

YEAR 4 | 2018

FOCUS

ITALIAN REVIEW OF OPHTHALMOLOGY

QUARTERLY JOURNAL OF CLINICAL AND SURGICAL OPHTHALMOLOGY AND OPHTHALMIC OPTICS

**LA CHERATITE NEUROTROFICA: VALUTAZIONI ATTUALI
E TRATTAMENTI INNOVATIVI**



LA CHERATITE NEUROTROFICA: VALUTAZIONI ATTUALI E TRATTAMENTI INNOVATIVI

Leonardo Mastropasqua¹, Pasquale Aragona², Roberta Calienno¹, Leandro Infrerera², Elisa Imelde Postorino², Manuela Lanzini¹, Mario Nubile¹

1 Clinical Oftalmologica, Centro Nazionale di Alta Tecnologia in Oftalmologia, Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

2 UOC di Oftalmologia, AOU Policlinico "G. Martino", Università degli Studi di Messina

RIASSUNTO

La cheratite neurotrofica (NK) è una malattia degenerativa della cornea causata da un danno all'innervazione trigeminale della cornea, che porta a rotture spontanee dell'epitelio corneale che possono peggiorare sino a creare un'ulcera correlata ad una sensibilità corneale ridotta o assente. L'esposizione dello stroma sottostante l'epitelio corneale facilita la sua stessa degradazione enzimatica insieme ad alterazioni sostanziali del metabolismo, del trofismo e dei processi di guarigione della superficie oculare, correlati al danno di innervazione primario. Numerose condizioni e patologie sistemiche ed oculari, tra cui la cheratite erpetica, il diabete, chirurgia corneale e procedure neurochirurgiche, possono causare NK danneggiando le fibre nervose trigeminali.

Gli stadi clinici della NK variano dall'iniziale danno epiteliale corneale e dai cambiamenti del film lacrimale (stadio 1 o lieve NK) al difetto epiteliale persistente (stadio 2 o moderata NK) e all'ulcera (stadio 3 o grave NK), che può progredire fino alla perforazione corneale.

Gli stadi 2 e 3 in particolare potrebbero influenzare ampiamente la capacità visiva e la qualità della vita dei pazienti. Lo scopo della terapia è agire sulla patogenesi della NK, ridurre il danno corneale e favorire la guarigione epiteliale; agenti lubrificanti, colliri antinfiammatori e antibiotici

permettono di ottenere una riparazione temporanea della superficie oculare negli stadi 1 e 2.

L'uso di lenti a contatto e/o punctal plug è utile nel danno iniziale della cornea; allo stesso modo la chiusura delle palpebre, attraverso la tossina botulinica o la tarsorrafia, l'autotrapianto congiuntivale o il trapianto di membrana amniotica facilitano il recupero negli stadi 2 e 3 ma riducono ulteriormente la vista.

Tutti gli approcci terapeutici sopracitati sono passivi in natura in quanto agiscono principalmente sui segni clinici della malattia.

Il fattore di crescita nervoso rhNGF (Cenegermin 20µg/ml), recentemente approvato per uso umano, potrebbe rappresentare la terapia innovativa e specifica per la cheratopatia neurotrofica di grado moderato (difetto epiteliale persistente) o severo (ulcera corneale) nel paziente adulto, diventando così il primo trattamento medico approvato per questa indicazione specifica.

INTRODUZIONE

Il plesso nervoso corneale, ramo oftalmico del nervo trigemino, è responsabile della nocicezione ed è responsabile del normale metabolismo della superficie oculare¹.

La cheratopatia neurotrofica (NK) è una rara malattia degenerativa causata dal danno di innervazione trigeminali correlato a più patologie oculari e/o sistemiche che possono coinvolgere il

PAROLE CHIAVE

Cheratite neurotrofica; ulcera corneale; membrana amniotica; nerve growth factor; tarsorrafia.

quinto nervo cranico; diabete, sclerosi multipla, procedure neurochirurgiche, cheratite da herpes sono cause comuni di NK^{2,3}.

La riduzione o la perdita totale di sensibilità determina un'alterazione della cicatrizzazione corneale che si basa su sistema di comunicazione controllato e collaborativo tra cellule epiteliali e neuronali capace di facilitare la re-sintesi della matrice danneggiata, la migrazione cellulare e il ripristino dell'architettura tissutale⁴. Pertanto, un alterato processo di cicatrizzazione comporterà un danno epiteliale corneale che potrà andare dalla semplice cheratite puntata superficiale al difetto epiteliale persistente sino all'ulcera o perforazione corneale causata dalla degradazione enzimatica dello stroma esposto sottostante⁵.

È chiaro che un trattamento per l'NK può essere considerato efficace qualora sia ripristinata una normale innervazione corneale e sensibilità. Trattamenti nuovi e innovativi sono stati proposti a questo scopo come l'utilizzo del nerve growth factor ricombinante umano in formulazione topica (rhNGF, cenegermin 20µg/ml), recentemente approvato per uso umano per il trattamento della NK di grado moderato e severo.

DEFINIZIONE

"La cheratopatia neurotrofica è una malattia legata alle alterazioni dei nervi corneali che portano a compromissione della funzione sensoriale e trofica con conseguente danno epiteliale corneale, che colpisce la stabilità e l'integrità del film lacrimale, dell'epitelio e dello stroma".

Questa è la definizione più recente di NK pubblicata da Dua e coll. nel 2018 e può essere considerata la più completa poiché comprende sia il danno all'innervazione corneale che le conseguenze di questo danno sull'integrità della superficie oculare⁶.

EPIDEMIOLOGIA

L'NK è stata classificata come malattia a basso impatto epidemiologico/orfana (ORPHA137596) che colpisce meno di 5 individui su 10.000. NK si sviluppa in media nel 6% dei casi di cheratite erpetica che ha una prevalenza di 149/100.000⁷ e nel 12,8% di casi di cheratite da herpes zoster, che ha una prevalenza di 26/100.000⁹. Un'altra causa comune di NK è rappresentata da interventi neurochirurgici che interessano il nervo trigemino (incidenza post-chirurgica del 2,8%), con una prevalenza di 1.5/10.000 e una prevalenza stimata di NK dopo procedure neurochirurgiche di 0,02/10.000⁹. Nessun dato epidemiologico è riportato in letteratura scientifica correlato ad altre cause di NK come diabete, uso/abuso di lenti a contatto, ustioni chimiche o sclerosi multipla; la sindrome da occhio secco successiva a chirurgia refrattiva laser (laser in situ keratomileusis) è stimata tra il 2 e il 5% dei pazienti caucasici (fino al 28% negli asiatici)^{10,11}.

PATOGENESI E CAUSE

La cheratopatia neurotrofica può essere causata da tutte le condizioni che danneggiano le innervazioni trigeminali a qualsiasi livello (fibre post gangliari); dopo una lesione nervosa, il nervo residuo subisce una degenerazione Walleriana e la regione corneale interessata presenta immediatamente una perdita di sensibilità.

Un parziale recupero della sensibilità è possibile ed è correlato alla gravità del danno nervoso¹².

La tabella 1 riporta la via patogenetica dell'NK una serie di eventi che si verificano in seguito al danno di innervazione corneale.

Gli eventi oculari e sistemici possono influenzare cronicamente il funzionamento dei nervi corneali¹³.

