

# Monoklonális gammopathia szemészeti jelei és szövődményei

Ph.D. tézis

## Kormányos Kitti

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szentmáry Nóra, M.D., Ph.D., klinikai kutatóprofesszor

Hivatalos bírálók: Dr. Vámosi Péter M.D., Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Takács Ágnes M.D., Ph.D. egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Nagy Zsolt, M.D., Ph.D. egyetemi docens

Tagok: Dr. Resch Miklós M.D., Ph.D., egyetemi docens

Dr. Milibák Tibor M.D., Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest  
2022

## 1. Bevezető

A klonális plazmasejt betegségek közé tartozó monoklonális gammopathiák spektrumába az ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia (MGUS), szoliter plasmocytoma, a Waldenström macroglobulinaemia, az aszimptomatikus és szimptomatikus myeloma multiplex (MM) és a plasmasejtes leukémia tartoznak. Az MGUS egy premalignus állapotnak tekinthető, melynek három típusát különítjük el: az IgM MGUS, a non-IgM MGUS (IgA és IgG-MGUS) és a könnyűlánc MGUS. Az MGUS minden formájából kialakulhat amyloidosis, könnyű lánc myeloma vagy non-Hodgkin lymphoma, melyek fontos diagnosztikai entitások.

Az irodalomban monoklonális fehérje lerakódást már több szervben is leírásra került monoklonális betegek körében, melyet az irodalomban klinikai jelentőségű monoklonális gammopathiának (MGCS) neveznek.

Myeloma multiplexben leggyakrabban, mintegy 40%-ban a vesék érintettek. Ezen kívül leírásra került még polyneuropathia, inzulin autoimmun szindróma, infiltratív vagy restriktív cardiomyopathia, gastrointestinális rendszer érintettség, infiltratív bőrbetegség, paraneopláziás megbetegedések.

Ha a paraproteinek lerakódása kizárólag szemészeti eltérést okoz, szemészeti jelentőségű monoklonális gammopathia (MGOS) áll fenn. A monoklonális gammopathia szemészeti eltérései között szerepelhet immunoglobulin lerakódás a szaruhártyában és kötőhártyában, akut/krónikus uveitis, maculopathia, foveoláris drusen, Doyne retina disztrófia, artéria vagy véna centrális retinae elzáródás. Immunoglobulin lerakódása az extraoculáris izmokban myositist, míg az orbitális kötőszövetben proptosist okozhat.

Monoklonális gammopathiával kapcsolatos szaruhártya eltéréseket (paraproteinaemia) elsőként Meesmann és mtsi figyeltek meg 1934-ben. Ezeket a lerakódásokat a rendkívül változatos megjelenésüknek köszönhetően kaméleon-szerű eltérésekként jellemezték. Ezek típusosan kétoldali, szürkésfehér, sárgás vagy szürkésbarna

polychromatikus vagy kristályszerű eltérések, melyek a szaruhártya bármely rétegében kialakulhatnak.

Az eltérések a szaruhártyában diffúzan vagy fókálisan, centrálisan vagy perifériásan is elhelyezkedhetnek.

Lisch és mtsai 2012-ben egy egységes és nemzetközileg elfogadott nevezéktant hoztak létre, mely 5 különböző típusú immuntaktoid keratopathiát (ITK) különít el: kristályszerű ITK, rácsszerű ITK, perifériás granuláris ITK, perifériás kötegszerű ITK és perifériás foltyszerű ITK. Később 2016-ban ezt a nevezéktant kibővítették 11 különböző MGUS okozta paraproteinaemiás keratopathia csoportra. Ezek a felszínes pontozott kristályszerű, a felszínes vessző alakú kristályszerű, a felszínes diffúz és foltyszerű, a felszínes geografikus, a centrális granuláris, a perifériás granuláris, a perifériás cirkuláris övszerű (kötőhártya gyulladással), a perifériás felszínes foltyszerű, a stromális rácsos, a stromális pehelyszerű, a centrális Descemet aranybarna pigmentációjával és emelkedett szérum réz szinttel járó típusok voltak.

A szaruhártya tulajdonságai objektíven réslámpás vizsgálattal, cornea topográfiával és tomográfiával, optikai koherencia tomográfiával (OCT), ultrahang biomikroszkópiával és *in vivo* konfokális mikroszkóppal elemezhetőek. Az Oculus Pentacam (Oculus Inc., Oculus GmbH, Wetzlar, Germany), egy szaruhártya tomográf, mely Scheimpflug elv alkalmazásával készít képeket az elülső szegmentumról. Scheimpflug alapú denzitometria segítségével a szaruhártyában jelen lévő lerakódások számszerűsíthetőek monoklonális gammopathiában.

