

Evaluación clínica de la eficacia de la ciclosporina A al 0.1% en el manejo sintomático del pterigión

Fernando Rodríguez-Sixtos Higuera, Marco Antonio Cantero Vergara

RESUMEN

Introducción. La Ciclosporina A es un agente inmunomodulador que suprime la activación y proliferación de las células T y la liberación de interleucinas. Se ha utilizado con éxito para el tratamiento de patologías oculares que, al igual que en el pterigión, están mediadas por células T. El objetivo fue buscar en la ciclosporina A una opción que module la respuesta inmunoinflamatoria presente en el pterigión y así tener una alternativa eficaz para tratar la sintomatología ocular relacionada en pacientes en quienes el tratamiento médico esté indicado.

Métodos. Se incluyeron 73 pacientes, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: metilcelulosa al 0.5% y ciclosporina A al 0.1%. Se midió subjetivamente el ardor, prurito, sensación de cuerpo extraño y fotofobia, y objetivamente se evaluó la disminución del ojo rojo.

Resultados. La ciclosporina A fue superior estadísticamente a la metilcelulosa ($P < 0.001$) en disminuir la sintomatología y el ojo rojo al comparar el promedio de la escala de intensidad de cada uno de éstos durante las diferentes revisiones.

Conclusiones. La ciclosporina A al 0.1%, fue segura y eficaz en reducir los síntomas oculares y ojo rojo, y al ser bien tolerada y no producir efectos adversos importantes.

Palabras clave. Ciclosporina A, inmunomodulador, pterigión.

SUMMARY

Introduction: Cyclosporine A is an immunomodulator agent who suppresses the activation and proliferation of T cells and the liberation of interleukins. It has been used successfully for the treatment of ocular pathologies, which are mediated by T cells as it is the case of pterygium.

The objective was to determine if Cyclosporine A, being a modulator of the immune-inflammatory response, is an effective alternative for the treatment of the ocular symptoms related to pterygium in patients in which medical treatment is indicated.

Methods: 73 patients were randomly distributed in two groups, Methylcellulose and Cyclosporine A 0.1%. Symptoms like burning sensation, itching, foreign body sensation and photophobia were subjectively evaluated, and the reduction of pink eye objectively.

Results: Cyclosporine A was statistically superior to the Methylcellulose ($P < 0.001$) for diminishing ocular symptoms and pink eye, taking in account the comparison of the average of the intensity scale of the symptoms in every visit.

Conclusions: Cyclosporine A 0.1% was safe and effective in reducing symptoms and pink eye. It was also well tolerated and didn't produce severe adverse effects.

Key words: Cyclosporine A, immunomodulator, pterygium.

INTRODUCCIÓN

El pterigión es una neoformación de tejido fibrovascular que crece desde la conjuntiva bulbar interpalpebral hacia la córnea infiltrándola superficialmente. Su crecimiento es muy lento a través de los años, aunque en las formas progresivas avan-

za hacia el centro de la córnea y puede llegar a obstruir la zona óptica.

La etiología del pterigión es multifactorial: se han estudiado diversas teorías pero ninguna de ellas parece tener todas las respuestas para explicar su patogénesis. La exposición frecuente y crónica a los rayos UV juega uno de los papeles

Hospital Central Militar.

Correspondencia. Dr. Fernando Rodríguez – Sixtos Higuera. Sócrates 143-101, Polanco, México 11560, DF. e-mail fsixtos@gmail.com, Tel. 191418986.

de mayor importancia, su acumulación en la superficie ocular, principalmente de los rayos tipo β , produce cambios histológicos en las células epiteliales de la conjuntiva, degeneración de la membrana de Bowman y de la lamela estromal superficial que puede incluso provocar una red de neovascularización en el estroma.

Se ha demostrado el aumento en la expresión de interleucinas proinflamatorias como la IL-8 y la IL-6 en el epitelio y endotelio de pterigiones resecaados al ser expuestos a radiaciones ultravioleta; estas citoquinas tienen que ver con la afluencia de linfocitos, formación de nuevos vasos y proliferación de células endoteliales, por lo que se ha propuesto que la exposición a los rayos UV puede activar inicialmente a las células basales del epitelio limbo para desencadenar la cascada de eventos que incluyen inflamación, proliferación y angiogénesis presentes en el pterigión (1-3).

Las alteraciones de la película lagrimal como el tiempo de ruptura lagrimal (TRL), la prueba de Schirmer y el índice de función lagrimal, se encuentran disminuidos notablemente en los ojos con pterigión y, debido a esto, la función protectora de la película lagrimal contra los rayos UV se encuentra disminuida. La discontinuidad de la película lagrimal forma microulceraciones y adelgazamientos epiteliales, lo que puede ser un estímulo para la proliferación de tejido fibrovascular subconjuntival (1-6).

