

Pernal, carnabón o pterygion. La enfermedad surfocular más frecuente de Canarias

MURUBE DEL CASTILLO J¹

El pterygion es una proliferación benigna de la conjuntiva caracterizada por un crecimiento fibrovascular lento, que iniciado en unos de los trígonos conjuntivo-episclerales expuestos, invade la córnea en dirección centrípeta. Según Chui et al (24) sólo afecta a los humanos.

GEOGRAFÍA Y FRECUENCIA

Merigot en 1939 dio los siguientes valores epidemiológicos de prevalencia del pterygion: Casi desconocido en el sur de los países escandinavos, Holanda y Bélgica, asciende a una frecuencia media del 0,37% en Francia, y es muy frecuente en Cuba, Venezuela, Ecuador (en Quito es un caso por cada 30 pacientes en consulta), Bolivia, Argentina, Líbano, Egipto, Dahomey, Sudáfrica, Indochina, China y Australia, alcanzando a más del 50% en las islas Madeira (77). En Singapur la prevalencia es del 7%, y en las Blue Mountains de Australia del 7,3% (24).

Como se ve, el pterygion es muy frecuente en el Mediterráneo, Caribe, y en general en áreas tropicales y yuxtatales (3,13,27,43,101). Se conoce como «pterygium belt» o «zona de pterygion» (en griego «zóna», de donde deriva zona, significa cinturón) abarca aproximadamente hasta los 35° ó 40° norte y sur, en los que queda comprendido el archipiélago canario (27,5 N a 29,5 N).

Dentro y fuera de esta zona hay diferencias microgeográficas en que varía la prevalencia

del pterygion, y así, en la isla de La Palma, si se toma como índice orientativo el número de cirugías de pterygion, de los 581 operados en su Hospital General entre los años 1991 y 2000, la relación de los operados procedentes de la vertiente oriental y los de la vertiente occidental de la isla, fue de 0,58/0,89 por 10.000 habitantes/año (37).

Las cifras de frecuencia del pterygion son bastante distintas de unos a otros autores según se hayan tomado de una consulta hospitalaria general, de una consulta oftalmológica o del quirófano, y así, oscilan entre el 0,7 y el 31% de la población (84,99.123). La incidencia de operaciones en la isla de La Palma fue de 7,4%, lo que supone un número bastante mayor si se considerasen los no operados (37).

En las áreas yuxtapolares la frecuencia vuelve a aumentar, y así, en poblaciones esquimales afecta a aproximadamente a la mitad de la población (76,84,88,121).

LUZ ULTRAVIOLETA Y PTERYGION

Dadas las marcadas preferencias geográficas del pterygion, parece que el clima está muy relacionado con él, habiéndose vinculado con las temperaturas cálidas, la sequedad ambiental, el polvo, el viento, el humo y la polución ambiental crónica por partículas irritantes (14,36,47,52,78,89,116).

Sin embargo, aunque no se excluye una cierta importancia de algunos de estos facto-

¹ Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Alcalá de Henares y Presidente de la International Society of Dacryology and Dry Eye.

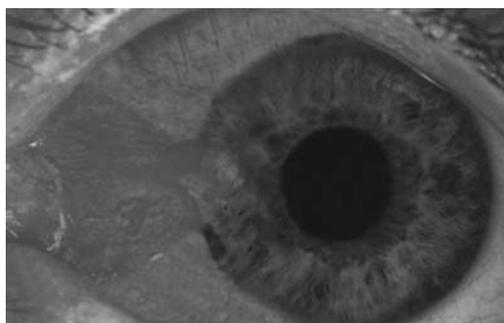


Fig. 1: *Pterygium crassum*.

res ambientales, desde hace unas décadas numerosos investigadores (18,94,96,105,107) exponen datos epidemiológicos que muestran que la exposición crónica a luz ultravioleta (UV) es el más importante factor en la aparición del pterygion (19,59,78,104,121), y que se da en algunas áreas geográficas no por ser cálidas sino por recibir mayor irradiación UV. Así, aunque el pterygion es menos frecuente en los habitantes alejados más de 45° del ecuador, vuelve a aumentar en lugares con mucho hielo y nieve, como ocurre en Groenlandia, en el norte de la península escandinava y en áreas de hielo, donde la reflexión de la luz en el suelo aumenta la irradiación ocular (18,84).

