

Génesis del pterigión. Una aproximación desde la biología molecular

Dr. Juan Carlos Ochoa-Tabares*

RESUMEN

El pterigión es un proceso inflamatorio, degenerativo, cuya característica distintiva es la alteración focal del limbo. Su aparición está relacionada directamente con la exposición a la radiación ultravioleta, la inflamación y otros factores irritantes. Los rayos ultravioleta son mutagénicos para el gen p53 (gen supresor de tumores) en las células limbales. Esto produce una disminución en la regulación de la apoptosis, entonces el factor de crecimiento transformante beta se produce en mayores cantidades, originando aumento en las colagenasas, migración celular y angiogénesis. Esto promueve la proliferación del tejido conectivo subconjuntival (elastosis) y un crecimiento de conjuntiva anormal sobre la córnea, destruyendo la capa de Bowman. Aun cuando su etiología no se ha esclarecido por completo, los progresos en el entendimiento de cómo se produce, considerando evidencias epidemiológicas, genéticas, patológicas y de biología molecular, han permitido idear tratamientos que modifican su aparición o progresión. La presente revisión tiene el propósito de explicar los conceptos vigentes acerca de cómo se produce el pterigión, en un contexto ambiental y sistémico, a partir de una deficiencia de células en limbo y alteración del tejido subconjuntival.

Palabras clave: Pterigión, biología molecular, radiación ultravioleta.

SUMMARY

Pterygium is an inflammatory, degenerative process, whose distinguishing characteristic is the focal alteration of the limbus. Its appearance is related directly to the exposure to the ultraviolet radiation, inflammation and other irritating factors. Ultraviolet radiation is mutagenic for the gene p53 (suppressor gene of tumors) in the limbal cells. This produce a down regulation in apoptosis, then the transforming growth factor-beta is overproduced and leads to collagenase up regulation, cellular migration, and angiogenesis. This promotes the proliferation of the subconjunctival connective tissue (elastosis) and a growth of abnormal conjunctiva on the cornea, with destruction of the Bowman layer.

Even though its etiology has not been clarified completely, the progresses in the understanding of how it takes place, considering evidences of epidemiology, genetics, pathological and molecular biology, have allowed devising treatments that modify their appearance or progression. The present review has the intention to explain the effective concepts about how the pterygium takes place, in an environmental and systemic context; from a deficiency of limbal cells and the alteration of the subconjunctival tissue.

Key words: Pterygium, molecular biology, ultraviolet irradiation.

INTRODUCCIÓN

El pterigión es un proceso inflamatorio, degenerativo, cuya característica distintiva es la alteración focal del limbo. Es una enfermedad que involucra un cuadro de inflamación crónica, proliferación del tejido conectivo subconjuntival y la

presencia de angiogénesis, provocando un crecimiento de tejido elastótico y de conjuntiva anormal sobre la córnea (1).

El aumento en su prevalencia y los costos derivados de su atención hacen que sea considerado como un problema de salud pública (2). El entendimiento de este proceso ha motivado que su tratamiento quirúrgico tenga como priori-

*Jefe de Servicio de Córnea y Enfermedades Externas del Hospital San José para Enfermos de la Vista LAP; Guadalajara, Jalisco. Responsable del Programa de Trasplante de Córnea de Servicios Optométricos y Ópticos, Clínica Santa Lucía; Guadalajara, Jalisco. Director General de Córnea Atención Especializada; Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Ochoa Tabares. Manuel M Dieguez 118. Código Postal 44600. Guadalajara Jalisco México. Tel: (33) 3630 1372. Fax: (33) 3585 6326. Correo electrónico: ochoa@cornea.com.mx

dad esencial reconstruir el limbo (3). A pesar de haberse obtenido buenos resultados, todavía no se cuenta con estudios prospectivos que validen mayor eficacia cuando se le compara con otras técnicas como injerto de membrana amniótica, etc. (4).