Existe suficiente evidencia acerca del papel inmunopatológico que tienen las citoquinas en la patogénesis del pterigión; se ha demostrado, con técnicas de inmunohistoquímica, su expresión en las células del pterigión, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , factor básico del crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor transformador del crecimiento (TGF)- β , factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y, además, la expresión del antígeno HLA-DR en células epiteliales que se relaciona con la infiltración abundante de linfocitos T, principalmente CD4, los cuales para activarse interactúan con los complejos antígeno/HLA situados en las superficies de las membranas celulares, y así se multiplican e inducen la formación de interleucinas (7-11). La presencia de una gran cantidad de células T, células plasmáticas como los mononucleares e inmunoglobulinas como la IgE, IgG, indica además de un proceso inflamatorio crónico, una reacción de hipersensibilidad Tipo I y IV involucrada en la patogénesis del pterigión (12).

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son una familia de enzimas proteolíticas capaces de desnaturalizar los componentes de la matriz extracelular. La colagenasa 1 (MMP-1), colagenasa 3 (MMP-13), gelatinasa A (MMP2) y gelatinasa B (MMP-9) y algunos de sus inhibidores de tejido como TIMP-1, TIMP-2 y TIMP-3, se han encontrado abundantemente expresadas en las células basales epiteliales, células del endotelio vascular y en los fibroblastos adyacentes a la membrana de Bowman (MB) que, en condiciones normales, es una barrera natural de colágeno que separa el epitelio del estroma. Esto sugiere que las MMPs juegan un papel importante en la destrucción de la MB que se observa por debajo del borde de la cabeza del pterigión, además de que contribuyen a la inflamación, remodelación del tejido y angiogénesis (13-15).

Actualmente la cirugía es el único método disponible para remover el pterigión de la córnea, y sus indicaciones son la progresión del tejido fibrovascular sobre el eje visual y el astigmatismo inducido por el mismo. Además de la apariencia cosmética desagradable, el malestar ocular producido por el proceso inflamatorio local del pterigión es una de las causas comunes para decidir la cirugía, ya que los síntomas como el prurito, sensación de cuerpo extraño, ardor, lagrimeo y ojo rojo son casi siempre recurrentes y crónicos, aun después de la cirugía utilizando cualquiera de las técnicas conocidas en la actualidad. Esto se ha convertido en un dolor de cabeza para el oftalmólogo, que incluso en ocasiones decide no operar a todos los pacientes con pterigión ya que su recurrencia y la dificultad para el control de los síntomas pre y postoperatorios se torna en ocasiones difícil.

El tratamiento médico incluye el uso de esteroides tópicos los cuales son utilizados en la mayoría de los casos, estos son eficaces en reducir la inflamación a corto plazo, pero no han demostrado tener efecto en la progresión del pterigión y, debido a que el tratamiento muchas veces se torna crónico, siempre está presente el riesgo de producir efectos colaterales como glaucoma y catarata al aplicarlos por largos periodos. Wu y Chen publicaron, en 1999, un estudio comparativo entre ciclosporina A al 0.1% y tiotepa al 0.05%, ambas aplicadas en solución tópica después de la resección del pterigión, y encontraron una recidiva de sólo 5% en el grupo tratado con ciclosporina A y de 10% en el grupo de tiotepa (16).

La ciclosporina A es un agente inmunomodulador que suprime la activación y proliferación de las células T y la liberación de citoquinas. Se ha utilizado con éxito para el tratamiento de una serie de padecimientos oculares que, al igual que en el pterigión, están mediados por células T, entre ellas el síndrome de Sjögren, conjuntivitis leñosa, penfigoide ocular cicatrizal, úlcera de Mooren, lisis corneal autoinmune, prevención de rechazo corneal de alto riesgo, queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica, en cuyo estudio se demostró con biopsias pre y postratamiento con ciclosporina A, aplicada en forma tópica, la reducción significativa del número total de células T, principalmente CD4, CD3, neutrófilos y macrófagos, además de reducción en el número de células HLA-DR, IL-2 y de IFN- γ , en la sustancia propia conjuntival (1,17-22).

Recientemente la ciclosporina A se ha empleado en el tratamiento del ojo seco moderado y severo; estos estudios se basan en la evidencia de que la etiología del ojo seco en parte se debe a un proceso inflamatorio mediado por células T y citoquinas, que afecta a la glándula lagrimal y a la superficie ocular, provocando anormalidades en la película lagrimal (23, 24).