Le infezioni dell'herpes simplex e

Tab. 1 Cascata patogenetica NK

Ridotta/alterata sensibilità corneale
Ridotta secrezione lacrimale e aumentata evaporazione
Aumentata iperosmolarità della superficie oculare e accumulo di citochine proinfiammatorie e riduzione di neurotrofine (NGF)
Infiammazione neurogena (MMP, Sostanza P, CGRP, Neurokinina A, Endotelina 3)
Danno epiteliale
Degradazione enzimatica stromale
Invasione microbica e infezione

dell'herpes zoster rappresentano sicuramente le condizioni più comuni che possono determinare ipoestesia corneale e NK (27% dei pazienti)¹⁴.

Procedure chirurgiche refrattive corneali come la LASIK, la cheratoplastica perforante o lamellare e le incisioni corneali eseguite durante intervento di cataratta possono danneggiare l'innervazione corneale e causare NK¹⁵. Distrofie corneali, ustioni chimiche o termiche corneali potrebbero altresì facilitare l'insorgenza di NK¹³.

La rimozione di neurinomi o di tumori intracranici/orbitari può anche causare danni permanenti al nervo trigemino con successiva ipo/anestesia corneale. Il diabete mellito, determinando un danno microvascolare delle fibre nervose mielinizzate può causare neuropatia. In uno studio recente, è stata riportata una riduzione nei pazienti diabetici delle fibre nervose in microscopia confocale in vivo (IVCM) con un'associazione significativa tra i livelli di emoglobina glicata e la densità di innervazione corneale¹⁶. Altre rare condizioni che facilitano la NK, compromettendo l'innervazione corneale sono la lebbra o la sclerosi multipla.

PRESENTAZIONE E CLASSIFICAZIONE CLINICA

La figura 1 mostra in biomicroscopia i quadri clinici caratteristici dei differenti stadi di NK. La presentazione clinica dei

pazienti affetti da NK è caratterizzata nella fase iniziale della malattia da sintomi di secchezza, fotofobia con difficoltà a leggere per un tempo prolungato, qualità della visione compromessa e ridotta frequenza di ammiccamento.

I sintomi, che sono causati da perdita di sensibilità e conseguente disfunzione della superficie oculare (Tab. 1) sono di solito peggiori al mattino o in presenza di condizioni specifiche (come l'uso di aria condizionata)¹⁷. L'ipo/anestesia corneale si aggrava con il progredire della malattia e determina, paradossalmente, una riduzione della sintomatologia dolorosa, mentre la compromissione visiva aumenta quando la cornea centrale è significativamente coinvolta. La tabella 2 riporta i principali segni di NK in ordine di gravità.

Nel 1995 Mackie introdusse una classificazione in tre stadi dell'NK basata sulla gravità del danno corneale, già validata e utilizzata in tutto il mondo¹⁸.

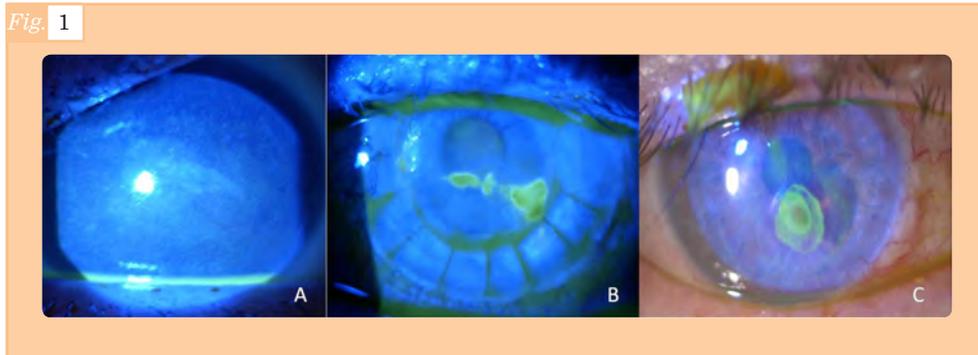
Lo stadio 1 della cheratopatia neurotrofica mostra quanto segue:

- Macchia di rosa bengala/verde di lissamina della congiuntiva palpebrale inferiore
- Riduzione del tempo di BUT
- Aumento della viscosità del film lacrimale
- Colorazione con fluoresceina dell'epitelio corneale (cheratite epiteliale puntata)

La stadio 2 è caratterizzato da:

Fig. 1

NK classificazione della cheratopatia neurotrofica
 A. Stadio 1: cheratite puntata superficiale
 B. Stadio 2: franco difetto epiteliale (PED)
 C. Stadio 3: Descemetocèle in ulcera corneale avanzata.



- Difetto epiteliale - Di solito ovale e nella cornea superiore
- Difetto circondato da un bordo di epitelio slargato
- I bordi possono diventare lisci e arrotondati
- Edema stromale con pieghe nella membrana di Descemet
- A volte associato ad attività infiammatoria della camera anteriore

Lo stadio 3 è caratterizzato da:

- melting stromale
- perforazione.

Recentemente Dua e coll hanno proposto un adattamento della classificazione di Mackie che prende in considerazioni anche le alterazioni dell'estesimetria corneale⁶:

- Lieve (cambiamenti epiteliali solo senza difetto epiteliale): Irregolarità epiteliale senza franco difetto epiteliale; instabilità e sintomi del film lacrimale (iperestesia) con sensibilità ridotta o assente in uno o più quadranti della cornea.
- Moderato (difetto epiteliale senza difetto stromale): difetto epiteliale persistente e ipoestesia/anestesia corneale.
- Grave (coinvolgimento stromale): coinvolgimento stromale da ulcera corneale a lisi a perforazione, con ipoestesia/anestesia corneale.

La classificazione di Mackie è limitata ai criteri biomicroscopici e include nello stesso stadio un'estrema variabilità delle condizioni cliniche, con prognosi

e severità diverse¹⁹. Non sono presi in considerazione dettagli sui nervi corneali sub-epiteliali, sull'infiammazione stromale e sui cheratociti.

La microscopia confocale in vivo (IVCM) nella diagnostica per immagini corneale ha permesso di migliorare la nostra comprensione dell'architettura microscopica del tessuto corneale comprendente sia la componente cellulare epiteliale che stromale ed il plesso corneale nervoso²⁰.

Inoltre, attraverso l'AS-OCT è possibile attualmente ottenere dati morfometrici accurati per misurare la profondità dello stroma residuo in caso di ulcera corneale²¹. Queste evidenze suggeriscono che il test di sensibilità corneale può essere insufficiente per analizzare la funzione trofica specifica delle fibre nervose corneali. Un'analisi accurata e un'analisi quantitativa del plesso sub-basale del nervo è necessaria per studiare le alterazioni strutturali delle fibre del nervo corneale e l'IVCM è considerato il gold standard diagnostico²⁰.

Basandosi sui risultati di IVCM e AS-OCT, recentemente è stata proposta una stadiazione della gravità della NK da parte di Mastropasqua e coll:

Gli stadi di classificazione sono stati ulteriormente suddivisi come segue:

Stadio 1 A: colorazione con fluoresceina epiteliale corneale puntata, possibile ipoestesia corneale, densità delle fibre del nervo sub-

Tab. 2 Principali segni di NK in ordine di severità

Ridotto tempo di rottura del film lacrimale con menisco lacrimale sottile
Irregolarità puntate della superficie epiteliale
Difetti epiteliali persistenti (PED) con iperemia congiuntivale associata
Melting stromale
Ulcera corneale
Desmetocele corneale e perforazione
Infezione microbica secondaria con ipopion e neovascolarizzazione corneale associata

basale $\geq 5 \mu\text{m}/\text{mm}^2$, numero di fibre nervose totali $\geq 1 \text{ mm}^2$.