A propósito del pterigión, se han realizado estudios de prevalencia, de implicaciones ambientales, de la película lagrimal, de la superficie ocular y del tejido extirpado durante su cirugía, con el fin de explicar sus factores de riesgo, sintomatología y fisiopatología (5-12). Aun cuando su etiología no se ha esclarecido por completo, los progresos en el entendimiento de cómo se produce, considerando evidencias epidemiológicas, genéticas, patológicas y de biología molecular, han permitido idear tratamientos que modifican su aparición o progresión (3, 13-16). La presente revisión tiene el propósito de explicar los conceptos vigentes acerca de cómo se produce el pterigión, en un contexto ambiental y sistémico, a partir de una deficiencia de células del limbo y alteración del tejido subconjuntival.

EPIDEMIOLOGÍA

El pterigión se presenta en todo el mundo. Es más común en climas cálidos y secos. Su prevalencia es tan alta como 22% en las zonas ecuatoriales y menos de 2% en las latitudes cercanas a los 40° (17). Se han realizado varios estudios para identificar los factores de riesgo para el desarrollo del pterigión. El riesgo relativo para desarrollar pterigión de una persona que vive en los trópicos (menos de 30° de latitud), es 44 veces mayor: es 11 veces mayor para quienes trabajan en un lugar arenoso, al exterior; es 9 veces mayor para una persona que no usa lentes con filtro ultravioleta (UV) y dos veces mayor para quien nunca ha usado un sombrero. A pesar de que se ha demostrado una mayor prevalencia en hombres, la diferencia entre géneros se elimina cuando se considera personas sin actividades con exposición a radiación UV. En el norte del continente el pterigión se confina casi exclusivamente a pescadores y campesinos (6, 7, 9, 12, 18).

Personas menores de 15 años de edad rara vez adquieren un pterigión. La prevalencia del pterigión aumenta con la edad, su mayor incidencia es entre 20 y 49 años de edad. Las recurrencias son más frecuentes entre adultos jóvenes. Se han evaluado familias en las que se ha demostrado un patrón hereditario con modalidad dominante, aunque la mayoría de los casos parecen ser esporádicos (10).

FISIOPATOLOGÍA DEL PTERIGIÓN

Dushku y cols., en su revisión sobre la fisiopatología del pterigión, destacan importantes características clínicas y patológicas que se mencionan a continuación:

1. Estudios epidemiológicos han establecido firmemente que la radiación UV tipo B es un factor etiológico para pterigión y tumores de limbo.

2. El pterigión crece a partir del epitelio limbal y no desde el epitelio conjuntival.
3. Un segmento del epitelio limbal, el limbo migrante, invade la córnea en forma centripeta, seguido por el epitelio conjuntival.
4. Un tipo distinto de células corneales se desarrollan en el borde del tejido que origina el pterigión.
5. La membrana de Bowman es disuelta en el área cubierta por el borde del pterigión que invade la córnea.
6. El pterigión tiene un alto grado de recurrencia (19).

Otras teorías como la implicación de virus herpes simple o papiloma, como factor etiológico en la génesis del pterigión, no han mostrado evidencias sólidas, pero han permitido observar que el comportamiento de esta entidad es semejante al que manifiestan algunas neoplasias (20-22).

EFFECTO DE LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Se ha reconocido al pterigión, la pingüecula, la catarata cortical y la degeneración macular relacionada con la edad, como evidencias patentes del efecto de la radiación solar (radiación UV) sobre el ojo humano. La luz periférica que se enfoca en el limbo nasal es de mayor intensidad que la que recibe el limbo temporal. La vía óptica de esta radiación es transcameral y la intensidad del foco depende de la curvatura de la córnea y la profundidad de la cámara anterior (Figura 1). A consecuencia de la irradiación focal de las células basales epiteliales por la parte interna, se afecta a las células madre que no cuentan con la protección de las células epiteliales superficiales, alterando su función como barrera en el limbo (1).

Apoptosis

El mantenimiento de la homeostasis celular es regulado esencialmente por dos procesos: proliferación celular y apoptosis. Apoptosis es una forma de muerte celular programada que fue definida por primera vez, para distinguirla de la necrosis, por Kerr y cols. en 1972 (23). A diferencia de la necrosis, que es un evento pasivo, la apoptosis requiere de energía y de la acción concertada de una cascada de genes. En pterigión, se han estudiado los patrones de expresión de genes que regulan (tanto positiva como negativamente) la apoptosis y, de acuerdo con estas evidencias, el pterigión parece resultar, en parte, de una falla en la apoptosis celular (24).

