

Szaruhártya-lerakódások bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathiában

Irodalmi áttekintés és esetbemutató

Németh Orsolya dr.^{1,3} ■ Tapasztó Beáta dr.¹ ■ Tar Sándor¹
Szabó Viktória dr.¹ ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.¹ ■ Tóth Jeannette dr.²
Hamed Aryan dr.⁴ ■ Mikala Gábor dr.⁵ ■ Szentmáry Nóra dr.^{1,6}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Szemészeti Klinika, ²II. Patológiai Intézet, Budapest

³Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szemészeti Osztály, Szombathely

⁴Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Győr

⁵Dél-pesti Centrum Kórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

⁶Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

Közlönyünk egy 46 éves nőbeteg esetének bemutatása mellett, a bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) szemészeti jeleinek és irodalmi adatainak összefoglalása. Az MGUS-ban kóros, de nem daganatos plazmasejtek rendellenes monoklonális fehérjét termelnek. Prevalenciája 0,15%, az életkor előrehaladtával azonban gyakorisága fokozódik. Mivel évente a betegek 1–2%-nál myeloma multiplex alakul ki, rendszeres hematológiai gondozás szükséges. MGUS okozta szaruhártya-lerakódások néhány tucat beteg esetében kerültek leírásra az irodalomban. MGUS-ban az immunglobulin-természetű szaruhártya-lerakódások lehetnek nummularisak vagy kristályszerűek, de szürkés, fehér vonalszerű lerakódásokat is okozhatnak a stromában. Helyenként centrális, helyenként perifériás elhelyezkedésűek. Betegünkön kétoldali, praedescementális, elágazó, térképszerű rajzolatot adó szaruhártyahomályokat láttunk, melyek a követési idő alatt progrediáltak, és az optikai centrumot elérték. A jobb oldalon 0,15 legjobb korrigált látóélesség mellett perforáló keratoplasztikát végeztünk (műtét utáni legjobb, szemüveggel korrigált látóélesség 0,6). Az eltávolított szaruhártya Masson-trikróm festése gyulladásosejtekkel körülvett fehérjelerakódást, az immunhisztokémiai vizsgálat kappa-immunglobulinkönyvílánc-lerakódást igazolt a hátsó stromában. Betegünk szérumelektroforézise és csontvelő-biopsziája igazolta a monoklonális gammopathiát, ezért hematológiai gondozásba vették. Ismeretlen eredetű vagy atípusos progresszív szaruhártyahomályok megjelenése esetén elengedhetetlen a monoklonális gammopathia kizárása, mert a szisztémás hematológiai betegség – szemészeti jelentőségű monoklonális gammopathia – időben történő felismerésének és kezelésének elmulasztása végzetes következményekkel járhat a beteg életére nézve.

Orv Hetil. 2018, 159(39): 1575–1583.

Kulcsszavak: MGUS, cornea, paraproteinaemiás keratopathia, myeloma multiplex

Corneal deposits in monoclonal gammopathy of undetermined significance

Review of the literature and case report

To summarize ophthalmological signs of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and to present a case report. Summary of the literature data and presentation of the history of a 46-year-old female patient. In MGUS, pathological, but non-malignant plasma cells produce abnormal monoclonal immunoglobulin. Its prevalence is 0.15%, but it increases with age. As yearly 1–2% of MGUS patients develop multiple myeloma, frequent hematological follow-up is necessary. Corneal opacifications in MGUS have been described in a few dozens of patients in the literature. These may be nummular or crystal-like, or even present with white or grey line-forming depositions in the stroma. They may be centrally or peripherally localized. In our patient, bilateral, branching, geographical cor-

neal opacifications were detected predescemetally, that were progressing and reaching the optical centre during follow-up. With 0.15 best corrected visual acuity, penetrating keratoplasty was performed (postoperative best spectacle-corrected visual acuity 0.6). Masson trichrom staining of the explanted cornea verified protein deposition, immunohistochemistry identified kappa light chain immunoglobulin deposition in the posterior stroma, surrounded with inflammatory cells. Serum electrophoresis and bone marrow biopsy of our patient proved MGUS, therefore, hematological follow-up is going on. In the case of progressive, atypical corneal opacification, the hematological diagnosis of monoclonal gammopathy must be excluded – monoclonal gammopathy of ocular significance –, as delay in proper diagnosis and treatment of the systemic disease may have devastating consequences.

Keywords: MGUS, cornea, paraproteinemic keratopathy, myeloma multiplex

Németh O, Tapasztó B, Tar S, Szabó V, Nagy ZZs, Tóth J, Hamed A, Mikala G, Szentmáry N. [Corneal deposits in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Review of the literature and case report]. *Orv Hetil.* 2018; 159(39): 1575–1583.

(Beérkezett: 2018. május 22.; elfogadva: 2018. június 19.)

Rövidítések

CRAB = (hypercalcaemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions) hypercalcaemia, veseelégtelenség, anaemia, csontlaesiók; CT = (computer tomography) számítógépes tomográfia; Dsph = (spherical diopter) szférikus törőerő; Dcyl = (cylindrical diopter) cilindrikus törőerő; ICE = (iridocorneal endothelial [syndrome]) iridocornealis endothelialis (szindróma); Ig = immunoglobulin; LCAT = (lecithin-cholesterol acyltransferase) lecitin-koleszterol-aciltranszferáz; MGUS = (monoclonal gammopathy of undetermined significance) bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia; MM = myeloma multiplex; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; PAS = (periodic acid-Schiff) perjódsvav-Schiff; PET-CT = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; PPMD = (posterior polymorphous corneal dystrophy) posterior polymorph száruhátya-dystrophia

Az MGUS fogalma, klinikai jelei, következmények

A plazmasejtbetegségek spektruma a tünetmentes, lényegében stabil állapotoktól a klinikailag tüneteket okozó, progresszív daganatos betegségekig terjed. A „monoclonal gammopathy of undetermined significance” (MGUS) elnevezés bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathiát takar. Az MGUS, a soliter csontplasmacytoma, a Waldenström-macroglubulinaemia, az aszimptomatikus és a szimptomatikus myeloma multiplex (MM) ugyanazon betegség természetes progressziójának állomásait jelenthetik [1–3]. Az MGUS plazmasejtek proliferációjával jár, és konzekvensen megelőzheti a myeloma multiplex kialakulását [4–6].

A Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group) 2015. évi ajánlása szerint az MGUS diagnosztikai kritériumai: a csontvelő plazmasejttartalma kevesebb, mint 10%, monoklonális proteinszint (M-protein)-emelkedés tapasztalható (<30 g/l), és nem kíséri végszervi elégtelenségre utaló jel, mely a malignus B-sejtes megbetegedések jellemzője

(nincs hypercalcaemia, veseelégtelenség, anaemia és csontelváltozások).

A diagnosztikai sorban ezt követi az úgynevezett parázsló myeloma multiplex, melynek esetén a szérumban monoklonálisfehérje-koncentrációja (IgG vagy IgA) ≥ 30 g/l vagy a vizelet monoklonálisfehérje-szintje ≥ 500 mg/24 óra; a klonális csontvelői plazmasejtek aránya 10–60%, és nem mutatkozik végszervi elégtelenség.

Tünetes myeloma multiplexben a klonális csontvelői plazmasejtek aránya $\geq 10\%$, vagy csont/extramedullaris plasmacytoma igazolható, és egy igazolható az úgynevezett CRAB-jelek közül: (C) hypercalcaemia (szérumban kalcium $> 0,25$ mmol/l a normálérték felett vagy $> 2,75$ mmol/l); (R) vesekárosodás (kreatinin > 177 μ mol/l); (A) anaemia (hemoglobin > 2 g/dl a normálérték alatt vagy < 100 g/l); (B) csontérintettség (≥ 1 osteolyticus laesio röntgen-, CT- vagy PET/CT vizsgálattal). Ezenkívül kezelendő myelomáról beszélünk akkor is, ha legalább egy teljesen a következők közül: a klonális csontvelői plazmasejtek aránya $\geq 60\%$; érintett/nem érintett szérumban szabadkötényűlánc-arány ≥ 100 ; MR-vizsgálattal > 1 fokális laesio [4–6].

A normális plazmasejtek, melyeket a csontvelő termel, a fertőzésekkel szembeni védelemben segítenek, antitesteket (proteinek) termelve. Ezek az antitestek 5 különféle nehéz láncsal (immunoglobulin-G [IgG], immunoglobulin-A [IgA], immunoglobulin-M [IgM], immunoglobulin-D [IgD] és immunoglobulin-E [IgE]) és két különböző könnyű láncsal rendelkezhetnek (kappa [κ] és lambda [λ]). Mindig az adott antitestre jellemző, hogy melyik nehéz és melyik könnyű láncot tartalmazza a fentiek közül [7].

Az MGUS diagnózisának felállításához elengedhetetlen a szérumelektroforézis és az immunfixáció elvégzése. Ilyenkor az úgynevezett monoklonális protein (M-protein) élesen elhatárolódó sávként jelenik meg egy nehéz láncból és egy sávot formáló κ - vagy λ -könnyűláncból állva [7, 8].

1. táblázat | Az MGUS típusai és azok diagnosztikai kritériumai, a progresszió kockázatával és formájával, *Go és mtsai* szerint [11]

| Az MGUS altípusa | Diagnosztikus kritériumok | A progresszió kockázata | A progresszió formája |
|-------------------------|--|-------------------------|---|
| IgM-MGUS | Mindhárom kritériumnak teljesülnie kell: • szérumszint-IgM-protein-szint <3 g/dl • a csontvelő lymphocytoplasmaticus infiltrációja <10% • nincs anaemia, nincsenek ráutaló tünetek, nincs hiperviszkozitás, lymphoedema, hepatosplenomegalia, melyek a háttérben szereplő lymphoproliferatív betegségre utalhatnak | 1%/év | Waldenström-macroglobulinaemia, AL-amyloidosis, IgM-myeloma multiplex |
| Non-IgM-MGUS (IgG, IgA) | Mindhárom kritériumnak teljesülnie kell: • M-protein-szint (nem IgM) <3 g/dl • csontvelői plazmasejtek aránya <10% • végszervi elégtelenség tüneteinek hiánya, mint például hypercalcaemia, veseelégtelenség, anaemia, csontlaesiók | 0,5%/év | Myeloma multiplex, soliter plasmacytoma, AL-amyloidosis |
| Könnyűlánc-MGUS | Minden kritériumnak teljesülnie kell: • abnormalis FLC-arány (<0,26 vagy >1,65) • érintett könnyű lánc emelkedett szintje • nincs immunglobulinnehézlánc-expresszió az immunoelektroforézis során • végszervi elégtelenség hiánya • csontvelői plazmasejtek aránya <10% • vizelet monoklonálisprotein-szintje <500 mg/24 h | 0,3%/év | Könnyűlánc-myeloma multiplex és AL-amyloidosis |

AL-amyloidosis = könnyűlánc-amyloidosis; FLC = szabad könnyű lánc; Ig = immunglobulinok; MGUS = bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia

Kyle és mtsai [9] tanulmánya szerint 694 diagnosztizált MGUS-eset 68,9%-ánál IgG, 17,2%-ánál IgM, 10,8%-ánál IgA okozta a monoklonális gammopathiát, és 3,0%-uknál biklonális gammopathia jelentkezett. Az IgE és IgD monoklonális gammopathia okozta MGUS extrém ritka. A szabad szérumszint-könnyűláncok mennyiségének ismerete, illetve a két különböző könnyű lánc egymáshoz viszonyított arányának ismerete fontos diagnosztikai tényező.

Az MGUS-ban szenvedő betegek 1/3-ánál kórosan túltermelődnek a szérumszint-könnyűláncok a nehéz láncokhoz képest, és esetükben gyakrabban progrediál a betegség [10]. Az 1. táblázatban az MGUS típusait és azok diagnosztikai kritériumait a progresszió kockázatával és lehetséges formáival foglaltuk össze [11].