Stadio 1 B: colorazione con fluoresceina epiteliale corneale puntata, possibile ipoestesia corneale, densità delle fibre del nervo sub-basale $\leq 5 \mu\text{m}/\text{mm}^2$, numero di fibre nervose totali $\leq 1/\text{mm}^2$.

Stadio 2 A: difetto epiteliale con bordi lisci e arrotondati, ipoestesia corneale o anestesia corneale totale, densità delle fibre del nervo sub-basale $\geq 3 \mu\text{m}/\text{mm}^2$, numero di fibre nervose totali $\geq 0,5/\text{mm}^2$.

Stadio 2 B: difetto epiteliale con bordi lisci e arrotondati, ipoestesia corneale o anestesia corneale totale, densità delle fibre del nervo sub-basale $\leq 3 \mu\text{m}/\text{mm}^2$, numero di fibre nervose totali $\leq 0,5/\text{mm}^2$.

Stadio 3 A: ulcerazione corneale con assottigliamento stromale $\leq 50\%$ dello spessore corneale totale.

Stadio 3 B: ulcerazione corneale con assottigliamento stromale $\geq 50\%$ dello spessore corneale totale.

DIAGNOSI

La diagnosi richiede un'accurata anamnesi e un'attenta valutazione oftalmologica. Una storia positiva per danni al nervo trigemino, la presenza di difetti epiteliali persistenti (PED) o ulcere e una riduzione della sensibilità corneale possono far sospettare una condizione di cheratite neurotrofica. I pazienti che ne soffrono raramente lamentano sintomi

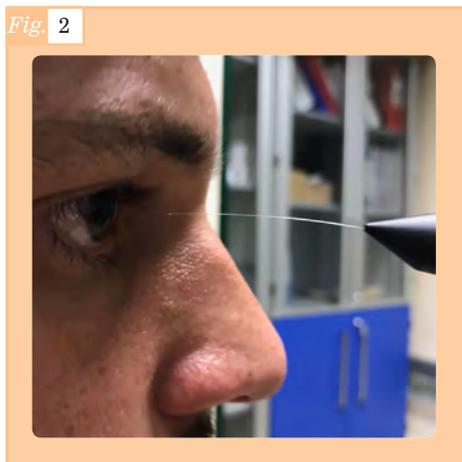
oculari. In tutti i casi la riduzione della sensibilità corneale è patognomica di questa patologia.

Diverse condizioni oculari e sistemiche possono essere associate alla comparsa della cheratite neurotrofica e proprio per questo la storia clinica del paziente deve essere ben conosciuta.

Presenza di patologie sistemiche (diabete e sclerosi multipla), l'uso di farmaci (neurolettici e antipsicotici) e cause locali (pregressa chirurgia corneale o traumi, abuso di anestetici topici, abuso di lenti a contatto, infezioni virali soprattutto da Herpes) devono essere considerati con attenzione. Bisogna, inoltre, considerare anche le patologie che possano compromettere la funzione del nervo trigemino o del suo nucleo quali: neoplasie cerebrali, danni iatrogeni (neurochirurgia) o di origine vascolare²⁰.

Alla lampada a fessura si possono valutare, con e senza instillazione di fluoresceina, i cambiamenti epiteliali; devono essere individuati e quantificati per classificare severità e progressione della cheratite neurotrofica. Le lesioni corneali sono caratterizzate, in base alla gravità del quadro clinico, da aspetti che vanno dalla presenza di epitelio grigiastro e irregolare alla microscopia confocale, alla presenza di cheratite puntata superficiale, fino alle forme moderate-gravi caratterizzate da PED e ulcere. Generalmente, le alterazioni epiteliali di tipo neurotrofico sono di forma ovalare

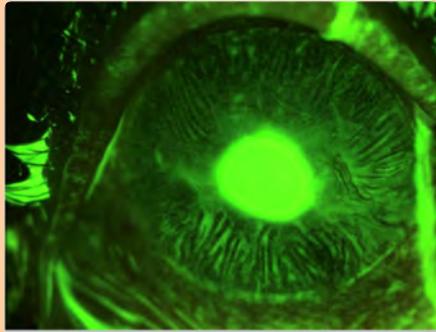
Fig. 2
Estesiometro
di Cochet-Bonnet.



o circolare, localizzate al centro della cornea e circondate da un alone di epitelio opaco, che tende a sfaldarsi e ad arrotolarsi ai margini delle aree lesionali fino a sviluppare delle vere e proprie ulcere. A lungo termine avvengono alterazioni strutturali della cornea che va incontro a neovascolarizzazione e allo sviluppo di veri e propri leucomi. Quindi, la progressione da difetti epiteliali superficiali a PED e ulcere richiede un riconoscimento e un intervento terapeutico tempestivo. La congiuntiva è solitamente lievemente iperemica e può mostrare segni di sofferenza epiteliale dimostrate dalla colorazione con fluoresceina e/o verde di lissamina. Diversi strumenti e indagini di laboratorio possono aiutarci a porre diagnosi di cheratite neurotrofica. Uno dei test più importanti è quello della sensibilità corneale (test di I livello); deve essere eseguito andando a toccare la parte centrale e periferica della cornea con un filamento di cotone, oppure, in maniera più precisa, con il cheratoestesiometro²³. Il device maggiormente utilizzato è il cheratoestesiometro di Cochet-Bonnet (Fig. 2) che consiste in un filo di nylon sottile, flessibile e di lunghezza variabile (0-6 cm); quando il filo è lungo la pressione applicata per unità di superficie, corrispondente all'area

della testa della fibra di nylon pari a 0,0113 mmq è minima mentre riducendo progressivamente la lunghezza del filamento la pressione esercitata aumenta con un range di pressione applicata che può variare da 11 a 200 mg/0,0113 mmq (mg/S). La sensibilità corneale viene valutata nelle diverse aree corneali: 1 centrale e 4 periferiche (superiore, inferiore, nasale e temporale). La risposta può essere soggettiva, chiedendo al paziente quando avverte di essere toccato e oggettiva quando si evoca il riflesso dell'ammiccamento²⁴⁻²⁶. La misurazione della sensibilità corneale viene riportata indicando la lunghezza del filamento in grado di evocare una risposta positiva da parte del paziente. Si considera indicativa di una significativa riduzione della sensibilità corneale una risposta positiva evocata da un filamento di lunghezza pari o inferiore a 4 cm. Il cheratoestesiometro di Belmonte (non a contatto), che stimola la cornea con getti di aria regolabili in base alla differente temperatura, pressione e concentrazione di CO₂, è ancora poco diffuso così da non essere entrato nell'uso clinico²⁷. Tra i test di II livello ricordiamo il BUT e i test di Schirmer che ci aiutano a valutare le alterazioni del film lacrimale²⁸. Nel percorso diagnostico risulta molto utile, come già ricordato, anche la microscopia confocale in vivo che consente di studiare nel dettaglio tutte le strutture corneali con particolare attenzione ai plessi nervosi^{29,30}. Diversi studi dimostrano una riduzione della densità delle fibre nervose sub-basali, un incremento della tortuosità dei nervi, una riduzione delle cellule endoteliali ed epiteliali^{12,31-32}. Un altro strumento molto utile per valutazione della superficie oculare è il Keratograph; questo strumento riesce ad esaminare diversi aspetti funzionali e morfologici del film

Fig. 3



lacrimale e della congiuntiva. Nella cheratite neurotrofica è particolarmente utile lo studio della superficie dopo colorazione con fluoresceina che può documentare le alterazioni epiteliali tipiche di questo processo (Fig. 3).