MÉTODOS Y PACIENTES

El presente estudio unicéntrico, clínico, prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego y aleatorio, se realizó en el servicio de Córnea y segmento anterior del Hospital Central Militar en el periodo comprendido entre noviembre

del 2003 y marzo del 2004. Se incluyeron en el estudio a pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de pterigión tipo II o tipo III y que tuvieran sintomatología ocular importante relacionada con el mismo. Tomando en cuenta como pterigión tipo II aquel primario o recurrente y que su ápex invada entre 2 y 4 mm a la córnea sin involucro de la zona óptica. El tipo III se considera al primario o recurrente que invade la córnea más de 4 mm con involucro de la zona óptica y con abundante tejido fibroso subconjuntival con extensión hasta el fórnix (1).

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron distribuidos aleatoriamente en los grupos A y B. Los medicamentos fueron enmascarados previamente por un colaborador secundario que nunca estuvo en contacto con los pacientes y se mantuvieron así para el investigador principal durante todo el procedimiento del estudio. Los medicamentos utilizados en el estudio fueron ciclosporina A, al 0.1% (Modusik- A®, Laboratorios Sophia, SA de CV, Guadalajara Jal. México) y en el grupo control se utilizó metilcelulosa al 0.5% (Meticel® al 0.5%, Laboratorios Sophia, SA de CV, Guadalajara Jal. México). La presentación de los medicamentos fue la misma para los dos grupos, en frascos gotero color blanco de 3 ml, los cuales se les proporcionó a los pacientes en cada visita.

La dosis que se aplicó fue de una gota instilada en el fondo del saco conjuntival del ojo en estudio con una frecuencia de tres veces al día, durante un total de 8 semanas, tomando como primer día de tratamiento el siguiente al ingreso del paciente al estudio hasta completar el periodo indicado anteriormente. Se citó a los pacientes para revisión y recolección de datos un total de cuatro veces incluyendo la valoración inicial.

En la primera evaluación se realizó una revisión oftalmológica completa, que incluyó capacidad visual con la cartilla de Snellen, biomicroscopia, medición del TRL, tonometría de aplanación y oftalmoscopia directa.

Los síntomas oculares como prurito, ardor, sensación de cuerpo extraño y fotofobia, se evaluaron subjetivamente en cada visita cuestionando al paciente sobre cada uno de ellos y pidiéndole contestara con una de las respuestas del cuadro 1, el cual contiene una escala de graduación del 0 al 3; esta respuesta debiendo corresponder a la evolución de cada síntoma en los últimos 15 días de tratamiento.

Se citó a los pacientes para revisión y recolección de datos a los 15, 30 y finalmente a los 60 +/- 2 días. En esta última evaluación se tomó nuevamente el TRL y tonometría.

Cuadro 1. Respuestas para la evaluación subjetiva de la sintomatología del pterigión.

0 = No tengo este síntoma
1 = Algunas veces tengo este síntoma, pero no me molesta
2 = Frecuentemente tengo este síntoma, me molesta pero no interfiere con mis actividades
3 = Casi siempre tengo este síntoma, me molesta e interfiere con mis actividades

Para evaluar el grado de ojo rojo en el pterigión, se compararon objetivamente las fotografías presentadas a continuación, con el ojo en estudio y la graduación se registro en la hoja de recolección de datos (figura 1).

Las escalas para graduar la intensidad del ojo rojo y los síntomas en cada paciente se modificaron para aplicarlas al pterigión y están basadas en cuestionarios propuestos anteriormente para la evaluación clínica de enfermedades de la superficie ocular (25-27).

El protocolo de investigación fue remitido al comité de ética del Hospital Central Militar para su aprobación y se apegó a los lineamientos de la declaración de Helsinki. A todos los pacientes que fueron ingresados al estudio se les explicó sobre el procedimiento del estudio y firmaron un consentimiento válidamente informado.

En todas las evaluaciones se registró cualquier efecto adverso relacionado con la aplicación de los medicamentos que se presentara durante el transcurso del estudio. Fueron clasificados como leves (fácilmente tolerado), moderado (molesto, pero tolerable) o severo (incapacitante para las actividades del paciente). La relación o no del evento con el medicamento fue evaluada por el investigador.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 73 pacientes los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en los dos grupos de tratamiento, en el grupo A que correspondió al grupo control se incluyeron 36 pacientes de los cuales sólo 31 concluyeron el estudio, de los 5 pacientes que no concluyeron, 4 fueron por falta de seguimiento y se eliminó a un paciente por falta de aplicación del medicamento. En el grupo B (ciclosporina A, al 0.1%) se incluyeron 37 pacientes, de estos 33 concluyeron el estudio hasta la última revisión y 4 pacientes fueron eliminados por falta de seguimiento.