A Mayo Klinika által végzett, 21 463 beteget vizsgáló tanulmány szerint az 50 évesnél idősebb korosztály 2–3%-át, a 70 év feletti lakosság 5%-át és a 85 éves vagy annál idősebb korosztály 9%-át érinti az MGUS [9]. Az MGUS a gyakorisága ellenére nagymértékben aluldiagnosztizált, mivel általában nem okoz klinikai tüneteket (lásd feljebb) [12]. Azok körében, akiknek az elsőágú rokonainál MGUS-t vagy myeloma multiplexet diagnosztizáltak, nagyobb a kockázata az MGUS kialakulásának [13], valamint előfordulása gyakoribb az afrikai és az afroamerikai népességben fiatalabb korban, de prevalenciája az 50–79 éves korosztályban már más rasszokhoz hasonlóvá válik [14, 15].

Landgren és mtsai az MGUS és a myeloma multiplex (MM) közti összefüggést vizsgálták 71 olyan betegnél, akinél az MM-et megelőzően MGUS-t diagnosztizáltak. A myeloma diagnózisát megelőző 2 évben az összes be-

tegnél kimutatható volt elektroforézissel az emelkedett M-protein-szint és a kappa-lambda szabad könnyű láncok emelkedett szintje, arányuk kóros volta. Négy évvel a diagnózis előtt 98,3%-uknál, 5, 6, 7 és 8 évvel az MM diagnózisa előtt pedig 94,6%-uknál volt jelen MGUS [5]. *Kyle és mtsai* 2004-es tanulmánya szerint a malignizálódás az MGUS diagnózisát követő első 10 évben 17%, az első 20 évben 34% és 25 év alatt 39% [16]. A Mayo Klinika kutatásai alapján az MGUS diagnózisának felállításakor mért kezdeti M-protein-szint a legfontosabb prediktív faktor a malignus B-sejtes megbetegedés kialakulásában [17]. A kezdeti M-protein-szint <5, 10, 15, 20, 25 és 30 g/l koncentrációja esetén 10 évvel az MGUS diagnózisát követően a progresszió relatív kockázata 6%, 7%, 11%, 20%, 24% és 34%.

A szérumszint-M-protein-típusa szerint is változó a malignizálódás kockázata. IgA és IgM monoklonális gammopathia esetén nagyobb a progresszió valószínűsége, mint IgG-gammopathia esetén, a progresszió kockázata azonban IgM-gammopathia esetén a legnagyobb [17]. A hematológiai szempontból leírt rizikófaktorok közül kiemelendő az abnormalis szérumszint-szabad-kappa- és -lambda-immunglobulinkönnyűláncok mennyiségének és arányának a növekedése, ami szintén növeli a progresszió valószínűségét [18].

Az MGUS jelenléte egyéb nem malignus szisztémás megbetegedések kialakulásához is vezethet. Gyakori az osteoporosis, az osteopenia, melyhez vázrendszeri szövődmények is társulhatnak, mint például a csigolyák kompressziós törése [19]. Egyes tanulmányok szerint a perifériás neuropathia jelenléte is összefüggésbe hozható a monoklonális gammopathiával [20], de ennek oka még

nem egyértelműen tisztázott [21]. Okozhat polyneuropathiát, szenzorimotoros neuropathiát és krónikus ataxiás neuropathiát is. MGUS esetén gyakoribbak a thromboemboliás elváltozások (például mélyvénás thrombosis), melyek a leggyakrabban a diagnózis felállítását követő első évben jelentkeznek [22].

A fentiek mellett az MGUS bőrgyógyászati betegségekkel is társulhat, mint a szekunder C1-inhibitor-deficiencia, a cryoglobulinaemia és a necrobioticus xanthogranuloma. Okozhat inzulin autoimmun szindrómát, szerzett von Willebrand-szindrómát, hidegagglutinin-betegséget, scleromyxoedemát. Előfordul haematuriával, proteinuriával, magas vérnyomással társuló vesebetegségekben is, glomerulonephritisek különböző fajtáit okozva [11]. Amennyiben mindezek mellett megmagyarázhatatlan eredetű anaemia, restriktív cardiomyopathia, hasmenés, szokatlan csonttörések, hepatomegalia, hypercalcaemia, hiperviszkozitás, intestinalis pseudoobstructio, lyticus laesiók, macroglossia, nephrosis-szindróma, neuropathia, purpurák vagy veseelégtelenség jelentkezne, és a korábban leírt MGUS diagnosztikai kritériumokat átlépő laboreredmények igazolódnak, a malignus progresszió valószínűsíthető [11].

Az MGUS szemészeti vonatkozásai

Az MGUS jelei a szaruhártyában

Már az 1900-as évek elején leírásra kerültek paraproteinaemiához társuló szaruhártya-depositumok [23], azonban az immunglobulinok immunhisztokémiai és immunfluoreszcenciás vizsgálattal történő első igazolása a szaruhártyában *Klintworthtól és munkatársaitól* származik [24]. Az MGUS szemészeti tüneteinek prevalenciájáról pontos adat az irodalomban nem szerepel.

MGUS-ban a cornealis lerakódásokat *Lisch és mtsai* „kaméleonszerű” elváltozásokként írták le, mivel azok nagyon sokféle formát vehetnek fel, és számos szaruhártya-megbetegedést utánozhatnak [25]. A paraproteinaemiához társuló szaruhártya-elváltozások jellegzetesen kétoldaliak, szürkésfehér, sárga, szürkésbarna vagy polikromatikus eltérésként vagy csillogó pontszerű kristályokként jelennek meg a szaruhártya bármely rétegében, melyek diffúz, de foltoszerű depositumokat is alkothatnak. A szaruhártyahomályok lehetnek centrális vagy perifériás elhelyezkedésűek.

A differenciáldiagnózis szempontjából a réslámpás kép alapján elkülönítendő a cystinosistól, az arcus lipoidestól, a lecitin-koleszterol-aciltranszferáz (LCAT)-enzimdeficienciától, a Salzmann-féle noduláris degenerációtól, a limbalisösszejt-elégtelenségtől, az interstitialis keratitistól, valamint a Schnyder-féle, reticularis, granularis, gelatinosus vagy praedescemetalis cornealis dystrophiától (2. táblázat) [7, 21, 24, 26–38].

