkáně a vzácněji svalů, kůže aj. došlo v důsledku amyloidózy, nikoliv v rámci jiného onemocnění (např. diabetes mellitus, ateroskleróza aj).
2. V klinické praxi se k detekci amyloidu používá standardně současná aspirační biopsie podkožního tuku (pozitivita 60-80 %) a kostní dřevě (50-65 %), při jejich negativitě i slinné žlázy (asi 15% pozitivita při negativitě amyloidu v podkožním tuku), případně a to i v souladu s klinickým obrazem (např. makroglosie) jazyka, rekta a gingivy. Při diagnostickém neúspěchu necíleného odběru se přistupuje k cílené biopsii dominantně postiženého orgánu, tj. ledviny, myokardu (endomyokardiální biopsie),

jater, zažívací trubice, ojediněle i n. suralis, kosterního svalstva, uzliny aj., vyznačující se 80-100% výtěžností s následující hierarchií positivity: endomyokardiální biopsie (100 %, v reálné klinické praxi ovšem zaznamenána na rozdíl od pilotní studie občas i negativita), biopsie jater (97 %), ledvin (94 %), kůže (90 %), n. suralis (86 %), tenkého střeva (83 %), tkáně z oblasti karpálního tunelu (82 %), biopsie podkožního tuku s hodnocením 3 vzorků (80 %), biopsie rekta (75 %) a trepanobiopsie kostní dřevě (56 %). Histologický průkaz amyloidu je založen při barvení konžskou červení na patognomické metachromazii v polarizovaném světle (kap. 4.2.1 Histologie, imunohistochemie a imuno-elektronová mikroskopie (Gertz, 1991; 2009).

3. Vzhledem k jisté nespolehlivosti imunohistochemické identifikace AL typu amyloidu, používaného ve standardní klinické praxi (v 50 % ztráta antigenních epitopů v průběhu fibrilogenezy), se v současnosti začíná uplatňovat hmotnostní spektrometrii, na vysoce specializovaných pracovištích navíc i imunoelektronové mikroskopii (Seldin, 2006; Lachmann, 2002; Dispenzieri, 2012) (kap. 4.2.1 Histologie, imunohistochemie a imuno-elektronová mikroskopie; kap. 4.3 Speciální diagnostické techniky u systémové AL amyloidózy).
4. Monoklonální charakter plazmocelulárních elementů u AL amyloidózy lze prokázat detekcí intaktní

molekuly Mlg a/nebo zvýšené produkce VLŘ Mlg s patologickým indexem  $\kappa/\lambda$  (kap. 4.2.2 Průkaz Mlg a VLŘ v séru a/nebo v moči). Klíčovým znakem systémové AL amyloidózy je nejčastěji zvýšená hladina VLŘ typu  $\lambda$  (Gertz, 2011). Samotný průkaz Mlg ovšem nepotvrdí s jistotou, že jde o AL typ amyloidu. Přímým průkazem monoklonality plazmocytů je stanovení poměru plazmocytů s expresí LŘ  $\kappa/\lambda$  pomocí imunohistochemického vyšetření trepanobiopického vzorku kostní dřeně nebo analýzou aspirátu KD pomocí M-FC (multiparametrické průtokové cytometrie) (kap. 4.2.1 Histologie, imunohistochemie a imuno-elektronová mikroskopie; kap. 4.3.3 Vyšetření klonality plazmocytů s pomocí multiparametrické průtokové cytometrie). Nutno vzít na vědomí, že zastoupení plazmocytů v KD je v případě AL amyloidózy obvykle nízké (medián 7%), jejich morfologie bývá normální bez větších atypií a vzhledem k jejich nízkému výskytu

tu tak může dojít k „zastření“ jejich monoklonality přítomností normálních polyklonálních plazmocytů (Rajkumar, 2013). Poměrně často lze prokázat chromozomové aberace, žádná z nich však není z hlediska diagnózy AL amyloidózy specifická. Nejčastější je monosomie chromozomu 18 (u 72 % případů) a trisomie různých chromozomů (dle četnosti výskytu - chromozomu 9, 7, 11, 15 a 18). Častým nálezem je t (11;14), del(13q14) a zisk 1q21 (Rajkumar, 2013).

Vzhledem ke složitosti časné diagnostiky tak proměnlivého onemocnění, jakým je systémová AL amyloidóza, byla pro potřeby klinické praxe dohodnuta v rámci „10th International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours 2004“ kritéria, přesně definující klinicko-laboratorní známky orgánového postižení (tab. 5.2).

