



Federico Procopio^{1,2}, Emanuela Aragona^{1,2}, Matteo Pederzoli^{2,3}, Giulio Ferrari^{1,2,3}

¹ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

² Unità di Oftalmologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Eye Repair Lab, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele Scientific, Milano

Dolore oculare cronico nella malattia dell'occhio secco

Abstract: La malattia dell'occhio secco (DED) può manifestarsi con dolore cronico della superficie oculare (COSP), espressione dell'interazione tra infiammazione e disfunzione neurosensoriale periferica e centrale. Nella DED, instabilità del film lacrimale, iperosmolarità e mediatori infiammatori aumentano l'eccitabilità delle afferenze trigeminali corneali, favorendo sensibilizzazione periferica. La persistenza dello stimolo può indurre sensibilizzazione centrale, spiegando la dissociazione tra sintomi e segni. Il dolore può presentare componenti nocicettive, neuropatiche e nociplastiche, spesso sovrapposte. L'inquadramento richiede anamnesi mirata, esame della superficie oculare, test del film lacrimale e colorazione, con supporto, quando indicato, di estesiometri, microscopia confocale e test con anestetico topico. I questionari usati per la DED caratterizzano poco il dolore, perciò ulteriori questionari come l'OPAS, NPSI-eye, DN4, PainDETECT e scale per sensibilizzazione centrale, sonno, umore e fatica integrano la valutazione. Il trattamento deve essere meccanicistico e multimodale, combinando terapie della superficie oculare e, nei fenotipi con anche componente neuropatici e nociplastici, approcci sistemici e multidisciplinari.

Keywords: Malattia dell'occhio secco; dolore cronico della superficie oculare; dolore nocicettivo; dolore neuropatico; dolore nociplastico; questionari; approccio multidisciplinare.

Introduzione

La malattia dell'occhio secco (dry eye disease, DED) è una patologia multifattoriale della superficie oculare caratterizzata da perdita dell'omeostasi del film lacrimale, con instabilità, iperosmolarità, infiammazione, danno della superficie oculare e, in modo rilevante, anomalie neurosensoriali. L'inclusione delle "neurosensory abnormalities" nella definizione moderna spiega perché, in una quota di pazienti, la disabilità sia dominata dal dolore (bruciore, puntura, fotofobia, dolore evocato da vento o schermo) con una dissociazione anche marcata tra sintomi e segni.

Il dolore cronico della superficie oculare (chronic ocular surface pain, COSP), definito come

una sensazione di dolore percepita come proveniente dalla superficie oculare che persiste per più di 3 mesi, è l'esito di un'interazione tra infiammazione locale e disfunzione neurosensoriale periferica e, in alcuni casi, centrale.

Caratteristiche biomolecolari e neurofisiologiche del dolore nella DED

La cornea è un distretto ad altissima densità di afferenze trigeminali: le terminazioni libere decorrono nello stroma anteriore, attraversano la membrana di Bowman e terminano nell'epitelio, dove sono esposte a stimoli meccanici, chimici e termici. Nella DED, l'alterazione dell'omeostasi della superficie oculare rende queste terminazioni più eccitabili e favorisce la persistenza del

segnale doloroso.

Le afferenze corneali includono meccanocettori (20% della popolazione sensoriale totale), recettori polimodali (70% della popolazione sensoriale totale) e recettori del freddo (10% della popolazione sensoriale totale).

A livello molecolare, la trasduzione dipende dall'attivazione di canali ionici sensibili a stimoli fisici e chimici, tra cui la famiglia dei canali TRP (Transient Receptor Potential), in particolare TRPV1 e TRPA1 per stimoli termici e chimici e TRPM8 per stimoli freddi, e canali come ASIC (Acid-Sensing Ion Channels), oltre a recettori per mediatori infiammatori, come citochine. L'attivazione di questi canali determina la depolarizzazione della membrana degli assoni periferici, avviando la trasmissione dolorosa lungo le vie trigeminali.

