

KERATOKONUSAS IR JO ŠĄSAJOS SU ATOPINIU DERMATITU

Karolina Vaičiulytė¹, Renata Vaičiulienė^{1,2}, Dalia Žaliūnienė^{1,2}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Akių ligų klinika

Raktažodžiai: keratokonusas, atopinis dermatitas, keratokonuso rizikos veiksniai.

Santrauka

Keratokonusas (KK) yra progresuojanti, neuždegiminė, dažniausiai abipusė akių liga, sukelianti netaisyklingą astigmatizmą ir regėjimo aštrumo sumažėjimą. Šiuos pokyčius lemia ragenos plonėjimas ir išsigaubimas. KK etiologija nėra aiški, tačiau manoma, kad tai yra daugiafaktorinė liga, apimanti genetinius, biocheminius ir aplinkos veiksnius. Vienas dažniausiai minimų veiksnių yra atopinės ligos. Manoma, kad atopija, ypač atopinis dermatitas (AD), yra susijęs su KK pasireiškimu ir progresavimu. Nustatyta, kad iki 40 proc. KK pacientų serga ir AD. Viena iš ligos išsivystymo priežasčių yra ragenos trauma, kurią sukelia intensyvus akių trynimasis. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad akių trynimą skatina niežėjimas, o pastarąjį – dažniausiai atopija. Svarbu suprasti AD ir KK sąsajas, kad galėtume laiku nustatyti KK ir paskirti gydymą.

Straipsnyje apibendrinti naujausi duomenys apie KK ir jo sąsajas su AD.

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Literatūros paieškai buvo naudojami raktiniai žodžiai, atitinkantys literatūros apžvalgos temą. Buvo atrinkti ne senesni nei penkerių metų straipsniai, publikuoti anglų kalba. Analizė atskleidė, kad KK ir AD sieja genetiniai bei biocheminiai ryšiai. Pagrindinės genų mutacijos, galimos esant šioms patologijoms, yra VSX1, SOD1, ZNF469 ir MIR184. Nustatėme, kad odoje ir ragenoje svarbų vaidmenį atlieka filagrinas. Šio baltymo geno mutacija pažeidžia odos ir ragenos epitelio barjerinę funkciją, dėl to prarandamas transepiderminis vanduo ir tai yra viena iš patogenezės grandžių abiejų ligų atvejais. KK sergančių pacientų ašarose randamas didelis matricos metaloproteinazės (MMP) kiekis. Įdomu tai, kad MMP randama ir odoje, kuris sukelia odos audinio struktūrinius pokyčius, sergant AD. KK pa-

žeistose ragenose pastebėtas pakitęs lizilo oksidazės aktyvumas, kuris gali lemti ragenos biomechaninio standumo sumažėjimą. Svarbu paminėti, kad lizilo oksidazės aktyvumo pakitimai minimi ir AD patogenezėje.

Sergantiems AD dėl padidėjusios KK rizikos reikėtų reguliariai lankytis pas akių gydytojus. Tai padėtų anksčiau diagnozuoti ligą ir laiku paskirti jos progresavimą stabdantį gydymą, kuris sumažintų regėjimo praradimo riziką.