**Tab. 5.2** Průkaz postižení orgánů při systémové AL amyloidóze (Gertz, 2005) („Consensus opinion from the 10<sup>th</sup> International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours, 2004“)

<b>Ledviny</b>	proteinurie/24 hod. > 0,5 g/den, převážně albuminurie
<b>Srdce</b>	ECHO: průměrná šířka stěny myokardu > 12 mm s vyloučením jiné kardiální příčiny
<b>Játra</b>	celková šíře jater > 15 cm s vyloučením pasivní kongesce kardiálního původu nebo hodnota jaterní frakce AF > 1,5krát vyšší oproti horní hranici normy
<b>Nervový systém</b>	periferní: klinické projevy symetrické senzomotorické periferní neuropatie DKK, autonomní: porucha evakuace žaludku, známky pseudoobstrukce, porucha vyprazdňování bez známek přímé orgánové infiltrace
<b>GIT</b>	v případě příznaků endoskopické vyšetření s odběrem biopického vzorku
<b>Plíce</b>	bioptická verifikace v případě vyjádřených příznaků a radiografických známek intersticiálního postižení
<b>Měkké tkáně</b>	makroglosie, artropatie, klaudikace při podezření na vaskulární amyloidózu, kožní depozita amyloidu, myopatie a svalová pseudohypertrofie, lymfadenopatie (i lokalizovaná), syndrom karpálního tunelu

ECHO - echokardiografie, AF - alkalická fosfatáza, DKK - dolní končetiny, GIT - gastrointestinální trakt

K histologickému potvrzení diagnózy AL amyloidózy lze použít i odběr z alternativních míst: biopsie podkožního tuku v oblasti břicha tenkou jehlou a/nebo biopsie slinné žlázy, rekta nebo gingivy, při negativitě cílená biopsie postižených orgánů.

## 5.2 Diagnostická kritéria postižení jednotlivých orgánových systémů u systémové AL amyloidózy

### 5.2.1 Diagnostika amyloidové kardiomyopatie

**Laboratorní vyšetření.** Stanovení kardiálních biomarkerů je nedílnou součástí diagnostického algoritmu u nemocných s AL amyloidózou. Obvykle jsou vyšetřovány hladiny troponinu T (TnT) a NT-pro „brain“ natriuretického peptidu (NT-proBNP), ojedinele i troponinu I (TnI) laboratorně standardizovanými metodami (Pika, 2008). Hladina TnT je citlivým ukazatelem myokardiálního postižení a její hodnota stanovená v době diagnózy (> 0,035  $\mu\text{g/l}$ ) má úzký vztah k prognóze, proto se stala jedním z kritérií stratifikačního systému systémové AL amyloidózy vypracovaného na

Mayo klinice (Kristen, 2010; Dispenzieri, 2003; Dispenzieri, 2004). Přetrvávání zvýšené hladiny TnT signalizuje pokračující ztrátu kardiomyocytů, zato účinná léčba je spojena s různě významným poklesem. Rovněž hladina NT-proBNP má prognostický a stratifikační potenciál (> 332  $\text{ng/l}$ ) a při jeho normální hladině je amyloidová kardiomyopatie prakticky vyloučena (Dispenzieri, 2004; Palladini, 2003). Vzhledem k tomu, že při účinné léčbě dochází k poklesu hladin obou srdečních biomarkerů, jsou používána jako kritéria pro hodnocení orgánové kardiologické remise (Comenzo, 2012). Limitací stanovení NT-proBNP je přetrvávání zvýšených hladin při léčbě lenalidomidem, a stejně jako v případě TnT jsou i hladiny NT-proBNP ovlivněny případnou renální nedostatečností (Dispenzieri, 2010). Proto v této situaci se jeví jako výhodnější stanovení samotného BNP („brain na-

triuretic peptide“), který není renální nedostatečností ovlivněn. Vzhledem k tomu, že metoda stanovení není standardizovaná, je nutné použít pro monitoraci stavu vždy stejnou laboratoř (Palladini, 2012).