Esto no excluye que haya que considerar otros factores de riesgo, como la profesión, la edad, el sexo, algunas patologías coexistentes, y algunas características ambientales.

Otros factores de riesgo

1) *Profesión*. Los trabajadores del campo han sido los más propensos a pterygion en comparación con personas de su misma geografía. También se da mucho en marineros, hasta el extremo de que en Dinamarca el nombre popular del pterygion es «fiskerøje» (ojo de pescador) (80), y en las islas Madeira, es frecuentísimo en los barqueros (77). También se ha descrito como más frecuente en personas expuestas a otras variantes de irradiación, como soldados (59). Sin embargo, esto no descarta que, aunque más raramente, también aparezca en personas domésticas, sedentarias e intelectuales no especialmente expuestas a perturbaciones atmosféricas (77).

2) *Edad*. La prevalencia del pterygion aumenta con la edad (25,52,78). En 2.625 historias clínicas de niños menores de 10 años revisadas en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid no hubo ningún caso de pterygion, y en jóvenes de menos de 20 años solo se apreció un caso en uno de 18 años. La edad más frecuente de aparición de un pterygion es entre 20 y 30 años (53,78). Sobre la sexta década de edad es raro que se inicie un pterygion, pero no imposible (99,124). El factor acumulativo hace que se detecte más frecuentemente en edades medias y avanzadas (37).

Mackenzie et al (74) determinaron que aquellas personas que durante sus 5 primeros años de vida vivieron por debajo de los 30° tienen 40 veces más probabilidades de tener un pterygion.

3) *Género*. Algunas estadísticas dan preferencia en mujeres. En la isla de La Palma se operaron en 10 años 58,69% de mujeres frente 41,31 de varones (37). Otras estadísticas no recogen diferencias de género en la frecuencia del pterygion, ni en su tendencia a recidivas postoperatorias (91).

4) *Ojo seco*. Algunas patologías pueden influir en una mayor prevalencia de pterygion. La existencia de un ojo seco previo que favorece el daño surfocular ha sido postulada por algunos autores como predisponente al desarrollo de un pterygion (7,75,89), lo que explicaría la mayor frecuencia del pterygion en climas calientes y secos porque facilitan la desecación surfocular (18,36,47). Sin embargo, la mayoría de los investigadores encuentran una secreción lacrimal normal (14,42,49,104).

Se ha sugerido la existencia de un ojo seco tantálico, es decir, con normalidad de secreción lacrimal. Así, Barraquer (9,10) sugirió que la invasión corneal del pterygion podría deberse a la existencia de un pingücula previa en el trígono escleroconjuntival, lo que dificultaría que el parpadeo pudiese extender la película lacrimal en el lado limbal de la pingücula, de forma que esta área queda desecada y degenerante.

Asimismo, en ojos secos con cabeza pterygiana protruyente, las fuerzas de succión del menisco lacrimal deficitario formado en el borde del pterygion podría influir en el daño de la

córnea subyacente y adyacente al menisco, y facilitar así la progresión de su cabeza (79).

PATOGENIA

La patogenia del pterygion no está aún bien comprendida, pues puede tener muchos factores entremezclados. Desde la segunda mitad del siglo XX se comenzó a prestar gran atención a la irradiación UV, que hoy ocupa un lugar preeminente, pero no exclusivo.

Activación de citokinas

Los recientes estudios histoquímicos de laboratorio muestran que cualquier tejido corporal dañado por trauma, alergia, infección, intoxicación, irritación, irradiación UV, inmunoataque, neoplasia, anoxia vascular, etc., así como por procesos fisiológicos como apoptosis, desarrolla mediadores reactivos nanomoleculares que participan en la reparación tisular para restaurar la homeostasis. Entre estos mediadores están las citokinas (IL, TNF, TGF, etc.), MMP, serotonina, histamina, etc. Muchos de ellos cubren varias funciones, y pueden resultar beneficiosos para unos procesos y lesivos para otros.

Está demostrado que la luz UV aumenta en sólo unos minutos de exposición los receptores de los factores de crecimiento epidérmicos, y activa 3 proteinkinasa mitógenas: la kinasa extracelular señal-regulada, la kinasa c-Jun amino-terminal (JNK) y la p38 (34,35,44). La kinasa JNK induce la producción de MMP-1 y actualmente se cree es uno de los principales promotores del pterygion (44,73).

