Szemészeti tünetek és szemészeti társbetegségek monoklonális gammopathiával járó kórképekben

Szentmáry Nóra^{1,2,*}, Kormányos Kitti^{1,3}, Tóth Gábor¹, Sándor Gábor László¹,
Németh Orsolya⁴, Csorba Anita¹, Czákó Cecília¹, Kovács Klaudia¹, Nagy Zoltán Zsolt¹,
Varga Gergely⁵, Gopcsa László⁶, Mikala Gábor⁶

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest, Magyarország

²Dr. Rolf M. Schwiete Zentrum für Limbusstammzellforschung und kongenitale Aniridie,
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Németország

³Magyar Honvédség, Egészségügyi Központ, Szemészeti Osztály, Budapest, Magyarország

⁴Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szemészeti Osztály, Szombathely, Magyarország

⁵III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

⁶Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest, Magyarország

Célkitűzés: A monoklonális fehérjetermeléssel járó haematológiai kórképek szemészeti tüneteinek és szemészeti társbetegségeinek összefoglalása irodalmi adatok alapján. **Módszer:** A Pubmedben rendelkezésre álló adatok kigyűjtése, elemzése és összefoglalása. **Eredmények:** Immunglobulin-lerakódás a szem szövetei közül leggyakrabban a szaruhártyában figyelhető meg (paraproteinaemiás vagy immuntaktoid keratopathia). A monoklonális fehérjeszaporulattal járó plazmasejtes betegség gyakoribb szemészeti jelei pedig a paraproteinaemiás keratopathia mellett a kristályhordozó histiocytosis (CSH), a hypercupremiás keratopathia, a foveolaris drusen/maculopathia és az orbitalis plasmocytoma. A ritkább szemészeti jelek/tünetek közé az akut/krónikus uveitis, a Doyne retina dystrophia és az arteria vagy vena centralis retinae elzáródása tartoznak. Szemészeti mellékhatás szisztémás szteroidok és a belantamab mafotidin alkalmazásakor jelentkeznek. **Következtetések:** A monoklonális gammopathiával járó kórképek sokszínű szemészeti panaszokkal jelentkezhetnek a klinikai gyakorlatban, aminek felismerése a megfelelő kivizsgálás elindításával a szemész feladata. A betegek kezelése és gondozása során a haematológusok és szemészek együttműködése a számos ismert szemészeti tünet és társbetegség miatt elengedhetetlen. A megfelelő szemészeti kezeléssel a látóélesség és ezáltal a betegek életminősége jelentősen javítható.

Kulcsszavak: monoklonális gammopathia, szemészeti tünetek, szemészeti társbetegségek

Ophthalmic symptoms and ocular comorbidities in diseases with monoclonal protein production

Purpose: To summarize ocular symptoms and ocular comorbidities of monoclonal gammopathy, based on literature data. **Methods:** A comprehensive Pubmed search has been performed to summarize ocular symptoms and comorbidities before January 2021. **Results:** Immunglobulin deposition was most commonly observed in the corneal tissue (paraproteinaemic or immuntactoid keratopathy). Beside paraproteinaemic keratopathy, the most common ocular signs and ocular comorbidities of plasma cell disorders with monoclonal gammopathy are crystal-storage histiocytosis (CSH), hypercupremic keratopathy, foveolar drusen/maculopathy and orbital plasmocytoma. Less common ocular signs are acute/chronic uveitis, Doyne retinal dystrophy, central retinal artery or vein occlusion. Ophthalmic side effects are expected following the use of systemic steroids or belantamab mafotidin. **Conclusions:** Monoclonal gammopathy may present with diverse ocular symptoms in the clinical practice, which should be examined and treated through an ophthalmologist. Therefore, collaboration of haematologists and ophthalmologists is essential for these

*Levelezési cím: Dr. Szentmáry Nóra, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, 1085 Budapest, Mária utca 39.,
E-mail: nszentmary@gmail.com

patients. With appropriate ophthalmic treatment, there is a significant improvement of best corrected visual acuity of these patients, with a significant impact on their quality of life.