*In vivo* konfokális mikroszkópia (IVCM) egy másik objektív vizsgálati módszer, mellyel a szaruhártya egyes rétegeinek morfológiája, valamint a rétegek reflektivitása és a sejtek denzitása vizsgálható. Monoklonális gammopathiában a szaruhártyában lévő lerakódások korábban már leírásra kerültek az irodalomban, mint tüske-szerű, hexagonális vagy kerek kristályszerű lerakódások a cornea stromájában.

## **2. Célkitűzések**

Célunk monoklonális gammopathiás betegek szemészeti vizsgálata volt, melyhez az alábbi célokat tűztük ki:

**2.1.** A monoklonális gammopathiás betegek szemészeti jeleinek és szemészeti szövődményeinek vizsgálata

**2.2.** A szaruhártya denzitásának meghatározása Pentacam segítségével, valamint a szaruhártya rétegeinek vizsgálata *in vivo* konfokális mikroszkóp használatával monoklonális gammopathiában.

### 3. Módszerek

#### 3.1. A monoklonális gammopatha szemészeti jeleinek és szemészeti szövődményeinek vizsgálata

Prospektív keresztmetszeti vizsgálatunkban a Dél-Pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Össejttranszplantációs Osztály és a Semmelweis Egyetem III. számú Belgyógyászati és Hematológiai Klinika 1999-2020 között monoklonális gammopathiával diagnosztizált és kezelt betegeit vizsgáltuk. Kontroll csoportként véletlenszerűen kiválasztott, azonos korú, haematológiai 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 a vizsgálatba.

Összesen 123 beteg 246 szemét vizsgáltuk (átlagéletkor  $66,2 \pm 11,11$  év). Nyolcvan beteg 160 szeme ( $38,75\%$  férfi; átlagéletkor  $67,61 \pm 10,48$  év (38-85 év)) tartozott a monoklonális gammopathiás csoportba, kontrollok közé pedig 43 beteg 86 szeme ( $32,56\%$  férfi; átlagéletkor  $62,44 \pm 11,89$  év (37-86 év)). A két csoportba tartozó betegek életkora nem különbözött szignifikánsan ( $p=0,17$ ).

A szemészeti vizsgálat részeként refraktometria, a legjobb korrigált látóélesség felvétele, Goldmann applanációs tonometria és pupillatágításban végzett réslámpás vizsgálat történt. Ideghártya eltérés esetén optikai koherencia tomográfiával (OCT (AngioVue OCTA, RTVue XR Avanti, OptoVue, Fremont CA, USA)) vizsgáltuk meg a betegeket.

Az adatok statisztikai elemzéséhez Mann-Whitney U tesztet és  $\chi^2$  próbát végeztünk.

### **3.2. A szaruhártya denzitásának meghatározása Pentacam segítségével, valamint a szaruhártya rétegeinek vizsgálata *in vivo* konfokális mikroszkóp (IVCM) használatával monoklonális gammopathiában.**

Keresztmetszeti vizsgálatunkban a Dél-Pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Óssejttranszplantációs Osztály és a Semmelweis Egyetem III. számú Belgyógyászati és Hematológiai Klinika 1999-2021 között monoklonális gammopathiával diagnosztizált és kezelt betegeit vizsgáltuk. Kontroll csoportként véletlenszerűen kiválasztott, azonos korú, haematológiai 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 a vizsgálatba.

Összesen 115 beteg 230 szemét vizsgáltuk (40,0% férfi, átlagéletkor  $64,96 \pm 12,28$  év (33-86 év)). Hatvanöt beteg 130 szeme (40,0% férfi; átlagéletkor  $67,71 \pm 9,40$  év (38-83 év)) tartozott a monoklonális gammopathiás (MG) csoportba, kontrollok közé pedig 50 beteg 100 szeme (40,0% férfi; átlagéletkor  $60,67 \pm 15,06$  év (33-86 év)). A két csoportba tartozó betegek életkora nem különbözött szignifikánsan ( $p=0,267$ ).

A résztvevők általános, szemészeti és haematológiai anamnézis felvételét követően szemészeti vizsgálaton vettek részt, mely részeként refraktometria, a legjobb korrigált látóélesség felvétele, Goldmann applanációs tonometria és pupillatágításban végzett réslámpás vizsgálat történt. Ezt követően Scheimpflug kamerával (Pentacam HR; Oculus GmbH, Wetzlar, Germany) és *in vivo* konfokális laser pásztázó szaruhártya mikroszkóppal (IVCM) Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Module-lal (HRTII/RCM) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) készítettünk felvételeket. Pentacam segítségével a szaruhártya keratometriás értékeit, astigmatizációját és a szaruhártya apexnél a cornea vastagságát határoztuk meg a software segítségével. Ezen kívül a

szaruhártya denzitását határoztuk meg 0-tól (100% áteresztő) 100-ig (teljesen átlátszatlan, 0% áteresztő) terjedő szürke skálán.