De las citokinas más encontradas en el pterygion, las interleukinas son IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa, y los factores de crecimiento son el FGF-2, VEGF, HB-EGF, TGF-beta y el Stem Cell Factor (64, 83). Ello produce inflamación y neovascularización. La presencia de citokinas proinflamatorias en el pterygion contribuye a la presencia en él de células inflamatorias tales como células plasmáticas, linfocitos T y mastocitos (17,31,69,72, 82,92,94,120). Como resultado de lo anterior

la mayoría de los autores de la segunda mitad del siglo pasado y del presente piensan que la lesión de los fibroblastos por la radiaciones UV es el principal factor del pterygion (6,24).

Stress oxidativo

El stress oxidativo ocurre cuando la defensa celular normal contra las especies reactivas al oxígeno (tales como el radical superóxido, el radical hidroxilo, el peróxido de hidrógeno, y el óxido nítrico, generadas por el metabolismo normal de una persona) se hacen insuficientes, produciéndose alteraciones tales como envejecimiento, inflamación crónica o cáncer. El stress oxidativo juega un importante papel en diversas enfermedades oculares, como el pterygion, catarata, degeneración macular, glaucoma o envejecimiento de piel y párpados.

Así, se ha achacado el pterygion a deficiencia de colina (12), degeneración (4,54,103,117), cambios del tejido elástico (6,19), y mecanismos autoinmunes (92).

Hay amplia experiencia de que el stress oxidativo influye en la aparición del pterygion. Así, el epitelio del pterygion tiene aumentada la óxido nítrico sintasa (71), el núcleo de las células epiteliales del pterygion contiene productos degradados del DNA, tratables con inmunosupresores (63,90,91,112), y su matriz intercelular tiene enzimas proteolíticas (29,30,32,33). Ozdemir (87) determinó que el antioxidante superóxido dismutasa es más escaso en el tejido mesodérmico del pterygion que en el resto de la conjuntiva sin pterygion del mismo ojo.

Todo esto hace pensar que la exposición crónica a los rayos UV puede inducir un pterygion por stress oxidativo a través de un mecanismo de especies reactivas —principalmente de oxígeno o de nitrógeno— que no pueden ser contrarrestadas.

Factores hereditarios

A menudo se ha detectado una mayor incidencia en determinadas familias, cuyos miembros tienen una proporción anormal-

mente alta de pterygia con respecto a sus convecinos, lo que ha hecho pensar en un factor genético (15,20,51,125). Esta herencia parece ser autosomal dominante con penetrancia incompleta (50,125).

Puede haber mutaciones genéticas por múltiples razones, pero la causa más frecuente en el pterygion parece ser la exposición crónica a radiación UV (40,100), habiéndose encontrado en pacientes de pterygion mutaciones p53, hipermetilación del promotor p16, alteraciones cromosómicas 9p y 17q (21,28,113).

También Di Girolamo et al 2004 (32,33) han aportado evidencias de la existencia en su patogénesis de un componente genético, y de mecanismos apoptóticos, de citocinas y de factores de crecimiento.

El efecto acumulativo del daño del DNA y de sus mecanismos de reparación pueden predisponer al pterygion. Recientemente la human-0-oxoguanina glucosilasa I, el polimorfismo Ser326Cys, la glutatión S-transferasa M1, y los polimorfismos Ku70 y T-991C están asociados a gran riesgo de desarrollar pterygion (62,109,114), mientras que los promotores del polimorfismo del TNF-alfa-308, del IL-1beta, antagonista del receptor IL-1 y los codon p21 y p53 (109-111) no lo están.

Por otra parte, los pacientes que inician un pterygion desde muy jóvenes tienen una mayor frecuencia de GSTM1 (109).

Es aún demasiado pronto para evaluar algunos de estos factores genéticos. Por ejemplo la citada substitución de serina por cisterna en el codon 326 es más frecuente en razas sinitas que en caucásicas, y no se sabe aún si las diferencias de la prevalencia del pterygion se debe a este factor o a otras de las muchas diferencias raciales (119).