La DED, soprattutto se persistente, crea un microambiente ricco di mediatori infiammatori, come prostaglandine (PG), adenosina trifosfato (ATP), sostanza P, MMP-9 (Matrix MetalloProteinases-9), ROS (Reactive Oxygen Species), NGF (Nerve Growth Factor) e citochine pro-infiammatorie, tra cui interleuchine (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-17) e TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α). Questi segnali, insieme ad altri stimoli come l'iperosmolarità e stimoli ambientali, inducono alterazioni dell'attività dei canali ionici dei neuroni sensitivi, determinando delle soglie di attivazione ridotte e una maggiore eccitabilità, entrando nel contesto di ciò che viene definito sensibilizzazione periferica. In parallelo, l'ambiente infiammatorio coinvolge cellule immunitarie, quali linfociti T, macrofagi e neutrofili che rilasciano ulteriori mediatori, amplificando questa condizione.

Oltre a mediatori pro-infiammatori, esistono mediatori anti-infiammatori, come i mediatori lipidici resolvine e protectine, derivati dagli acidi grassi omega-3 e omega-6, che hanno mostrato,

in modelli sperimentali e in studi su umani, capacità di ridurre infiltrato infiammatorio, modulare l'espressione di COX-2, preservare barriera epiteliale e cellule caliciformi, e migliorare parametri funzionali (inclusa la produzione lacrimale). Poiché l'infiammazione cronica sostiene la sensibilizzazione periferica, i difetti di risoluzione possono contribuire alla persistenza del dolore. Quando l'attivazione nocicettiva persiste, i circuiti centrali (neuroni di secondo ordine) del trigemino, localizzati a livello del sistema nervoso centrale (SNC), possono sviluppare una risposta alterata chiamata sensibilizzazione centrale, definita come ipersensibilità dolorifica che può derivare da un abbassamento delle soglie di attivazione e un'amplificazione anomala del segnale all'interno del SNC.

Sul piano biomolecolare, in maniera analoga a quanto avviene nella sensibilizzazione periferica, sono state riportate modifiche dell'espressione e funzione di canali ionici, alterazioni di neuromodulatori e neurotrasmettitori, così come alterazioni di trasmissione del segnale intracellulare.

Nella DED questo meccanismo fornisce una spiegazione neurofisiologica alla frequente discordanza tra severità dei sintomi e reperti clinici, e alla tendenza di alcuni pazienti a mantenere dolore anche dopo un adeguato controllo dei segni di superficie.

Varianti genetiche che influenzano infiammazione e modulazione del dolore, come polimorfismi di COMT (Catechol-O-Methyl Transferase) o in geni di citochine proinfiammatorie, quali IL-1 β e recettore di IL-6, sono state associate a fenotipi sintomatologici e, in alcune popolazioni, a sintomi dell'occhio secco. Pur essendoci solo dati limitati, queste evidenze supportano la teoria che la transizione verso dolore persistente e la DED dipenda anche da una suscettibilità individuale.

Classificazione del dolore

La revisione della definizione di dolore proposta dall'International Association for the Study of Pain (IASP) sottolinea che il dolore è un'esperienza personale distinta dalla nocicezione e che non può essere dedotto unicamente dall'attività delle vie sensoriali o dall'evidenza di danno tissutale, riconoscendone i suoi aspetti multidimensionali. Questa cornice è particolarmente utile nel DED, dove il dolore può essere presente anche quando la superficie oculare appare relativamente "in quiete" o quando la sintomatologia eccede ciò che ci si attenderebbe dai segni clinici.

Il dolore nocicettivo deriva dall'attività dei nocicettori in risposta a uno stimolo nocivo (per esempio, un trauma, dopo chirurgia, o anche cheratite puntata). Per quanto riguarda la superficie oculare il dolore nocicettivo è generato dal danno dei tessuti o cellule in risposta ad uno stimolo fisico o chimico e tende ad essere transiente. Nel paziente con malattia dell'occhio secco tende a correlare in parte con instabilità del film lacrimale, staining degli epitelii corneale e congiuntivale, irregolarità della superficie congiuntivale bulbare e palpebrale, disfunzione delle ghiandole di Meibomio e aumento dei marker di infiammazione. È spesso descritto come irritazione persistente, sensazione di corpo estraneo, prurito e secchezza.

Il dolore neuropatico è, invece, definito come dolore conseguente a lesione o malattia del sistema somatosensoriale, può essere avvertito in aree senza danni tissutali ed è più probabile che sia cronico.