No hubo diferencias significativas en los datos demográficos entre los grupos A y B al compararlos entre sí. Para el análisis estadístico se ajustó el número de pacientes a 31 para los dos grupos. La mayor incidencia de pterigión se encontró en los grupos de edad entre 25 a 35 años para ambos grupos, 11 pacientes (35.4%) en el grupo A y 12 pacientes (35.6%) en el grupo B.

En cuanto a antecedentes, 57.69% de los pacientes tenía antecedentes de exposición frecuente a rayos UV y 59.25 % tenía el antecedente familiar de pterigión.

El ojo que se encontró con mayor frecuencia afectado fue el izquierdo en 29 pacientes (46.7%), el ojo derecho en 11 pacientes (17.7%) y 22 pacientes (35.3%) tenían pterigión bilateral. La localización más frecuente fue el lado nasal con 98.43% y solamente un caso del lado temporal 1.56%; 7.8% del los pterigionos era recidivante, 82% eran grado II y 18% grado III.

De los síntomas y signos investigados relacionados con el pterigión, el ojo rojo fue en 31.8% de los pacientes el motivo o molestia principal por el cual acudieron a consulta; en 24.6.2% fue el ardor, fue 20.2% el prurito y la sensación de cuerpo

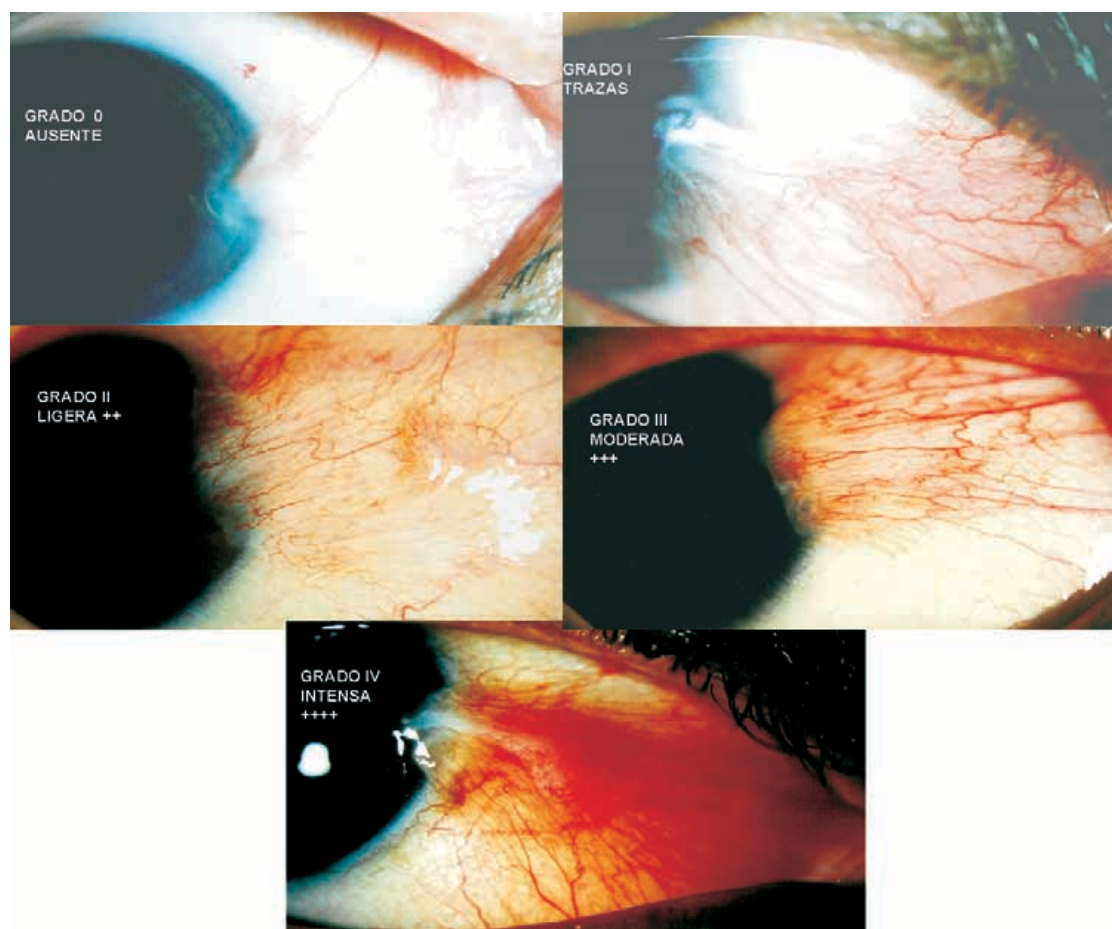


Fig. 1. Graduación del ojo rojo en el pterigión. Fotografías clínicas en las cuales se muestran diferentes intensidades de ojo rojo en pacientes con pterigión, y el grado al cual corresponden.

extraño en 15.9%; la fotofobia sólo fue la molestia principal en 2.8% y en 4.2% correspondió a otros síntomas como lagrimeo y visión borrosa.