Daño del limbo corneal

El limbo corneal adquirió una importancia trascendental cuando Davanger et al (26) sugirieron en 1979 que es el generador de las células epiteliales corneales, cosa posteriormente confirmada por otros autores (16,66,106), y evidenciada en 1986 por Schermer et al (97) que demostraron que las células matrices del

epitelio corneal están en el limbo, basándose en la expresión de una queratina de 64 kd específica del epitelio corneal.

Las células madres limbales generan el epitelio corneal y al mismo tiempo impiden que células del epitelio conjuntival invadan la córnea (97,118). Si estas células estaminales se destruyen, el epitelio conjuntival invadirá la córnea (conjuntivalización corneal), y si hay una alteración del tejido subepitelial conjuntival, éste puede deslizarse bajo el epitelio conjuntival que pasará a la córnea (46,56,95).

El daño limbal puede provenir de limbitis o de queratitis periféricas (92) y en general de inflamaciones (1,27,51,58,65), pero la causa más frecuente parece ser la sobreexposición y exceso de radiación UV (115), que daña las células madres situadas en el limbo corneal (25,39).

Son muchas las consecuencias de la sobreexposición UV del limbo detectadas hasta el presente: Entre ellas está la liberación de un factor angiogénico del pterygion (121); la transformación de las células basales —que no expresan vimentina— en vimentin-positivas (38,39); la mutación p53 y la sobreexpresión del gen supresor tumoral p53, siendo éste uno de los primeros pasos en el mecanismo apoptótico de las células madres limbales y en el desarrollo de un pterygion (39). Basándose en la sobreexpresión de p53 y en la sobreproducción del TGF-beta por los rayos UV-B en las células limbales basales, Dushkur et al (41) han propuesto dos hipótesis para la patogenia del pterygion por el exceso de luz UV: 1) Se produce una mutación en los genes tumor-supresores de las células basales limbales, iniciándose así una cascada de mutaciones de genes que desarrolla el pterygion. 2) Se desarrollan varios factores fibroangiogénicos, que contribuyen al desarrollo del tejido fibrovascular del pterygion.

MORFOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL PTERYGION

No está bien aclarado si la pinguécula es un pterygion frustrado por normalidad limbal (67). La pinguécula se limita a un área central o juxtalimbal del triángulo conjuntival. Es fre-

cuenta que afecte a ambos trígonos conjuntivales, sus vasos son escasos, y cuando aumentan no tienden a tomar la dirección más o menos horizontal de la conjuntiva trigonal.

Tanto la pinguécula como el cuerpo del pterygion son lesiones del tejido subconjuntival peribulbar formadas por un tejido basofílico subepitelial (68) inmaduro y de estructura anormal (6). En general, La histopatología de la pinguécula tienen algunos parecidos con la del pterygion (6,19,54,84), pero no es igual.

El pterygion afecta al trígono conjuntival y a la córnea adyacente. Casi siempre (aproximadamente en el 95% de los casos) el pterygion se desarrolla en el trígono conjuntival y hemiocórnea nasales; en el 4% en el trígono conjuntival temporal; y en un 1% es nasal y temporal. En un 85% de los casos el pterygion afecta a ambos ojos, aunque generalmente con distintas intensidades.

Clásicamente se distingue en el pterygion un cuerpo y una cabeza.

El *cuerpo* del pterygion es la porción situada en el trígono conjuntival expuesto, y suele tener forma aproximadamente trapezoidal. Es una masa fibrovascular más o menos prominente, vascularizada, adherida y parcialmente fusionada a la episclera, y continuada por su ladolimbial con su invasión corneal.

El *cuerpo* del pterygion puede quedar más o menos quiescente, pero a veces progresa, aunque generalmente de forma menos llamativa que la cabeza. Esta progresión puede hacerse hacia atrás, arriba y abajo, alcanzando a veces las inserciones musculares e incluso sobrepasándolas, pudiendo provocar en los casos intensos alteraciones moderadas de la motilidad ocular e incluso diplopia (2).