Įvadas

KK yra reta, neuždegiminės kilmės akių liga, sukelianti progresuojantį ragenos plonėjimą ir netaisyklingą išsigaubimą [1]. Dėl to laipsniškai didėja astigmatizmas, kuris blogina matymą [2]. KK dažniausiai pradeda vystytis brendimo metu ar jauniems darbingo amžiaus asmenims ir progresuoja iki trečio ar ketvirto dešimtmečio [3]. Naujaujų studijų duomenimis nustatyta, kad vyrai šia liga serga dažniau, nei moterys [4]. KK paplitimas yra 50-2300 atvejų 100 000 gyventojų [4]. Paplitimas skirtinguose pasaulio regionuose skiriasi, pavyzdžiui, Rusijoje jis siekia vos 0,3/100 000, o Centrinėje Indijoje – 2300/100 000 [5]. Manoma, kad šį skirtumą lemia etniniai, genetiniai bei aplinkos veiksniai [5]. Tikslios KK išsivystymo priežastys kol kas nežinomos. Manoma, kad ligą sukelia genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika [6]. Uždegiminių mediatorių, tokių kaip citokinai, ląstelių adhezijos molekulės ir matricos metaloproteinazės (toliau – MMP) ekspresija taip pat yra susijusi su ragenos destrukcija [7]. Literatūroje nurodoma, kad didelę dalį sergančiųjų KK vargina atopinės ligos [1]. 2018 m. Danijoje atliktoje didelės apimties populiacinėje studijoje nustatyta, kad sergančiųjų KK didesnė rizika susirgti alerginiu rinitu, astma ir atopiniu dermatitu (toliau – AD), nei sveikųjų [8]. Studijų duomenimis, 13 proc. Amerikos gyventojų serga astma, 17 proc. – AD ir iki 16 proc. – alerginiu rinitu [9]. Pastaraisiais metais vis daugiau gaunama įrodymų, kad AD gali sukelti pokyčius ne tik odoje. Epidemiologiniai tyrimai įrodė, kad oftalmologinių komplikacijų paplitimas AD sergančiųjų grupėje yra didesnis, lyginant su bendra populiacija

[10,11]. Viena iš galimų oftalmologinių komplikacijų yra KK [11].

Darbo tikslas – apibendrinti naujausius duomenis apie KK ir jo sąsajas su AD.

Tyrimo objektas ir metodika

Mokslinėse duomenų bazėse rastos publikacijos. Literatūros paieška buvo atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Literatūros paieškai buvo naudojami raktiniai žodžiai, atitinkantys apžvalgos temą. Apžvalgai buvo naudojami ne senesni nei penkerių metų straipsniai, publikuoti anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

KK būdingas laipsniškas ragenos plonėjimas ir išsigaubimas, todėl laipsniškai didėja netaisyklingas astigmatizmas ir susiformuoja kūgio formos ragena. Šie pokyčiai ragenoje sukelia aukštos kartos aberacijas, kurios ženkliai blogina regėjimo aštrumą, gali kreivinti vaizdą, sukelti atspindžius ar net dvejinimąsi, žiūrint viena akimi [12]. Pavėluotai diagnozavus KK ir laiku nepaskyrus gydymo, matymas gali taip pablogėti, kad jokios kitos priemonės, išskyrus ragenos transplantaciją, jo nepagerina. Nustatyta, kad pacientai, sergantys KK, dažnai turi ir sisteminių ligų, tokių kaip AD. Epidemiologinių studijų duomenys parodė tiek KK, tiek AD paplitimo didėjimo tendenciją [13-15]. Manoma, jog per pastaruosius dešimtmečius AD dažnis išaugo 2-3 kartus [16], todėl ši tema yra labai aktuali. Žinios apie KK ir jo sąsajas su kitomis dažniausiai pasitaikančiomis sisteminėmis ligomis yra reikalingos ne tik oftalmologams, bet ir kitų sričių gydytojams.

Tikslios KK priežastys kol kas nežinomos. Manoma, kad ligos išsivystymą lemia genetinių, biocheminių ir aplinkos veiksnių sąveika [17]. Visa tai sukelia molekulinis ir ląstelinius pokyčius ragenos epitelyje, Baumano sluoksnyje, stromoje bei Descemeto membranoje. Manoma, kad kolageno skaidulų disfunkcija yra svarbiausias veiksnys, lemiantis ragenos plonėjimą ir išsigaubimą [18]. 6 - 23,5 proc. KK sergančių asmenų yra teigiama šeimninė anamnezė [19]. Pirmos kartos giminaičiai turi 15-67 kartus didesnę polinkį sirgti šia liga [19]. Tikslus paveldėjimo modelis nėra žinomas [20]. Literatūroje nurodoma, kad MIR184, LOX, HGF, WNT10a, MPDZ-NF1B, ZNF469, IL1a, COL5A1, FOXO1, PDGFRA, BANP, IL1b, VSX1, SOD1 genų mutacijos turi įtakos KK pasireiškimui [16,17]. 2018 m. publikuotoje literatūros apžvalgoje išsamiai išanalizuotos KK lemiančios genų mutacijos bei tų pačių genų mutacijų sukeltos kitos ligos. Remiantis studijomis, buvo nustatytos genų asociacijos tarp KK ir atopijos (COL8A2, SOD1), akių trynimo (DOCK9, FNDC3B, MIR184, RXRA, VSX1, MPDZ, PRDM5, RAB3GAP1, ZNF469, COL4A3, CRB1, COL8A2, CRX, HGF,