Keywords: monoclonal gammopathy, ophthalmic symptoms, ocular comorbidities

(Beérkezett: 2021. február 15.; elfogadva: 2021. április 22.)

Bevezető

A monoklonális fehérjeszaporulattal járó megbetegedések a B limfociták betegségei, amelyekben a klonális plazmasejtek egy bizonyos típusú immunglobulinból túl sokat termelnek. Ezek az immunglobulinok többnyire két nehéz és két könnyűláncból állnak, illetve esetenként csupán könnyűláncokból (Bence Jones protein) vagy csupán nehézláncból. A leggyakoribb gammopathiák az ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia (MGUS), a myeloma multiplex (MM) és a Waldenström-macroglobulinemia. A myeloma multiplex a második leggyakoribb malignus haematológiai betegség, az MGUS pedig az 50 év feletti korosztály mintegy 3-4%-ában kimutatható.

Monoklonális gammopathiában különféle szervekben figyelhetünk meg depozitumokat, azaz klinikai jelentőségű monoklonális gammopathia (MGCS) igazolható [1]. Amennyiben a monoklonális gammopathia klinikai jelei kizárólag szemészetiek, a „monoclonal gammopathy of ocular significance”, azaz MGOS kifejezést használhatjuk [2]. Ugyanakkor a myeloma/plasmacytoma szoliter szemészeti manifesztációja kifejezetten ritka. Megjelenése vagy a jelen lévő monoklonális immunglobulinokhoz, vagy a plazmasejtekhez kapcsolódik [3, 4].

Immunglobulin-lerakódás a szem szövetei közül leggyakrabban a szaruhártyában figyelhető meg (paraproteinaemiás vagy immuntaktoid keratopathia). A mono-

klonális gammopathia gyakoribb szemészeti jelei pedig a paraproteinaemiás keratopathia mellett a kristályhordozó histiocytosis (CSH), a hypercupremiás keratopathia, a foveolaris drusen/maculopathia, és itt említendő az orbitalis plasmacytoma is. A ritkább szemészeti jelek, tünetek közé az akut/krónikus uveitis, a Doyne retina dystrophia és az arteria vagy vena centralis retinae elzáródása tartoznak.

Az alábbiakban a monoklonális gammopathiák szemészeti jeleit és a szemészeti társbetegségeket soroljuk fel anatómiai elhelyezkedésük szerint.

A) Cornealis immunglobulin-lerakódás

Paraproteinaemiás keratopathia/Immuntaktoid keratopathia

Szaruhártya-depozitumok megjelenése monoklonális gammopathiában mintegy 70 éve ismert. Előfordulásuk ritka, de pontos incidenciájukról jelenleg nem állnak adatok rendelkezésre [5]. A szaruhártya-depozitumokat jellemzően immunglobulinok alkotják, amelyek a szaruhártya bármely rétegében, intra- vagy extracellulárisan halmozódnak fel (1. ábra). A szaruhártya-depozitumok felhalmozódásának pathofiziológiája ismeretlen. Egyes szerzők azt feltételezik, hogy a könnyfilmből vagy a csarnok-

1. ábra. Paraproteinaemiás keratopathia monoklonális gammopathiában, szemészeti szignifikanciával. Az ábra a beteg jobb (A) és bal (B) szemének réslámpás felvételét mutatja be predescemetális, elágazó, nyúlványos éles szélű stromális homályokkal.

vízből jutnak az immunglobulinok a szaruhártyába. Mások azonban a limbális érhalózatban belül vagy akár a keratocytekben történő immunoglobulin-termelődést látják az ide vezető útnak. A pathofiziológia pontos ismerete nélkül a monoklonális gammopathiában megjelenő keratopathiának ismert és elfogadott kezelési módja nem áll rendelkezésre.