La cabeza del pterygion es la porción que invade la parte superficial de la hemiocórnea homolateral expuesta. Suele tener forma aproximadamente triangular, de aspecto macroscópico gelatinoso y vascularizado. El área de progresión del pterygion se precede de una fina banda superficial de opacidad corneal grisácea. En esta zona corneal de progresión, ya Fuchs señaló en 1911 (45) que suele haber unas ulceritas o bultitos, a los que denominó Dellen (en alemán Delle significa abollonadura), después confirmadas por

numerosos autores. A veces hay en estas áreas de progresión unos depósitos férricos lineales, que se conoce como línea de Barraquer-Stocker, y que falta en los pterygia de progresión rápida, quizás porque la hemosiderina procedente de la película lacrimal no tiene tiempo de depositarse (11). La cabeza del pterygion puede permanecer quiescente o puede progresar en dirección hacia el área de proyección pupilar, a la que raramente alcanza y sólo excepcionalmente cubre o sobrepasa (8,121).

No hay estudios que valoren una mayor ocupación corneal del pterygion en hemiocórnea superior que en inferior o viceversa, relacionado con que predomine la luz UV procedente de la atmósfera superior (exposición con ojo no protegido) o de reflexión en suelo (áreas nevadas, con protección con visera o sombrero).

Para explicar la forma triangular del pterygion se han propugnado dos hipótesis: 1) Nosotros expusimos hace años (79) la posibilidad de que estando protegido la parte superior e inferior del limbo corneal por los párpados y su menisco lacrimal, sus células epiteliales que cubren la cornea tienen una fuerza expansiva normal y no se dejan conjuntivalizar por el pterygion (cosa que no ocurre cuando todo el limbo está alterado, como en causticaciones extensas o queratopatías autoinmunes), de forma que la expansión del pterygion se extiende por el área triangular que corresponde al limbo del trígono conjuntival expuesto.

2) Chui et al (23) proponen que podría ser por seguir el trayecto más o menos radial de los nervios corneales dañados a su paso por el limbo trigonal.

Los pterygia con cabeza de localización atípica en un radio corneal oblicuo suelen ser pseudo-ptyerygia, debidos a otras enfermedades como la enfermedad de Terrien (48), y a veces su adherencia corneal en el área de progresión no es continua, sino que puentean el limbo pudiéndose pasar una sonda bajo ellos.

En cuanto a la histología, el epitelio, tanto el del cuerpo como el de la cabeza del pterygion, tiene hiperplasia escamosa y abundancia de células calciformes, cosa esta última no aceptada por todos. En el estroma subya-

cente hay características histológicas específicas de proliferación fibroblástica, migración celular, infiltración inflamatoria, neovascularización y remodelación de la matriz extracelular. Todo ello parece producido por la acción de diversas citokinas proinflamatorias, factores de crecimiento y metaloproteinasas matriciales.

En el tejido fibroso del estroma abundan fibras sensibles a la elastasa y otras no sensibles a ella, derivadas de la degeneración del colágeno (54). Los fibroblastos de la cabeza del pterygion no está claro que procedan del tejido subepitelial de la porción trigonal escleroconjuntival. Se ha sugerido que se producen a partir del epitelio limbal, que hace una transición mesenquimal (60,61) como consecuencia de la estimulación de factores de crecimiento (TGF-beta, TGF-2) o alteración directa por luz UV de los keratinocitos (55,102), o bien que procede de los miofibroblastos del tejido fibroadiposo episcleral (108), o de las células madre de médula ósea (122).

El pterygion se caracteriza por una excesiva neovascularización que forma parte tanto del fenómeno inflamatorio (98), como de una neovasogénesis primaria producida por la sobreexpresión de factores proangiogénicos tales como TNF-alfa VEGF, FGF-2, HB-EGF, IL-6, IL-8 y MMPs (29,31,69,83), y por la disminución de factores anti-angiogénicos como la trombospondina y la endostatina (5,57).

Estas alteraciones pueden evolucionar a fenómenos de cicatrización y retracción conjuntival de más o menos intensidad.

LOS SÍNTOMAS DEL PTERYGION

Los síntomas más frecuentes son picor, irritación, sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, lagrimeo y visión dificultada. Eran los síntomas más referidos por los pacientes hasta el presente. Actualmente suele ser el defecto estético lo que más lleva al paciente a pedir una intervención quirúrgica reparadora, ya desde invasiones corneales medias.