LOX, COL5A1, SOD1) bei alerginių ligų (RXRA, PRDM5, RAB3GAP1, ZNF469, COL1A1, SOD1) [21]. Iš aplinkos veiksnių, kurie gali lemti KK išsivystymą, išskiriami: akių trynimas, hormoniniai pokyčiai (paauglystė, nėštumas) ir kontaktinių lęšių nešiojimas [22]. Atopinės ligos, ypač AD literatūroje, nurodomos kaip vienas iš dažniausių gretutinių susirgimų, varginančių KK sergančius pacientus [1].

Diskusija

Atopinio dermatito įtaka keratokonuso pasireiškimui.

AD yra plačiai paplitusi, lėtinė ir progresuojanti odos liga. Ūminėje stadijoje jai būdinga eritema su edema ir pūslėlėmis, o lėtinėje – odos sustorėjimas (lichenifikacija) [23]. AD išsivysčiusiose šalyse paplitimas vaikams siekia 15-20 proc., o suaugusiems – 1-3 procentus [16]. AD diagnozuoti padeda J. Hanifin ir G. Rajka kriterijų, skirstomų į didžiuosius ir mažuosius, taikymas. Svarbu paminėti tai, kad KK priskiriamas prie mažųjų kriterijų [24]. Manoma, kad atopija (ypač AD), kaip vienas iš rizikos veiksnių, gali būti susijęs tiek su KK pasireiškimu, tiek su ligos progresavimu [21,25].

AD serga 18-41 proc. sergančiųjų KK [26]. Sergant AD, KK pasireiškimo rizika 10 kartų didesnė, lyginant su bendra populiacija [10]. Nustatyta, kad sergantiesiems AD, KK anksčiau išsivysto dominuojančios rankos pusėje [26]. 2020 m. J. Moon ir kiti autoriai paskelbė studiją, kurioje buvo ieškoma sąsajų tarp KK ir kitų sisteminių ligų. Į studiją buvo įtraukta 1 025340 pacientų. Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingas sąsajas tarp KK ir alerginio rinito, astmos bei AD [2]. M. Shajari su kolegomis studijos rezultatai atskleidė, kad pacientai, sergantys KK ir atopiniu sindromu, buvo reikšmingai jaunesni, nei tie, kurie sirgo vien tik keratokonusu. Autoriai priėjo prie išvados, kad atopinis sindromas gali sukelti ankstyvesnę KK pasireiškimą [1]. Literatūroje nurodoma, kad AD sergantys pacientai yra linkę į alerginį konjunktyvitą, vernalinį keratokonjunktyvitą bei atopinį keratokonjunktyvitą.

Galimą akių alergijos ir KK sąsają pirmasis aprašė H. Hilgartner 1937 metais [25]. Studijose įrodyta, kad tarp KK sergančių pacientų didesnis vernalinio keratokonjunktyvito, alerginio konjunktyvito, astmos ir AD paplitimas [27]. R. Lapid-Gortzak su bendraautoriais aprašė tyrimą, kuriame nustatė, kad tarp vaikų, sergančių vernaliniu keratokonjunktyvitu, reikšmingai dažniau randama ragenų topografijos pakitimų, lyginant su bendra populiacija [28]. S. Emre ir kolegų studijos rezultatai parodė, kad vaikų, sergančių vernaliniu keratokonjunktyvitu, centrinės ragenos storis buvo gerokai mažesnis nei vaikų, neturinčių vernalinio keratokonjunktyvito [28]. Panašius rezultatus atskleidė ir V. Kaya ir kt. atliktas tyrimas. Tyrėjai nustatė, kad pacientų, sergančių KK ir turinčių atopinį sindromą, centrinė ragenos dalis yra plonesnė, lyginant su pacientais, kurie neturi atopijos [1].