Nel DED gli stessi fattori scatenanti del dolore nocicettivo possono, secondo i meccanismi poc'anzi descritti di sensibilizzazione periferica e centrale, evolvere verso un dolore di natura neuropatica.

Il profilo sintomatologico è spesso caratterizzato

da bruciore intenso, scosse elettriche, parestesie (formicolio, intorpidimento), dolore spontaneo e risposta dolorosa esagerata a stimoli normalmente non nocivi (come la fotoallodinia) e a stimoli nocivi sopra la soglia (come l'iperalgia al vento).

In aggiunta, nel 2016 è stato proposto il termine di dolore nociplastico per indicare una terza categoria di dolore che deriva da un'alterazione della nocicezione nonostante non vi siano evidenze di un danno tissutale effettivo o potenziale che causi l'attivazione dei nocicettori periferici, né di malattie o lesioni del sistema somatosensoriale. È una categoria fenotipica che esprime dei processi multifattoriali che possono originare da diversi meccanismi sia ascendenti, come un trigger neuropatico o nocicettivo periferico che determina sensibilizzazione centrale, che discendenti guidati dal SNC. Tutto ciò dimostra come categorizzare il dolore in un singolo gruppo meccanicistico è un'ipersemplificazione e spesso si ha davanti un quadro di dolore misto con una sovrapposizione di meccanismi. In generale, i pazienti che hanno esperienza di questa tipologia di dolore possono avere anche altri sintomi suggestivi di un coinvolgimento del SNC, come fatica, disturbi del sonno e disturbi dell'umore, oltre all'ipersensibilità a stimoli sensoriali. Il dolore nociplastico è stato descritto in condizioni quali fibromialgia, emicrania, sindrome da dolore regionale complesso o sindrome dell'intestino irritabile (IBS), le quali sono state associate al COSP.

Diagnosi ed inquadramento clinico

nel paziente con DED e dolore cronico

Il presupposto per il corretto inquadramento del COSP è che non bisogna considerarlo un'entità unica, ma un fenotipo sostenuto da meccanismi diversi. Identificare il tipo di dolore principalmente coinvolto è la chiave per la gestione di

questo tipo di condizione.

La valutazione della componente nocicettiva coinvolge un esame obiettivo oculistico completo che deve ricercare le cause di discontinuità del film lacrimale e di danno epiteliale. Occorre eseguire una valutazione completa alla lampada a fessura, valutare anomalie palpebrali e congiuntivali, esami del film lacrimale e staining corneale e congiuntivale.

Per quanto riguarda la componente neuropatica, la fase iniziale è anamnestica individuando i sintomi neuropatici, come bruciore "elettrico", formicolio, intorpidimento, dolore spontaneo e dolore evocato da stimoli innocui (vento, luce). In parallelo, è utile chiedere durata, pattern della sintomatologia e fattori di modulazione. Una recente revisione sul COSP raccomanda l'uso di questionari di screening per migliorare l'inquadramento, pur riconoscendo che non tutti sono validati specificamente per COSP (come discusso più avanti nel testo).

La sensibilità corneale può essere valutata con estesiometri corneali. Nei pazienti con DED sono descritti pattern differenti, iposensibilità o ipersensibilità, probabilmente espressione di eterogeneità fenotipica o di fase di malattia. La microscopia confocale in vivo può evidenziare alterazioni del plesso subbasale e segni di rigenerazione anomala, inclusa la presenza di microneuromi.

Utile e con implicazioni sia diagnostiche che terapeutiche è valutare la risposta a un anestetico topico. Il sollievo dopo l'instillazione orienta verso un meccanismo prevalentemente periferico, mentre una risposta incompleta o assente suggerisce una sensibilizzazione centrale. Dunque, è un test che aiuta nel distinguere i meccanismi di dolore neuropatico coinvolti, periferico o centrale.

Per la componente nociplastica, nessun questionario permette di fare diagnosi da solo, la

diagnosi resta clinica e si basa su anamnesi, sintomi somatici e psicologici associati e proporzionalità rispetto allo stimolo periferico. È utile considerare ulteriori indagini per escludere altre cause, stando attenti ad evitare test non necessari e un'ipermedicalizzazione.