Az adatok elemzéséhez Enders és mtsi által alkotott felosztást használtuk. A szaruhártya stroma fényszórását a cornea négy különböző koncentrikus zónájában vizsgáltuk (centrális 0-2 mm, intermedier 2-6mm, perifériás 6-10mm, limbális 10-12mm). Ezeket a körkörös zónákat a szaruhártya stroma 3 különböző rétegében elemeztük a mélységük szerint: (A) anterior 120  $\mu\text{m}$  stroma réteg (AL) (B) középső réteg  $>120 \mu\text{m}$  az elülső és  $< 60 \mu\text{m}$  a hátsó stroma felszínétől (ML), (C) hátsó stroma réteg (PL),  $<60 \mu\text{m}$  a cornea hátsó felszínétől. A teljes szaruhártya stoma állománya (epithelium és endothelium közötti terület) is elemzésre került.

IVCM segítségével (Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Module-lal (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) a cornea stromában lévő hyperreflektív keratocyták denzitása képkockáknént valamint a stromában lévő tüskeszerű hyperreflektív képletek képkockánki száma került meghatározásra. IVCM használata előtt érzéstelenítő cseppként egy csepp 0,4%-os oxibuprokain-hidrokloridot (Novesine, OmniVision GmbH, Puchheim, Németország) csepegtettünk a kötőhártyazsákba.

Az általunk készített felvételeken a szaruhártya egy „en face” területe ábrázolódik 384 x 384 pixel felbontással, és 400  $\mu\text{m}$  x 400  $\mu\text{m}$ -en. A HRTII/RCM 670 nm hullámhosszú dióda lézersugarat használ az általa vizsgált terület fókusz síkjának pásztázására. Ugyanaz a vizsgáló (KK) rögzítette és elemezte az elkészített felvételeket. Minden szaruhártyarétegben véletlenszerűen választottunk ki két jól fókuszált képet elemzésre. Az adatok leírásához és elemzéséhez Aragona és mtsai beosztását használtuk, némely módosításokat követően (a szaruhártya stroma tulajdonságainak leírásával az elülső (elülső 120  $\mu\text{m}$  mély szaruhártya stromaréteg), a középső (középső szaruhártya stromaréteg több mint 120  $\mu\text{m}$ -re az elülső és kevesebb, mint 60  $\mu\text{m}$ -re a hátsó szaruhártya stroma felszínétől) és a hátsó szaruhártya stromarétegeiben (kevesebb, mint 60  $\mu\text{m}$ -re a hátsó szaruhártya stroma felszínétől).

Az adatok statisztikai elemzéséhez a Mann-Whitney U-próbát és a  $\chi^2$ -próbát alkalmaztuk.



## 4. Eredmények

### 4.1. A monoklonális gammopathia szemészeti jeleinek és szemészeti szövődményeinek vizsgálata

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

A hematológiai betegeknek a legjobb korrigált látóélesség (BCVA)  $0,82 \pm 0,26$  (logMAR  $0,1 \pm 0,26$ ), míg a kontroll csoportban  $0,94 \pm 0,16$  (logMAR  $0,1 \pm 0,16$ ) volt. A BCVA szignifikáns rosszabb volt a monoklonális gammopathiás csoportban, mint a kontroll csoportban a vizsgálat időpontjában ( $p=0,0005$ ).

A szemészeti vizsgálati eredmények alapján a *monoklonális gammopathiás* csoportban 56 esetben (66,67%) szárazszem betegség, 86 esetben (53,75%) szürkehályog, 30 esetben (18,75%) Meibom mirigy diszfunkció volt, 22 (13,75%) esetben nem találtunk szemészeti eltérést, 21 esetben (13,13%) hátsó kérgi szürkehályog, 20 (12,50%) esetben korábban elvégzett szürkehályog műtét, 18 (11,25%) esetben macula vagy retina drusen, 16 esetben (10,00%) krónikus blepharitis, 12 (7,50%) esetben glaukóma, 12 (7,50%) esetben időskori maculadegeneráció, 10 (6,25%) esetben epi-retinalis membrán, 8 esetben Fuchs dystrophia (5,00%), 7 (4,38%) esetben perifériás retinalis degeneráció, 6 (3,75%) esetben cornea immunoglobulin lerakódás, 4 (2,50%) esetben diabéteszes retinopathia, 3 (1,88%) esetben amblyopia, 1 (0,63%) esetben macula lyuk, 1 (0,63%) esetben artéria centrális retinae elzáródás, 1 (0,63%)

esetben véna centrális retina ágelzáródás, 1 (0,63%) esetben choroidea naevus és 1 (0,63%) esetben ideghártya degeneráció volt igazolható.

