

A monoklonális gammopathia szemészeti jelei és szövődményei

42 beteg 84 szemének vizsgálata

Kormányos Kitti dr.^{1,2} ■ Kovács Klaudia dr.¹ ■ Németh Orsolya dr.³
 Tóth Gábor dr.¹ ■ Sándor Gábor László dr.¹ ■ Csorba Anita dr.¹
 Czákó Cecília Nóra dr.¹ ■ Langenbucher Achim dr.⁴
 Nagy Zoltán Zsolt dr.¹ ■ Varga Gergely dr.⁵ ■ Gopcsa László dr.⁶
 Mikala Gábor dr.⁶ ■ Szentmáry Nóra dr.^{1,7}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szemészeti Osztály, Budapest

³Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szemészeti Osztály, Szombathely

⁴Experimental Ophthalmology, Saarland University, Homburg/Saar, Germany

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

⁶Dél-pesti Centrum Kórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,

Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

⁷Dr. Rolf M. Schwiete Center for Limbal Stem Cell and Congenital Aniridia Research, Saarland University,

Homburg/Saar, Germany

Célkitűzés: A monoklonális gammopathia szemészeti jeleinek és szövődményeinek vizsgálata.

Betegek és módszerek: Két nagy budapesti hematológiai ellátóhely 1999 és 2020 között diagnosztizált és/vagy kezelt, monoklonális gammopathiát mutató betegeit vizsgáltuk (42 beteg 84 szeme, 42,86% férfi; átlagéletkor 63,83 ± 10,76 év). A hematológiai diagnózis 3 esetben bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia, 34 esetben myeloma multiplex, 3 esetben parázsló myeloma, 1-1 esetben Waldenström-macroglobulinaemia és amyloidosis voltak. Kontrollcsoportként véletlenszerűen kiválasztott, hasonló korcsoportú, hematológiai betegség nélküli egyéneket vizsgáltunk (43 beteg 86 szeme, 32,56% férfi; átlagéletkor 62,44 ± 11,89 év). A szemészeti vizsgálat előtt minden személy kitöltötte a Szemfelszíni Betegség Index (OSDI-) kérdőívet. A szemészeti vizsgálat során a látóélesség vizsgálata mellett pupillatágítást követően réslámpás vizsgálatot végeztünk.

Eredmények: Monoklonális gammopathiában az OSDI-érték szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollokban ($p = 0,002$). Gammopathiában 3 beteg 5 szeménél (5,95%) találtunk potenciális szaruhártya-immunglobulinlerakódást. Gammopathiában szárazszem-betegség 66,67%-ban, szürke hályog 55,95%-ban, Meibom-mirigy-diszfunkció 20,24%-ban, hátsó kérgi szürke hályog 19,05%-ban, egyéb szaruhártyahegek és -homályok 17,86%-ban, krónikus szemhéjgyulladás 14,29%-ban, szemészeti eltérés hiánya 11,90%-ban, macula- és/vagy retinadrusen 9,52%-ban, szaruhártya-immunglobulinlerakódás 5,95%-ban, epiretinalis membrán 5,95%-ban, korábbi szürkehályog-műtét 5,95%-ban, glaucoma 4,76%-ban, Fuchs-dystrophia 2,38%-ban, perifériás retinadegeneráció 2,38%-ban, chorioidea naevus 2,38%-ban, diabéteses retinopathia 1,19%-ban, arteria centralis retinae elzáródás 1,19%-ban, vena centralis retinae ágelzáródás 1,19%-ban, amblyopia 1,19%-ban volt kimutatható. A szárazszem-betegség ($p = 0,002$), a hátsó kérgi szürke hályog ($p = 0,001$), a szürke hályog ($p < 0,00001$) és az egyéb szaruhártyahegek és -homályok ($p = 0,01$) szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő a monoklonális gammopathiát mutató betegeken, mint a kontrollokban.

Következtetés: Monoklonális gammopathiában a szárazszem-betegség és a szürke hályog a leggyakoribb szemészeti eltérés. A monoklonális gammopathia potenciális szemészeti jelei és szövődményei miatt javasoljuk a betegek éventéti szemészeti ellenőrzését, életminőségük javítása érdekében.

Orv Hetil. 2021; 162(38): 1533–1540.

Kulcsszavak: MGUS, monoklonális gammopathia, szaruhártya, paraproteinaemiás keratopathia

Ocular signs and comorbidities in monoclonal gammopathy

Analysis of 84 eyes of 42 subjects

Objective: To examine ocular signs and ocular comorbidities in monoclonal gammopathy.

Patients and methods: We analyzed patients from two large referral hematology centers in Budapest, who were diagnosed and/or treated with monoclonal gammopathy between 1997 and 2020 (84 eyes of 42 patients, 42.86% male, mean age 63.83 ± 10.76 years). Before the ophthalmic examination, the subjects filled in the Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire. Ophthalmic examination included visual acuity test and slit-lamp examination following dilation of the pupil.

Results: OSDI scores were significantly higher in subjects with monoclonal gammopathy than in controls ($p = 0.002$). Among gammopathy subjects, we observed potential corneal immunoglobulin deposition in 5 eyes of 3 patients (5.95%). In gammopathy subjects, there was dry eye disease (66.67%), cataract (55.95%), Meibomian gland dysfunction (20.24%), posterior cortical cataract (19.05%), corneal scars and degenerations (17.86%), chronic blepharitis (14.29%), absence of ocular complaint (11.90%), macular or retinal drusen (9.52%), corneal immunoglobulin deposition (5.95%), epiretinal membrane (5.95%), previous cataract surgery (5.95%), glaucoma (4.76%), Fuchs dystrophy (2.38%), peripheral retinal degeneration (2.38%), chorioideal naevus (2.38%), diabetic retinopathy (1.19%), central retinal artery occlusion (1.19%), central retinal vein branch occlusion (1.19%) and amblyopia (1.19%). The proportion of dry eye disease ($p = 0.002$), posterior cortical cataract ($p = 0.001$), cataract ($p < 0.00001$), and corneal scars and degenerations ($p = 0.01$) were significantly higher in gammopathy subjects than in controls.