**Paraklinická vyšetření.** Mezi základní a neopomenutelná vyšetření u AL amyloidózy patří elektrokardiografické vyšetření (EKG). V případě pokročilé amyloidové kardiomyopatie je typickým nálezem snížená voltáž v končetinových svodech < 5 mm a obraz QS ve svodech V1-3 (tzv. obraz pseudoinfarktu), poměrně častým nálezem je záchyt arytmií či A-V blokády (Fikrlé, 2012; Murtagh, 2005). Stěžejním vyšetřením v diagnostice a sledování srdečního postižení při amyloidóze je echokardiografie a MRI (kap. 4.2.3 Zobrazovací techniky u systémové AL amyloidózy). Endomyokardiální biopsie (EMB) je indikována v případě podezření na srdeční amyloidózu při negativitě necílené biopsie. Stejně tak lze zvážit provedení EMB při přítomnosti atypických faktorů, např. arteriální hypertenzi či šíři interventrikulárního septa > 12 mm. O závažnosti postižení vegetativního nervového systému může do jisté míry informovat test variability srdeční frekvence (Ewingův test) (Reyners, 2002).

### 5.2.2 Diagnostika amyloidové nefropatie

Ledviny jsou v případě systémové AL amyloidózy nejčastěji postiženým orgánem (50-80 %), projevujícím se v úvodu nápadnou proteinurií, případně i vzestupem sérového kreatininu. Neselektivní proteinurie dosahuje většinou intenzity nefrotického syndromu (NS) (2,5 - 30 g/24 hod.), kdy většinu tvoří albumin. Nezbytnou součástí vyšetření je nejen standardní, ale i IFE moče zaměřená na detekci Mlg a VLŘ, tj. Bence-Jonesovu bílkovinu. Laboratorní vyšetření musí obsáhnout i ostatní atributy NS, včetně detekce hyperlipoproteinemie a dalších obvyklých komplikací. Minimální proteinurie se vyskytuje pouze v případech, kdy depozita amyloidu jsou omezena na tubuly, intersticiu a cévní složku ledvinové tkáně.

**Glomerulární filtrace (GF).** Vyšetření GF je standardním vyšetřením, neboť u amyloidové nefropatie dochází k jejímu rychlému poklesu s častým vývinem ESRD („end-stage renal disease“) (Dember, 2010). I když rychlost poklesu GF je u AL amyloidózy individuálně značně odlišná, u většiny nemocných postupně stále klesá zejména v případě glomerulárních amyloidových depozit, o renální prognóze ovšem rozhoduje zejména tíže depozit v tubulo-intersticiální oblasti. V pozdní fázi nemoci lze zaznamenat v důsledku poškození cévní stěny a zvýšené propustnosti bazální membrány glomerulu mikroskopickou hematurii. I v případě ledvin platí, že porucha orgánové funkce závisí především na

toxicitě fibrilárních prekurzorů, tj. prekurzorových proteinů (amyloidogenních VLŘ) a jejich oligomerů, nežli na rozsahu amyloidových depozit (Snanoudj, 2004; Dember, 2010). Při hodnocení poklesu GF je nutno zohlednit i pokles prokrvení ledvin způsobený snížením srdečního výkonu, poklesem krevního tlaku a intravaskulárního objemu krve, závažností autonomní dysfunkce, či předchozí aplikací kontrastní látky. K akutnímu, obvykle jen přechodnému snížení GF s prohloubením retence dusíkatých katabolitů vyžadujícím dialyzační léčbu dochází asi u 20 % nemocných po vysokodávkové léčbě následované autologní transplantací, ale třeba i po léčbě lenalidomidem. Při hodnocení výsledku vyšetření GF nutno počítat s okolnostmi, že dosažení hematologické remise s potlačením produkce amyloidogenních LŘ vede obvykle pouze ke stabilizaci, nežli ke zlepšení renální funkce. Vyšetření GF v klinické praxi má v případě systémové AL amyloidózy určitá úskalí, neboť hladina kreatininu v séru může v případě ztráty svalové tkáně nadhodnocovat stupeň snížení GF a nemusí korespondovat se skutečnou hodnotou GF. Skutečná GF může být při použití výpočtových metod podhodnocena oproti GF odhadnuté pomocí vyšetření cystatinu či clearance inulinu.

### Tubulární funkce, sonografie a biopsie ledviny.

Vyšetření tubulárních funkcí je plně indikováno vzhledem k relativně častému výskytu funkčních tubulárních poruch, avšak úplný obraz Fanconioho syndromu (postižení proximálního tubulu) nebo nefrogenního typu diabetes insipidus (postižení distálního tubulu) je spíše výrazem současné koincidence s MM (Ryšavá, 2013). Součástí základního diagnostického algoritmu je i sonografie ledvin, neboť u většiny nemocných se setkáváme v důsledku renální depozice amyloidu se symetrickým zvětšením a změnou echogenity (Krejčí, 2011). V případě absence průkazu amyloidózy z necílené biopsie je rozhodnutím volby cílená biopsie ledviny, nejčastěji dominantně postiženého parenchymatózního orgánu, vyznačující se 90-95% záchytem amyloidu a umožňující přesné rozpoznání umístění depozit a charakteru poškození architektury ledvinové tkáně (Ryšavá, 2013).