MGUS-ban az immunglobulinok a szaruhártya bármelyik rétegében, intra- és/vagy extracellulárisan is megtalálhatók, helyzetüket az immunglobulin típusa

nem befolyásolja a jelenleg rendelkezésre álló adatok szerint. A depositumok eozinofilek, periódsav-Schiff (PAS)- és Masson-trikróm-pozitívak, de kongóörösfestéssel negatívak (nem amyloid természetűek). Immunhisztokémiai és immunfluoreszcens technikával kimutathatók az immunglobulin-könnyű- vagy -nehézláncok vagy akár mindkettő, a betegség típusától függően [24, 25].

Az irodalom MGUS-ban összesen 7 különböző ultrastrukturális felépítésű szaruhártya-depositumot említ, ezek leírása 3 különálló közleményben történt [7, 21, 24]. Először az 1990-es években négy különböző minta került leírásra az immunglobulin-depositumok vizsgálata során: (1) fibrilláris krisztalloidok körkörös filamentosus struktúrával, (2) lizoszómaszerű granulumok, amorf vagy granularis tartalommal, (3) angulált-geometrikus kristályok, melyek 9–10 nm hosszú vég-a-véghez kapcsolódó filamentumokból épülnek fel, (4) zsinórszerű depositumok, melyek vastag falú tubulusokból állnak, és 40 nm átmérőjűek [7, 24].

2015-ben *Milman és mtsai* kiemelték a szaruhártya-vascularisatio esetleges jelenlétét is, mely miatt az interstitialis keratitistól és a limbalisösszejt-elégtelenségtől is elkülönítendő az MGUS. Összefoglalásukban a szaruhártyában és a kötőhártyában egyaránt jelentkező depositumok három további mintázatát írták le: (1) tekercs-szerű megjelenés, (2) immunkomplex-depositumok az epitheliumban, valamint (3) random módon elhelyezkedő fibrillumok, melyek a lerakódott amyloid és immunotactoid depositumok között helyezkednek el [21]. A leírt három depositumtípust korábban már a vesében is megfigyelték ugyanezen betegcsoportnál (könnyűlánc-depozíciós betegség) [39].

Garibaldi és mtsai 2005-ben leírták, hogy a cornealis depositumok ultrastrukturális hasonlóságot mutatnak az immunotactoid glomerulopathia esetén jelentkező depositumokkal, ezért hozták létre az *immunotactoid keratopathia* elnevezést [23].

Az MGUS egyéb szemészeti jelei

A szaruhártyában és a kötőhártya állományában történő immunglobulin-lerakódásokon kívül egyéb szemészeti eltéréseket is leírtak MGUS-hoz kapcsolódóan. Néhány közleményben szerepel MGUS és akut vagy krónikus elülső uveitis egy időben történő megjelenése [21, 40]. Maculopathiával és foveoláris drusenek megjelenésével is kapcsolatba hozták [30, 41]. *Munteanu és mtsai* kapcsolatot véltek felfedezni a Doyne-féle retinadystrophia, a benignus monoklonális gammopathia és a cornealis depositumok jelenléte között [42]. Mivel MGUS esetén az abnormális szérumszintű monoklonális immunglobulinszint miatt megnő a vér viszkozitása, centrális retinalis vénás elzáródást is okozhat [43]. *Nakazawa és mtsai* két esetről számoltak be, melyekben a szemizmok gyulladása és proptosis társult a hematológiai betegséggel [44].

2. táblázat | Az MGUS okozta paraproteinaemiás keratopathia (PPK) *Lisch és mtsai* által létrehozott klasszifikációja, mely a differenciáldiagnosztikai szempontokat és az MGUS-t okozó paraproteinek típusát tünteti fel [7]

| Mintázat | Differenciáldiagnózis | A monoklonális gammopathiát okozó paraproteinek típusa |
|--|--|--|
| 1. Superficialis pontszerű kristályok perifériás foltokkal vagy azok nélkül | Cystinosis | IgGκ-, IgAκ-nehéz- és könnyűlánc, IgAλ [24, 21] |
| 2. Superficialis vessző alakú kristályok homályokkal vagy azok nélkül | Schnyder-dystrophia | IgAκ, IgGκ [26, 27] |
| 3. Stromalis pont vagy vessző alakú kristályok | Cystinosis | IgGκ-könnyűlánc, IgGλ-könnyűlánc [28–30] |
| 4. Mély stromalis kristályos depositumok | Schnyder-dystrophia, praedescementalis kristályos dystrophia | IgGκ-könnyűlánc, IgAκ-könnyűlánc [31] |
| 5. Superficialis diffúz és pötyyszerű | – | IgGκ-könnyűlánc [32] |
| 6. Superficialis geografikus forma | Reis–Bücklers-dystrophia | IgGκ-könnyűlánc [7] |
| 7. Centrális granularis | Granularis cornealis dystrophia I. típus | IgGκ-könnyűlánc, IgGλ-könnyűlánc [7] |
| 8. Perifériás granularis mintázat | Schnyder-dystrophia, granularis cornealis dystrophia I. és II. típus | IgGκ-könnyűlánc [7] |
| 9. Perifériás cirkuláris, övszerű | Arcus lipoides, LCAT-deficientia | IgGκ-könnyűlánc + cryoglobulinaemia [33–35] |
| 10. Perifériás gyulladásos homályok | Interstitialis keratitis | IgMκ, IgGκ, IgGλ [21] |
| 11. Perifériás felszínes foltos | Perifériás hypertrophiás degeneráció | IgGκ-könnyűlánc [7] |
| 12. Stromalis rácsozott PPK | Rácsozott szaruhártya-dystrophia | IgGκ-könnyűlánc, IgGλ-könnyűlánc [7] |
| 13. Stromalis pelyhesítő | Stromalis szaruhártya-dystrophia | IgGκ-könnyűlánc [7] |
| 14. Stromalis pontos | – | IgGκ-könnyűlánc [36] |
| 15. MGUS, a centrális Descemet aranybarna pigmentációjával és emelkedett szérumrézszinttel = Lewis-szindróma | Wilson-kór | IgGλ-könnyűlánc [7, 37] |
| 16. Verticillatosszerű | Cornea verticillata | IgGκ-könnyűlánc [38] |
| 17. Kevert forma | – | IgAκ- és IgAλ-könnyűlánc, IgGκ-könnyűlánc [7] |