A szaruhártya-depozitumok jellemzően kétoldali, szürkésfehér, sárgás vagy szürkésbarna, esetenként kristályszerű, éles szélű szaruhártyahomályok a szaruhártya bármely rétegében. Lehetnek diffúzák vagy fókálisak, centrálisak vagy perifériásak. Mivel rendkívül sokszínű megjelenést mutatnak, Lisch és munkatársai „kaméleonszerű” szaruhártya-depozitumokként jelölték meg ezeket. 2012-ben került megalkotásra a paraproteinaemiás keratopathia nemzetközileg is elfogadott névenklaturája, melyben az immunotaktoid keratopathia (ITK) 5 különféle formáját különböztették meg: kristályszerű ITK, perifériás granuláris ITK, perifériás kötegszerű ITK, perifériás foltos ITK [6]. A klasszifikációs rendszert 2016-ban kibővítették, így már 11-féle gammopathiák által okozott keratopathiát különböztethetünk meg [7, 8].

Monoklonális fehérjelerakódásban a depozitumok eozinofilek, Periodic Acid Schiff (PAS) és Masson-trikrómpozitívak, de Kongó-vörösfestéssel negatívak (nem amyloid természetűek). Immunhisztokémiai és immunfluoreszcens technikával kimutathatóak az immunglobulin könnyű- vagy nehézláncok vagy akár mindkettő, a betegség típusától függően [6, 9].

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

2015-ben Milman és mtsai kiemelték a szaruhártya-vaszkularizáció esetleges jelenlétét is, mely miatt interstitialis keratitistől és limbális összejt-elégtelenségtől is elkülönítendő az MGOS. Összefoglalásukban a szaruhártyában és a kötőhártyában egyaránt jelentkező depozitumok három további mintázatát írták le: 1) tekercsszerű megjelenés, 2) immun-komplex depozitumok az epitheliumban, valamint 3) random módon elhelyezkedő fibrillumok, melyek a lerakódott amyloid- és immunotaktoid-depozitumok között helyezkednek el [10]. A leírt három depozitumtípust korábban már a vesében is megfigyelték ugyanezen betegcsoportnál (könnyűlánc-depozíciós betegség) [11].

Garibaldi és mtsai 2005-ben leírták, hogy a cornealis depozitumok ultrastrukturális hasonlóságot mutatnak az immunotaktoid glomerulopathia esetén jelentkező depo-

zitumokkal, vezették be az *immunotaktoid keratopathia* elnevezést [12].

A monoklonális gammopathia okozta paraproteinaemiás keratopathia súlyos látáscsökkenést okozhat. Mivel kétoldali, progresszív, nem gyulladásos eredetű szaruhártyahomályok jellemzik, általában szaruhártya-disztrófia 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 depozícióra hajlamosító monoklonális gammopathia továbbra is fennáll, a szaruhártya-depozitumok akár néhány hónapon belül recidiválhatnak [7, 9]. A kiújulás veszélye miatt keratoplasztika végzése relatív ellenjavallt paraproteinaemiás keratopathiában [7].

Differenciáldiagnózis szempontjából a réslámpás kép alapján cisztinózistól, arcus lipoidestől, lecitin-koleszterol-aciltranszferáz enzim- (LCAT-) deficienciától, Salzmann nodularis degenerációtól, limbális összejt-elégtelenségtől, interstitialis keratitistől, valamint Schnyder, reticularis, granuláris, zselatinózus vagy pre-Descemetális corneális disztrófiától elkülönítendőek a monoklonális gammopathia okozta szaruhártya-depozitumok [13].

Amennyiben a szaruhártya-átültetést megelőzően már ismert a monoklonális gammopathia diagnózisa és súlyos látásromlás tapasztalható, felmerül a szisztémás terápia szükségessége. Ennek hatásosságát illetően az irodalmi adatok ellentmondásosak. Egyes myeloma multiplexszel diagnosztizált esetekben kemoterápia hatására a paraproteinaemiás szaruhártya-elváltozások mennyisége csökkent vagy azok visszafejlődtek [9, 10], azonban a szisztémás kemoterápia hatástalanságáról is beszámoltak a keratopathia tekintetében [14].

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

Hypercupremiás keratopathia

Ebben az esetben olyan immunoglobulin-lerakódás történik a szaruhártyában, amely a szaruhártya Descemet-membránjához és rézhez erősen kötődik. Ennek megfelelően a Descemet-membrán előtt láthatunk rezet is felhalmozó depozitumokat, melyek jelentős látásromláshoz is vezethetnek [15, 16].