Conclusion: Dry eye disease and cataracts are the most common ocular comorbidities in patients with monoclonal gammopathy. Therefore, due to the potential ocular signs and comorbidities of monoclonal gammopathy, we suggest a regular, yearly ophthalmic checkup of these patients to improve their quality of life.

Keywords: MGUS, monoclonal gammopathy, cornea, paraproteinaemic keratopathy

Kormányos K, Kovács K, Németh O, Tóth G, Sándor GL, Csorba A, Czako CN, Langenbacher A, Nagy ZZS, Varga G, Gopcsa L, Mikala G, Szentmáry N. [Ocular signs and comorbidities in monoclonal gammopathy. Analysis of 84 eyes of 42 subjects]. *Orv Hetil.* 2021; 162(38): 1533–1540.

(Beérkezett: 2021. február 23.; elfogadva: 2021. március 14.)

Rövidítések

ACG = (angle-closure glaucoma) zárt zugú glaucoma; AMD = (age-related macular degeneration) időskori maculadegeneráció; BCVA = (best corrected visual acuity) legjobb korrigált látóélesség; Ig = immunoglobulin; ITK = immuntactoid keratopathia; logMAR = (logarithm of the minimum angle of resolution) a minimális felbontási szög logaritmus; MGOS = monoklonális gammopathia ocularis szignifikanciával; MGUS = (monoclonal gammopathy of undetermined significance) bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia; MM = myeloma multiplex; OAG = (open-angle glaucoma) nyílt zugú glaucoma; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; OSDI = (Ocular Surface Disease Index) Szemfelszíni Betegség Index; PKP = (penetrating keratoplasty) perforáló keratoplasztika; SLE = szisztémás lupus erythematosus

A klináls plazmasejt-betegségekre tartozó monoklonális gammopathiák spektrumába a bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia (a továbbiakban: MGUS), a szoliter plasmocytoma, a Waldenström-macroglobulinaemia, az aszimptomatikus vagy szimptomatikus myeloma multiplex (MM) és a plazmasejtes leukaemia tartozik. Közös jellemzőjük a monoklonális fehérjeszaporulat, a gammopathia [1, 2].

Az MGUS-t praemalignus állapotnak tekinthetjük; három típusa különíthető el: az IgM-MGUS, a non-IgM-MGUS (IgA- és IgG-MGUS) és a könnyűlánc-MGUS. A betegség malignizálódása általában aszimptomatikusan (klinikai jelek nélkül) zajlik, úgynevezett parázsló fázison keresztül. Az IgM-MGUS átalakulhat Waldenström-macroglobulinaemiává, a non-IgM-MGUS MM-mé és a könnyűlánc-MGUS könnyűlánc-myelomává. Az MGUS összes formájából kialakulhat amyloidosis vagy non-Hodgkin-lymphoma, amelyek fontos differenciáldiagnosztikai entitások [3].

Az MGUS diagnosztikus kritériumai az International Myeloma Working Group 2015. évi ajánlása alapján a következők: a csontvelő plazmasejtaránya kevesebb mint 10%; a monoklonális fehérje (M-protein) szérumszintje kevesebb mint 30 g/l; a malignus B-sejtes betegségekre jellemző szervi károsodás hiánya, melyek a hypercalcaemia, a veseelégtelenség, az anaemia, a csonttérések [4–6]. Az MGUS előfordulása az életkor előrehaladtával emelkedik, az 50–55 éves populációban 1,7%, míg a 80 év feletti egyénekben 6,6% (Kyle és mtsa, 2016) [7].

Monoklonális gammopathiában különböző szervekben figyelhető meg monoklonális fehérje lerakódása, a fehérje okozta szervi károsodás [8]. MM-ben a leggyakrabban a vesék érintettek, az esetek mintegy 27%-ában

1. táblázat | Életkor (átlag ± szórás [minimum–maximum]), nem (n [%]), a Szemfelszíni Betegség Index (Ocular Surface Disease Index [OSDI]) pontértéke (átlag ± szórás [minimum–maximum]), a legjobb korrigált látóélesség (best corrected visual acuity [BCVA]) (átlag ± szórás [minimum–maximum]) a kontrollcsoportban és a gammopathiás betegeknél. A p-értékek a Mann–Whitely-féle U-teszt (életkor, OSDI és BCVA) és a χ^2 -próba (férfiak) eredményét mutatják. Szignifikáns különbséget nem találtunk

	Életkor (évek)	Férfiak (n [%])	OSDI	BCVA
Kontroll	62,44 ± 11,89 (37–86)	14 (32,56%)	12,66 ± 11,00 (0–50)	0,94 ± 0,16 (0,06–1,0)
Gammopathia	63,83 ± 10,76 (38–80)	18 (42,86%)	21,51 ± 18,03 (0–65,9)	0,84 ± 0,24 (0,01–1,0)
p-érték	0,39	0,39	0,19	0,77

(proteinuria, nephroticus szindróma) [9]. Polyneuropathia az esetek mintegy 5–10%-ában van jelen, jellemzően azoknál a betegeknél, akiknél a paraprotein IgM-természetű [10–12]. A monoklonális immunglobulinok inzulin-kötő autoantitestként is szerepelhetnek, inzulin autoimmun szindrómát utánozva [13]. Ritka esetben a monoklonális plazmasejtek a myocardiumot is infiltrálhatják, aminek következtében infiltratív cardiomyopathia alakul ki. A könnyűlánc-amyloidok lerakódása pedig restriktív cardiomyopathiát okozhat [14]. *Ercyestepe és mtsai* 2584 myelomás betegből 24 esetben számoltak be gastrointestinalis érintettségéről, ebből 11 esetben a májban [15]. Ezenkívül dokumentáltak infiltratív bőrbetegséget, paraneoplasziás megbetegedéseket, dermatosist, valamint purpurát/pruritust [16].