Ig = immunoglobulinok; LCAT = lecitin-koleszterol-aciltranszferáz; MGUS = bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia; PPK = paraproteinaemiás keratopathia

Az MGUS terápiája és annak hatása a paraproteinaemiás keratopathiára

Az MGUS okozta paraproteinaemiás keratopathia súlyos látáscsökkenést okozhat. Mivel kétoldali, progresszív, nem gyulladásos eredetű szaruhártyahomályok jellemzik, általában szaruhártya-dystrophia az első, helytelen diagnózis. Ilyenkor látásjavító céllal perforáló vagy lamelláris szaruhártya-átültetésre kerülhet sor, és a szaruhártya szövettani vizsgálata segíthet a helyes diagnózisban. Amennyiben azonban a monoklonális gammopathia továbbra is fennáll, a szaruhártya-depositumok akár néhány hónapon belül recidiválhatnak [7, 24, 30]. A kiújulás veszélye miatt keratoplasztika végzése ellenjavallt paraproteinaemiás keratopathiában [7].

Amennyiben a szaruhártya-átültetést megelőzően már ismert az MGUS diagnózisa, és súlyos látásromlás tapasztalható, felmerül a szisztémás terápia szükségessége. Ennek hatásosságát illetően az irodalmi adatok ellent-

mondásosak. Egyes myeloma multiplexszel diagnosztizált esetekben kemoterápia hatására a paraproteinaemiás szaruhártya-elváltozások mennyisége csökkent, vagy azok visszafejlődtek [21, 24], azonban a szisztémás kemoterápia hatástalanságáról is beszámoltak a keratopathia tekintetében [32].

Összefoglalva, amennyiben az MGUS-hoz nem társulnak klasszikus klinikai tünetek, úgy hagyományosan nem indokolt szisztémás kezelés megkezdése, csak obszerváció. Progresszív szemészeti tünetek esetén azonban indokolt lehet a tumorbiológiailag benignus, de a betegnek kifejezett tüneteket okozó hematológiai betegség célzott terápiája. Analógia lehet a neurológiai tüneteket okozó gammopathia klinikailag eredményes hematológiai kezelése. Amennyiben azonban az MGUS myeloma multiplexszé transzformálódott, és ily módon indokoltá vált a kemoterápia, annak egyértelmű megkezdése a szaruhártya állapotát is kedvezően befolyásolhatja.

Esetbemutató

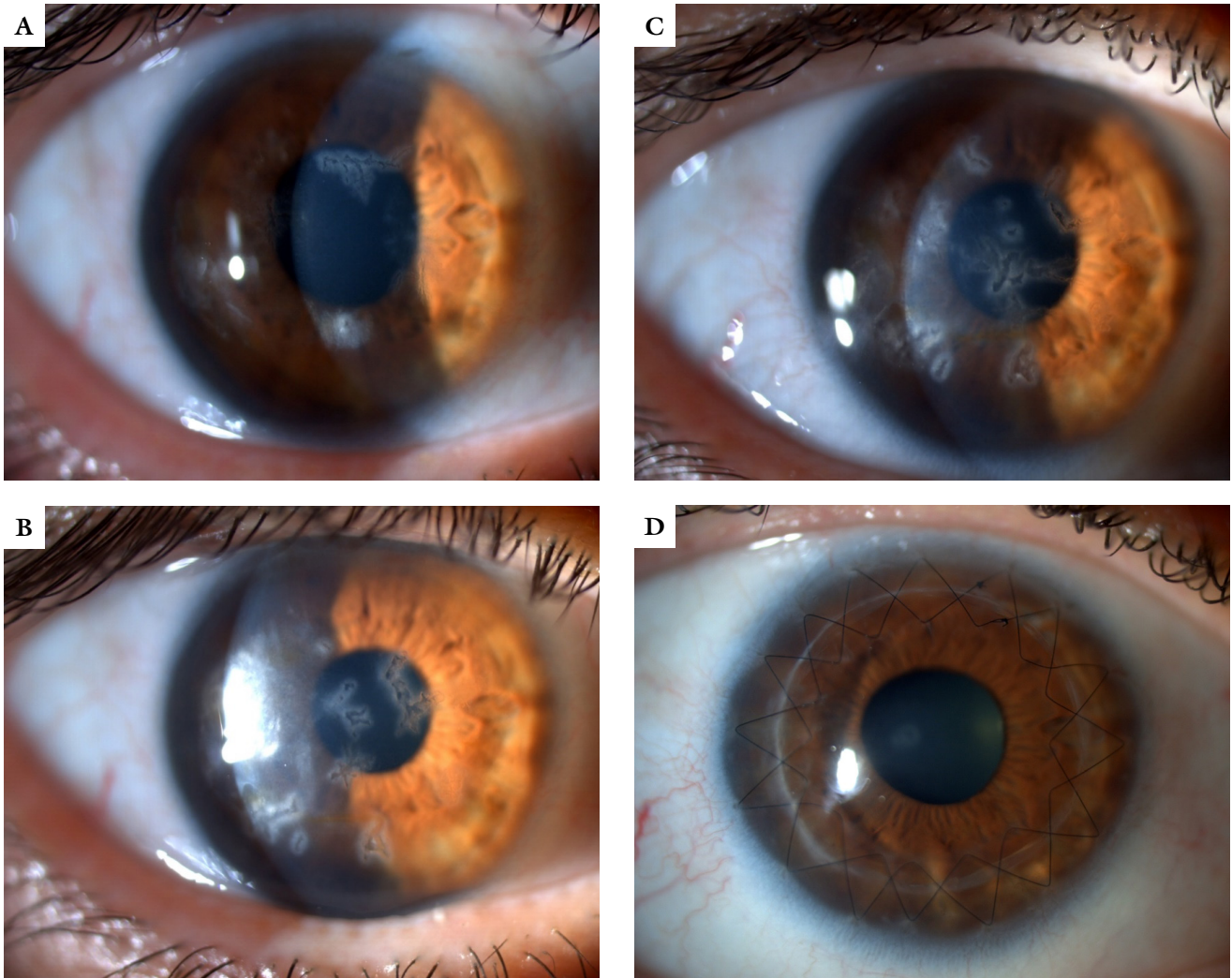
A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján 2015 májusában jelentkezett egy rövidlátó, 46 éves nőbeteg, a jobb szem látásromlására panaszkodva. Legjobb korrigált látóélessége ekkor 0,6/1,0 volt ($-8,5$ Dsph $-1,0$ Dcyl 135° / $-10,0$ Dsph $-1,0$ Dcyl 35°). Szemüveget 8 éves kora óta viselt távolra. Gyermekkorában a megfelelő korrekcióval mindkét szemével egyformán jól látott. Látása a jobb szemén 2014 óta fokozatosan romlott. Szemeit ütés, sérülés nem érte, szemműtete nem volt, szemészeti megbetegedés családjában nem fordult elő.