Se comparó el TRL medido al inicio y al final del tratamiento en ambos grupos. La media del TRL inicial fue similar en el Grupo A, 4.70 segundos, y en el Grupo B, 4.54 segundos. Al comparar el TRL inicial o basal medido antes del inicio del tratamiento y al final del mismo en el Grupo de la ciclosporina A, al 0.1 %, el cambio en promedio fue de 4.54 ± 1.12 segundos a 5.35 ± 1.47 segundos; mente el cambio no es muy importante, sin embargo, estadísticamente fue significativo con un valor de $P = <0.001$ (cuadro 2). El cambio en el Grupo A fue aun menor, de 4.70 ± 1.46 segundos a 4.83 ± 1.58 segundos, $P = 0.464$, y estadísticamente no fue significativo.

Cuadro 2. Tiempo de ruptura lagrimal antes y después

	Metilcelulosa al 0.5%	Ciclosporina A, al 0.1%
TRL inicial	4.70 ± 1.46	4.54 ± 1.12
TRL final	4.83 ± 1.58	5.35 ± 1.47
Valor de P	0.464	<0.001

Muestra el TRL inicial y final de cada grupo de tratamiento; en el grupo placebo la diferencia no es estadísticamente significativa ($P = 0.464$) y en el grupo de la ciclosporina A al 0.1% la diferencia es estadísticamente significativa ($P = <0.001$).

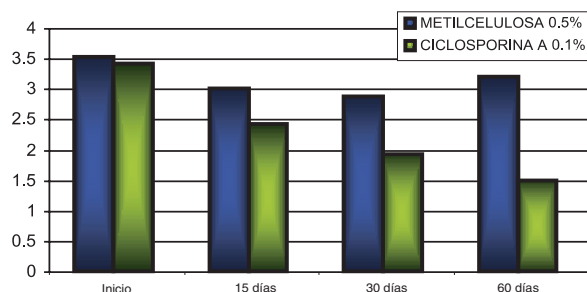
Al comparar la mejoría de la sintomatología a través del tiempo dentro de cada grupo se observa una mejoría de los síntomas en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, al comparar la diferencia entre el grupo control y el grupo de la ciclosporina A al 0.1%, se observan diferencias importantes entre ambos.

En el grupo control el ojo rojo presenta una disminución significativa sólo a partir de los 30 días de tratamiento y luego a los 60 días tiene una recaída importante, en comparación con la disminución progresiva entre el ojo rojo del grupo de ciclosporina A al 0.1%, en el cual la disminución es estadísticamente significativa desde los 15 días de tratamiento hasta el final ($P = <0.001$) (gráfica 1).

El prurito en ambos grupos tuvo mejoría significativa desde el inicio del tratamiento y, al comparar la mejoría entre ambos grupos al final del tratamiento, en el grupo de ciclosporina A al 0.1% la mejoría es estadísticamente significativa con un valor de ($P = <0.001$) (gráfica 2).

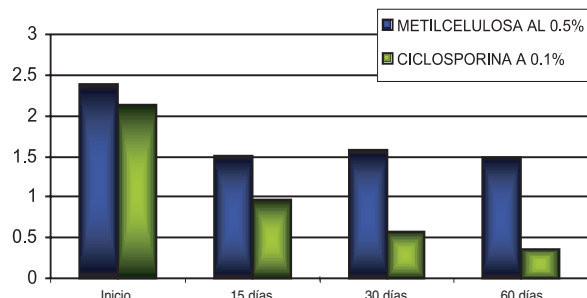
La diferencia entre la mejoría en el ardor entre ambos grupos presenta una mejoría estadísticamente significativa en el grupo tratado con ciclosporina A al 0.1%, desde los 15 días con una valor de ($P = 0.020$) y a partir de los 30 días la diferencia es aún mayor con una valor de ($P = <0.001$) (gráfica 3).

Gráfica 1. Cambios en el ojo rojo durante el tratamiento.