La respuesta inflamatoria persistente se ha reconocido en el pterigión y en la cirugía filtrante para glaucoma, pero sus mecanismos no se entienden con claridad. Se ha sugerido que la interacción entre fibroblastos y células T puede contribuir a la patogénesis de una respuesta de reparación agresiva (25), como en la cicatriz queloides que contiene un infiltrado fibroblástico que se incrementa a través de los años (26). Chang y cols. demostraron que la interacción anormal entre fibroblastos y células contribuye al desarrollo de inflamación crónica y a la promoción de cicatrización conjuntival persistente (27). Este problema se origina durante la fase de resolución de la respuesta cicatrizal cuan-

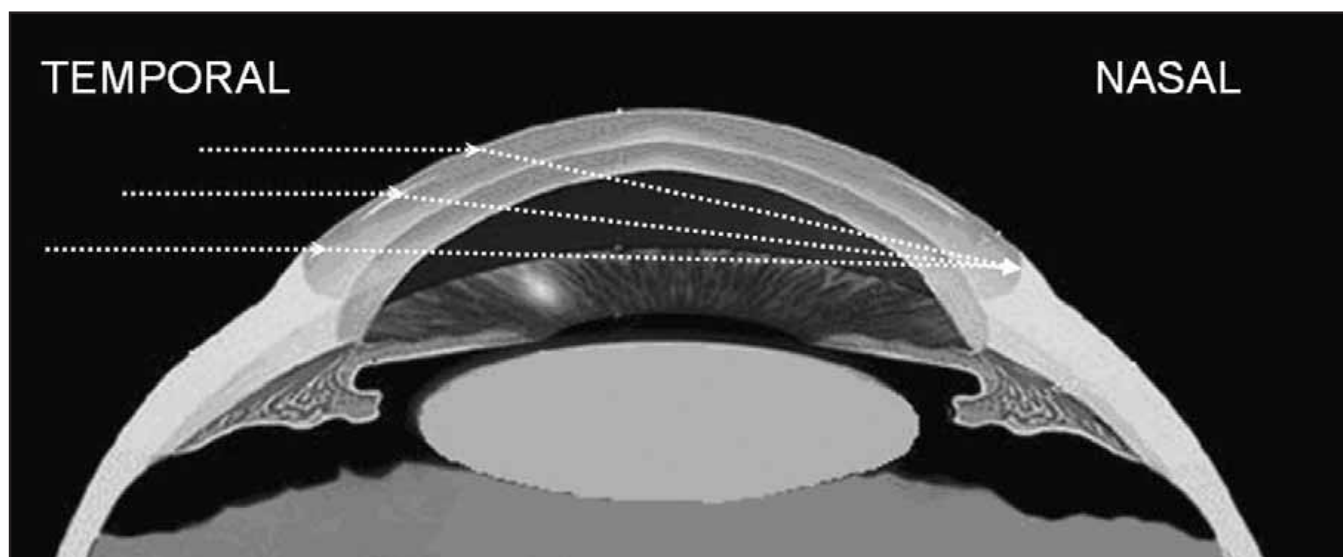


Fig. 1. Se aprecia cómo la luz desde el sector temporal se enfoca en la membrana basal epitelial del limbo en el sector nasal, vía transcameral, evadiendo la protección del epitelio superficial.

do la apoptosis debe disminuir el número de células T, mediada por $\text{INF}\beta$ que tiene efectos antiproliferativos y antiapoptóticos (28).

P53 Y GENES SUPRESORES DE TUMORES

La radiación ultravioleta se ha reconocido como un factor que produce la mutación del gen supresor de tumor p53. Se ha reportado una expresión anormal de p53 en pterigión, pingüecula y tumores de limbo. A consecuencia de este daño al mecanismo de muerte celular programada dependiente de p53, las mutaciones en otros genes pueden progresivamente adquirirse por las células basales limbales alteradas.

Esto es consistente con el concepto de “multi-pasos” en el desarrollo de las alteraciones del limbo en el pterigión y la pingüecula. Inclusive la caracterización de la invasión corneal por un pterigión primario y uno secundario se diferencian porque este último muestra la presencia de células limbales epiteliales basales alteradas. Lo anterior constituye una infiltración local de la conjuntiva adyacente por “células pterigión” que son células basales epiteliales limbales parecidas a células tumorales que tienen alterada la expresión del gen supresor de tumor p53. Estas pueden originar un alto porcentaje de recurrencia si no son controladas por el tratamiento quirúrgico o por la quimioterapia.