Réslámpás vizsgálat során praedescemetalisan-descemetalisan térképszerű rajzolatot adó életlen szélű szaruhártyahomályok voltak láthatók mindkét oldalon (1/A ábra). A homályok közötti területen a konfokális mikroszkópia endothelsejtszám-csökkenést, illetve kóros endothelsejtméretet vagy -alakot nem igazolt, azonban a homályok területe mögött a szaruhártya-endothelsejteket nem tudtuk megítélni. A szaruhártya-topo- és -to-

mográfia ektatikus szaruhártya-betegség jelenlétét egyik oldalon sem igazolta. A szaruhártya-eltérés mellett ép lencse és hátsó szegmentum volt látható.

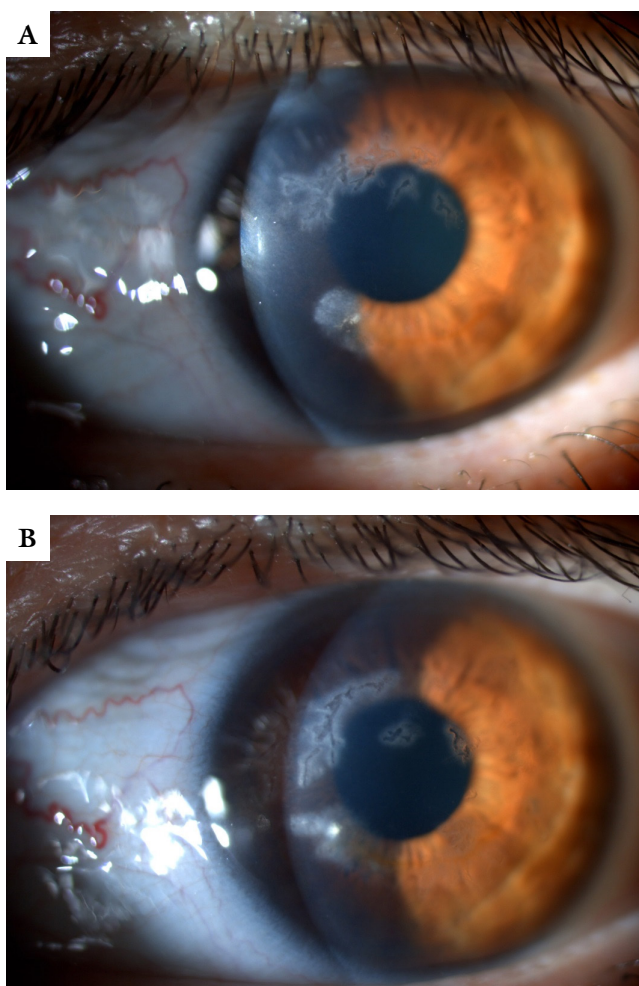
Következő szemészeti vizsgálatokor – 2016 szeptemberében – a szaruhártyahomályok mérete mindkét oldalon növekedett, s bár helyzetük kissé változott a szaruhártya centrumához képest, változatlanul praedescemetalisan-descemetalisan helyezkedtek el. A beteg legjobb korrigált látóélessége 0,2/0,8 volt (1/B és 2/A ábra). 2017 áprilisában a beteg legjobb korrigált látóélessége 0,15/0,8 volt, a szaruhártyahomályok mérete tovább nőtt (1/C és 2/B ábra).

A klinikai kép alapján a posterior polymorph szaruhártya-dystrophia (PPMD) diagnózisa merült fel, melynek tisztázásához genetikai vizsgálatra került sor. PPMD-ben jellemző mutáció jelenlétét az OVOL2, COL8A2 és ZEB1 gének kódoló exonjaiban nem lehetett igazolni (Genetics Reference Laboratory, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spanyolország).



1. ábra

A beteg jobb szaruhártyájáról készült felvételek 2015 májusában (A), 2016 szeptemberében (B), 2017 (C) és 2018 áprilisában (D). A centrumot elérő praedescemetalis-descemetalis életlen szélű szaruhártyahomályok alakjának, helyzetének és méretének változása nyomon követhető (A, B, C). Hat hónappal a szaruhártya-átültetés után hámszárazság, kilökődési jel vagy a szaruhártyahomályok visszatérése nem figyelhető meg