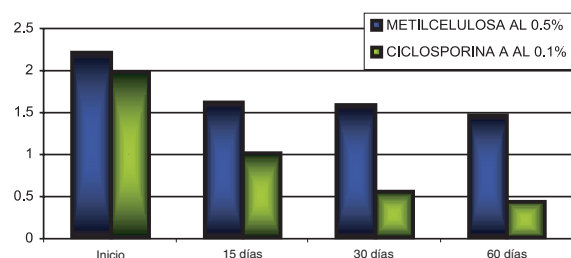
Se observan los cambios en el ojo rojo durante el tiempo de tratamiento en ambos grupos. En el grupo control sólo hay una mejoría significativa hasta los 30 días y recae a los 60 días. En el grupo de ciclosporina A al 0.1% la mejoría es progresiva y significativa desde los 15 días y se mantiene hasta el final del tratamiento.

Gráfica 2. Cambios en el prurito durante el tratamiento.



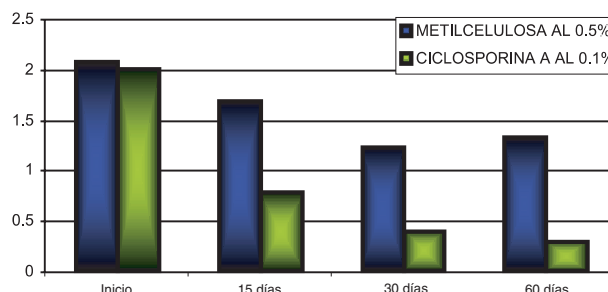
Ambos grupos de tratamiento presentan mejoría en la disminución del prurito, sin embargo, en el grupo de ciclosporina A al 0.1%, la disminución en el prurito es mucho mayor ($P = <0.001$) a partir de los 15 días.

Gráfica 3. Cambios en el ardor durante el tratamiento.



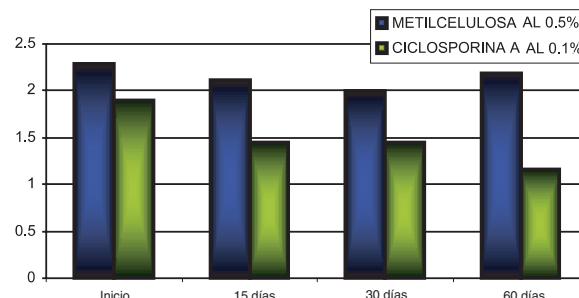
La diferencia en la mejoría del ardor es superior en el grupo tratado con ciclosporina A al 0.1%, en todas las visitas ($P = <0.001$).

Gráfica 4. Cambios en la SCE durante el tratamiento.



La mejoría en la sensación de cuerpo extraño es estadísticamente significativa dentro del grupo de ciclosporina A al 0.1% y al compararla con la del grupo control a partir de los 15 días ($P = <0.001$).

Gráfica 5. Cambios en la fotofobia durante el tratamiento.



La fotofobia en el grupo control no presentó mejoría significativa en ningún momento del tratamiento ($P = 0.375$), y en el grupo de la ciclosporina A al 0.1% hay mejoría significativa a partir de los 15 días ($P = 0.003$) y al final del tratamiento la mejoría es ligeramente mayor con un valor de $P = <0.001$.

La sensación de cuerpo extraño sólo mejora en el grupo control a partir de los 30 días, en cambio en el grupo de la ciclosporina A al 0.1%, la diferencia es francamente notoria desde los 15 días de tratamiento, siendo éste el síntoma con mayor diferencia en la mejoría desde el inicio ($P = <0.001$) (gráfica 4).

En cuanto a la fotofobia, en el grupo control no se presentó mejoría importante en ningún momento del tratamiento ($P = 0.375$) y en el grupo de la ciclosporina A al 0.1% hay una mejoría a los 15 días, se mantiene sin cambios hasta los 30 días y posteriormente mejora ligeramente más al final del tratamiento (gráfica 5).

Las siguientes fotografías tomadas bajo la lámpara de hendidura corresponden a pterigion de pacientes del grupo tratado con ciclosporina A al 0.1%, en ellas se observa la mejoría clínica del proceso inflamatorio caracterizado por una disminución del ojo rojo (figura 2).