B) A szemlencse betegségei, glaucoma

Késői bilaterális fibrinosus elülsőcsarnok-reakció

Késői bilaterális fibrinosus elülsőcsarnok-reakció csontvelő-transzplantációt követő szürkehályogműtétnél jelentkezett. „Immune reconstitution uveitis”-t (IRU) az AIDS miatt antiretroviralis terápiát átvészelő betegeknél lehetett korábban megfigyelni, mely feltehetőleg a látenesen jelen lévő cytomegalovírus reaktivációjának köszönhető. Feltehetőleg hasonló immunválasz következik be azoknál a gammopathiás betegeknél is, akiknél átmeneti immunszuppressziót követően hirtelen fehérvérsejtszám-emelkedés jelentkezik [17].

Réz felhalmozódása a lencsetokban

Sűrű rézfelhalmozódás a szemlencse tokján olyan monoklonális antitestek megjelenése esetén várható, melyek erősen kötődnek a rézhez. Ilyen tünet megjelenését ez idáig MGUS-ban és myeloma multiplexben írták le [15, 16]. Megjelenése független a hypercupraemiás keratopathiától.

Időskori szürkehályog és zöldhályog

A gammopathia következtében kialakuló szürke- és zöldhályog megjelenésére abban az esetben számíthatunk, ha elsősorban az M-protein vagy a könnyűláncok túltermelése jellemzi a betegséget. Cataracta és glaucoma kialakulását MGUS-ban, myeloma multiplexben, Waldenström-macroglobulinaemiában és könnyűlánc AL amyloidosisban is leírták (2. ábra).

A szemlencse rendkívül érzékeny a proteinfelhalmozódásra. Érzékenységet feltehetőleg az összetételét adó

rendkívül magas proteinkoncentrációnak és a szemlencsét felépítő proteinek hosszú életidejének köszönheti.

Az M-protein magas koncentrációja amellet, hogy felgyorsítja a lencse elszürkülését, a csarnokvíz elvezetődését a trabekuláris hálózaton keresztül is meglassítja vagy meggátolja, ott elzáródást okozva. Az időskori szürkehályog megjelenésének kockázatát valamivel magasabbnak írták le AL amyloidosisban, mint egyéb gammopathiákban. A glaucoma megjelenésének kockázata nem különbözött MGUS-ban, Waldenström-macroglobulinaemiában és könnyűlánc AL amyloidosisban, és myeloma multiplex nem növelte a glaucoma kialakulásának kockázatát [18].

C) Uveális és retinalis betegségek

Akut/krónikus uveitis

A myeloma multiplex intraocularis megjelenése rendkívül ritka. Amennyiben a myeloma az írisz szövetében megjelenik, uveitis jelentkezhet pseudohypopyon megjelenésével az elülső csarnokban [19–22].

Maculopathia retinaleválással

Egy tanulmány 33 beteg esetében számolt be monoklonális proteinasszociált maculopathiáról. A 33 betegből 20 esetben Waldenström-macroglobulinemia, 8 esetben myeloma, 2 esetben könnyűlánc-depozíciós betegség, 1 esetben hypergammaglobulinemia szisztémás lupus erythematosussal, 1 betegnél polyclonalis hypergammaglobulinemia és egy esetben POEMS-szindróma volt ismert [19]. Feltehetőleg az immunglobulinok retinaerekből történő kiszivárgása és subretinalis térben történő lerakódása (3. ábra) okozza ilyenkor az onkotikus nyomás megemelkedését és vezet szerózus retinaleváláshoz.

2. ábra. Cataracta subcapsularis posterior réslámpás képe pupillatágítás után diffúz megvilágításban (A) és vörös visszfényben (B) ugyanannál a betegnél. A szemlencse hátsó tokja előtt megjelenő morzsás homály kialakulása az esetek többségében korábbi szisztémás szteroid kezeléssel függ össze, vissza nem fordítható, de szürkehályogműtéttel és műlencse-beültetéssel gyógyítható.

3. ábra. Drusenek a maculatáján monoklonális gammopathiában.

Doyle retina dystrophia

Kialakulása feltehetőleg a Bruch-membrán és a pigment-epithelium szerkezeti és működésbeli megváltozásának köszönhető [23].