A gammopathia szemészeti jelei között fellelhetők a kötőhártyában és szaruhártyában lerakódások, akut/krónikus uveitis [17, 18], maculopathia és foveolaris drusen [19, 20], Doyné retina dystrophia [21], arteria (a.) vagy vena (v.) centralis retinae elzáródás [22], myositis és proptosis [23].

A paraproteinaemiával társított szaruhártya-lerakódásokat először az 1900-as években kaméleonszerű eltéréseként írták le [24, 25]. Ezek típusosan kétoldali, szürkésfehér, sárgás vagy szürkésbarna, polychromaticus vagy kristályszerű eltérések a szaruhártya bármely rétegében. Az eltérések a szaruhártyában diffúzan vagy fókálisan, centrálisan vagy perifériásan is elhelyezkednek [4].

Az MGUS-ban kialakult szaruhártya-lerakódások számtalan formában megjelenhetnek, ezeket *Lisch és mtsai* „kaméleonszerű” szaruhártya-lerakódásokként jellemezték. 2012-ben egységes és nemzetközileg elfogadott nevezéktant hoztak létre, mely 5 különböző típusú immuntactoid keratopathiát (ITK) különít el: kristályszerű ITK, rácsszerű ITK, perifériás granuláris ITK, perifériás kötegszerű ITK és perifériás folszerű ITK. Később, 2016-ban ezt a nevezéktant kibővítették 11 különböző, MGUS okozta paraproteinaemiás keratopathia formára [25].

A monoklonális gammopathiával járó kórképek klinikai megjelenése változatos. Ugyanakkor jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a monoklonális gammopathia szemészeti jeleinek és szemészeti társbetegségeinek előfordulásáról. Munkánk célja a monoklonális gammopathia szemészeti jeleinek és szemészeti társbetegségeinek meghatározása volt.

Betegek és módszerek

Munkánkban a Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály és a Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati és Hematológiai Klinika 1999 és 2020 között monoklonális gammopathiával felismert és kezelt betegeit vizsgáltuk. Kontrollcsoportként véletlenszerűen kiválasztott, azonos korú, hematológiai betegséggel nem rendelkező egyéneket vontunk be. Az Etikai Bizottság engedélyezte vizsgálatunkat (OGYÉI/50115/2018). A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt, és minden egyén tájékoztatott beleegyezését adta írásban.

Összesen 85 beteg 170 szemét vizsgáltuk (átlagéletkor 63,13 ± 11,30 év). 42 beteg 84 szeme (42,86% férfi; átlagéletkor 63,83 ± 10,76 év [38–80 éves kor között]) tartozott a monoklonális gammopathiás csoportba, a kontrollok közé pedig 43 beteg 86 szeme (32,56% férfi; átlagéletkor 62,44 ± 11,89 év [37–86 éves kor között]). A két csoportba tartozó betegek életkora nem különbözött szignifikánsan ($p = 0,39$) (1. táblázat).

A monoklonális gammopathiás betegcsoportban a diagnózis felállítása és a vizsgálatba való bevonás között 1 esetben (2,38%) kevesebb mint 1 év telt el, 21 esetben (50,00%) született diagnózis 5 éven belül, 14 esetben (33,33%) 5–10 éven belül, 6 esetben (14,29%) több mint 10 éve. A hematológiai diagnózis 3 esetben (7,14%) MGUS, 34 esetben (80,95%) MM, 3 esetben parázsló myeloma (7,14%) és 1-1 esetben (2,38–2,38%) amyloidosis, illetve Waldenström-macroglobulinaemia volt.

Az immunglobulinok nehéz lánc tekintetében emelkedett IgG-szintet 29 (69,05%), IgA-t 9 (21,43%), IgM-et 2 (4,76%) és IgD-t 1 (2,38%) esetben találtunk. 1 személynél (2,38%) nehéz lánc termelődése nem volt detektálható. Könnyű láncok esetében emelkedett kappa-lánc-szint 29 esetben (59,52%), míg emelkedett lambda-lánc-szint 17 esetben (40,48%) volt igazolható.

A monoklonális gammopathiát mutató betegek közül 23 esetben (54,76%) korábban osteolyticus csontlaesio került leírásra, 12 esetben (28,57%) veseérintettség, 2 esetben (4,76%) gerincvelő-érintettség, 1 esetben (2,38%) polyneuropathia, 1 esetben (2,38%) a nervus medianus beszűródése igazolódott. Egyéb szervi érintettség 17 betegnél (40,48%) nem volt igazolt. A vizsgálatba bevonást megelőzően 27 beteg (64,29%) esett át

autológösejt-transzplantáción, és 38 beteg (90,48%) kapott daganatellenes gyógyszeres kezelést a hematológiai dokumentáció alapján.

A gammopathiás betegcsoportban magasvérnyomás-betegség 29 (69,05%), 2-es típusú cukorbetegség 7 (16,67%), szívritmuszavar 4 (9,52%), gastrooesophagealis reflux 3 (7,14%), korábbi akut myocardialis infarctus 3 (7,14%), mélyvénás thrombosis 2 (4,76%), asztma 2 (4,74%), emlőcarcinoma 2 (4,74%), méhnyakrák 2 (4,74%), benignus prostata-hyperplasia, prostatatumor, endometriosis, Raynaud-szindróma, tüdőembolia, stroke, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus (SLE), endometriumcarcinoma, laphámrák, hyperthyreosis, Sjögren-szindróma 1-1 esetben (2,38%) fordult elő.