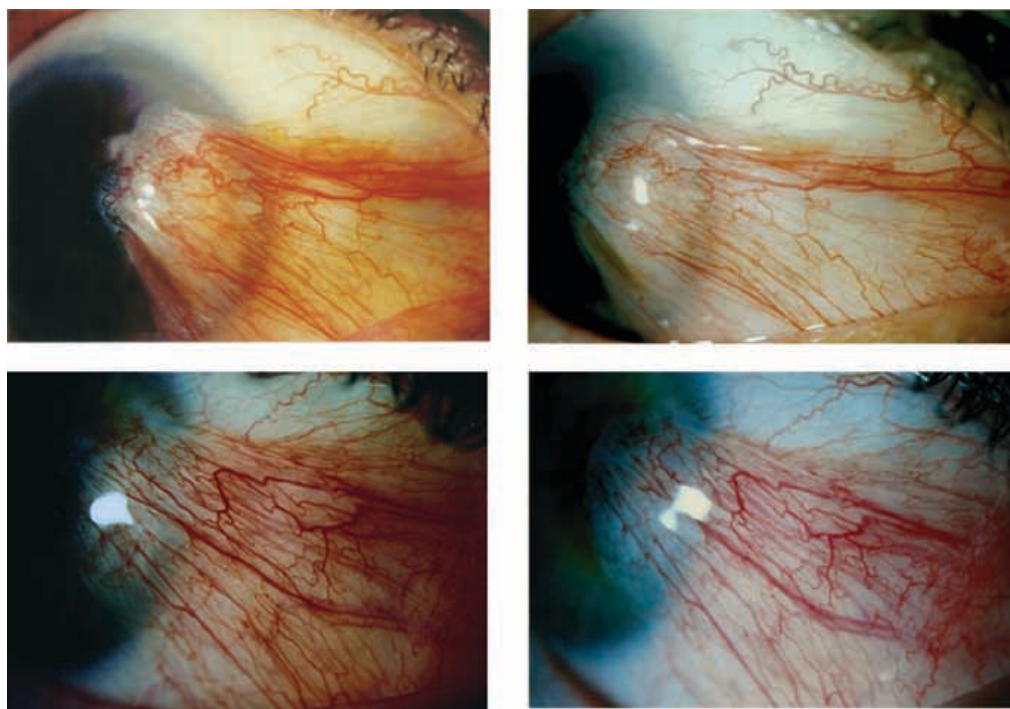


Fig. 2. Fotografías clínicas de pterigiones antes y después del tratamiento con ciclosporina A al 0.1%, donde se observa clínicamente una disminución del proceso inflamatorio, manifestando significativamente menor ojo rojo.

No se presentó ningún efecto adverso severo en ningún paciente durante el transcurso del tratamiento en los dos grupos. El ardor a la aplicación del medicamento fue la molestia principal en ambos grupos, 4 pacientes en el grupo de metilcelulosa y 14 en el de ciclosporina A, 0.1%. En todos los casos el ardor fue leve y en dos casos se reportó como moderado. Al comparar la PIO inicial y final, no hubo cambios estadísticamente significativos en ninguno de los dos grupos.

DISCUSION

La disminución en la sintomatología ocular desencadenada por el pterigión, como prurito, ardor, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y signos como ojo rojo, disminuyeron significativamente en ambos grupos con excepción de la fotofobia la cual no tuvo cambios estadísticamente significativos durante el tratamiento en el grupo control. Sin embargo, la ciclosporina A al 0.1% fue superior a la metilcelulosa al 0.5% en disminuir la sintomatología y el ojo rojo al comparar el promedio de la escala de intensidad de cada uno de estos durante todas las diferentes revisiones en el tiempo de seguimiento de los pacientes. El síntoma que mejoró más con el tratamiento fue la sensación de cuerpo extraño la cual desde los 15 días de tratamiento presentó una mejoría estadísticamente significativa con un valor de ($P = <0.001$); en los demás síntomas la diferencia entre los dos tratamientos fue estadísticamente significativa a partir de los 30 días de tratamiento.

La mejoría de los síntomas y el ojo rojo en el grupo control se deben probablemente al tiempo de permanencia de la metilcelulosa al 0.5% en la superficie ocular, mejorando temporalmente las deficiencias de la película lagrimal que se encuentran en el pterigión, sin embargo, la metilcelulosa al 0.5% no tuvo ningún efecto sobre el TRL de los ojos con pterigión y la ciclosporina A al 0.1% mejoró el TRL de 4.83 ± 1.58 segundos a 5.35 ± 1.47 segundos ($P = <0.001$).

La mayor mejoría subjetiva de los síntomas en el grupo tratado con ciclosporina A al 0.1% sugiere que hay una disminución en el proceso inflamatorio al disminuir la activación de los linfocitos T y la liberación de interleucinas proinflamatorias y células plasmáticas como se ha observado en otros estudios en los que se ha utilizado la ciclosporina A tópica en enfermedades oculares mediadas por células T y citoquinas, como la queratoconjuntivitis atópica, la queratoconjuntivitis vernal, la úlcera de Mooren, y el rechazo de trasplantes corneales, entre otras (17-22).

Al parecer, el efecto inmunomodulador de la ciclosporina A al 0.1% reduce significativamente el proceso inmunopatogénico presente en el pterigión y con esto la disminución de la sintomatología ocular del mismo.