A haematológiai betegcsoportban 4 beteg 6 szemén (7,5%) potenciális corneális immunoglobulin lerakódásokat figyeltünk meg.

A gammopáthiás csoportban egyéb cornea hegek és homályok is leírásra kerültek, mint például arcus senilis 8 (5,00%) esetben, crocodile shagreen 6 (3,75%) esetben, vaslerakódás és korábbi idegentest okozta cornealis hegek 5 (3,13%) esetben, Salzmann noduláris degeneráció 1 (0,63%) esetben és stromális heg, valamint korábban lezajlott herpes keratitis okozta kalcifikáció 1 esetben (0,63%).

A szemészeti vizsgálati eredmények alapján a kontroll csoportban 32 (37,21%) esetben szárazszem betegség, 17 (19,77%) esetben szürkehályog, 16 (18,60%) esetben macula vagy retina drusen, 16 (18,60%) esetben krónikus blepharitis, 14 (16,28%) esetben szemészeti eltérés nem volt igazolható, 12 (13,95%) esetben korábban elvégzett szürkehályog műtét, 10 (11,63%) esetben Meibom mirigy diszfunkció, 4 (4,65%) esetben glaukóma, 4 (4,65%) esetben diabéteszes retinopathia, 4 (4,65%) esetben perifériás retinalis degeneráció, 3 (3,49%) esetben hátsó kérgi szürkehályog, 2 (2,33%) esetben Fuchs dystrophia, 2 (2,33%) esetben epiretinális membrán és 1 (1,16%) esetben amblyopia volt igazolható.

A kontroll csoportban egyéb cornea hegek és homályok is leírásra kerültek, mint például arcus senilis 2 (2,33%) esetben, crocodile shagreen 2 (2,33%) esetben és vaslerakódás és korábbi idegentest okozta cornealis hegek 1 (1,16%) esetben. A cornea hegek és homályok tekintetében nem volt szignifikáns különbség az általunk vizsgálat két csoportban ( $p=0,07$ ).

#### **4.2 A szaruhártya denzitásának meghatározása Pentacam segítségével, valamint a szaruhártya rétegeinek vizsgálata *in vivo* konfokális mikroszkóp használatával monoklonális gammopathiában**

Az általunk vizsgált időszakban nem volt szignifikáns különbség a legjobban korrigált látóélesség (BCVA) értékében a monoklonális gammopathiás csoport ( $0,83 \pm 0,25$  (0,01-1,0) (logMAR  $0,1 \pm 0,24$ )) és a kontroll csoport ( $0,92 \pm 0,21$  (0,06-1,0) (logMAR  $0,1 \pm 0,21$ )) között ( $p=0,92$ ). Keratometriás értékek, corneális astigmia és az apex szaruhártya vastagsága nem különbözött szignifikánsan a két csoport között ( $p \leq 0,724$ ).

Réslámpás vizsgálattal az általunk vizsgált monoklonális gammopathiás csoportban 8 (12,30%) egyén 12 (9,23%) szemén találtunk paraproteinaemiás keratopathiára utaló szaruhártya homályokat.

Pentacam segítségével végzett vizsgálat során a szaruhártya első, második és harmadik koncentrikus zónájában a cornea teljes vastagságában, valamint külön-külön az anterior, centrális, posterior stromában egyaránt szignifikánsan magasabb volt szaruhártya denzitása a monoklonális gammopathiás csoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva ( $p \leq 0,04$ ). A negyedik (limbális) körkörös zónában (10-12 mm) a cornea denzitása nem mutatott szignifikáns különbséget az általunk vizsgált két csoportban ( $p \geq 0,152$ ).