Arteria és vena centralis retinae-elzáródás

A nagy mennyiségben keringő paraproteineknek és sejtes elemeknek köszönhetően megnövekszik a vér viszkozitása, fokozott prothrombotikus cytokinek jelenléte mellett, és ez vezet az erek elzáródásához [24, 25] (4. ábra).

Uvealis effusio szindróma

Az uvealis effusio szindróma egy ritka idiopathiás elváltozás, amely a corpus ciliare, chorioidea és retina leválásával jár. Kialakulása feltehetően a hátsó szegmentum keratinizálásának megváltozásával függ össze. IgM lambda szub-típusú monoclonal gammopathia esetén került az uvealis effusio szindróma leírásra. Kialakulására gammopathiában egyelőre nincsen pontos magyarázat, de feltehetőleg a vér hyperviskozitásával függhet össze [26].

D) Intraorbitalis depozíció

Kristályhordozó histiocytosis (CSH)

Ritkán a paraproteinek a histiocyták belsejében kristályokat képeznek, ilyenkor beszélünk kristályhordozó histiocytosisról. A CSH jellemzően a szemben vagy az orbitában jelenik meg, ezen belül a corneában, conjunctivában, a retinában, az extraocularis izmokban és az orbitalis zsírszövetben is számíthatunk rá [27].

4. ábra. Venás ág elzáródás monoklonális gammopathiában. A szemfenéki felvételen láthatók a kanyargós, tágult vénák és a venás elvezetési zavar következtében az intraretinalis pontszerű és kis fókás vérzések.

Plasmacytoma az orbitában

Plasmacytoma orbitalis megjelenéséről esettanulmányok számolnak be [28, 29]. Thuro és mtsai nemrégiben 30 beteget írtak le 4 különféle anatómiai variánst feltüntetve: 1) csontos plasmacytoma a superotemporalis orbitában, 2) diszkrét orbitalis plasmacytoma, mely legtöbbször az extraocularis izmokból származik, 3) infiltratív plasmacytoma maxillaris/sinus ethmoidalisból történő kiindulással, 4) az orbitaalapból kiinduló plasmacytoma, mely az arc lágyrészszöveteit infiltrálja [30].

Gyógyszerek szemészeti mellékhatásai

A legtöbb monoklonális fehérjeszaporulattal járó lymphoid betegség kezelésében használt gyógyszernek nem ismert szemészeti mellékhatása. Ugyanakkor kivételt jelent ez alól a szisztémás szteroid és a belamaf és bizonyos egyéb kemoterapeutikumok használata, melyek szemészeti mellékhatásait a következőkben írjuk le.

Szteroidok

Szisztémás kortikoszteroidok elnyújtott használata a cataracta subcapsularis posterior kialakulásának kockázatát növeli meg. Ennek figyelembevétele transzplantációnál is elengedhetetlen [31].

A szteroid indukálta hátsó kérgi cataractát három tulajdonság jellemzi ezekben az esetekben: 1) csak glükokortikoid hatással rendelkező szteroidok alkalmazását követően jelenik meg, 2) kórosan migráló lencseepithel-

sejtek figyelhetőek meg, 3) centralis posterior lencsehomály alakul ki [32]. A szürkehályog műtéti ellátásával a betegek életminősége jelentősen javítható, a beavatkozást többnyire cseppélesztelenítésben végezzük.

Belantamab mafodotin

A belantamab mafodotin (belamaf) osztályelső antitestgyógyszer-konjugátum, mely cytotoxikus anyagot szállít a myelomasejtekbe. Az egyéb gyógyszeres kezelés nélkül adott belamaf (phase II DREAMM-2 study, NCT 03525678) korábban más módon sikertelenül kezelt myelomás betegeknél mutat haematológiai eredményességet. Ugyanakkor, mikrocisztaszerű epithelialis eltéréseket (MECs) (5. ábra) lehetett a 4. kezelést követően a betegek 69%-ának szaruhártyájában megfigyelni. Emellett a betegek 25%-a homályos látásról és 15%-uk szárazszem-panaszokról számolt be. A kezelés megszüntetését követően ezek az epithelialis eltérések és a szemészeti panaszok a legtöbb betegnél megszűntek, és tartós látásromlás senkinél nem következett be. Ugyanakkor az epithelialis eltérések kialakulásának pontos oka jelenleg még nem ismert. A belamaf klinikai alkalmazása esetén a haematológusok és szemészek együttműködése a betegek kezelésében elengedhetetlen [33].