TRATTAMENTO

Sebbene siano stati proposti diversi trattamenti medici e chirurgici, la NK rimane difficile da trattare. La gestione della NK deve essere basata sullo stadio della malattia e della gravità ed è possibile distinguere tra trattamento medico, trattamento parachirurgico e trattamento chirurgico di questa patologia.

Nello stadio 1 il trattamento della NK consisterà nella prevenzione del difetto epiteliale e nel miglioramento delle erosioni sino alla guarigione. Impedire il melting stromale e incoraggiare la riepitelizzazione dovrebbe essere l'obiettivo nello stadio 2; nello stadio 3 la terapia ha lo scopo di evitare la perforazione e ripristinare la salute della superficie oculare favorendo la guarigione delle ulcere corneali.

Trattamento medico

Il trattamento medico della NK può essere suddiviso in diverse categorie di trattamento relative alla progressione

della malattia:

- trattamento di eventuali infezioni concomitanti: è essenziale la coltura o PCR di tamponi dei fornici o scraping corneale per identificare patogeni che possono essere presenti in abbondanza su una superficie oculare compromessa³³.
- Gli organismi identificati (batteri, funghi) devono essere trattati basandosi sulla sensibilità ai farmaci, evitando possibilmente la terapia topica con conservanti.
- Utilizzare sostituti lacrimali e promuovere l'epitelizzazione: i sostituti lacrimali lubrificano adeguatamente la superficie oculare e diluiscono i mediatori pro-infiammatori nel film lacrimale promuovendo così l'epitelizzazione. È certamente da preferire l'uso di lubrificanti privi di conservante al fine di ridurre la tossicità; il carmellosio o lo ialuronato sono raccomandati a causa dei loro effetti citoprotettivi³⁴ sulle cellule epiteliali della superficie oculare. Altri composti come le gomme guar, i liposomi e le combinazioni olio di soia/olio minerale, aiutano a stabilizzare lo strato fosfolipidico mentre altri agenti favoriscono l'osmoprotezione (glicerina, L-carnitina, eritritolo, trealosio). Nei pazienti con cheratite filamentosa, anche i mucolitici (acetilcisteina 5-10%) possono essere utili. Nei casi resistenti, è possibile associare l'uso di sostituti lacrimali (colliri sierici) che contengono sostanze naturali che sono in grado di favorire la rigenerazione dell'epitelio superficiale oculare come fattori di crescita (fattore di crescita epidermico), Vitamine (A, C), glucosio, antimicrobici naturali (IgA di superficie, defensine, lisozima) e proteine coinvolte nella guarigione delle ferite (fibronectina). L'instillazione di siero autologo³⁵ è dibattuta a causa di un evidente

Fig. 3

Immagini in Keratograph.

rischio di instillare anticorpi circolanti o mediatori proinfiammatori in pazienti con malattie sistemiche (per esempio sclerosi multipla).

- Riduzione dell'infiammazione: uso di glucocorticoidi topici privi di conservanti come il prednisolone o il desametasone³⁶ è ampiamente diffuso; sarà però necessario uno screening costante della pressione intraoculare. Si consiglia inoltre l'uso sistemico di inibitori della metalloproteinasi sotto forma di tetracicline a basso dosaggio o macrolidi. Il trattamento topico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non migliora il processo di guarigione, sono generalmente evitati a causa della loro tossicità epiteliale e del rischio di ulcerazione della cornea³⁷. La ciclosporina topica è autorizzata attualmente solo per l'uso nella patologia oculare secca primaria o secondaria, ma potrebbe rappresentare una valida alternativa nell'infiammazione della superficie oculare correlata a NK. Anche il tacrolimus topico dallo 0,03% allo 0,1% ha dimostrato di essere efficace nella lotta contro l'infiammazione della superficie oculare ma il suo uso nel trattamento della NK non è stato studiato³⁸.

Uso di prodotti medici biologici

Molti agenti biologici (RGTA, Sostanza P, Timosina beta-4, Nicergolina) favoriscono la guarigione epiteliale in modo generico combattendo l'infiammazione della superficie oculare ma pochissimi di questi sono stati utilizzati e validati per uso oculare. Il fattore di crescita nervoso umano ricombinante (rhNGF) cura specificamente il deficit di tale fattore quale causa della NK sostituendo dunque il fattore di crescita nervoso e promuovendo la guarigione tramite la ricostituzione del plesso nervoso danneggiato. Cenegermin è una forma

ricombinante del fattore di crescita nervoso umano (rhNGF) prodotto in *Escherichia coli* come pro-peptide, e successivamente scisso per maturare come NGF. La molecola è identica a quella umana (European Medicines Agency, 2017). L'Agenzia europea per i medicinali recentemente (luglio 2017) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di cenegermin 20 µg/ml per il trattamento del NK moderato (difetto epiteliale persistente) o severo (ulcera corneale) nel paziente adulto, diventando così il primo trattamento medico approvato per questa indicazione specifica.

L'efficacia e la sicurezza di cenegermin sono stati valutate in due studi indipendenti, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con veicolo (NGF0212 e NGF0214) in pazienti con NK moderata o grave, già refrattario ai trattamenti non chirurgici.

In tali studi si è valutata la guarigione completa di un difetto epiteliale o ulcera corneale dopo 4 ed 8 settimane di trattamento in pazienti che hanno ricevuto terapia con cenegermin 20 µg/ml o veicolo; si è evidenziato un miglioramento statisticamente significativo con guarigione completa della cornea a 4 e 8 settimane di trattamento (rispettivamente del 58,0% e del 74,0%) rispetto al veicolo (rispettivamente il 19,6% e il 43,1%) ($p < 0,001$ e $< 0,002$) nello studio NGF 0212. Nello studio NGF 0214 invece la differenza era statisticamente significativa a 8 settimane di trattamento (69,6% con cenegermin e 29,2% con veicolo, $p < 0,006$)⁶.