La visión disminuida se debe principalmente a dos razones: 1) Las áreas corneales

invasadas y deformadas provocan astigmatismo y aberraciones ópticas (86), que si la invasión corneal sólo alcanza unos 2 ó 3 mm no se evidenciarían con pupila normal o miótica; pero que sí se evidencian cuando la pupila se dilata por haber iluminación escasa (ocaso, noche, conducción nocturna, cine) u otra razón, 2) La película lacrimal precorneal se altera porque el parpadeo no la esparce bien. Esto se reconoce por el fenómeno denominado BIVA (Blinking Improved Visual Acuity) consistente en que el paciente ve borroso, generalmente cuando lee por las noches, pero que cuando parpadea repetidamente o frota suavemente los párpados, recupera la visión normal durante unos segundos.

Cuando la cabeza del pterygion supera los 3 mm y alcanza el área óptica con pupila media, la disminución de agudeza visual es frecuente y continua, pero puede mejorar con iluminaciones fotópicas.

Manifestaciones objetivables graves, aunque generalmente infrecuentes, son úlceras corneales, invasión del área de proyección pupilar, simbléfaros, heteroforias y heterotropías...

Si apasionante es la búsqueda del conocimiento de por qué aparece el pterygion, no menos apasionante es la lucha por buscar sus tratamientos idóneos (81). Desgraciadamente, las recurrencias en el postoperatio del pterygion siguen siendo excesivas, a menudo, incluso empeorando el estado previo y la calidad de vida. Allá por los '60 un soldado del Hospital Militar de Las Palmas, con una recurrencia retrógrada que afectaba la musculatura ocular extrínseca, al aceptar la intervención de limpieza de la invasión muscular, comentó: «Aunque Canarias sea muy bonita, más vale no verla doble».

BIBLIOGRAFÍA

1. Alger LJ. Etiology of pterygium recurrence. *Amer J Ophthalmol* 1964; 57: 450-453.
2. Álvarez de Toledo Elizalde JP, de la Paz Dalisay M. Pterigión: Caso clínico y revisión. *Arch Soc Canar Oftalmol* 2003; 14: 53-63.
3. Anduze AL, Biscoe, BW... Pterygium staging in the Caribbean. *Ann Ophthalmol* 1998; 30: 92-94.
4. Ansari MW, Rahi AHS, Shukla BR. Pseudoelastic nature of pterygium. *Br J Ophthalmol* 1970; 54: 473-476.

5. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, et al. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *Eye* 2007; 21: 1095-1101.
6. Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology* 1983; 90: 96-109.
7. Avisar R. Secreción lacrimal en el pterygion (en hebreo). *Harefuah* 1977; 92: 400.
8. Awan KJ. The clinical significance of a single unilateral temporal pterygium. *Can J Ophthalmol* 1975; 10: 222-225.
9. Barraquer Moner JI. Etiología y patogenia del pterygion y de las excavaciones de la córnea de Fuchs. *Arch Soc Amer Oftalmol Optom* 1964; 5: 49-60.
10. Barraquer Moner JI. Tratamiento del pterygion. *Arch Soc Amer Oftalmol Optom (Colombia)* 1965; 5: 99-111.
11. Barraquer-Somers E, Chan CC, Green WR. Corneal epithelial iron deposition. *Ophthalmology* 1983; 90: 729.
12. Beard HH, Dimitry TJ. Some observations upon the chemical nature of the pterygium. *Am J Ophthalmol* 1945; 28: 303-305.
13. Bernstein M, Unger SM. Experiences with surgery and strontium 90 in the treatment of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1960; 49: 1024-1029.
14. Biedner B, Biger Y, Rothkoff L, Sachs U. Pterygium and basic tear secretion. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 1235-1236.
15. Booth F. Heredity in one hundred patients admitted for excision of pterygia. *Aust N Z J Ophthalmol* 1985; 13: 59-61.
16. Buck RC. Measurement of centripetal migration of normal corneal epithelial cells in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1296-1299.
17. Butrus SI, Ashraf MF, Laby DM, et al. Increased numbers of mast cells in pterygia. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 236-237.
18. Cameron ME. Pterygium throughout the world. Springfield: Charles C Thomas 1965, pp 141-171.
19. Cameron ME. Histology of the pterygium: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol* 1983; 604-608.
20. Carmichael TR. Genetic factors in pterygium in South Africans. *S Afr Med J* 2001; 91: 322.
21. Chen PL, Cheng YW, Chiang CC, et al. Hypermethylation of the p16 gene promoter in pterygia and its association with the expression of DNA methyltransferase 3b. *Mol Vis* 2006; 12: 1411-1416.
22. ChenZhuo L, Ocaña M, Murube E. Transplante de limbo alógeno. Su supervivencia determinada por la clínica y la citología de impresión. *Arch Soc Canar Oftalmol* 2003; 14: 11-14.
23. Chui J, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. The role of substance p in the pathogenesis of pterygia. *IOVS* 2007; 48: 4482-4489.
24. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocular Surface* 2008; 6: 24-43.
25. Coroneo M. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Brit J Ophthalmol* 1993; 77: 734-739.
26. Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971; 229: 560-56.
27. Detels R, Dhir SP. Pterygium: A geographical study. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 485-491.
28. Detorakis ET, Sourvinos G, Tsamprakakis J, Spanidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity in microsatellite instability in human pterygium clinical correlations. *Brit J Ophthalmol* 1998; 82: 1324-1328.
29. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head. *IOVS* 2000; 41: 4142-4149.
30. Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *IOVS* 2001; 42: 1963-1968.
31. 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. *IOVS* 2002; 43: 3430-3437.
32. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, et al. Pathogenesis of pterygia. Role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retinal Eye Res* 2004; 23: 195-228.
33. Di Girolamo N, McCluskey P, Lloyd A, et al. Expression of MMPs and TIMPs in human pterygia and cultured pterygium epithelial cells. *IOVS* 2004; 41: 671-679.
34. Di Girolamo N, Coroneo M, Wakefield D. Epidermal growth factor receptor signaling is partially responsible for the increased matrix metalloproteinase-1 expression in ocular epithelial cells after UVB radiation. *Am J Pathol* 2005; 167: 489-503.
35. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2430-2437.
36. Dimitry T. The dust factor in the production of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1937; 20: 40-45.
37. Domínguez González JJ, León Hernández FA. Epidemiología del pterigión quirúrgico en la isla de La Palma. *Arch Soc Canar Oftalmol* 2002; 13: 47-54.
38. Dushku N, Tyler N, Reid TW. Immunohistochemical evidence that pterygia arise from altered limbal epithelial basal stem cells (abstract). *IOVS* 1993; 34: S1013.
39. Dushku N, Reid TW. Immunohistochemical evidence that human pterygia originate from an invasion of vimentin-expressing altered limbal epithelial basal cells. *Curr Eye Res* 1994; 13: 473-481.
40. Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 1997; 16: 1179-1192.
41. Dushku N, Hatcher SL, Albert DW, Reid TW. P53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia and limbal tumors. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1593-1599.
42. Ergin A, Bozdogan O. Study of tear function abnormality in pterygium. *Ophthalmologica* 2001; 215: 204-209.
43. Fernández-Vega Sanz L, Baamonde Arbaiza MB, Fernández-Vega Sanz J. Tratamiento del pterigium recidivante con injerto de membrana amniótica. A propósito de un caso. *Arch Soc Canar Oftalmol* 2003; 14: 81-86.
44. Fisher GJ, Talwar HS, Lin J, et al. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent of mitogen-activa-