5. ábra. Belantamab mafodotin mellékhatása a szaruhártyahámban. A centrumot még el nem érően a középperiférián és periférián a szaruhártya legfelső szöveti rétegében microcystás epithelialis eltérések (MECs) láthatóak a résfény segítségével. A felvételt 3 héttel a kezelés megkezdése után készítettük.

Egyéb kemoterápiás szerek

Egyéb, haematológiai betegségekben használt kemoterápiás szerek szintén meggyorsíthatják a szárazszem-betegség és szürkehályog kialakulását [34]. Emellett a bortezomib szemészeti mellékhatásaként több esetben szemhéjszéli árpa, illetve jégárpa (chalazeon) kialakulásáról számoltak be, mely a kezelés szüneteltetését követően spontán gyógyult [35]. A vincristin, doxorubicin, thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, ixazomib, carfilzomib, cispla-

tin, etoposid, cyclophosphamid, melphalan, bendamustin szisztémás kemoterápiát követően specifikus szemészeti mellékhatások nem kerültek leírásra.

A monoklonális gammopathiával járó kórképek sokszínű szemészeti panaszokkal jelentkezhetnek a klinikai gyakorlatban, melynek felismerése a megfelelő kivizsgálás elindításával a szemész feladata. A betegek kezelése és gondozása során a haematológusok és szemészek együttműködése a számos ismert szemészeti tünet és társbetegség miatt elengedhetetlen. A megfelelő szemészeti kezeléssel a látóélesség és ezáltal a betegek életminősége jelentősen javítható.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, máshová beküldésre nem került. A levelező szerző nyilatkozik arról, hogy a szerzői útmutatót elolvasta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden szerző részt vett a szöveg megfogalmazásában, és jóváhagyta a végső verziót.

Irodalom

- [1] Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132: 1478–1485.
- [2] Karakusa S, Gottschb JD, Catureglic P, et al. Monoclonal gammopathy of “ocular” significance. *Am J of Ophthalmology Case Reports* 2019; 15: 100471.
- [3] Fung S, Selva D, Leibovitch I, et al. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *Ophthalmologica* 2005; 219: 43–48.
- [4] Balderman SR, Lichtman MA. Unusual manifestations of monoclonal gammopathy: I. ocular disease. *Rambam Maimonides Med J*. 2015; 6: e0026.
- [5] Bourne WM, Kyle RA, Brubaker RF, Greipp PR. Incidence of corneal crystals in the monoclonal gammopathies. *Am J Ophthalmol*. 1989; 107: 192–193.
- [6] Lisch W, Saikia P, Pitz S, et al. Chameleon-like appearance of immunotactoid keratopathy. *Cornea* 2012; 31: 55–58.
- [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] Skalicka P, Dudakova L, Palos M, et al. Paraproteinemic keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): clinical findings in twelve patients including recurrence after keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97: e987–e992.
- [9] Klintworth GK, Bredehoeft SJ, Reed JW. Analysis of corneal crystalline deposits in multiple myeloma. *Am J Ophthalmol*. 1978; 86: 303–313.
- [10] Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic keratopathy: The expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology* 2015; 122: 1748–1756.