A kontrollcsoportban magasvérnyomás-betegség 16 (37,21%), 2-es típusú cukorbetegség 6 (13,95%), pitvarfibrilláció 2 (4,65%), gastrooesophagealis reflux 1 (2,32%), prostatatumor 1 (2,32%) és vastagbélrák 1 (2,32%) egyénél szerepelt az anamnézisben.

A szemészeti vizsgálat előtt a gammopathiás és a kontrollcsoport betegei is kitöltötték a Szemfelszíni Betegség Index (OSDI – Ocular Surface Disease Index) kérdőívet (a szemfelszíni betegség besorolási tartományai: normális [0–12 pont], enyhe [13–22 pont], közép súlyos [23–32 pont] és súlyos [33–100 pont]) szemfelszíni betegség), valamint részletes szemészeti anamnéziszfelvételt végeztünk. A szemészeti vizsgálat részeként refraktometria, a legjobb korrigált látóélesség (BCVA) felvétele, Goldmann-féle applanációs tonometria és pupillatágításban végzett réslámpás vizsgálat történt. Ideghártya-eltérés esetén optikai koherencia-tomográfiát (OCT; AngioVue OCTA, RTVue XR Avanti, Optovue, Fremont, CA, Amerikai Egyesült Államok) végeztünk.

Az adatok statisztikai elemzéséhez Mann-Whitney-féle U-tesztet és χ^2 -próbát végeztünk.

Eredmények

A monoklonális gammopathiás és a kontrollszemélyek adatait a 2. és 3. táblázat foglalja össze.

Az OSDI-kérdőív kiértékelése alapján a hematológiai betegek 14 esetben (33,33%) a normális, 11-ben (26,19%) az enyhe, 6-ban (14,29%) a közép súlyos és 11-ben (26,19%) a súlyos szemfelszíni betegségtartományba voltak besorolhatók. A kontrollcsoport betegei közül 27 személy (62,79%) a normális, 7 (16,28%) az enyhe, 7 (16,28%) a közép súlyos és 2 (4,65%) a súlyos szemfelszíni betegségtartományba esett. Az OSDI-érték szignifikánsan magasabb volt a monoklonális gammopathiás csoportban, mint a kontrollcsoportnál ($p = 0,02$).

A monoklonális gammopathiát mutató csoport szemészeti anamnézisében nem találtunk szemészeti betegséget 38 esetben (45,24%). Szárazszem-betegség 38 (45,24%), szürke hályog 11 (13,10%), korábban elvégzett szürkehályog-műtét 5 (5,95%), hátsó kérgi szürke hályog 4 (4,76%), glaucoma 4 (4,76%), korábbi perforá-

2. táblázat Szemészeti diagnózisok a kontroll- és a gammopathiás csoportba tartozó személyek szemészeti anamnézisében (n [%]). A p-értékek a χ^2 -próba eredményét mutatják, a szignifikáns értékeket kurzív betűtípussal jelöltük. „0” értéknél χ^2 -próba nem volt végezhető

Szemészeti diagnózis	Kontroll	Gammopathia	p-érték
Szárazszem-betegség	17 (19,77%)	38 (45,24%)	0,0003
Perforáló keratoplasztika	0	1 (1,90%)	–
Glaucoma	4 (4,65%)	4 (4,76%)	0,97
Korábbi szürkehályog-műtét	12 (13,95%)	5 (5,95%)	0,08
Szürke hályog	11 (12,79%)	11 (13,10%)	0,95
Hátsó kérgi szürke hályog	1 (1,16%)	4 (4,76%)	0,16
Korábbi szemészeti diagnózis nélkül	22 (25,58%)	38 (45,24%)	0,007
Összes	86 (100%)	84 (100%)	

3. táblázat A szemvizsgálatot követő szemészeti diagnózisok a kontroll- és a gammopathiás csoportban (n [%]). A p-értékek a χ^2 -próba eredményét mutatják, a szignifikáns értékeket kurzív betűtípussal jelöltük. „0” értéknél χ^2 -próba nem volt végezhető

Szemészeti diagnózis	Kontroll	Gammopathia	p-érték
Szárazszem-betegség (OSDI alapján)	32 (37,21%)	56 (66,67%)	0,002
Meibom-mirigy-diszfunkció	10 (11,63%)	17 (20,24%)	0,12
Krónikus szemhéjgyulladás	16 (18,60%)	12 (14,29%)	0,44
Egyéb szaruhártyahegek és -homályok	5 (5,81%)	15 (17,86%)	0,01
Szaruhártya-immunglobulinlerakódás	0	5 (5,95%)	–
Fuchs-dystrophia	2 (2,33%)	2 (2,38%)	0,98
Glaucoma	4 (4,65%)	4 (4,76%)	0,97
Korábbi szürkehályog-műtét	12 (13,95%)	5 (5,95%)	0,08
Hátsó kérgi szürke hályog	3 (3,49%)	16 (19,05%)	0,001
Szürke hályog	17 (19,76%)	47 (55,95%)	<0,00001
Epiretinális membrán	2 (2,33%)	5 (5,95%)	0,23
Időskori maculadegeneráció	0	0	–
Macula- vagy retinadrusen	16 (18,60%)	8 (9,52%)	0,08
Maculalyuk	0	0	–
Diabetikus retinopathia	4 (4,65%)	1 (1,19%)	0,18
Perifériás retinadegeneráció	4 (4,65%)	2 (2,38%)	0,42
Arteria centralis retinae elzáródás	0	1 (1,19%)	–
Vena centralis retinae ágelzáródás	0	1 (1,19%)	–
Chorioidea naevus	0	2 (2,38%)	–
Chorioretinitis utáni heg	0	0	–
Amblyopia	1 (1,16%)	1 (1,19%)	0,98
Szemészeti eltérés nélkül	14 (16,28%)	10 (11,90%)	0,41
Összes	86 (100%)	84 (100%)	

OSDI = Szemfelszíni Betegség Index

ló keratoplasztika (PKP) 1 (1,90%) esetben volt ismert. A monoklonális gammopathiás betegek 3 betegeit magában foglaló MGUS-alcsoportjában (6 szem, korábbi szisztémás kortikoszteroidkezelés nélkül) szürke hályog 2 (2,88%), hátsó kérgi szürke hályog 4 (4,76%) szemnél került korábban leírásra, illetve szerepelt az anamnézisben. Egy esetben sem került sor korábban szürkehályog-műtétre.