Questionari e scale per caratterizzare il dolore nella DED

Un limite dei questionari tradizionali della malattia dell'occhio secco, come l'Ocular Surface Disease Index (OSDI) e il Dry Eye Questionnaire 5 (DEQ5), è la scarsa capacità di indagare e differenziare la componente dolorifica. Per questo motivo, nel paziente con dolore cronico è razionale integrare ulteriori questionari e scale.

L'Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) è uno strumento specifico sviluppato per quantificare e monitorare il dolore corneale e della superficie oculare. Valuta intensità, caratteristiche del dolore e interferenza su attività e qualità di vita. Consente una misura ripetibile del dolore, da utilizzare insieme alle metriche di superficie per monitorare il paziente durante i follow-up. Validità e affidabilità sono state riportate in studi dedicati al dolore corneale e al dolore della superficie oculare.

Il Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) adattato per dolore oculare (NPSI-eye). NPSI-eye deriva dalla modifica del NPSI per rendere gli item pertinenti al dolore oculare. È orientato a quantificare la componente neuropatica (bruciore, scosse elettriche, parestesie, dolore evocato), fornendo una misura utile per stratificare il paziente e per monitorare la risposta a trattamenti neuromodulatori.

Il Douleur neuropathique 4 (DN4) e il PainDETECT sono strumenti ampiamente utilizzati per migliorare diagnosi e terapia del dolore neuropatico in diversi distretti. Nel contesto oculare possono essere utili come primo filtro, con la

consapevolezza dei limiti di trasferibilità e della necessità di integrare il dato con anamnesi, esame obiettivo e test di superficie.

In presenza di comorbidità dolorose sistemiche, scale non specifiche, come per il Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), possono affiancare gli strumenti oculari per catturare intensità, qualità e componenti del dolore, migliorando il dialogo con specialisti del dolore. Per quanto riguarda i questionari sul dolore nociplastico sono stati proposti strumenti brevi per lo screening di ansia e depressione (es. Patient Health Questionnaire-4), scale per la sensibilizzazione centrale (es. Central Sensitisation Inventory), i criteri per fibromialgia come surrogati del contributo nociplastico (es. 2011 Fibromyalgia Survey Criteria) e questionari per indagare il sonno e fatica (es. Pittsburgh Sleep Quality Index, Multidimensional Fatigue Inventory). In pazienti con DED, tali strumenti potrebbero aiutare a quantificare il coinvolgimento sistemico e a pianificare un percorso multidisciplinare, ricordando che nessuna soglia di questionario sostituisce il giudizio clinico.

Trattamento: approccio multimodale

La gestione efficace del dolore cronico nella DED richiede di riconoscere e trattare le cause sottostanti alla condizione dolorosa, identificare componenti neuropatiche e nociplastiche e monitorare in maniera adeguata il paziente durante i follow-up.

In presenza di segni di DED attiva e dolore nocicettivo, l'obiettivo è ripristinare omeostasi del film lacrimale e ridurre infiammazione, tramite igiene palpebrale, lacrime artificiali, steroidi topici, immunomodulatori topici (ciclosporina), colliri a base di emocomponenti. In caso di dolore causato da anomalie delle palpebre e della congiuntiva (come ectropion, entropion e pterigio) il trattamento indicato è quello chirurgico.

Quando il dolore presenta caratteristiche neuropatiche o persiste nonostante controllo delle cause periferiche, l'approccio deve includere ulteriori trattamenti, nessuno dei quali è stato tuttavia validato da studi randomizzati controllati. In caso di mancata risposta alle terapie topiche o in casi di sensibilizzazione centrale può essere indicata una valutazione neurologica da parte di uno specialista della terapia del dolore. La Letteratura internazionale ha evidenziato, infatti, l'utilità di terapie sistemiche per il dolore neuropatico, come antiepilettici (gabapentin, pregabalin), antidepressivi triciclici, antagonisti oppioidi (naltrexone) e SNRI (duloxetina o venlafaxina). Terapie che in studi non controllati hanno dimostrato un'efficacia nel COSP, con eccezione degli SNRI per cui non esistono studi. Altre opzioni terapeutiche sono la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi, la tossina botulinica di tipo A e quando le terapie convenzionali falliscono anche procedure come blocchi nervosi periferici. Si tratta di procedure da valutare con cautela e da graduare in base alla severità dei sintomi, considerando i potenziali effetti collaterali.