El estudio de genes supresores de tumores ha demostrado el impacto de la radiación UV en el DNA de las células basales. El método usual para localizar sitios en el genoma de candidatos a genes supresores de tumores es detectando la pérdida de heterogeneidad, usando marcadores microsátélites polimórficos. Una característica de las células neoplásicas es su tasa elevada de mutaciones reflejada en la inestabilidad de su DNA microsateletal. Detorakis (29) encontró una pérdida de heterogeneidad en el brazo corto del cromosoma 9 “9p” en 48% y en el brazo largo del cromosoma

17 “17q” en 42% de 50 pterigiones. Esta evidencia se correlacionó con factores de riesgo y se interpretó como un posible predictor de recurrencia. Dushku evaluó la expresión de una mutación en el gen p53, la cual se manifestó en todos los especímenes de pterigión, tumor de limbo y pingüecula, pero no en las muestras de limbo sanas. Se concluye que un daño al mecanismo de apoptosis, dependiente del gen p53 adquirido por exposición a la radiación UV, permite el desarrollo del pterigión y tumores del limbo (30).

METALOPROTEINASAS

En el desarrollo y progresión del pterigión se han involucrado factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta y factor de necrosis tumoral alfa. De estos estudios se ha postulado que estos factores de crecimiento y otras citoquinas contribuyen a la inflamación, proliferación celular, remodelamiento del tejido conectivo y angiogénesis observadas en el pterigión.

Es importante resaltar que estas citoquinas modulan una clase de enzimas proteolíticas llamadas matriz metaloproteinasas (MMP), las cuales son activas contra todos los componentes de la matriz extracelular. Las MMPs han sido implicadas en tumores invasivos, metástasis, destrucción articular en pacientes con artritis reumatoide y en la degradación de la esclera en pacientes con escleritis necrotizante.

A consecuencia de la exposición a la radiación UV, y con la acumulación de suficientes mutaciones, las “células pterigión” invaden la membrana basal de la córnea y colocan células conjuntivales epiteliales junto con éstas. La degradación de la membrana de Bowman ocurre a consecuencia de un aumento en la concentración de proteasas que degra-

dan los componentes de la membrana basal como la colágena tipo IV y el colágeno fibrilar del estroma corneal. También el limbo y la conjuntiva normales presentan pérdida de estas proteasas o tienen bajos niveles de las mismas. La clase primaria de proteasas que degradan la matriz son llamadas matriz metaloproteinasas (MMPs) (19).

Las MMPs son una familia de enzimas genéticamente distintas las cuales se producen normalmente en pequeñas cantidades, para procesos fisiológicos, por las células como los fibroblastos y las células epiteliales. Recientemente se reportó que los fibroblastos de pterigión exhiben una expresión elevada de MMPs (31). En general, las células tumorales invasivas sobre-expresan MMPs de varios tipos dependiendo del tumor. Esas proteasas producidas por las células tumorales facilitan la degradación de los componentes de la membrana basal (como la membrana de Bowman) adyacente a la matriz estromal (19).

La matrilisina (MMP-7) es el más pequeño miembro de las MMPs y es capaz de desnaturalizar un amplio espectro de proteínas de matriz incluyendo fibronectina, vitronectina, elastina, colágeno IV y proteoglicanos. Esta proteinasa puede amplificar la respuesta inflamatoria a través de facilitar el proceso en la superficie celular implicado en el TNF- α (32).

Las MMPs son reguladas a varios niveles, incluyendo niveles transcripcionales, donde son moduladas por varias citocinas y factores de crecimiento. A nivel del proceso post-transcripcional, se requiere la activación en el espacio extracelular por otras proteasas y, finalmente, al nivel de inhibición, donde son reguladas por inhibidores tisulares específicos (TIMPs) (33). A la fecha sólo se han clonado y caracterizado cuatro TIMPs. Su principal función es la inhibición de la actividad de las MMPs, sin embargo algunos estudios en epitelio corneal han demostrado que tienen una potente actividad semejante a factores de crecimiento.