A kontrollcsoportban nem került leírásra korábbi szembetegség 22 szem esetében (25,58%). Szárazszembetegség 17 (19,77%), korábban elvégzett szürkehályog-műtét 12 (13,95%), szürke hályog 11 (12,79%), glaucoma 4 (4,65%) és hátsó kérgi szürke hályog 1 szemnél (1,16%) szerepelt a szemészeti anamnézisben.

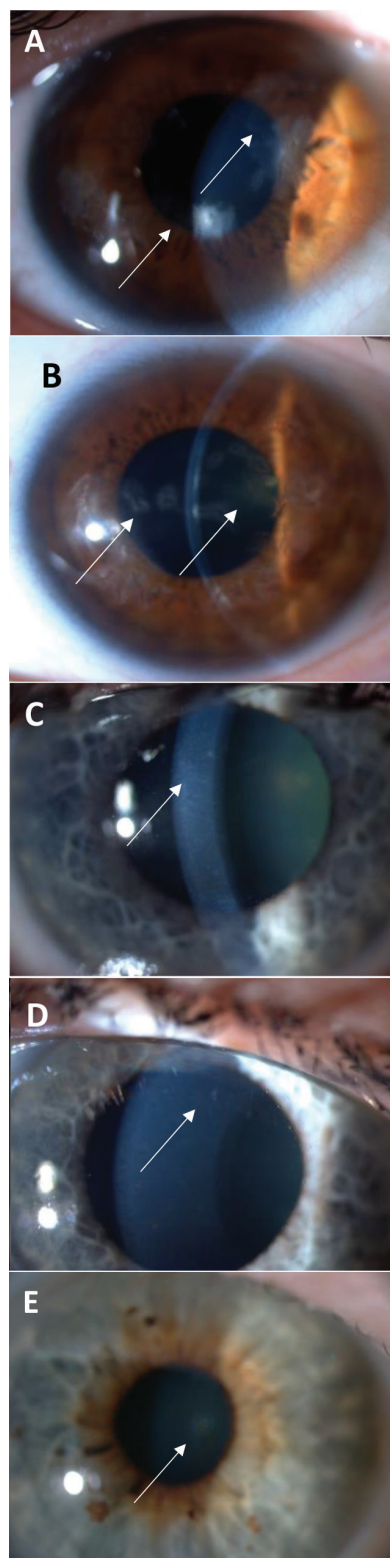
A szemészeti anamnézisben a szárazszembetegség diagnózisa ($p = 0,0003$) és a korábbi szembetegség diagnózisa ($p = 0,007$) szignifikánsabban gyakoribb volt a monoklonális gammopathiát mutató betegcsoportban, mint a kontrollcsoportban.

A hematológiai betegeknél a BCVA $0,84 \pm 0,24$ (logMAR $0,1 \pm 0,24$), míg a kontrollcsoportban $0,94 \pm 0,16$ (logMAR $0,1 \pm 0,16$) volt. A BCVA tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a vizsgálat időpontjában ($p = 0,77$).

A gammopathiás betegcsoportban 28 beteg 46 szemének (54,76%) BCVA-ja 1,0 (0,0 logMAR), 24 beteg 37 szemének (44,05%) BCVA-ja 0,2–0,9 között (0,1–0,7 logMAR) volt, 1 beteg 1 szemének (1,19%) nem volt táblaolvasása. A kontrollcsoport betegei között a betegek nagy többségének, 68 szemnek (79,07%) a BCVA-ja 1,0 (0,0 logMAR), 10 egyén 12 szemének (13,95%) BCVA-ja 0,8–0,9 (0,1 logMAR), 5 beteg 5 szemének (5,81%) BCVA-ja 0,2–0,7 (0,2–0,5 logMAR) volt, és 1 beteg 1 szemének (1,16%) nem volt táblaolvasása.

A szemészeti vizsgálati eredmények alapján a monoklonális gammopathiás csoportban 56 esetben (66,67%) szárazszembetegség, 47 esetben (55,95%) szürke hályog, 17 esetben (20,24%) Meibom-mirigy-diszfunkció, 16 esetben (19,05%) hátsó kérgi szürke hályog, 15 esetben (17,86%) egyéb szaruhártyahegek és -homályok, 12 esetben (14,29%) krónikus szemhéjgyulladás, 10 esetben (11,90%) szemészeti eltérés hiánya, 8 esetben (9,52%) macula- és/vagy retinadrusen, 5 esetben (5,95%) szaruhártya-immunglobulinlerakódás, 5 esetben (5,95%) epiretinális membrán, 5 esetben (5,95%) korábbi szürkehályog-műtét, 4 esetben (4,76%) glaucoma, 2 esetben (2,38%) Fuchs-dystrophia, 2 esetben (2,38%) perifériás retinadegeneráció, 2 esetben (2,38%) chorioidea naevus, 1 esetben (1,19%) diabeteses retinopathia, 1 esetben (1,19%) a centralis retinae elzáródás, 1 esetben (1,19%) v. centralis retinae ágelzáródás, 1 esetben (1,19%) amblyopia volt igazolható.