Trattamento parachirurgico

Un trattamento parachirurgico è necessario dallo stadio 2 in caso di peggioramento della patologia; l'applicazione di lenti a contatto

Fig. 4

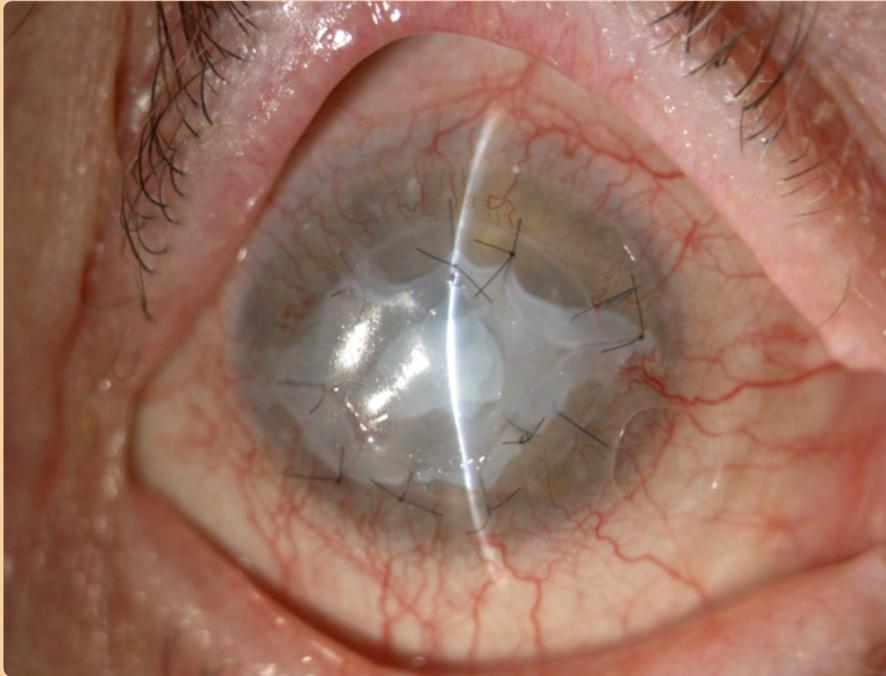


Fig. 4

Trapianto multistrato di membrana amniotica in descemetocèle da cheratite neurotrofica (stadio 3).

terapeutiche è utile per mantenere l'integrità dei tessuti della superficie oculare avendo peraltro il miglioramento della visione come beneficio secondario. Si consiglia l'uso profilattico e associato di antibiotici topici senza conservanti per tutto il tempo di applicazione della lente a contatto.

La chiusura palpebrale con tarsorrafia o iniezione di tossina botulinica (ptosi indotta) protegge la cornea dall'ambiente esterno, previene o ripara il danno epiteliale dall'attrito causato dal movimento delle palpebre specialmente quando i margini delle palpebre sono irregolari o cheratinizzati³⁹, e favorisce il mantenimento del liquido lacrimale fornendo un serbatoio di lacrime stabile che consenta una migliore lubrificazione. In particolare la tarsorrafia può essere temporanea o permanente, a seconda del quadro clinico⁴⁰, parziale (laterale, mediale, centrale) o completa, a seconda della gravità dell'NK. Queste procedure presentano lo svantaggio di un'inevitabile e drastica

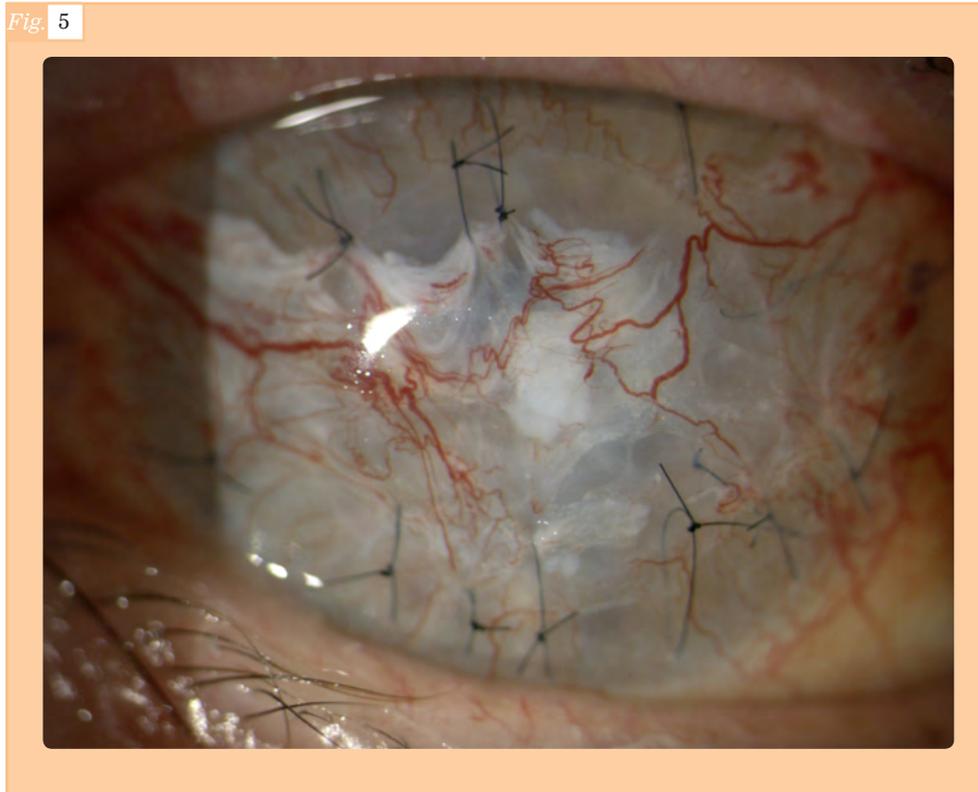
riduzione visiva per il paziente e ciò dovrebbe sempre essere preso in considerazione e ben spiegato al paziente.

Trattamento chirurgico

In caso di peggioramento dell'ulcera o di descemetocèle (stadio 3), è necessario intervenire chirurgicamente sulla superficie oculare; sebbene le colle biologiche possano essere utili per la chiusura immediata (ma temporanea) di un'ulcera corneale o di una perforazione, il trapianto di membrana amniotica (AMT) rappresenta una soluzione vantaggiosa quando applicabile, essendo tale tessuto estremamente versatile.

Quando è presente un'ulcera corneale in peggioramento, possono essere utilizzati più piccoli frammenti di membrana amniotica, tagliati per adattarsi alla forma del difetto, impilati al suo interno e infine coperti da un innesto superficiale di membrana più ampio (patch)⁴¹. Si è dimostrato come i cheratociti riescano a migrare all'interno dello

Fig. 5
Autograft congiuntivale
in ulcera corneale (NK
stadio 3).



stroma della membrana ripopolando il tessuto corneale. Più strati di membrana amniotica possono integrarsi nello stroma corneale con conseguente aumento dello spessore corneale; tuttavia la guarigione mediata da cheratociti e il rimodellamento del tessuto amniotico inglobato nella cornea inducono una contrazione progressiva e cambiamenti nella trasparenza del tessuto (Fig. 4)⁴². Allo stesso modo anche un auto trapianto di congiuntiva ove possibile può essere indicato per prevenire la progressione dell'ulcera corneale sino a perforazione⁴³. I lembi congiuntivali totali sono più utili nei pazienti con grave danno stromale e scarsa prognosi visiva (Fig. 5). L'autograft congiuntivale può però essere utilizzato ed è efficace solo quando è presente una congiuntiva normale non trattata in precedenti interventi chirurgici e relativamente non infiammata. Nonostante gli svantaggi, i lembi congiuntivali possono essere utili perché

arrestano il processo infiammatorio ed eliminano la necessità di frequenti instillazioni di farmaci⁶.

In caso di ulcere o perforazioni più grandi è necessario un trapianto tettonico di cornea⁴⁴. Gli innesti tettonici vengono eseguiti per preservare l'integrità strutturale della cornea e avere un vantaggio visivo teorico rispetto ad altre modalità di trattamento (AMT o lembi congiuntivali); dall'altra parte, l'anestesia persistente e l'infiammazione della superficie oculare danno ragione di un alto rischio di rigetto e fallimento (con melting e perforazione recidivanti), quindi i trapianti in NK, sia lamellari che perforanti, dovrebbero essere pianificati preferibilmente in caso di infiammazione della superficie oculare sotto controllo farmacologicamente.