FIBROBLASTOS

Basados en cultivos celulares, los fibroblastos juegan un papel preponderante en la recurrencia del pterigión. Se han identificado factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento transformante beta1 en capilares intraepiteliales, mastocitos y epitelio del pterigión. Esto sugiere que el tejido conectivo perivascular y defectos asociados en la lámina basal epitelial proveen una vía para la migración de fibroblastos (34). Lo anterior explica por qué el pterigión tiene una alta tasa de recurrencia y justifica los cambios en la técnica quirúrgica con el propósito de eliminar todo el tejido fibroso posible con daño mínimo a las estructuras adyacentes (35). El desecamiento local de córnea y conjuntiva en la fisura interpalpebral originada por alteraciones en la película lagrimal, puede causar un aumento en los niveles del factor de crecimiento fibroblástico. El incremento en la incidencia del pterigión en climas ventosos y secos es consistente con esta hipótesis.

CITOCINAS

Se han presentado datos *in vitro* que sugieren que las citocinas pro inflamatorias pueden modificar la expresión de la matriz extracelular. El rol de las citocinas y factores de crecimiento en la patogénesis del pterigión está por establecerse. Varios estudios han documentado la expresión de citocinas en el pterigión y cultivos de células derivadas del mismo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-B), el factor transformante del crecimiento beta 2 (TGF β 2), el factor de crecimiento fibroblástico beta (FGF β) y el factor vascular endotelial (VEGF). La localización de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el pterigión, en el endotelio vascular, y la presencia de capilares intraepiteliales en pterigión sugieren un rol angiogénico de las citocinas en esta entidad (34).

La IL-8 es un producto de monocitos activados, fibroblastos y células epiteliales y endoteliales. Es una citocina proinflamatoria, multifuncional, con actividad angiogénica, de quimiotaxis de neutrófilos y de actividad proliferativa de queratocitos. Se produce en respuesta a numerosas citocinas. También ha demostrado inducir la producción de MMPs.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria sintetizada por fibroblastos células endoteliales y queratinocitos en respuesta a varias citocinas incluyendo TNF α e IL-1, similar a IL-8, IL-6 también puede inducir la expresión de MMPs (19, 36). Consistente con su rol angiogénico, existen evidencias de la producción de estas citocinas que puede ser inducida por radiación UV. Kennedy (37) aplicó a fibroblastos corneales humanos dosis fisiológicas de radiación UV-B y demostró una expresión significativa de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α . Ansel demostró una regulación hacia arriba de las mismas citocinas en el epitelio corneal después de exposición a radiación UV. Estos datos sugieren que esta inducción es mediada por un factor proveniente del núcleo (NF- κ B). En experimentos similares, la expresión más elevada de IL-6 mRNA fue de 2 a 6 horas después de la irradiación por UV-B en queratinocitos humanos (38).

El óxido nítrico está implicado en un amplio rango de funciones biológicas incluyendo neurotransmisión, vasodilatación e inflamación. También se ha reportado como modulador del tono vascular, permeabilidad y crecimiento capilar, y existen evidencias de que su expresión se incrementa por acción de la óxido nítrico sintetasa, por exposición a radiación UV (39).

MIOFIBROBLASTOS

Recientemente se ha obtenido evidencia de la existencia de miofibroblastos en el tejido fibrovascular de pterigiones primarios y recurrentes, mediante inmuno histoquímica y análisis ultraestructural. La presencia de miofibroblastos ayuda a explicar por qué el pterigión produce un astigmatismo.