A gammopathiás betegeknél potenciális cornealis immunglobulinlerakódást 3 beteg 5 szeménél (5,95%) figyeltünk meg (1. ábra) [4]. Kétoldali eltérés esetén szaruhártyahomályok családi halmozódása nem szerepelt



1. ábra

Szaruhártya-depozitumok (feltehetőleg immunglobulin-depozíció) 3 beteg 5 szemében monoklonális gammopathiában. Éles, elágazó szélű praedescemetális homályok 1 beteg mindkét szaruhártyájában „monoclonal gammopathy of ocular significance”-ben (MGOS) (A, B) [4], éles szélű, kerek vagy pontszerű, finom subepithelialis homályok egy myeloma multiplexszel diagnosztizált beteg mindkét szaruhártyájában (C, D), kerek stromális homály myeloma multiplexszel diagnosztizált beteg egyik corneájában (E)

MGOS = szemészeti jelentőségű monoklonális gammopathia

a kórelőzményben. A 3 betegből 2 egyénnél MM, míg 1 betegnél monoklonális gammopathia ocularis szignifikanciával (MGOS) volt a hematológiai diagnózis.

A gammopathiás betegeknek az egyéb szaruhártyahegek és -homályok között 6 (7,14%) arcus senilis, 6 (7,14%) 'crocodile shagreen' degeneráció, 4 (4,76%) vaslerakódás és stromalis heg korábbi idegentest-eltávolítás miatt, 1 (1,19%) Salzmann nodularis degeneráció, 1 (1,19%) stromalis heg és kalcifikáció korábbi stromalis herpeszes keratitis miatt volt megfigyelhető.

A szemészeti vizsgálati eredmények alapján a kontrollcsoportban leírtunk szárazszem-betegséget 32 (37,21%), szürke hályogot 17 (19,76%), macula- és/vagy retina-drusent 16 (18,60%), krónikus szemhéjgyulladást 16 (18,60%), szemészeti eltérés hiányát 14 (16,28%), korábbi szürkehályog-műtétet 12 (13,95%), Meibom-mirigy-diszfunkciót 10 (11,63%), glaucomát 4 (4,65%), diabeteses retinopathiát 4 (4,65%), perifériás retinalis degenerációt 4 (4,65%), hátsó kérgi szürke hályogot 3 (3,49%), Fuchs-dystrophiát 2 (2,33%), epiretinalis membránt 2 (2,33%) és amblyopiát 1 (1,16%) szemben.

A kontrollcsoportban az egyéb szaruhártyahegek és -homályok között arcus senilist 2 (2,33%), 'crocodile shagreen'-t 2 (2,33%), vaslerakódást és szaruhártyaheget korábbi idegentest-eltávolítás miatt 1 (1,16%) szemben találtunk. Az egyéb szaruhártyahegek és -homályok aránya szignifikánsan magasabb volt a monoklonális gammopathiát mutató csoportban, mint a kontrollok között ($p = 0,01$).

Megbeszélés

Munkánkban megvizsgáltuk a monoklonális gammopathia szemészeti jeleit és szemészeti szövődményeit. Magyarországon évente megközelítőleg 350–400 új MM-es beteget fedeznek fel, és évente 120–150 autológ-csontvelő-transzplantációra kerül sor MM miatt [26]. Érdekes megfigyelni, hogy monoklonális gammopathiás betegek között a szárazszem-betegség és a szürke hályog előfordulásának aránya szignifikánsan magasabb, valamint gyengébb BCVA- és magasabb OSDI-értékeket kapunk, mint az életkorban megegyező kontrolloknál.

Az általunk vizsgált gammopathiás betegcsoportban az átlagéletkor 63,83 év volt, a kontrolloké pedig 62,44 év. A szárazszem-betegség prevalenciája az általunk használt OSDI-kérdőív alapján 66,67% és 37,21% volt a két csoportban. A szárazszem-betegség prevalenciája az 50 év feletti korosztályban 5–34% az irodalomban [27, 28], ami kontrollcsoportunk 37,21%-os szárazszembetegség-prevalenciájához közeli adat. Ugyanakkor a monoklonális gammopathiát mutató betegcsoportban a szárazszem-betegség előfordulása 66,67% volt, és az OSDI-értékek is szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollhoz viszonyítva. Ennek magyarázatául szolgálhat maga a hematológiai betegség vagy a megelőzően alkalmazott kortikoszteroidok és/vagy kemoterápiás szerek, melyek

mellékhatásaként szárazszem-betegség már dokumentálásra került az irodalomban [29].

Habár a szürkehályog-műtéten átesett betegek százalékos aránya nem különbözött a gammopathiás és a kontrollcsoportban, a meg nem operált szürke hályogok/hátsó kérgi szürke hályogok aránya szignifikánsan magasabb volt a gammopathiások között (19,76% vs. 55,95% és 3,49% vs. 19,05%). A szárazszem-betegséghez hasonlóan a szürke hályog kialakulásában szintén szerepe lehet a szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidkezelésnek (monoklonális gammopathiában szenvedő plazmasejtes daganatos egyének gyakran hónapokon keresztül szisztémássteroid-tartalmú kezelést kapnak, legfőképpen az autológsejt-átültetés előtti indukciós kezelés részeként), valamint a több ágensből álló mentő kemoterápiás kezelés során [30]. Emellett összefüggés lehetséges a monoklonális gammopathiával együtt járó fehérjeanyagcsere-változással. *Chen és mtsai* 50 évesnél idősebb, 6725 egyén esetében a szürke hályog prevalenciáját 23,1%-ban határozták meg [31]. Monoklonális gammopathiát mutató betegpopulációinkban a szürke hályog prevalenciája több mint kétszerese volt a kontrolloknál talált arálynak, és szintén valamivel több mint kétszerese volt a *Chen és mtsai* által leírtaknak. A kortikoszteroidkezelésben nem részesült MGUS-os betegeknek a szürkehályog-prevalencia valamivel alacsonyabb volt.