CONCLUSIONES

La ciclosporina A al 0.1% fue segura y eficaz en reducir significativamente la sintomatología ocular producida por el pterigión, al compararla estadísticamente con el grupo control (Metilcelulosa al 0.5%) y al no producir efectos adversos

importantes y ser bien tolerada en su aplicación tópica. Por lo anterior, su uso terapéutico en pacientes con pterigión puede tener beneficios importantes, además de disminuir clínicamente los síntomas y signos. Este estudio podría servir de base para investigaciones posteriores en las cuales se comprobare su efecto inmunomodulador al medir mediante inmunohistoquímica la expresión de citoquinas y células T antes y después del tratamiento con ciclosporina A al 0.1% en pacientes con pterigión y observar el efecto que tiene sobre la progresión y la recidiva después de ser resecado.

REFERENCIAS

- Buratto L, Phillips R. L, Carito G y cols. Pterygium Surgery. SLACK , 2000.
- Rosenthal JW. Chronology of pterygium therapy. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:1016-16
- Di Girolamo N, Kumar R.K, Coroneo MT, Wakefield D. UVD-mediated induction of interleukin-6 and 8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(11):3430-7.
- Dushku N, Reid TW. Immunohistochemical evidence that human pterygia originate from an invasion of vimentin-expressing altered limbar epithelial basal cells. *Curr Eye Res* 1994; 13:473-81.
- Hect Fondazione, Shoptaugh MG. Winglets of the eye: dominant transmission of early adult pterygium of the conjunctiva. *J Med Genet* 1990; 27(6):392-4.
- Ishioaka M, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K. Pterygium and dry eye. *Ophthalmologica* 2001; 215:209-211.
- Tsironi S, Ioachim E, Machera M, Aspiotis M, Agnatis N, Psillas K. Immunohistochemical HLA-DR antigen expression with lymphocyte subsets and proliferative activity in pterygium. *In Vivo* 2002 ; 16(5):299-306.
- Ioachim-Velogianni E, Tsiori E, Agnantis N y cols. HLA-DR antigen expression in pterygium epithelial cells and lymphocyte subpopulations: an immunohistochemistry study. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4(2):123-9.
- Perra MT, Maxia C, Zucca I, Piras F, Sirigu P. Immunohistochemical study human pterygium. *Histol Histopathol* 2002; 17(1):139-49.
- Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast grow factor, platelet derived grow factor, transforming growth factor- β and tumor necrosis factor- α in the pterygium. *Acta Histochem* 1996; 98:195-201.
- Kria L, Ohira A, Amemiya T. Growth factors in cultured pterygium fibroblast: immunohistochemical and ELISA analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236:702-708.
- Pinkerton O, Hokama Y, Shigemura L. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(2):225-228.
- Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A, Coroneo MT, Wakefield D. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 2000; 41:671-679.
- Liu YP, Schultz GS, Ren XO y cols. MMP-2 and MMP-9 levels in pterygia and matched superior conjunctiva by gelatin zymography. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 1998; 39(40):S756.
- Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 2000; 41(13):4142-4150.
- Wu H, Cheng G. Cyclosporine A and Thiotepa in prevention of postoperative recurrence of pterygium. *Yan Ke Xue Bao* 1999; 15(2):91-2.
- Power JW, Mullaney P, Farrel M, Collum LM. Effect of topical cyclosporine A on conjunctival T cells in patients with secondary Sjögren syndrome. *Cornea* 1993; 12(6):507-511.
- Holland EJ, Chi-Chao C, Kuwabara T y cols. Immunohistologic findings and results of treatment with cyclosporine in ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:160-166.
- Jing-Cheng Z, Xiu-ying J. Immunological analysis and treatment of Mooren's ulcer with cyclosporine A applied topically. *Cornea*; 12(6):481-488.
- Belin WM, Bouchard C, Frantz S y cols. Topical cyclosporine in high-risk corneal transplants. *Ophthalmology* 1989; 96(8):1144-1150.
- El-Asrar AMA, Tabbara KF, Geboes K, Missotten L, Desmet V. An immunohistochemical study of topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:156-161.
- Hingorani M, Calder V, Buckley R y cols. The immunomodulatory effect of topical Cyclosporine A in atopic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 1999; 40(2):392-399.
- Stevenson D, Tauber J, Reis B.L y cols. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. A dose ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000; 107(5):967-974.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, CsA Phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease1. *Ophthalmology* 2000; 107(4):631-639.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. . Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:615-621.
- Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between sign and symptoms of dry eye in the elderly. A population based perspective. *Ophthalmology* 1997; 104:1395-1401.
- Begley CG, Caffery B. Use of the Dry Eye Questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002; 21(7) 664-670.