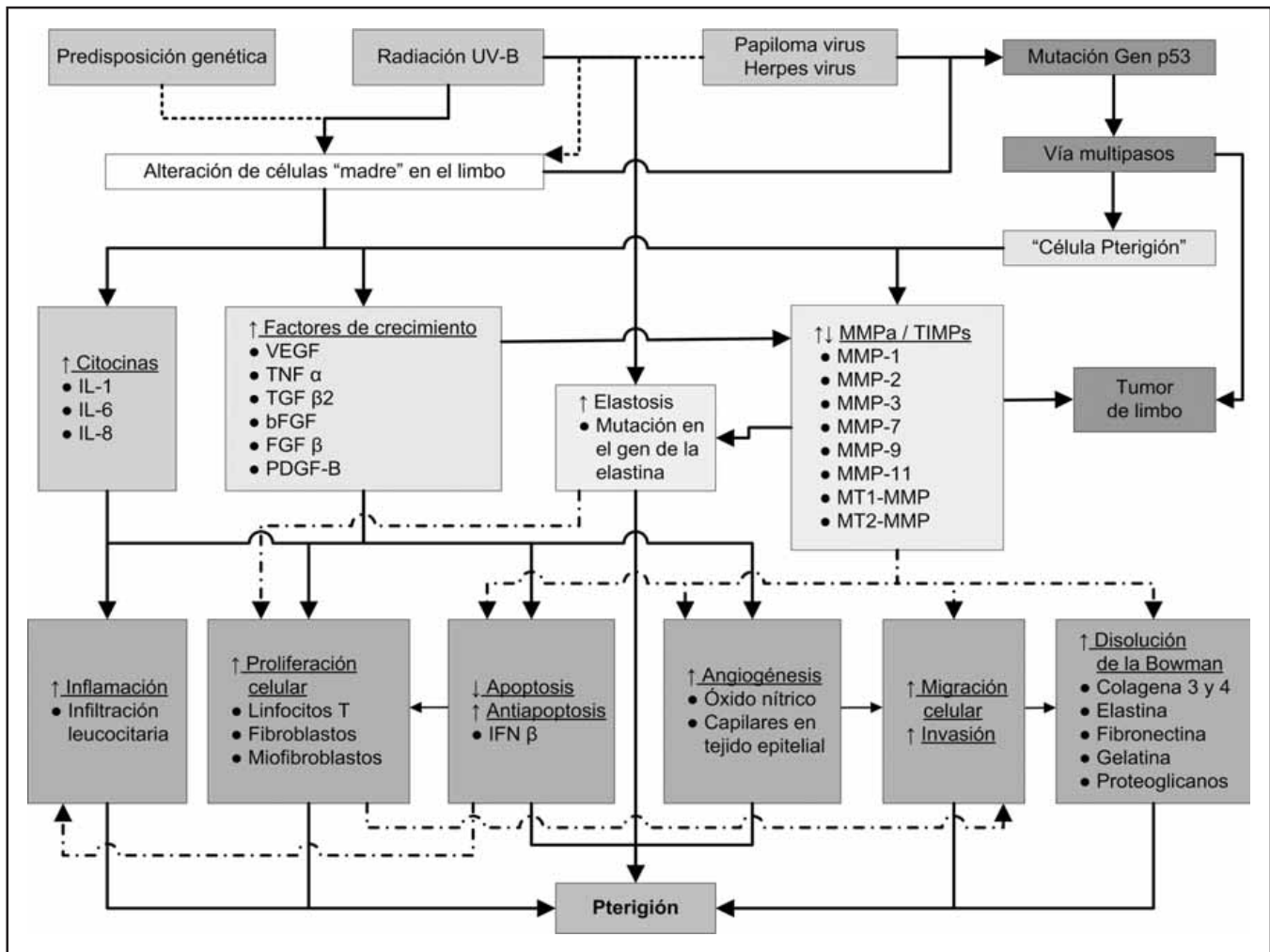


Fig. 2. Génesis del pterigión. Este diagrama resume los eventos reconocidos para el desarrollo del pterigión. P53= Gen supresor de apoptosis. IL= Interleucina. VEGF= Factor de Crecimiento Vascular Endotelial. TNF α = Factor de Necrosis Tumoral Alfa. TGF β 2= Factor Transformante del Crecimiento Beta 2. bFGF= Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico. FGF β = Factor de Crecimiento Fibroblástico beta, PDGF-B= Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas. MMPs= Matrizmetaloproteinasas. MT1 y MT2= Inhibidores Tisulares Específicos de MMPs. IFN β = Interferón beta. Para su mejor comprensión revisar la sección "INTEGRANDO TEORÍAS" de este documento.

mo corneal (40). Los fibroblastos están presentes en y alrededor del cuerpo del pterigión, pero están ausentes en la cabeza. Es posible que los miofibroblastos se originen de fibroblastos residentes activados por estímulos fibrogénicos como factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento del tejido conectivo y factor de crecimiento derivado de plaquetas. No se ha demostrado migración de miofibroblastos al tejido periorbitario y sí se ha documentado la existencia de miofibroblastos en el tejido fibroadiposo normal posterior a la cápsula de Tenon. Se requieren futuros estudios para evaluar la contribución de este tejido en la formación de tejido fibrovascular contráctil del pterigión (41).