Nei pazienti in cui il dolore è sproporzionato, fluttuante, associato a fatica, disturbi del sonno e dell'umore, la componente nociplastica può essere presente. In tale scenario, un approccio multimodale è fondamentale, con strategie dirette all'educazione del paziente, strategie non farmacologiche per sonno, benessere psicologico e buone abitudini di vita, come esercizio fisico adattato, tecniche cognitive-comportamentali, gestione dello stress, e l'uso selettivo di farmaci che agiscono sul SNC (triciclici, SNRI, gabapentinoidi) con cautela per effetti collaterali. Nel paziente con la DED ciò si traduce nel gestire, oltre alla condizione periferica, anche le comorbidità presenti in una collaborazione multidisciplinare.

Il monitoraggio dovrebbe combinare indicatori

di superficie oculare con questionari sul dolore e sulla qualità della vita con lo screening di sintomi sistemici quando indicato.

Conclusioni

Recenti studi riguardo il dolore oculare cronico dimostrano la presenza di dolore di origine variabile (nocicettivo, neuropatico e nociplastico), con diverse implicazioni diagnostiche e terapeutiche. Queste tre entità possono coesistere e alimentarsi reciprocamente in pazienti

con patologie della superficie oculare. Un approccio clinico coerente con le evidenze deve innanzi tutto cercare di raggiungere una diagnosi corretta, distinguendo il tipo di dolore e, se possibile, la sua sede (periferico o centrale). I questionari ed una attenta valutazione clinica sono fondamentali in questa prima fase. Una volta raggiunta la diagnosi, si potrà avviare una terapia, che includerà farmaci di competenza oculistica (colliri) e/o neurologica per il controllo del dolore centrale.

REFERENCES

- 1) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):276-283.
- 2) Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015 Jun;156(6):1003-1007.
- 3) Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003 May;76(5):521-542.
- 4) Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, et al. Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea.* 2005 Jul;24(5):608-613.
- 5) Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf.* 2012 Jan;10(1):2-14.
- 6) Mergler S, Valtink M, Coulson-Thomas VJ, et al. TRPV channels mediate temperature-sensing in human corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2010 Jun;90(6):758-770.
- 7) Reinach PS, Mergler S, Okada Y, et al. Ocular transient receptor potential channel function in health and disease. *BMC Ophthalmol.* 2015 Dec 17;15 Suppl 1(Suppl 1):153.
- 8) Parra A, Madrid R, Echevarria D, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med.* 2010 Dec;16(12):1396-1399.
- 9) Callejo G, Castellanos A, Castany M, et al. Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. *Pain.* 2015 Mar;156(3):483-495.
- 10) Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin.* 2013 Sep;29(9):1127-1135.
- 11) Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:1-32.
- 12) Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea.* 2009 Oct;28(9):1023-1027.
- 13) Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, et al. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol.* 2011 Aug;129(8):981-986.
- 14) Chotikavanich S, de Paiva CS, Li DQ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul;50(7):3203-3209.
- 15) Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan 7;54(1):201-210.
- 16) Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Aug;43(8):2609-2614.
- 17) Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev.* 2011 Oct 12;111(10):5922-5943.
- 18) Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol.* 2011 Nov;89(7):e591-e597.
- 19) Cortina MS, He J, Russ T, et al. Neuroprotectin D1 restores corneal nerve integrity and function after damage from experimental surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jun 12;54(6):4109-4116.