*In vivo* konfokális mikroszkóppal végzett vizsgálatunkban a hyperreflektív epithelsejtek száma képkockánként szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportban mint a monoklonális gammopathiás csoportban ( $p=0,01$ ). Hyperreflektív keratocyták denzitása képkockánként szignifikánsan magasabb volt az elülső, középső és a hátsó stromában a gammopathiás csoportban ( $p < 0,001$ ). A hyperreflektív keratocyták tekintetében a monoklonális gammopathiás csoportból több egyén került a 3, 4 és az 5-ös csoportba, mint a kontroll csoportból. A túszeszerű hyperreflektív

képletek száma képkockánként az anterior, centrális és posterior stromában szintén szignifikánsan magasabb volt monoklonális gammopathiában, mint kontrollokban ( $p \leq 0,015$ ). A stromában lévő tüskeszerű depozitumok tekintetében a betegcsoportból több egyén került a 3-as és 4-es csoportba, mint a kontroll csoport tagjai. IVCN alapján az endothelsejt morfológia nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között ( $p=0,059$ )

## 5. Összefoglaló

Vizsgálatunk célja a monoklonális gammopathiás betegek szemészeti jeleinek és szemészeti szövödményeinek elemzése volt. Hatvanöt beteg 130 szemének vizsgálatát követően az alábbi következtetésekre jutottunk:

**5.1** Szemfelszíni betegségek és a szürkehályog gyakoribbak, valamint a legjobban korrigált látóélesség (BCVA) rosszabb a monoklonális gammopathiás betegeknél, mint az életkorban megegyező egészséges kontrollok esetén. Éppen ezért, valamint a monoklonális gammopathia lehetséges szemészeti tünetei és szövödményei miatt javasoljuk a betegek évenkénti szemészeti vizsgálatát látóélességük és életminőségük javítása érdekében.

**5.2** Vizsgálatunk megerősíti, hogy a szaruhártya centrális 10mm-es területében a cornea *denzitásának* valamint a *keratocyták hyperreflektivitásának* fokozódása felveti a monoklonális gammopathia diagnózisát. Mivel a limbális zónában monoklonális gammopathiában a szaruhártya denzitása nem fokozott, feltehetőleg a *paraprotein lerakódás nem limbális eredetű*. *In vivo* konfokális mikroszkóppal látott *stromális tüskeszerű hyperreflektív képletek* a monoklonális gammopathia specifikus jelei lehetnek, az anterior, centrális és posterior stromában egyaránt. Monoklonális gammopathiában a szaruhártya stromális elváltozásai további elemzésre/vizsgálatra szorulnak, hogy megjelenésük/változásuk pathofiziológiáját jobban megértsük.

## 6. Irodalomjegyzék

### Tézishez kapcsolódó közlemények

1. **Kormányos K.** Kovács K, Németh O, Tóth G, Sándor GL, Csorba A, Czakó CN, Langenbacher A, Nagy ZZ, Varga G, Gopcsa L, Mikala G, Szentmáry N. (2021) Ocular signs and ocular comorbidities in monoclonal gammopathy: Analysis of 80 subjects. *J Ophthalmol.* 9982875. **IF: 1,909**
2. **Kormányos K.** Kovács K, Németh O, Tóth G, Sándor GL, Csorba A, Czakó CN, Langenbacher A, Nagy ZZ, Varga G, Gopcsa L, Mikala G, Szentmáry N. (2021) A monoklonális gammopathia szemészeti jelei és szövődményei: 42 beteg 84 szemének vizsgálata [Ocular signs and comorbidities in monoclonal gammopathy: Analysis of 84 eyes of 42 subjects]. *Orv Hetil,* 162 (38): 1533-1540. **IF: 0,540**
3. **Kormányos K.** Kovács K, Németh O, Tóth G, Sándor GL, Csorba A, Czakó CN, Módis L Jr, Langenbacher A, Nagy ZZ, Varga G, Gopcsa L, Mikala G, Szentmáry N. (2022) Corneal densitometry and al microscopy in monoclonal gammopathy – analysis of 65 subjects. *J Clin Med;* 2022 Mar 26; 22(7): 1848. **IF: 4,242**
4. Garderet L, Al Hariri M, Wasielica-Poslednik J, Munder M, **Kormányos K.** Pena C, Gozzetti A, Zhou X, Waszczuk-Gajda A, Rosinol L, Mikala G, Krzystanski M, Lisch W, Vesole D, Szentmáry N, Jurczynszyn A. (2021) Monoclonal gammopathy of ocular significance (MGOS) - a short survey of corneal manifestations and treatment outcomes. *Leuk Lymphoma,* 1-7. **IF: 3,280**
5. Szentmáry N, **Kormányos K.** Kovács K, Németh O, Tóth G, Sándor GL, Csorba A, Czakó CN, Langenbacher A, Nagy ZZ, Varga G, Gopcsa L, Mikala G. (2021) Szemészeti tünetek és szemészeti társbetegségek monoklonális gammopathiával járó kórképekben. *Hematológia Transzfuziológia,* 54: 82-88.