CONCLUSIONI

In definitiva è possibile concludere che la molteplicità di quadri clinici che caratterizzano la cheratopatia

neurotrofica, a partire dalla più semplice epiteliopatia sino a giungere alla perforazione corneale, impongono, successivamente ad un adeguato iter diagnostico, una gestione precisa e tempestiva della patologia tale da evitare il più possibile la necessità di arrivare ad un trattamento chirurgico che risulterà inevitabilmente invalidante per il paziente a causa dello scarso recupero visivo.

L'utilizzo del cenegermin, quale primo trattamento medico efficace e tollerato approvato per il trattamento della NK di grado moderato e severo, potrebbe rappresentare la vera innovazione nella gestione di una patologia tanto complessa e severa quale può essere la cheratopatia neurotrofica.

BIBLIOGRAFIA

- Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521-42
- Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000;107(7):1347-51
- Hsu HY, Modi D. Etiologies, quantitative hypoesthesia, and clinical outcomes of neurotrophic keratopathy. *Eye Contact Lens* 2015;41(5):314-17
- Zieske JD, Gipson IK. Protein synthesis during corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1-7
- Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM, editors. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA:WB Saunders; 1995
- Neurotrophic keratopathy. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, Shortt AJ, Gerling G, Nubile M, Figueiredo FC, Rauz S, Mastropasqua L, Rama P, Baudouin C. *Prog Retin Eye Res* 2018
- Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, Crochard A, Danilowski M, Bouée S, El Hasnaoui A, Colin J. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 2005;112(5):888-95
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tying SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ, 2007. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 1, S1-26
- Bhatti MT, Patel R. Neuro-ophthalmic considerations in trigeminal neuralgia and its surgical treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2005 Dec;16(6):334-40
- Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
- Azuma M, Yabuta C, Fraunfelder FW, Shearer TR. Dry eye in LASIK patients. *BMC Res Notes* 2014;7:420. Baenninger PB, Dinah C, Figueiredo FC. Survey on Bandage Contact Lens Practice in the United Kingdom. 2014;5:325. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014;5:325
- Lambiase A, Sacchetti M, Mastropasqua A, Bonini S. Corneal changes in neurosurgically induced neurotrophic keratitis. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(12):1547-53
- Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014;8:571-79
- Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000;107(7):1347-51
- Lee BH, McLaren JW, Eric JC, Hodge DO, Bourne WM. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(12):3660-64
- Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol* 2010;223(1):245-50
- Dua HS, Elafly MS, Said DG, 2014. Key questions on visual problems in older patients, Pulse <http://www.pulsetoday.co.uk/clinical/key-questions-on-visual-problems-in-older-patients-15-cpd-hours/20008664.article> (accessed 20 November 2017)
- Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM, editors. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA:WB Saunders; 1995
- Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis: The Role of Corneal Nerves. *J Cell Physiol* 2017 Apr;232(4):717-24. doi: 10.1002/jcp.25623. *Epub* 2016 Oct 17
- Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf* 2017 Jan;15(1):15-47. doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.004.
- Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17:989-95
- Nubile M, Dua HS, Lanzini M, Ciancaglini M, Calienno R, Said DG, Pocobelli A, Mastropasqua R, Carpineto P. In Vivo Analysis of Stromal Integration of Multilayer Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulcers. *Am J Ophthalmol* 2011;151:809-22
- Faulkner WJ, Varley GA. Corneal diagnostic technique. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals of Corneal and External Disease*. St Louis, MO, USA: Mosby; 1997
- Aragona P, Di Pietro R. Is it safe to use topical NSAIDs for corneal sensitivity in Sjogren's syndrome patients? *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:33-43
- Aragona P, Tripodi G, Spinella R, Laganà E, Ferreri G. The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *Eye (Lond)* 2000 Apr;14(Pt 2):206-10
- Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mubrici M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjogren's syndrome patients. *Eye* 2005;19(5):535-39
- Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:513-19
- Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-38
- Patel DV, McGhee CN. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review. *Br J Ophthalmol* 2009;93:853-60
- Scarpa F, Zheng X, Ohashi Y, Ruggeri A. Automatic evaluation of corneal nerve tortuosity in images from in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;16(52):6404-08
- Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, et al. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2915-21.
- Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation. *Semin Ophthalmol* 2010;25:171-77
- Kugadas A, Gadjeva M. Impact of Microbiome on Ocular Health. *Ocul Surf* 2016;14(3):342-49
- Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, Wilcox M. 1495 Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal 1496 epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1559-67
- Azari AA, Rapuano CJ. Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease. *Eye Contact Lens* 2015;41:133-40
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2050-64
- Feiz V, Oberg TJ, Kurz CJ, Marmalis N, Moshirfar M. Nefafenac-associated bilateral corneal melt after photorefractive keratectomy. *Cornea* 2009;28:948-50
- Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, Takamura E, Nakagawa Y, Namba K, Fujishima H, Miyazaki D. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1023-27
- Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, Laibson PR. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001;20:787-91
- Allen VD, Malinovsky V. Management of neurotrophic keratopathy. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26:161-65
- Prabhasawat P, Tesavilun N, Komoluradej W. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1455-63
- Nubile M, Dua HS, Lanzini M, Ciancaglini M, Calienno R, Said DG, Pocobelli A, Mastropasqua R, Carpineto P. In vivo analysis of stromal integration of multilayer amniotic membrane transplantation in corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 2011;151:809-22 e801
- Pushker N, Dada T, Vajpayee RB, Gupta V, Aggrawal T, Titiyal JS. Neurotrophic keratopathy. *CLAO J* 2001;27:100-107
- Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain*. 2018 Jun 28;10:37-45. doi: 10.2147/EB.S17261

CASO CLINICO DI CHERATOPATIA NEUROTROFICA GESTITA CON CENEGERMIN

Dott. Vincenzo Russo, I dir. Medico Az. Ospedaliero-Universitaria "OO.RR." - Foggia
 Clinica Oculistica - dir. Prof. Nicola Delle Noci
 Con la collaborazione del dott. Marco Sabino Liodice

Il caso clinico riguarda una paziente di 62 anni, inviata alla nostra attenzione a marzo 2018, da uno specialista esterno, con un quadro clinico di cheratite neurotrofica II stadio in esiti di lagoftalmo paralitico in occhio sinistro.

La paziente veniva gestita dall'oculista di fiducia con lente a contatto terapeutica in silicone Hydrogel sostituita ogni 15 giorni e sostituiti lacrimali da circa 2 anni, ma riferiva continui episodi di riesacerbazione della malattia.

In anamnesi la paziente mostrava documentazione inerente un pregresso intervento di "exeresi di neurinoma dell'acustico sinistro per via translabyrinthica" nel novembre 2016, cui sarebbero esitati, una paralisi del VII nervo cranico grado V della scala House-Brackmann ed un lagoftalmo paralitico di lieve entità.

Dalla lettura del verbale operatorio emergeva una compromissione del nervo trigemino di sinistra che appariva durante l'intervento "sfilacciato per compressione da parte della massa tumorale".

Nell'immediato post operatorio, inoltre, la paziente veniva trasferita in terapia intensiva per circa 5 giorni per idrocefalo ed erniazione delle tonsille cerebellari, quadro che sarebbe poi migliorato con terapia medica.