- 20) de Paiva CS, Schwartz CE, Gjørstrup P, et al. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. *Cornea*. 2012 Nov;31(11):1299-1303.
- 21) Li N, He J, Schwartz CE, et al. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Oct;26(5):431-439.
- 22) Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci*. 2004 Apr 9;74(21):2605-2610.
- 23) Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci*. 2014 Feb;17(2):153-163.
- 24) Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Ocular surface parameters in older male veterans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 19;54(2):1426-1433.
- 25) Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, et al. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet*. 2007 Dec;23(12):605-613.
- 26) Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*. 2006 Dec 5;125(3):216-224.
- 27) Na KS, Mok JW, Kim JY, et al. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjogren dry eye patients. *Mol Vis*. 2011;17:2818-2823.
- 28) Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
- 29) Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular Surface Pain: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2020 Sep;9(3):1-21.
- 30) Dermer H, Lent-Schochet D, Theotoka D, et al. A Review of Management Strategies for Nociceptive and Neuropathic Ocular Surface Pain. *Drugs*. 2020 Apr;80(6):547-571.
- 31) Galor A, Levitt RC, Felix ER, et al. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye (Lond)*. 2015 Mar;29(3):301-312.
- 32) Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-1386.
- 33) Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-2110.
- 34) Aykut V, Elbay A, Uçar IÇ, et al. Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye (Lond)*. 2018 Apr;32(4):763-767.
- 35) Farhangi M, Diel RJ, Buse DC, et al. Individuals with migraine have a different dry eye symptom profile than individuals without migraine. *Br J Ophthalmol*. 2020 Feb;104(2):260-264.
- 36) Galor A, Hamrah P, Haque S, et al. Understanding chronic ocular surface pain: An unmet need for targeted drug therapy. *Ocul Surf*. 2022 Oct;26:148-156.
- 37) Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):456-466.
- 38) Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan;48(1):173-181.
- 39) Situ P, Simpson TL, Fonn D, et al. Conjunctival and corneal pneumatic sensitivity is associated with signs and symptoms of ocular dryness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2971-2976.
- 40) 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.
- 41) Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1238-1243.
- 42) Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neuropathic Corneal Pain: Approaches for Management. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11 Suppl):S34-S47.
- 43) Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, et al. Validity and Reliability of a Novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in Quantifying and Monitoring Corneal and Ocular Surface Pain. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1458-1468.
- 44) Farhangi M, Feuer W, Galor A, et al. Modification of the Neuropathic Pain Symptom Inventory for use in eye pain (NPSI-Eye). *Pain*. 2019 Jul;160(7):1541-1550.
- 45) Galor A, Covington D, Levitt AE, et al. Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye is Associated with Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *J Pain*. 2016 Mar;17(3):310-318.
- 46) Ebrahimiadib N, Yousefshahi F, Abdi P, et al. Ocular Neuropathic Pain: An Overview Focusing on Ocular Surface Pains. *Clin Ophthalmol*. 2020 Sep 25;14:2843-2854.

- 47) Jacobs DS. *Diagnosis and Treatment of Ocular Pain: the Ophthalmologist's Perspective*. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017 Dec;5(4):271-275.
- 48) Goyal S, Hamrah P. *Understanding Neuropathic Corneal Pain--Gaps and Current Therapeutic Approaches*. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):59-70.
- 49) Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, et al. *Autologous Serum Tears for Treatment of Photoallodynia in Patients with Corneal Neuropathy: Efficacy and Evaluation with In Vivo Confocal Microscopy*. *Ocul Surf*. 2015 Jul;13(3):250-262.
- 50) Morkin MI, Hamrah P. *Efficacy of self-retained cryopreserved amniotic membrane for treatment of neuropathic corneal pain*. *Ocul Surf*. 2018 Jan;16(1):132-138.
- 51) Small LR, Galor A, Felix ER, et al. *Oral Gabapentinoids and Nerve Blocks for the Treatment of Chronic Ocular Pain*. *Eye Contact Lens*. 2020 May;46(3):174-181.
- 52) Dieckmann G, Ozmen MC, Cox SM, et al. *Low-dose naltrexone is effective and well-tolerated for modulating symptoms in patients with neuropathic corneal pain*. *Ocul Surf*. 2021 Apr;20:33-38.
- 53) Ozmen MC, Dieckmann G, Cox SM, et al. *Efficacy and tolerability of nortriptyline in the management of neuropathic corneal pain*. *Ocul Surf*. 2020 Oct;18(4):814-820.
- 54) Hansson P, Ekblom A. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as compared to placebo TENS for the relief of acute oro-facial pain*. *Pain*. 1983 Feb;15(2):157-165.
- 55) Wheeler A, Smith HS. *Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications*. *Toxicology*. 2013 Apr 5;306:124-146.