INTEGRANDO TEORÍAS

La compilación de esta información nos permite conciliar varios modelos hipotéticos de cómo se forma un pterigión. Se propone que la radiación UV puede ser el disparador ini-

cial que active las células epiteliales basales (no superficiales) del limbo a producir citocinas como las IL-6 e IL-8 y factores de crecimiento. Estas proteínas multifuncionales activan una cascada de eventos que incluyen inflamación con aumento de infiltración leucocitaria, proliferación con incremento de linfocitos T, fibroblastos y miofibroblastos, angiogénesis con precursores como el óxido nítrico y la aparición de capilares en el tejido epitelial, y antiapoptosis por acción del interferón β .

Estas citocinas inducen la expresión de MMPs y sus inhibidores tisulares (TIMPs), afectando indirectamente el índice de remodelamiento tisular, promoviendo que un segmento del epitelio del limbo invada la córnea en forma centrípeta, seguido por el epitelio conjuntival, acompañado de la vascularización que ocurre en la conjuntiva adyacente al pterigión. Esto provoca la destrucción de la membrana del Bowman por acción de collagenasas (MMPs) y la invasión del pterigión por acción del factor de crecimiento fibroblástico beta (FGF β) y factor de crecimiento transformante

beta (TGF β). La expresión abundante de IL-8 y de la infiltración leucocitaria es consistente con su actividad quimio-táctica y sugiere que la acumulación de neutrófilos en el pterigión puede ser debida, en parte, a la expresión de esta citocina. Está bien establecido que la radiación UV es mutágeno al gen supresor de tumores p53 (42) y la expresión anormal del gen p53 promueve la aparición de "células pterigión" y la interacción anormal entre fibroblastos y células T mediada, a su vez, por INF β que tiene efectos antiproliferativos y antiapoptóticos. Esto contribuye al desarrollo de inflamación crónica y a la promoción de cicatrización conjuntival persistente.

Recientemente, Wang y cols. demostraron el papel de la radiación UV en la acumulación anormal del elastina en el pterigión. Demostraron varias mutaciones puntuales en la región 3 del gen de la elastina en los fibroblastos conjuntivales normales irradiados con UV. De tal modo que la elastosis en el pterigión puede estar mediada por un daño producido por los rayos UV. La existencia de un patrón histológico similar en la piel expuesta a los rayos UV apoya esta teoría (43).

Por último, gracias a la mejor comprensión de la génesis del pterigión se están explorando nuevas alternativas terapéuticas. Un ejemplo de lo anterior es el efecto del acetónido de triamcinolona, un potente antiinflamatorio esteroideo de depósito, que se ha aplicado tanto pre como transquirúrgico con resultados alentadores. Se ha documentado el uso de la indometacina al 0.1%. Los resultados observados son superiores a los obtenidos con esteroides tópicos. Esto origina la posibilidad de tratamientos largos con antiinflamatorios no esteroideos, particularmente en pacientes con pterigión recurrente (16).

El uso de reguladores de la angiogénesis como un inhibidores del factor de crecimiento transformante beta y un análogo de fumagillin, la droga TNP-470, han demostrado inhibir la proliferación de fibroblastos cultivados a partir de pterigiones primarios y conjuntivas normales. La administración de estos compuestos no ha demostrado efectos tóxicos en conjuntivas normales, pero sí induce más de 50% de la inhibición del crecimiento de los fibroblastos del pterigión. Otros reportes preliminares han demostrado efectos similares con el uso de la vitamina D3 y el Tranilast (un agente quelante) (3).