Tai įrodo, kad KK eiga agresyvesnė pacientams, sergantiems alerginėmis ligomis. Manoma, kad KK ir alerginio konjunktyvito, vernalinio keratokonjunktyvito ir (ar) AD sąsajos galimos dėl dažno ir intensyvaus akių ir odos aplink akis trynimo [26,27].

Pasikartojanti ragenos trauma dėl intensyvaus akių trynimo veda prie stromos rekonstrukcijos ir keratocitų apoptozės, atsirandančios dėl MMP 1 ir 13, interleukinų [toliau – IL] 1 ir naviko nekrozės faktoriaus [toliau – TNF] išsiskyrimo [29]. A. Bawazer ir kiti autoriai teigia, kad akių trynimą lemia akių niežėjimas, kurį sukelia atopija [1], tačiau nustatyta, kad sergantys KK asmenys, net ir neturintys atopijos, skundžiasi akių niežuliu ir trina akis [29], todėl pacientams, sergantiems KK, kurie trina akis (net ir neturintiems jokių alerginių ligų) ar linkę į atopiją, sirgusiems alerginėmis ligomis, skiriami vietiniai vaistai nuo alergijos (antihistamininiai, nuo uždegimo, putliųjų ląstelių stabilizatoriai).

Atopinio dermatito ir keratokonuso sąsajos. AD pasireiškimą lemia genetiniai (pvz., filagrino geno (FLG) mutacijos) ir aplinkos veiksniai (klimatas, dieta, žindymas) [16]. Pagrindinis sutrikusios odos barjerinės funkcijos rizikos veiksnys yra FLG mutacija. Šis genas koduoja odos struktūrinius baltymus [30]. Dažniausiai pasitaikančios FLG mutacijos yra R501X ir 2282del4, paveikiančios iki 10 proc. Europos gyventojų [30]. Dėl šio geno mutacijos susilpnėja odos barjeras ir prarandamas transepiderminis vanduo, o tai lemia AD išsivystymą [23]. Nustatyta, kad filagrino yra ir ragenos epitelyje, kur jis palaiko ragenos epitelio barjerinę funkciją [30]. Maždaug 30 proc. AD sergančių pacientų yra FLG mutacijų nešiotojai, todėl jie turi didelę KK išsivystymo riziką [30]. C. Droitcourt ir kt. atliko tyrimą, kurio rezultatai atskleidė, kad asmenys, turintys FLG mutaciją, sergo sunkesne KK forma ir jiems prireikė agresyvesnio gydymo, nei pacientams, neturintiems FLG mutacijos [23].

Nors KK laikoma neuždegimine liga, tačiau pacientų ašarose buvo rastas padidėjęs kai kurių uždegiminių molekulių, įskaitant IL ir TNF, kiekis. Keli tyrimai parodė, kad IL ir TNF reguliuoja MMP raišką, taip sukeldami lėtinį uždegimą. Ragenos plonėjimas ir išsigaubimas yra pagrindiniai KK požymiai, kurie priskiriami ragenos kolageno kiekio sumažėjimui dėl tarpląstelinės matricos irimo. Šiuos pakitimus gali lemti būtent per didelis MMP išsiskyrimas, kuris gali būti kaip viena iš svarbesnių grandžių KK patogenezėje. Verta paminėti, kad IL-1 citokinų šeimos nariai, tarpininkaujantys įgimtą imuniniam atsakui, vaidina svarbų patofiziologinį vaidmenį AD atvejais [31]. MMP-2 ir MMP-9 veikia kaip tarpląstelinę matricią ardantys fermentai ir taip pat yra susiję ir su odos audinio struktūriniais pokyčiais, sergant AD [31].

Sergančių KK pacientų ragenose aptiktas pakitęs lizilo oksidazės aktyvumas. Lizilo oksidazė yra fermentas, katalizuojantis jungtis tarp kolageno ir elastino skaidulų. Pakitęs

lizilo oksidazės aktyvumas silpnina minėtas jungtis, o tai gali sukelti ragenos biomechaninio standumo mažėjimą [32]. Šio fermento randama odos epidermyje, o jo aktyvumo pakitimai taip pat minimi AD patogenezėje [33].