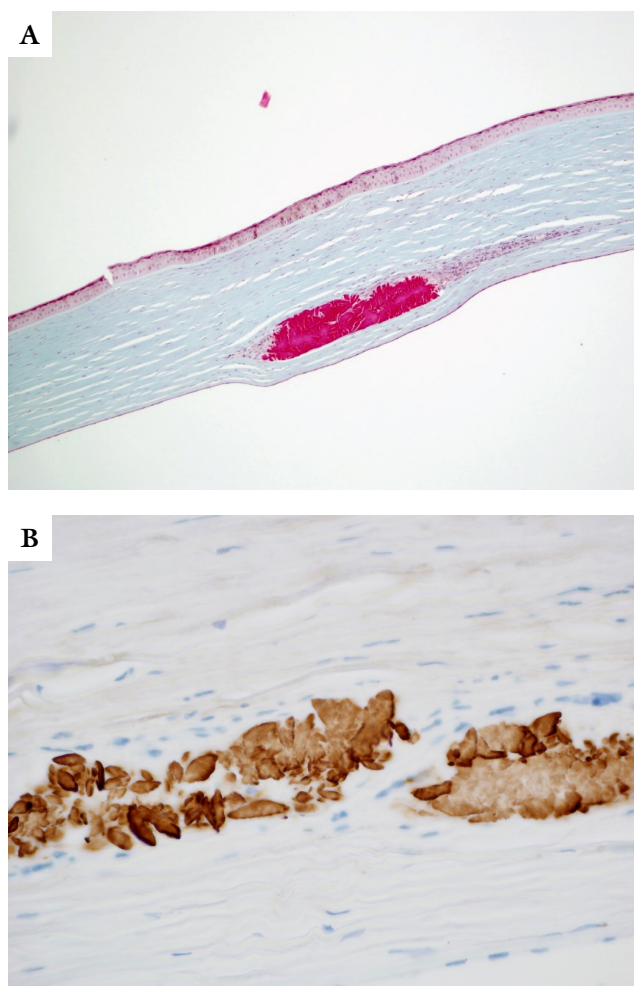


2. ábra

A beteg bal szaruhártyájáról készült felvételek 2016 szeptemberében (A) és 2017 áprilisában (B). Az életlen szélű szaruhártyahomályok a centrumot nem érik el, de alakjuknak, helyzetüknek és méretüknek kismértékű változása nyomon követhető

Látásjavító céllal 2017 októberében jobb oldali perforáló szaruhártya-átültetés történt. Az eltávolított szaruhártya szövettani vizsgálata során makroszkóposan a szaruhártya mélyebb rétegeiben több 1 mm-es szürkés folt volt látható. A stroma hátsó harmadában granularis, kifejezetten eozinofil, Masson-trikróm festéssel élénkvörös depositumok voltak észlelhetők, amelyek körül makrofágok csoportosultak. A Descemet-membrán megtartott, az endothelium kifejezetten attenuált volt (3/A ábra). CK – 5/6 pozitívitas csak a hámban volt megfigyelhető, az endothelsejtek negatívak voltak. Ezen eltérések mind a posterior polymorph szaruhártya-dystrophia ellen szól-
tak.

A szövettani kép a granularis dystrophia diagnózisát is felvetette, de ebben a dystrophiatípusban a szaruhártyahomályok jellemző korai megjelenési helye az elülső és nem a hátsó stroma. Egyéb, endotheliumot érintő betegségek – mint a Fuchs-féle endothelialis dystrophia, a congenitalis hereditær endothelialis dystrophia, az ICE-



3. ábra

Az eltávolított cornea szövettani képe. Masson-trikróm-festéssel eozinofil, élénkvörös depositumok voltak észlelhetők, amelyek körül makrofágok csoportosultak (eredeti nagyítás 20×) (A). A depositumok kappa-könnnyűlánc elleni antitesttel pozitívitas adtak (eredeti nagyítás 40×) (B)

szindróma és az Axenfeld–Rieger-szindróma – kizárhatóak voltak.

Mivel a szövettan fehérjedepositumok lerakódását igazolta a szaruhártyában, a helyes diagnózis felállítása érdekében, az MGUS kizárására a beteget szérumelektroforézisre küldtük. Szérumelektroforézissel monoklonális fehérjeszaporulat gyanúja volt látható a gamma-globulin-frakcióban (3. táblázat), a csontvelő-biopsziás mintában a plazmasejtek az összes sejt mintegy 5–7%-át tették ki, és ezek jelentős, körülbelül 8 : 1 arányú kappa-túl-súlyt mutattak (csontvelőkiérő haemopoiesissel, 5–7% körüli kappa monoklonális plazmasejt, ami MGUS-nak megfelelhet).

A később végzett szaruhártya-immunhisztokémia kappa-könnnyűláncok jelenlétét igazolta a szaruhártyában (3/B ábra). 2018 áprilisáig a szaruhártyahomályok visszatérése nem volt megfigyelhető betegünkönél az átültetett szaruhártyában (1/D ábra).

A beteg PET/CT vizsgálata fokális plazmasejt-szaporulatot nem igazolt, így a myeloma multiplex diagnózisa

3. táblázat | Betegünk laboratóriumi eredményei a hematológiai szakambulanciáról. A kóros értékeket nyíllal jelöltük. A laboratóriumi vizsgálat a szaruhártya-fehérjelerakódás szövettani igazolását követően történt

| Megnevezés | Érték | Referenciaérték |
|----------------------|------------------------------|-----------------|
| IgM | 56 mg/dl | 40–230 |
| IgG | 1825 mg/dl ↑ | 700–1600 |
| IgA | 163 mg/dl | 70–400 |
| Szérum-kappa-lánc | 568 mg/dl ↑ | 200–440 |
| Szérum-lambda-lánc | 57 mg/dl ↓ | 110–240 |
| Szérum-szabad-kappa | 39,9 mg/l ↑ | 6,7–22,4 |
| Szérum-szabad-lambda | 10,6 mg/l | 8,30–27,0 |
| Összfehérje (ELFO) | 71,0 g/l | 60,0–85,0 |
| Albumin | 46,8 g/l | 54,0–66,0 |
| Alfa-1-globulin | 2,4 g/l | 1,4–2,8 |
| Alfa-2-globulin | 11,5 g/l | 9,1–13,8 |
| Béta-globulin | 11,3 g/l | 8,7–14,4 |
| Gamma-globulin | 28,0 g/l ↑ | 10,6–19,2 |
| Immundefekció | 10,5 g/l IgG-kappa-M-protein | |

Ig = immunglobulinok

elvethető volt. Jelenleg okuláris szignifikanciájú monoklonális gammopathiáról beszélhetünk, a szoros hematológiai kontroll és kezelés gondos mérlegelése elengedhetetlen.

Megbeszélés

A bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathia a plazmasejtbetegségek kezdő állomásának tekinthető. 50 éves kor alatt ritkán fordul elő, majd 50 éves korra a lakosság 2–3%-át érinti, és az életkor előrehaladtával előfordulása növekvő tendenciát mutat. Ilyenkor a paraproteinek különböző szervekben rakódhatnak le, és így számos benignus betegségre hasonlító elváltozást okozhatnak. MGUS-ban a szaruhártya-lerakódások lehetnek nummularisak vagy kristályszerűek, de szürkés, fehéres vonalszerű lerakódásokat is okozhatnak a stromában. Elhelyezkedésük lehet centrális vagy perifériás.