A krónikus szemhéjszéli gyulladás prevalenciája 40 évnél idősebb populációban 8,1% volt (*Rim és mtsai*) [32]. A gammopathiás alanyok között 14,29%-ban fordult elő krónikus szemhéjgyulladás, melynek százalékos aránya nem különbözött a kontrollalanyokétól vagy érdemben az irodalmi adatoktól.

A Meibom-mirigy-diszfunkció prevalenciája az 50–59 éves korosztályban 36%-ra tehető [33]. Gammopathiás betegek esetében a Meibom-mirigy-diszfunkció előfordulása 20,24%, míg a kontrollcsoportban valamivel kevesebb, 11,63% volt. Az irodalmi adatokkal összehasonlítva egyik csoportban sem figyeltük meg a Meibom-mirigy-diszfunkció gyakoriságának növekedését.

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy myeloproliferatív betegségekben szenvedő személyeknél felgyorsul a subretinalis drusenek felhalmozódása, és megnő a neovasculáris időskori maculadegeneráció (AMD) kialakulásának rizikója [34]. Monoklonális gammopathia esetén maculopathiát és foveolaris druseneket írtak le [19]. Az általunk vizsgált személyeknél sem a gammopathiás, sem a kontrollcsoportban nem volt igazolható neovasculárisatíval járó időskori maculadegeneráció. Emellett a macula- és retinadrusenek előfordulása a kontrollcsoportban majdnem kétszer magasabbnak adódott (18,60%), mint a gammopathiás betegeknek (9,52%), de szignifikáns különbség nem volt igazolható a két csoport között. Feltehetőleg egy, a jelenleginél nagyobb betegpopuláció vizsgálata adhat erre a későbbiekben magyarázatot.

Garibaldi és mtsai [24] 2004-ben publikáltak egy esettanulmányt és irodalmi áttekintést 38 beteg vonatkozásában monoklonális gammopathiában szaruhártya-lerakódások megjelenéséről. Az általunk vizsgált monoklonális gammopathiás betegek 5,95%-ában találtunk a szaruhártyában olyan lerakódásokat, amelyek immunoglobulin-lerakódásnak felelhetnek meg. A szaruhártya-lerakódások aránya a betegek között így nem érte el a 6%-ot. Ugyanakkor nem szabad megfeleledkeznünk a szemészek rendkívül fontos szerepéről a paraproteinaemiás keratopathia felismerésében, hiszen így kimutathatóvá válik egy esetlegesen egyébként rejtve maradó hematológiai betegség.

A vizsgált gammopathiás betegek közül 2 beteg 4 szeménél (4,76%) volt ismert glaucoma; 2 szemben (2,38%) elsődleges nyílt zugú (OAG – open-angle glaucoma) és 2 szemben (2,38%) elsődleges zárt zugú (ACG – angle-closure glaucoma) glaucoma volt megállapítható. *Antón és mtsai* [35] az OAG prevalenciáját 2,1%-nak határozták meg 40–79 éves hispán betegekben. *Bonomi és mtsai* [36] Ausztriában az ACG prevalenciáját 0,6%-nak írták le. A kontrollok körében szintén 4 szem esetében volt igazolható glaucoma (4,65%). Ugyanakkor a glaucoma előfordulásának aránya a két csoportban nem különbözött, tehát a zöld hályog tekintetében a gammopathia hatása nem volt igazolható.

Epiretinalis membrán 5,95%-ban fordult elő a gammopathiás csoportban, de aránya nem különbözött a kontrollokban igazolt 2,33%-tól.

Monoklonális gammopathiát mutató betegségekben a vénás thromboembolia gyakori szövődmény a vér emelkedett viszkozitásának következtében [22, 37]. Ez jól látható pácienseink szemészeti leleteiben is: 1 beteg 1 szemében korábbi a. centralis retinae ágelzáródás és 1 beteg 1 szemében v. centralis retinae ágelzáródás volt igazolható. Mindkét történés esetén elengedhetetlen a rendszeres szemészeti kontroll, mely bizonyos esetekben specifikus kezelést is igényel.

A szaruhártyában és kötőhártyában megjelenő immunoglobulin-depozitumokon kívül más szemészeti eltéréseket is leírtak monoklonális gammopathiában [17]. Néhány közlemény monoklonális gammopathia és akut vagy krónikus uveitis egyidejű megjelenéséről számol be [18]. Ezenkívül beszámoltak az orbitális zsírban és külső szemizmokban lerakódott monoklonális immunoglobulin-kristályokról (kappa-könnyűlánc típusú), melyek invazív eltéréseket/szövetszaporulatokat okoznak (kristálytárolási histiocytosis). Szemhéjeczchymosis is kialakulhat amyloidlerakódás következtében. *Munteanu* összefüggést írt le a Doyme retinalis dystrophia, a szaruhártya-lerakódások jelenléte és a jóindulatú monoklonális gammopathia között [21]. Ugyanakkor ezek a felsorolt szemészeti betegségek az általunk vizsgált betegekben nem voltak igazolhatóak. Látható, hogy a monoklonális gammopathia a szemészeti jelek és szövődmények tekintetében is igen heterogén megjelenést mutat. Ez is

amellett szól, hogy a betegek rendszeres, részletes szemészeti kontrollt igényelnek.