Dermatologų ir oftalmologų bendradarbiavimo svarba. KK yra progresuojanti būklė, galinti sukelti negrįžtamą regėjimo praradimą, todėl būtina atkreipti dėmesį į sergančiųjų AD oftalmologinius nusiskundimus ir siūsti detaliam akių ištyrimui [23,26]. Asmenims, sergantiems AD, ypač turintiems šeiminę KK anamnezę, turėtų būti patarta reguliariai lankytis pas akių ligų gydytojus. Akių patikra turėtų būti dažnesnė pirmaisiais gyvenimo dešimtmečiais, kai KK progresavimas aktyviausias [34]. Nepaisant galimo regėjimo praradimo pavojaus, reguliarius oftalmologinis ištyrimas nėra įprastas daugumai sergančiųjų AD. Dermatologai turėtų atkreipti dėmesį į galimas AD gretutines akių ligas, taip užtikrinant ankstyvą KK diagnozę ir laiku pradėtą gydymą [26].

Ankstyva KK diagnostika yra labai svarbi, nes vėlai diagnozavus ligą, blogesnė gydymo baigtis, pacientai prastiau mato, todėl nukenčia jų gyvenimo kokybė [35]. Anksti nustatčius progresuojančią KK, galima taikyti gydymą, tokį kaip ragenos sutvirtinimo procedūra (RSP), stabdančią ligos progresavimą [35]. Tai minimaliai invazyvi procedūra, kurios metu naudojamas riboflavinis ir ultravioletinė A (UVA) šviesa [36]. Procedūros metu apšvitinus UVA spinduliais įsotintą riboflavinu rageną, įvyksta biocheminė reakcija, dėl to padidėja ragenos biomechaninis standumas (sustabdomas ligos progresavimas) ir sumažėja centrinės ragenos dalies gaubtumai (šiek tiek gali pagerėti matymas) [36-38]. Ankstyvoji KK diagnostika turi reikšmingą socioekonominę naudą. D. Godefrooij ir kt. aprašė tyrimą, kurio metu nustatė, kad Nyderlanduose pradėjus taikyti RSP, 25 proc. sumažėjo ragenos transplantacijų skaičius [39].

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikoje (toliau – LSMUL KK) nuo 2016 m. šis inovatyvus gydymo metodas prieinamas visiems KK sergantiems pacientams. 2019 m. tarptautinėje konferencijoje LSMUL KK Akių ligų klinikos mokslininkai pristatė pacientų, kuriems dėl progresuojančio KK buvo taikyta RSP, gydymo baigtis. Duomenys atskleidė, kad šis gydymo metodas pacientams efektyviai sustabdė ligos progresavimą ir pagerino matymą [40].

Išvados

AD yra rizikos veiksnys KK išsivystymui jaunesniame amžiuje. Ši liga siejama su agresyvesne KK eiga. Asmenys, sergantys AD, turėtų būti reguliariai tikrinami oftalmologų dėl padidėjusios KK rizikos.