Ismeretlen eredetű vagy atipusos progresszív szaruhártyahomályok megjelenése esetén elengedhetetlen az MGUS kizárása, mert a betegség időben történő felismerésének és kezelésének elmulasztása végzetes következményekkel járhat a beteg életére nézve.

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

Szerzői munkamegosztás: N. O., T. S.: A kézirat megírása, irodalomgyűjtés. T. B., Sz. V.: A kézirat ellenőrzése, javítása, irodalomgyűjtés. T. J.: Szövettani elemzés, szövettani felvételek készítése. N. Z. Zs., H. A., M. G.: A kézirat ellenőrzése, javítása. Sz. N.: A közlemény szerkezetének megtervezése, irodalomgyűjtés, a kézirat ellenőrzése, javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Nagy Zs. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. [Mielóma multiplex és egyéb plazmasejtes diszkráziák.] *Magy Onkol.* 2016; 60:154–163. [Hungarian]
- [2] 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]
- [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] Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 272–278.
- [5] 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.
- [6] Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 5418–5422.
- [7] Lisch W, Wasilica-Poslednik J, Kivelä T, et al. The hematologic definition of monoclonal gammopathy of undetermined significance in relation to paraproteinemic keratopathy (an American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2016; 114: T7.
- [8] O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 105–112.
- [9] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1362–1369.
- [10] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215–224.
- [11] Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131: 163–173.
- [12] Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med.* 1978; 64: 814–826.
- [13] Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009; 114: 785–790.
- [14] Singh J, Dudley AW Jr, Kulig KA. Increased incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in blacks and its age-related differences with whites on the basis of a study of 397 men and one woman in a hospital setting. *J Lab Clin Med.* 1990; 116: 785–789.
- [15] Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subse-

- quent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107: 904–906.
- [16] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79: 859–866.
- [17] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002; 346: 564–569.
- [18] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812–817.
- [19] Melton LJ 3rd, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 25–30.
- [20] Kelly JJ Jr. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins: a clinical review. *Muscle Nerve* 1985; 8: 138–150.
- [21] Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic keratopathy. The expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology* 2015; 122: 1748–1756.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Klintworth GK, Bredehoeft SJ, Reed JW. Analysis of corneal crystalline deposits in multiple myeloma. *Am J Ophthalmol.* 1978; 86: 303–313.
- [25] Lisch W, Saikia P, Pitz S, et al. Chameleon-like appearance of immunotactoid keratopathy. *Cornea* 2012; 31: 55–58.
- [26] Nik NA, Martin NF, Berler DK. Corneal crystalline deposits and drusenosis associated with IgA-kappa chain monoclonal gammopathy. *Ann Ophthalmol.* 1985; 17: 303–307.
- [27] Kleta R, Blair SC, Bernardini I, et al. Keratopathy of multiple myeloma masquerading as corneal crystals of ocular cystinosis. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79: 410–412.
- [28] Blobner F. Kristallinische Degeneration der Bindehaut und Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1938; 100: 588–593.
- [29] Bürki E. Über Hornhautveränderungen bei einem Fall von multiple Myelom (Plasmacytom). *Ophthalmologica* 1958; 135: 565–572.
- [30] Ormerod LD, Collin HB, Dohlman CH, et al. Paraproteinemic crystalline keratopathy. *Ophthalmology* 1988; 95: 202–212.
- [31] Rodrigues MM, Krachmer JH, Miller SD, et al. Posterior corneal crystalline deposits in benign monoclonal gammopathy: a clinicopathologic case report. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97: 124–128.
- [32] Beebe WE, Webster RG Jr, Spencer WB. Atypical corneal manifestations of multiple myeloma. A clinical, histopathologic, and immunohistochemical report. *Cornea* 1989; 8: 274–280.
- [33] Eiferman RA, Rodrigues MM. Unusual superficial stromal corneal deposits in IgG kappa monoclonal gammopathy. *Arch Ophthalmol.* 1980; 98: 78–81.
- [34] Kremer I, Wright P, Merin S, et al. Corneal subepithelial monoclonal kappa IgG deposits in essential cryoglobulinaemia. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73: 669–673.
- [35] Henderson DW, Stirling JW, Lipsett J, et al. Paraproteinemic crystalloidal keratopathy: an ultrastructural study of two cases, including immunoelectron microscopy. *Ultrastruct Pathol.* 1993; 17: 643–668.
- [36] Meesmann A. Über eine eigenartige Hornhautdegeneration (?) (Ablagerung des Bence-Jones-schen Eiweisskörpers in der Hornhaut). *Ber Dtsch Ophthalmol Ges.* 1934; 50: 311–315.
- [37] Lewis RA, Hultquist DE, Baker BL, et al. Hypercupremia associated with a monoclonal immunoglobulin. *J Lab Clin Med.* 1976; 88: 375–388.
- [38] Chong EM, Campell RJ, Bourne WM. Vortex keratopathy in a patient with multiple myeloma. *Cornea* 1997; 16: 592–594.
- [39] Stirling JW, Henderson DW, Rozenblds MA, et al. Crystalloidal paraprotein deposits in the cornea: an ultrastructural study of two new cases with tubular crystalloids that contain IgG kappa light chains and IgG gamma heavy chains. *Ultrastruct Pathol.* 1997; 21: 337–344.
- [40] 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.
- [41] Balderman SR, Lichtman MA. Unusual manifestations of monoclonal gammopathy: I. ocular disease. *Rambam Maimonides Med J.* 2015; 6: e0026.
- [42] Munteanu G. Doyne's macular heredodystrophy and benign monoclonal gammopathy. Genetic and pathogenetic correlations. [L'hérérodystrophie maculaire de Doyne et la gammopathie monoclonale bénigne. Corrélations génétiques et pathogéniques.] *J Fr Ophtalmol.* 1980; 3: 753–758. [French]
- [43] Agorogiannis EI, Kotamarthi V. Paraproteinemia and central retinal vein occlusion. *Hippokratia* 2015; 19: 92.
- [44] 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.

(Németh Orsolya dr.,
Győr, Ikva u. 58. X/28., 9024
e-mail: nemeth.orsolya22@gmail.com)