### 5.2.3 Kritéria postižení ostatních orgánů u AL amyloidózy

V rámci systémové AL amyloidózy lze vedle dominantně postižených ledvin a srdce odhalit i postižení dalších orgánů a orgánových systémů.

**Nervový systém.** Zde se postižení projevuje přítomností distální symetrické, senzomotorické periferní neuropatie DKK a postižením autonomního nervového systému. Rozpoznání distální smíšené periferní neuropatie DKK je založeno na rozboru klinického obrazu

(kap. 3.2.3 Periferní a autonomní neuropatie) a pečlivém neurologickém vyšetření doplněném o EMG, i když jeho nedostatkem je poměrně nízká citlivost. Individuálně lze použít histologické vyšetření surálního nervu. Rozpoznání autonomní neuropatie je založeno především na rozboru klinického obrazu (kap. 3.2.3 Periferní a autonomní neuropatie), případně doplněném o testy používané ke zhodnocení vegetativní dysfunkce.

**Gastrointestinální trakt.** Klinické projevy přímé infiltrace stěny zažívací trubice amyloidem vedoucí k poruše motility, erozivní amyloidové enteropatii či malabsorpci jsou indikací k endoskopickému vyšetření GIT s odběrem materiálu na histologické vyšetření. Podezření na postižení jater, vyznačující se vedle hepatomegalie ověřené sonograficky nebo pomocí CT (šíře >15 cm), přítomností portální hypertenze se splenomegalií a více nežli 1,5 násobkem zvýšené jaterní frakce alkalické fosfatázy (ALP) je indikací k provedení biopsie jater.

**Postižení plic.** Jeho průkaz je založen na provedení konvenčního radiografického vyšetření plic, případně i vysoce citlivého HR-CT („high-resolution CT“) odhalujícím i jinak nerozpoznatelné postižení plic a pleury depozity amyloidu. V případě zmožených retikulonodulárních kresby (difuzní intersticiální amyloidóza), ložiskové léze („coin lesion“ resp. amyloidom), pleurálního výpotku při postižení pleury může správné diagnóze napomoci transbronchiální nebo video-asistovaná thorakoskopická biopsie. V odhalení depozit v bronchiálním stromu (tracheobronchiální amyloidóza) se uplatňuje bronchoskopie s odběrem materiálu na histologii a spirometrické vyšetření včetně vyšetření difuzní plicní kapacity.

**Postižení pohybového aparátu.** V případě postižení svalstva a kloubního systému (kap. 3.2.5 Postižení ostatních orgánů a tkání) lze využít vedle vyšetření svalových enzymů (kreatinkináza, myoglobin v séru) i MRI a biopsii svalu, v případě amyloidové artropatie biopsii synovie, či histologické vyšetření tkáně získané při operaci karpálního tunelu.

**Postižení krevtovorného a koagulačního systému.** Vyšetření krevního obrazu může odhalit anémii chronických chorob a zvýšení počtu krevních destiček. Koagulační vyšetření může zaznamenat zvýšení fragility kožních cév, prodlouženou krvácivost a aPTT spolu se sníženou hladinou f. X, ke které dochází v důsledku vazby tohoto koagulačního faktoru na amyloid (Mumford, 2000). Je-li přítomen NS, pak bývá doprovázen nízkou hladinou ATIII a vysokou koncentrací fibrinogenu (Ryšavá, 2013).

**Postižení ostatních orgánů a tkání.** Pro jeho potvrzení je vedle zhodnocení klinického obrazu (kap. 3.2.5. Postižení ostatních orgánů a tkání) vždy nutný odběr tkáně k histologickému vyšetření, např. excize svaloviny jazyka při makroglosii, biopsie kůže v případě kožních depozit amyloidu, histologie lymfatické uzliny při lymfadenomegalií.