Literatūra

1. Shajari M, Eberhardt E, Müller M, Al Khateeb G, Friderich S,

- Remy M, et al. Effects of atopic syndrome on keratoconus. *Cornea* 2016;35(11):1416-20.
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000935>
2. Moon JY, Lee J, Park YH, Park E-C, Lee SH. Incidence of keratoconus and its association with systemic comorbid conditions: a nationwide cohort study from South Korea. *J Ophthalmol* 2020;2020:1-6.
<https://doi.org/10.1155/2020/3493614>
 3. Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2017;43(9):1213-27.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.07.021>
 4. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology* 2016;123(3):457-465.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.035>
 5. El-Khoury S, Abdelmassih Y, Hamade A, Slim E, Cherfan CG, Chelala E, et al. Pediatric keratoconus in a tertiary referral center: incidence, presentation, risk factors, and treatment. *J Refract Surg* 2016;32(8):534-41.
<https://doi.org/10.3928/1081597X-20160513-01>
 6. Magalhaes OA, Fujihara FMF, de Brittes EBN, Tavares RN. Keratoconus development risk factors: a contralateral eye study. *J Eu Cornea* 2020;7:1-3.
<https://doi.org/10.1016/j.xjec.2020.02.003>
 7. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye* 2015;29(7):843-59.
<https://doi.org/10.1038/eye.2015.63>
 8. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. A nationwide population-based study of social demographic factors, associated diseases and mortality of keratoconus patients in Denmark from 1977 to 2015. *Acta Ophthalmol* 2019;97(5):497-504.
<https://doi.org/10.1111/aos.13961>
 9. Merdler I, Hassidim A, Sorkin N, Shapira S, Gronovich Y, Korach Z. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea* 2015;34(5):525-9.
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000416>
 10. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(2):280-286.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.003>
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.003>
 11. Govind K, Whang K, Khanna R, Scott AW, Kwatra SG. Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):298-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.009>
 12. Karolak JA, Gajecka M. Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics* 2017;292(2):251-69.
<https://doi.org/10.1007/s00438-016-1283-z>
 13. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL. Age specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol* 2017;175:169-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>
 14. Kowalska-Oleđzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess* 2019;8(1):126-8.
<https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1619570>
 15. Giovannini M, Geat D, Barlocco G, Pertile R, Mori F, Filip-peschi C, et al. A caregiver-reported global severity assessment in pediatric atopic eczema: the Comano score. *Ital J Pediatr* 2020;46(1):4-8.
<https://doi.org/10.1186/s13052-020-0805-9>
 16. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015;66:8-16.
<https://doi.org/10.1159/000370220>
 17. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom* 2015;98(4):299-311.
<https://doi.org/10.1111/cxo.12300>
 18. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017;62(6):770-83.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>
 19. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and histopathological changes associated with keratoconus. *Biomed Res Int* 2017;2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/7803029>
 20. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int* 2015;2015:24-32.
<https://doi.org/10.1155/2015/795738>
 21. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, Tsotridou E, Orfanidou M, Bakaloudi DR, et al. Genetic aspects of keratoconus: a literature review exploring potential genetic contributions and possible genetic relationships with comorbidities. *Ophthalmol Ther* 2018;7(2):263-92.
<https://doi.org/10.1007/s40123-018-0144-8>
 22. Valgaeren H, Koppen C, Van Camp G. A new perspective on the genetics of keratoconus: why have we not been more successful? *Ophthalmic Genet* 2018;39(2):158-74.
<https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1393831>
 23. Pietruszyńska M, Zawadzka-Krajewska A, Duda P, Rogowska M, Grabska-Liberek I, Kulus M. Ophthalmic manifestations of atopic dermatitis. *Adv Dermatology Allergol* 2018;1-6.
 24. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017;35(4):354-9.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.007>
 25. Mazzotta C, Traversi C, Mellace P, Bagaglia SA, Zuccarini S, Mencucci R, et al. Keratoconus progression in patients with allergy and elevated surface matrix metalloproteinase 9 point-of-care test. *Eye Contact Lens* 2018;44(0):S48-53.
<https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000432>
 26. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(6):797-805.
<https://doi.org/10.1007/s40257-019-00455-5>

27. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Bakhshi A. Effect of allergic diseases on keratoconus severity. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(3):418-23.
<https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1145697>
28. Solomon A. Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(5):489-94.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000202>
29. Barbara A. Controversies in the management of keratoconus. *Controv Manag Keratoconus* 2018;1-397.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-98032-4_1
30. Juul-Dam M, Sejersen H, Vestergaard C, Deleuran M, Hjortdal J. The impact of filaggrin genotype and atopic dermatitis on risk and severity of keratoconus. *J Eu Cornea* 2020;7:4-7.
<https://doi.org/10.1016/j.xjcc.2020.02.001>
31. Chang Y-S, Weng S-F, Wang J-J, Tseng S-H, Wang J-Y, Jan H-Y, et al. Association between keratoconus and the risk of adolescent or adult onset atopic dermatitis. *Allergy* 2020;0-2.
<https://doi.org/10.1111/all.14320>
32. Robati RM, Einollahi B, Einollahi H, Younespour S, Fadaifard S. Skin biophysical characteristics in patients with keratoconus: a controlled study. *Scientifica [Cairo]* 2016;2016.
<https://doi.org/10.1155/2016/6789081>
33. Ghosh D, Ding L, Sivaprasad U, Geh E, Biagini Myers J, Bernstein JA, et al. Multiple transcriptome data analysis reveals biologically relevant atopic dermatitis signature genes and pathways. *PLoS One* 2016;10(12):e0144316.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144316>
34. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Cutis* 2019;104(3):189-93.
35. Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical keratoconus. *J Optom* 2020;1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.optom.2019.11.001>
36. Zhu AY, Jun AS, Soiberman US. Combined protocols for corneal collagen cross-linking with photorefractive surgery for refractive management of keratoconus: update on techniques and review of literature. *Ophthalmol Ther* 2019;8(s1):15-31.
<https://doi.org/10.1007/s40123-019-00210-3>
37. Shetty R, Kaweri L, Pahuja N, Nagaraja H, Wadia K, Jayadev C, et al. Current review and a simplified "five-point management algorithm" for keratoconus. *IJO Ophthalmic Perspective* 2015;63(1):46-53.
<https://doi.org/10.4103/0301-4738.151468>
38. Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, et al. Appropriate sequence of combined intracorneal ring implantation and corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornes* 2018;37(12):1601-7.
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001740>
39. Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RPL. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol* 2016;94(7):675-8.

<https://doi.org/10.1111/aos.13095>

40. Forum XVI, Balticum O. *Eureta* Vilnius, 2019.

THE INTERFACE OF KERATOCONUS WITH ATOPIC DERMATITIS

K. Vaičiulytė, R. Vaičiulienė, D. Žaliūnienė

Keywords: keratoconus, atopic dermatitis, risk factors for keratoconus.

Summary

Keratoconus (KC) is a progressive, non-inflammatory, mostly reciprocal eye disease that causes irregular astigmatism and decreased visual acuity. These changes are affected by corneal thinning and convexity. The etiology of KC is not clear, but it is thought to be a multifactorial disease involving genetic, biochemical, and environmental factors. One of the most frequently mentioned factors is atopic disease. Atopia, especially AD, is believed to be associated with the manifestation and progression of KC. Up to 40% of patients with KC have been found to have AD. One of the mechanisms of disease development is corneal trauma caused by intense rubbing of the eyes. It should be noted that eyes rubbing is caused by itching, and the latter is usually caused by atopy. It is important to understand the associations between AD and KC, so that we can identify KC in a timely manner and prescribe timely treatment.

Aim. The aim of this review was to summarize recent data on KC and its associations with AD.

Materials and Methods. Publications found in scientific databases. The literature search was performed on PubMed and Google Scholar databases. Keywords relevant to the topic of the literature review were used to search the literature. For the review, articles not older than 5 years were used and published in English.

Results. After reviewing the literature, we found that KC and AD are associated by genetic and biochemical links. The main gene mutations that are possible in these pathologies are VSX1, SOD1, ZNF469 and MIR184. We also found that filaggrin plays an important role in the skin and cornea. Mutation in the gene of this protein impairs the barrier function of the skin and corneal epithelium, resulting in the loss of transepidermal water and is one of the links in the pathogenesis of both diseases. High levels of matrix metalloproteinase (MMP) are found in the tears of patients with KC. Interestingly, MMP is also found in the skin, which causes structural changes in skin tissue in AD. Also, changes in lysyl oxidase activity have been observed in the corneas damaged by KC, which may lead to a decrease in the biomechanical stiffness of the cornea. It is important to note that changes in lysyl oxidase activity are also mentioned in the pathogenesis of AD.

Conclusions. Patients with AD should have regular visits to ophthalmologists due to an increased risk of developing KC. This would help to diagnose the disease earlier and prescribe timely treatment to stop the progression of the disease, which would reduce the risk of vision loss.

Correspondence to: vaiciulyte.karolina@gmail.com

Gauta 2020-05-13