A circa 2 settimane dall'intervento veniva richiesta una consulenza oculistica che formulava una diagnosi di ulcera corneale in occhio sinistro ed in cui veniva prescritta una terapia con applicazione di lente a contatto terapeutica in silicone Hydrogel e sostituiti lacrimali.

La paziente sarebbe stata successivamente dimessa dall'ospedale e gestita da oculista di fiducia, il quale durante i successivi controlli avrebbe formulato la diagnosi di cheratite neurotrofica, in quanto l'ulcera corneale era persistente nonostante la terapia e alla cheratoestesiometria la sensibilità corneale era assente.

Durante la nostra visita oculistica a marzo 2018 emergeva all'esame obiettivo in occhio sinistro la presenza di lagoftalmo di lieve entità, una congiuntiva iperemica con una vasta disepitelizzazione corneale centrale positiva alla colorazione con fluoresceina e presenza di materiale mucoso ai bordi. Inoltre si presentava un quadro di severa secchezza oculare con test

Fig. 1a

Foto segmento anteriore OS (1a) e OCT segmento anteriore (1b) aprile 2018 pretrattamento, dopo la rimozione della lente a contatto terapeutica.

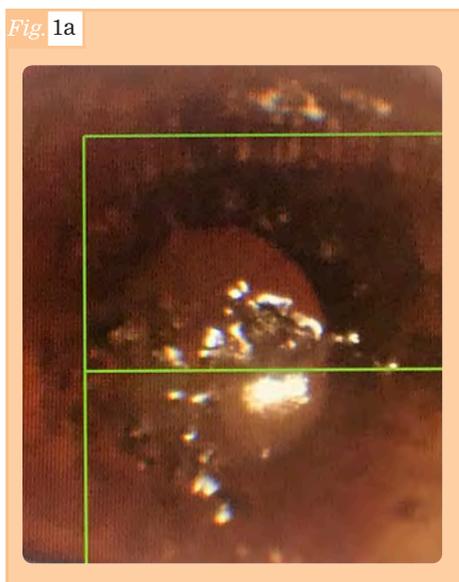


Fig. 1b



Fig. 1b

Foto segmento anteriore OS (1a) e OCT segmento anteriore (1b) aprile 2018 pretrattamento, dopo la rimozione della lente a contatto terapeutica.

di Schirmer basale di 0 mm e BUT di 0 sec. All'estensionetria, misurata con Cochet-Bonnet, si evidenziava assenza di sensibilità nel settore centrale e una lieve sensibilità pari a 1 mm in tutti e quattro i settori periferici. Il visus di 1/30 non migliorabile con correzione e presenza di cataratta incipiente, un tono oculare di 14 mmHg e un fundus oculi con presenza di corioretinosi miopica. In occhio destro il segmento anteriore risultava nella norma (Fig. 1a e 1b). Si decideva, pertanto, di interrompere la terapia in atto a base di sostituti lacrimali e lente a contatto terapeutica e di sottoporre la paziente ad un ciclo di terapia di 8 settimane con cenergermin collirio alla concentrazione di 20 µg/ml secondo lo schema terapeutico di una goccia per 6 volte al giorno ad intervalli di 2 ore.

Inizio ciclo 5 aprile 2018,
fine ciclo 30 maggio 2018.

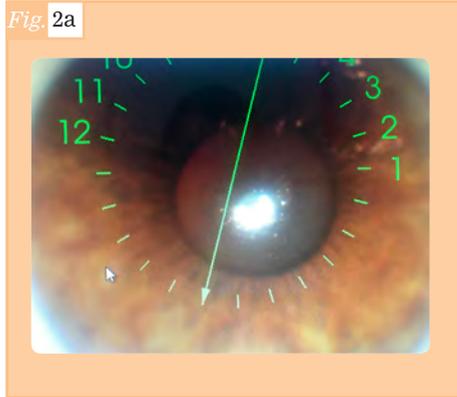
La paziente durante il ciclo terapeutico è stata sottoposta a monitoraggio settimanale, durante il quale si è evidenziato già nelle prime 3 settimane

una lieve algia e sensazione di corpo estraneo, sintomi di un iniziale recupero della sensibilità precedentemente persa, e la riduzione della vasta disepitelizzazione corneale centrale. La paziente esitava, a fine delle 8 settimane di terapia, in un totale reintegro dell'epitelio corneale con recupero della trasparenza e assenza di colorazione alla fluoresceina, associata ad assenza di iperemia congiuntivale. L'estesimetria mostrava un recupero della sensibilità di 1 cm nel settore centrale e di 3 cm in tutti i settori periferici, oltre ad un test di Schirmer migliorato a 2 mm e un BUT di 10 sec. Anche il visus mostrava un miglioramento passando da 1/30 ad 1/10 scarso non migliorabile.

Attualmente, a quasi un mese dalla fine del trattamento la paziente mostra un quadro clinico stabile ed è in terapia solo con sostituti lacrimali senza conservanti, ma soprattutto è molto contenta di non indossare più la lente a contatto e di aver migliorato leggermente la sua acuità visiva.

Fig. 2a

Immagine segmento anteriore OS (2a) e OCT segmento anteriore (2b) maggio 2018, fine trattamento.



CONCLUSIONI

Il presente caso clinico descritto, se pur aneddotico, ci permette di fare delle considerazioni pratiche utili per meglio comprendere come stia cambiando oggi la gestione terapeutica di questi pazienti. Il trattamento con cenergermin in collirio ha consentito in questo specifico caso di ottenere un rapido reintegro della vasta disepitelizzazione con recupero di trasparenza corneale, evitando l'insorgenza di complicanze come la necrosi asettica e la perforazione corneale. Nel nostro caso inoltre, il soggetto ha manifestato un miglioramento di tre parametri indiretti utili a determinare un quadro più completo di miglioramento dello stato di salute dell'intera superficie oculare,

come il visus, la sensibilità corneale e la lacrimazione; tutti parametri, altrimenti non migliorabili, con le terapie mediche e chirurgiche tradizionali, volte unicamente a rallentare la progressione della patologia.

L'utilizzo di Cenergermin si è dimostrato determinante nel modificare la storia naturale della patologia con un miglioramento della qualità di vita della paziente, ma soprattutto ha permesso di modificare i nostri paradigmi terapeutici nella gestione della cheratite neurotrofica, spostando l'attenzione, dalla prevenzione e dalla cura delle complicanze, al ripristino dell'integrità corneale e alla stimolazione della rigenerazione nervosa ed epiteliale. Di fronte a queste evidenze ci appare necessario rimarcare la necessità di una diagnosi sempre più precoce della cheratite neurotrofica, eseguendo di routine, ogni qual volta siano presenti difetti epiteliali persistenti con fattori di rischio per lo sviluppo di cheratite neurotrofica (es: cheratite erpetica, abuso di LAC, diabete, etc), esami per valutare la sensibilità corneale quali la cheratoestesiometria nei settori periferici e centrale, per intraprendere così una terapia adeguata.

Fig. 2b

Immagine segmento anteriore OS (2a) e OCT segmento anteriore (2b) maggio 2018, fine trattamento.