**Celotělový rozsah a orgánová distribuce depozit amyloidu.** Obojí lze zjistit pomocí radioscintigrafického vyšetření s použitím izotopu technecia, např. <sup>99m</sup>Tc-Aprotininu nebo jodu <sup>132m</sup>I-SAP, vykazujících vysokou specifickou (93 %) a senzitivitu (90 %). Vyšetření má velký přínos pro monitorování, neboť umožňuje pozorovat ústup depozit amyloidu v různých oblastech organismu. Důvodem celosvětově nízké dostupnosti je její nákladnost a riziko přenosu infekce, neboť nosič SAP se připravuje z krve dárců (Hawkins, 2002; Hazenberg, 2006).

### 5.3 Diagnostický algoritmus systémové AL amyloidózy

V klinické praxi lze přistupovat k nemocnému s podezřením na systémovou amyloidózu podle „diagnostického algoritmu“, zohledňujícího i další typy amyloidóz nežli je AL amyloidóza (tab. 5.3). Vždy je ale nutné splnit 4 základní diagnostické kroky, tj.: 1) na možnost AL amyloidózy pomyslet; 2) potvrdit přítomnost amyloidózy s pomocí tkáňové biopsie; 3) určit prekurzorový protein; 4) posoudit rozsah orgánového postižení (Dispenzieri, 2012).

Tab. 5.3 Diagnostický algoritmus systémové amyloidózy

<b>Podezření na amyloidózu</b>	klinické příznaky a laboratorní „varovné“ známky (elevace NT-proBNP, ALP, proteinurie > 0,5 g/den)
↓	
<b>Provedení nezbytných vyšetření</b>	
<b>Biochemické vyšetření</b>	SPE + IFE + UPE + FLC
<b>Biopsie</b>	<b>necílená</b> (podkožní tuk, rektum, jazyk) → <i>při negativě</i> → <b>cílená</b> - dle dominantně postiženého orgánu (ledvina, myokard, játra)
	→ potvrzení přítomnosti amyloidu (metachromazie konžské červeně v polarizovaném světle)
	→ typizace amyloidu – <b>imunohistochemie/hmotnostní spektrometrie</b>
<b>Vyšetření kostní dřeně</b>	průkaz monoklonální plazmocelulární populace – imunohistochemie/průtoková cytometrie
	vyločení asociace s MM, WM či NHL
<b>Orgánové postižení</b>	ALP, CB-U/den, renální funkce
	EKG, 2D ECHO, ev. MR myokardu
	UZ/CT břicha
<b>Vyloučení hereditární amyloidózy</b>	Vyšetření DNA z periferní krve

SPE - elektroforéza sérových proteinů, IFE - imunofixace, UPE - elektroforéza proteinů moči, FLC - stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu, MM - mnohočetný myelom, MW - Waldenströмова makroglobulinemie, NHL - non-Hodgkinův lymfom, ALP - alkalická fosfatáza, CB-U - proteinurie, EKG - elektrokardiografie, ECHO - echokardiografie, MR - magnetická rezonance, UZ - ultrazvukové vyšetření, CT - vyšetření počítačovou tomografií

Nejvýznamnější klinické a laboratorní „varovné“ příznaky, usnadňující v klinické praxi časně rozpoznání AL amyloidózy jsou shrnuty v tab. 5.4.

Tab. 5.4 Varovné příznaky, nasvědčující možnosti systémové AL amyloidózy (Merlini, 2012)

Postižený orgán	Výskyt (%)	Časné „red flags“	Senzitivita (%)
<b>Srdce</b>	70	NT-proBNP > 332 ng/l BNP > 73 ng/l	100 89
<b>Ledviny</b>	70	Albuminurie > 0,5g/24 hod. eGF < 50 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>	
<b>Játra</b>	22	Zvýšení ALP a/nebo GMT při vyloučení jiných příčin	
<b>Periferní a autonomní neuropatie</b>	14	Neuropatická bolest a ztráta teplotního cití Erektivní dysfunkce	
<b>Měkké tkáně</b> Kožní purpura Makroglosie Svalová pseudohypertrofie	13	Syndrom karpálního tunelu	

NT-proBNP - propeptid mozkového natriuretického peptidu, BNP - mozkový natriuretický peptid, GF - glomerulární filtrace, ALP - alkalická fosfatáza, GMT - glutamyl transpeptidáza

K rozpoznání systémové AL amyloidózy a to včetně jejího odlišení od ložiskové AL amyloidózy a od ostatních typů amyloidóz (ATTR a Aβ<sub>2</sub>M amyloidózy) lze rovněž použít diagnostický algoritmus, založený na systému postupných diagnostických kroků (tab. 5.5).

**Tab. 5.5** Diagnostický postup při rozpoznání AL amyloidózy (modifikace dle Gertze, 2011)