Összefoglalva, monoklonális gammopathiát mutató betegségekben a szárazszem-betegség és a szürke hályog a leggyakoribb szemészeti eltérés. A monoklonális gammopathia potenciális szemészeti jelei és szövődményei miatt javasoljuk a betegek évenkénti szemészeti ellenőrzését, életminőségük javítása érdekében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. Ki., K. Kl., Cs. A., S. G. L., G. L., C. C. N., T. G., M. G., V. G., Sz. N.: Adatgyűjtés. K. Ki., Sz. N., N. O.: Irodalomgyűjtés. Sz. N., L. A.: Statisztikai elemzés. K. Ki., Sz. N., S. G. L., T. G., C. C. N., G. L., M. G., V. G., N. Z. Zs.: A kézirat szövegezése és javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] International Myeloma Working Group, Kyle RA, Child A, Anderson K, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121: 749–757.
- [2] Nagy Z. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. [Mielóma multiplex és egyéb plazmasejt diszkráziák.] *Magy Onkol.* 2016; 60: 154–163. [Hungarian]
- [3] Szemlaky Zs, Mikala G. Waldenström's macroglobulinaemia and its individualized therapy options. [A Waldenström-macroglobulinaemia és betegségre szabott kezelése.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1604–1614. [Hungarian]
- [4] Németh O, Tapasztó B, Tar S, et al. Corneal deposits in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Review of the literature and case report. [Szaruhártya-lerakódások bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathiában. Irodalmi áttekintés és esetbemutató.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1575–1583. [Hungarian]
- [5] Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 272–278.
- [6] Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412–5417.
- [7] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2016; 354: 1362–1369.
- [8] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 231–239.
- [9] Zangari M, Zhan F, Tricot G. Bone and paraproteinemias. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4: 195–199.
- [10] Steiner N, Schwärzler A, Göbel G, et al. Are neurological complications of monoclonal gammopathy of undetermined significance underestimated? *Oncotarget* 2017; 8: 5081–5091.
- [11] Mathis S, Franques J, Richard L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and endoneurial IgG deposition: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4807.

- [12] Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12: 102–110.
- [13] Lichtman MA, Balderman SR. Unusual manifestations of essential monoclonal gammopathy. II. Simultation of the insulin autoimmune syndrome. *Rambam Maimonides Med J.* 2015; 6: e0027.
- [14] Buxbaum JN, Genega EM, Lazowski P, et al. Infiltrative non-amyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: an underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias. *Cardiology* 2000; 93: 220–228.
- [15] Erciyestepe M, Tiryaki TO, Hindilerden IY, et al. A case with hepatic involvement mimicking metastatic disease in multiple myeloma. *Case Rep Hematol.* 2020; 2020: 5738319.
- [16] Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 507–535.
- [17] Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic keratopathy. The expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology* 2015; 122: 1748–1756.
- [18] Barr CC, Gelender H, Font RL. Corneal crystalline deposits associated with dysproteinemia. Report of two cases and review of the literature. *Arch Ophthalmol.* 1980; 98: 884–889.
- [19] Ormerod LD, Collin HB, Dohlman CH, et al. Paraproteinemic crystalline keratopathy. *Ophthalmology* 1988; 95: 202–212.
- [20] Balderman SR, Lichtman MA. Unusual manifestations of monoclonal gammopathy. I. Ocular disease. *Rambam Maimonides Med J.* 2015; 6: e0026.
- [21] Munteanu G. Doyné's macular heredodystrophy and benign monoclonal gammopathy. Genetic and pathogenetic correlations. [L'hérérodystrophie maculaire de Doyné et la gammopathie monoclonale bénigne. Corrélations génétiques et pathogéniques.] *J Fr Ophtalmol.* 1980; 3: 753–758. [French]
- [22] Agorogiannis EI, Kotamathi V. Paraproteinemia and central retinal vein occlusion. *Hippokratia* 2015; 19: 92.
- [23] Nakazawa T, Yamaguchi K, Nakagawa Y, et al. Two cases of orbital myositis with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004; 108: 110–117. [Japanese]
- [24] Garibaldi DC, Gottsch J, de la Cruz Z, et al. Immunotactoid keratopathy: a clinicopathologic case report and a review of reports of corneal involvement in systemic paraproteinemias. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50: 61–80. [Available online 25 December 2004]
- [25] Lisch W, Saikia P, Pitz S, et al. Chameleon-like appearance of immunotactoid keratopathy. *Cornea* 2012; 31: 55–58.
- [26] Varga G, Mikala G, Váróczy L, et al. Management of multiple myeloma in Hungary in 2016. [A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 123–137. [Hungarian]
- [27] The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf.* 2007; 5: 93–107.
- [28] Dana R, Bradley JL, Guerin A, et al. Estimated prevalence and incidence of dry eye disease based on coding analysis of a large, all-age United States Health Care System. *Am J Ophthalmol.* 2019; 202: 47–54.
- [29] Kunkler AL, Binkley EM, Mantopoulos D, et al. Known and novel ocular toxicities of biologics, targeted agents, and traditional chemotherapeutics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257: 1771–1781.
- [30] Fel A, Aslangul E, Le Jeune C. Eye and corticosteroid's use. [Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie.] *Presse Med.* 2012; 41: 414–421. [French]
- [31] Chen X, Zhou DY, Shen J, et al. Prevalence and risk factors on age-related cataract and surgery in adults over 50 years old in Binhu District, Wuxi, China. *Int J Ophthalmol.* 2020; 13: 445–451.
- [32] Rim TH, Kang MJ, Choi M, et al. Ten-year incidence and prevalence of clinically diagnosed blepharitis in South Korea: a nationwide population-based cohort study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 45: 448–454.
- [33] Gao JG, Chen J, Tang Y, et al. Prevalence of meibomian gland dysfunction in staffs and faculty members of a Chinese university. *Int J Ophthalmol.* 2020; 13: 1667–1670.
- [34] Liisborg C, Nielsen MK, Hasselbalch HC, et al. Patients with myeloproliferative neoplasms and high levels of systemic inflammation develop age-related macular degeneration. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100526.
- [35] Antón A, Andrada MT, Mujica V, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* 2004; 13: 371–376.
- [36] Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Epidemiology of angle-closure glaucoma: prevalence, clinical types, and association with peripheral anterior chamber depth in the Egna-Neumarkt Glaucoma Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 998–1003.
- [37] Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3582–3586.

(Kormányos Kitti dr.,
Budapest, Mária u. 39., 1085
e-mail: kitti0820@gmail.com)