- [11] Stirling JW, Henderson DW, Rozenblids 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.
- [12] 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.
- [13] Németh O, Tapasztó B, Tar S, Szabó V, Nagy ZZ, Tóth J, Hamed A, Mikala G, Szentmáry N. Szaruhártya-lerakódások bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopathiában. Irodalmi áttekintés és esetbemutató [Corneal deposits in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Review of the literature and case report.] [Hungarian]. *Orv Hetil.* 2018 Sep; 159(39): 1575–1583. DOI: 10.1556/650.2018.31196. PMID: 30543127.
- [14] Beebe WE, Webster RG Jr, Spencer WB. Atypical corneal manifestations of multiple myeloma. A clinical, histopathologic, and immunohistochemical report. *Cornea* 1989; 8: 274–280.
- [15] Lewis RA, Hultquist DE, Baker BL, et al. Hypercupremia associated with a monoclonal immunoglobulin. *J Lab Clin Med.* 1976; 88: 375–388.
- [16] Hawkins AS, Stein RM, Gaines BI, Deutsch TA. Ocular deposition of copper associated with multiple myeloma. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131: 257–259.
- [17] Kavoussi SC, Kovacs KD, Alasil T, Coady P, Kombo N. Delayed bilateral fibrinous anterior chamber reaction following bone marrow transplant and cataract surgery. *Am J Ophthalmol Case Reports* 2016; 2: 8–10.
- [18] Hemminki K, Försti A, Hemminki O, Goldschmidt H, Sundquist K, Sundquist J, Li X. The incidence of senile cataract and glaucoma is increased in patients with plasma cell dyscrasias: etiologic implications. *Sci Rep.* 2016; 7: 28500.
- [19] Ho AC, Benson WE, Wong J, et al. Unusual immunogammopathy maculopathy. *Ophthalmology* 2000; 107: 1099–1103.
- [20] Shakin EP, Augusburger JJ, Eagle RC Jr, et al. Multiple myeloma involving the iris. *Arch Ophthalmol.* 1988; 106: 524–526.
- [21] Tranos G, Andreou PS, Wickremasinghe SS, Brazier JD. Pseudohypopyon as a feature of multiple myeloma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 87–88.
- [22] Chan JH, Dua HS, Tranos PG, Jagger JD, Lim FL. Pseudohypopyon due to malignant infiltration of the anterior chamber in multiple myeloma. *Eye* 2005; 19: 112–113.
- [23] Munteanu G. Doyme's macular hereditary dystrophy and benign monoclonal gammopathy. Genetic and pathogenetic correlations. [L'hérédodystrophie maculaire de Doyme et la gammopathie monoclonale bénigne. Corrélations génétiques et pathogéniques.] [French] *J Fr Ophthalmol.* 1980; 3: 753–758.
- [24] Ogata N, Ida H, Takahashi K, et al. Occult retinal pigment epithelial detachment in hyperviscosity syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 248–252.
- [25] Agorogiannis EI, Kotamathi V. Paraproteinemia and central retinal vein occlusion. *Hippokratia* 2015; 19: 92.
- [26] Khaouly S, Vilaplana D. Uveal effusion associated with an IgM lambda subtype monoclonal gammopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014; 89: 382–386.
- [27] Duquesne A, et al. Complete remission of monoclonal gammopathy of with ocular and periorbital crystal storage histiocytosis and Fanconi syndrome. *Human Pathology* 2013; 44: 927–933.
- [28] Tetsumoto K, Iwaki H, Inoue M, et al. IgG kappa extramedullary plasmacytoma of the conjunctiva and orbit. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77: 255–257.
- [29] Adkins JW, Shields JA, Shields CL. Plasmacytoma of the eye and orbit. *Int Ophthalmol.* 1997; 20: 339–343.
- [30] Thuro BA, Sagiv O, Shinder R, et al. Clinical presentation and anatomical location of orbital plasmacytomas. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2018; 34: 258–261.
- [31] Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clinical and Experimental Optometry* 2002; 85: 61–75.
- [32] James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007; 23: 403–420.
- [33] Farooq AV, Esposti SD, Popat R, et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody-drug conjugate Belantamab Mafoditin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study. *Ophthalmol Ther.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00280-8>
- [34] Kunkler AL, Binkley EM, Mantopoulos D, Hendershot AJ, Ohr MP, Kendra KL, Davidorf FH, Cebulla CM. Known and novel ocular toxicities of biologics, targeted agents, and traditional chemotherapeutics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(8): 1771–1781. DOI: 10.1007/s00417-019-04337-8. Epub 2019 May 16.
- [35] Fraunfelder FW, Yang HK. Association between bortezomib therapy and eyelid chalazia. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 88–90.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)