CENTRI PRESCRITTORI CENEGGERMIN AUTORIZZATI

AGGIORNAMENTO 5 SETTEMBRE 2018

LOMBARDIA¹	ASST FATEBENEFRATELLI SACCO ASST OVEST MILANESE ASST MELEGNANO E MARTESANA ASST LODI FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO - MILANO IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE - MILANO ASST SETTE LAGHI ASST VALLE OLONA ASST LARIANA ASST LECCO ASST MONZA ASST PAPA GIOVANNI XXIII - BERGAMO ASST DEGLI SPEDALI CIVILI - BRESCIA ASST DEL GARDA IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO - PAVIA ASST CREMONA ASST MANTOVA ASST VALTELLINA E ALTO LARIO
FRIULI VENEZIA GIULIA²	OSPEDALE GORIZIA E MONFALCONE - MONFALCONE OSPEDALE LATISANA E PALMANOVA - PALMANOVA OSPEDALE SANTA MARIA DEGLI ANGELI - PORDENONE OSPEDALE CATTINARA E MAGGIORE - TRIESTE OSPEDALE SANTA MARIA DELLA MISERICORDIA - UDINE
LAZIO³	AO S. GIOVANNI ADDOLORATA - ROMA POLICLINICO UMBERTO I - ROMA ASL ROMA 1 - OSPEDALE OFTALMICO POLICLINICO A. GEMELLI - ROMA POLICLINICO CAMPUS BIOMEDICO ASL FROSINONE - OSPEDALE F. SPAZIANI ASL LATINA - OSPEDALE S.M. GORETTI ASL RIETI - S. CAMILLO DE LELLIS ASL VITERBO - OSPEDALE BELCOLLE
PUGLIA⁴	AO CONS. POLICLINICO - BARI OSPEDALE DELLA MURGIA - ALTAMURA EE OSPEDALE MIULLI - ACQUAVIVA DELLE FONTI OSPEDALE PERRINO - BRINDISI OSPEDALE - BARLETTA OSPEDALE L. BONOMO - ANDRIA (CANOSA) AO OSPEDALI RIUNITI - FOGGIA OSPEDALE TERESA MASSELLI SAN SEVERO (LUCERA) EE CASA SOLLIEVO - S.G. ROTONDO OSPEDALE SACRO CUORE DI GESÙ - GALLIPOLI OSPEDALE VITO FAZZI - LECCE (SAN CESARIO) EE CARDINALE PANICO - TRICASE OSPEDALE SS ANNUNZIATA - TARANTO (MOSCATI)
LIGURIA⁵	PO IMPERIA PO. S. PAOLO - SAVONA PO. PADRE A. MICONE - GENOVA SESTRI PONENTE PO. MONTALLEGRO . RAPALLO PO. S. ANDREA . LA SPEZIA POLICLINICO S. MARTINO - GENOVA E.O. GALLIERA - GENOVA
CAMPANIA⁶	OSPEDALE RUGGI D'ARAGONA - SALERNO OSPEDALE FEDERICO II - NAPOLI OSPEDALE PELLEGRINI - NAPOLI OSPEDALE CARDARELLI - NAPOLI OSPEDALE S.G. BOSCO - NAPOLI
SICILIA⁷	AOR VILLA SOFIA - CERVELLO DI PALERMO ARNAS GARIBALDI - CATANIA AOU P. GIACCONE - PALERMO AO CANNIZZARO - CATANIA AOU POLICLINICO "G. MARTINO" - MESSINA AOU POLICLINICO VITTORIO EMANUELE - CATANIA
SARDEGNA⁸	PO S. MICHELE BROTZU - CAGLIARI PO S. GIOVANNI DI DIO - CAGLIARI PO CLINICHE V.LE S. PIETRO - SASSARI PO OZIERI E P.O. - ALGHERO PO S. FRANCESCO - NUORO PO S. BARBARA - CARBONIA

TOSCANA⁶	AOU CAREGGI - FIRENZE
ABRUZZO⁹	UU.OO.CC DI OCULISTICA DELLE AA.SS.LL DELLA REGIONE
P.A.TRENTO¹⁰	UO MULTIZONALE DI OCULISTICA
VENETO¹¹	UOC OCULISTICA - TREVISO OUC OCULISTICA - CONEGLIANO UOC OCULISTICA - MESTRE FONDAZIONE BANCA DEGLI OCCHI UOC OCULISTICA - PADOVA UOC OCULISTICA - CAMPOSAMPIERO UOC OCULISTICA - VICENZA AO PADOVA UOC CLINICA OCULISTICA AOU INTEGRATA - VERONA UOC OCULISTICA
EMILIA ROMAGNA¹²	PO PIACENZA AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA - PARMA OSPEDALE SAN SEBASTIANO CORREGGIO - REGGIO EMILIA ARCISPEDALE S. MARIA NUOVA - REGGIO EMILIA OSPEDALE - SASSUOLO OSPEDALE - CARPI POLICLINICO - MODENA OSPEDALE MAGGIORE - BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI - U.O. OFTALMOLOGIA PROF. CAMPOS POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI - U.O. OFTALMOLOGIA DR. CIARDELLA OSPEDALE - CASTEL SAN PIETRO TERME ARCISPEDALE S. ANNA - FERRARA PO - RAVENNA/LUGO PO - FAENZA PO MORGAGNI-PIERANTONI - FORLÌ OSPEDALE BUFALINI - CESENA OSPEDALE - RICCIONE
PIEMONTE¹⁵	RETE MALATTIE RARE
UMBRIA¹⁴	AO - PERUGIA AO - TERNI SC OCULISTICA DEI P.P.OO. - CITTÀ DI CASTELLO E BRANCA SC OCULISTICA DEI P.P.OO. - FOLIGNO E SPOLETO SC OCULISTICA DEL PO - ORVIETO
MARCHE⁶	PO S. SEVERINO - MACERATA - RECANATI OSPEDALE - FANO
BASILICA⁶	OSPEDALE - POTENZA
CALABRIA¹⁵	UNITÀ OPERATIVE DI OCULISTICA DEI CENTRI HUB E SPOKE

NOTE

1. Nota Regione Lombardia n° 6561 del 16/02/2018
2. Elenco centri autorizzati Farmaci con registro AIFA con limitazione di centro - Friuli Venezia Giulia - aggiornamento 15/03/18
3. Nota regione Lazio n° 85916 del 14/02/18, Nota n° 0518693 del 28/08/18
4. Nota regione Puglia n° 547 del 1/02/18
5. Deliberazione regione Liguria n° 93 del 24/04/2018
6. Dati Dompé Farmaceutici
7. Centri abilitati alla prescrizione del p.a. cenegermin - Regione Sicilia - aggiornato al 09/07/2018
8. Determinazione Dirigenziale Regione Sardegna n° 371 del 27.04.2018
9. Determinazione regionale Abruzzo n° DPF003/58 del 14/05/18, Allegato 1
10. Determinazione Direttore servizio Politiche del Farmaco e Assistenza farmaceutica APPS 17.05.2018, n° 607, Aggiornamento del Prontuario terapeutico ospedaliero dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Maggio 2018
11. DDR Regione Veneto n° 59 del 19/04/2018
12. Determina dirigenziale Emilia Romagna 02.07.2018, n. 10325 "Aggiornamento dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci con piano terapeutico in coerenza con le decisioni della Commissione Regionale del Farmaco a maggio 2018"
13. Elenco farmaci con limitazione di prescrizione (Registro web) - aggiornamento 26/02/2018
14. Determinazione dirigenziale Regione Umbria n° 4833 del 15/05/2018 - Allegato B
15. DCA Regione Calabria n.164 del 6/08/18, Allegato C



CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI



Dompé

I.P.