REFERENCIAS

1. Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10:282-8.
2. Harrison M. Cost of pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30:312.
3. Lawrence WH. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol* 2003; 48(2):145-180.
4. Tekin NF, Kaynak S, Saatci AO, Cingil G. Preserved human amniotic membrane transplantation in the treatment of primary pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32:464-9.
5. Archila EA, Arenas MC. Etiopathology of pinguecula and pterygium. *Cornea* 1995; 14:543-4.
6. Ebana-Mvogo C, Bella-Hiag A, Ngosso A, Ellong A. Pterygium: epidemiological, clinical and therapeutical aspects at the Douala General Hospital. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique* 1995; 72:151-61.
7. Gazzard G, Saw SM, Farook M y col. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:1341-6.
8. Khoo J, Saw SM, Banerjee K y col. Outdoor work and the risk of pterygia: a case-control study. *Int Ophthalmol* 1998; 22:293-8.
9. Mackenzie FD, Hirst LW, Battistutta D, Green A. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology* 1992; 99:1056-1068.
10. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:289-92.
11. Panchapakesan J, Hourihan F, Mitchell P. Prevalence of pterygium and pinguecula: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26 (Supl 1):S2-S5.
12. Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6:219-28.
13. Bekibebe CO, Baiyeroju AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract* 2004; 58:920-3.
14. Frau E, Labqtoulle M, Lautier-Frau M y col. Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:59-63.
15. Avisar R, Arnon A, Avisar E, Weinberger D. Primary pterygium recurrence time. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:836-7.
16. Frucht-Perry J, Solomon A, Siganos CS. Treatment of inflamed pterygium and pinguecula with topical indomethacin 0.1% solution. *Cornea* 1997; 16:42-47.
17. Dake Y, Mukae R, Soda Y. Immunohistochemical localization of collagen types I, II, III, and IV in pterygium tissues. *Acta Histochem* 1989; 87:71-79.
18. Threlfall TJ, English DR. Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:280-7.
19. Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:695-706.
20. Detorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea* 2001; 20:164-7.
21. Piras F, Moore PS, Ugalde J y col. Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:864-6.
22. Reid TW, Dushku N. Does human papillomavirus cause pterygium? *Br J Ophthalmol* 2003; 87:806-8.
23. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-57.
24. Tan DT, Tang WY, Liu YP y col. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:212-6.
25. Chang L, Crowston JG, Cordeiro MF y col. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000; 45:49-68.
26. Martin CW, Muir IF. The role of lymphocytes in wound healing. *Br J Plast Surg* 1990; 43:655-62.
27. Chang L, Crowston JG, Sabin CA y col. Human Tenon's Fibroblast-Produced IFN β and the Prevention of T-Cell Apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 2:1531-8.

28. Akbar AN, Lord JM, Salmon M. Interferon-alpha and interferon-beta: a link between immune memory and chronic inflammation. *Immunol Today* 2000; 21:337-42.
29. Detorakis ET, Sourvinos G, Tsamprakakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1324-8.
30. Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 1997; 16:1179-92.
31. Solomon A, Li DQ, Lee SB, Tseng SC. Regulation of collagenase, stromelysin, and urokinase-type plasminogen activator in primary pterygium body fibroblasts by inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:2154-63.
32. Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:1963-8.
33. Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A y col. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:671-9.
34. Seifert P, Sekundo W. Capillaries in the epithelium of pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:77-81.
35. Tan D. Conjunctival grafting for ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10:277-81.
36. Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D. UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:3430-7.
37. Kennedy M, Kim KH, Harten B y col. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2483-91.
38. Ansel JC, Abraham TA, Zivony AS y col. UV induces human corneal epithelial cell NF-B activation and results in the production of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-8, and TNF. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:575.
39. Lee DH, Cho HJ, Kim JT y col. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001; 20:738-42.
40. Demirok A, Simsek S, Ozdemir M, Trkiye V. Effect of Pterygium Surgery on Corneal Topography. *Cornea* 2005; 24:505-6.
41. Touhami A, Di Pascuale MA, Kawatika T y col. Characterisation of myofibroblasts in fibrovascular tissues of primary and recurrent pterygia. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:269-74.
42. Tan DTH, Tang WY, Liu YP y col. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:212-6.
43. Wang IJ, Hu FR, Chen PJ, Lin CT. Mechanism of abnormal elastin gene expression in the pinguecular part of pterygia. *Am J Pathol* 2000; 157:1269-76.

Cita histórica:

Silas Weir Mitchell (Filadelfia, 1829-1914), neurólogo formado en París con Claude Bernard, fue el primero en considerar la astenopia como causa frecuente de cefalea.