- ted protein kinase pathways in human skin in vivo. *J Clin Invest* 1998; 101: 1432-1440.
45. Fuchs E. Ueber Dellen in der Cornea. *Graefes Arch Ophthalmol* 1911; 78: 82-92.
 46. Gebhardt M, Mentlein R, Schaudig U, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor implies the limbal origin of pterygia. *Ophthalmology* 2005; 112: 1023-1030.
 47. Goldberg L, David R. Pterygium and its relationship to the dry eye in the Bantu. *Brit J Ophthalmol* 1976; 60: 720-721.
 48. Goldman KN, Kaufman HE. Atypical pterygium. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1027-1029.
 49. Hansen A, Norm M. Astigmatism and surface phenomena in pterygium. *Acta Ophthalmol* 1980; 58: 174-181.
 50. Hecht F, Shoptaugh MG. Winglets of the eye: dominant transmission of early adult pterygium on the conjunctiva. *J Med Genet* 1990; 27: 392-394.
 51. Hilgers JHC. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 635-644.
 52. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989; 3: 218-226.
 53. Hirst LW. Distribution, risk factors, and epidemiology of pterygium. In: Taylor HR (ed.). *Pterygium*. The Netherlands: Kugler Publications 2000; 15-28.
 54. Hogan MJ, Alvarado J. Pterygium and pinguecula: electrón microscopic study *Arch Ophthalmol* 1967; 174-186.
 55. Hudson LG, Choi C, Newkirk KM, et al. Ultraviolet radiation stimulates expression of Snail family transcription factors in keratinocytes. *Mol Carcinog* 2007; 46: 257-268.
 56. Jaros PA, DeLuise VP. Pingueculae and Pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 41-49.
 57. Jin J, Guan M, Sima J, et al. Decreased pigment epithelium-derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003; 22: 473-477.
 58. Kamel S. Pterygium. Its nature and a new line of treatment. *Brit J Ophthalmol* 1946; 30: 549-564.
 59. Karai I, Horiguchi S. Pterygium in welders. *Brit J Ophthalmol* 1984; 68: 347-349.
 60. Kase S, Osaki M, Sato I, et al. Immunolocalization of E-cadherin and beta-catenin in human pterygium. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91: 1209-1212.
 61. Kato N, Shimmura S, Kawakita T, et al. Betacatenin activation and epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium. *IOVS* 2007; 48: 1511-1517.
 62. Kau HC, Tsai CC, Hsu, et al. Genetic polymorphism of hOGG1 and risk of pterygium in Cvhinese. *Eye* 2004; 18: 635-639.
 63. Kau HC, Tsai CC, Lee CF, et al. Increased oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxy-guanosine, in human pterygium. *Eye* 2006; 20: 826-831.
 64. Kennedy M, Kim KH, Harten B, et al. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *IOVS* 1997; 38: 2483-2491.
 65. King JH. The pterygium. Brief review of certain methods of treatment. *Arch Ophthalmol* 1950; 44: 854-858.
 66. Kinoshita S, Friend J, Thoft RA. Sex chromatin of donor corneal epithelium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 434-441.
 67. Klinworth GK. Chronic actinic keratopathy, a condition associated with conjunctival elastosis (pingueculae) and typified by characteristic extracellular concretions. *Am J Pathol* 1972; 67-32.
 68. Kramer SG, Deluise VP. Pingueculae and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 41-49.
 69. Kria L, Ohira A, Amemiya T. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor-beta and tumor necrosis growth factor-alpha in the pterygium. *Acta Histochem* 1996; 98: 195-201.
 70. Kria L, Ohira A, Amemiya T. TNP-470 (a fungus-derived inhibitor of angiogenesis) reduces proliferation of cultured fibroblasts isolated from primary pterygia: a possible drug therapy for pterygia. *Curr Eye Res* 1998; 17: 986-993.
 71. Lee DH, Cho HJ, Kim JT, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2001; 20: 738-742.
 72. Liu L, Yang D. Immunological studies on the pathogenesis of pterygium. *Chin Med Sci J* 1993; 8: 84-88.
 73. Liu Z, Xie Y, Zhang M. Overexpression of type I growth factor receptors in pterygium. *Chin Med J* 2002; 115: 418-421.
 74. MacKenzie FD, Hirst LW, Battistutta D, Green A. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology* 1992; 99: 1056-1061.
 75. Mackie IA. Localized corneal drying in association with Dellen, pterygia and related lesions. *Trans Ophthalm Soc UK* 1971; 91:129-145.
 76. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Brir J Ophthalmol* 2000; 84: 289-292.
 77. Merigot de Treigny P. Le pterygion. In :Baillart et al. *Traité d'Ophthalmologie*. Paris: Masson Éd. Tomo IV, 1939. pp625-632.
 78. Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Brit J Ophthalmol* 1984; 68: 343-346.
 79. Murube J. *Dacryologia Basica*. Las Palmas: Soc Españ Oftalmol, 1ª edic. 1981.
 80. Murube J. Pterygium. *The Ocular Surface*, 2008; 6 (en prensa).
 81. Murube J, Esteban de Antonio M, Murube E, Rivas L. Historia del tratamiento del pterygion. Desde Susruta hasta la betaterapia surfocular. *Stud Oftalmol* 2008; 26: (en prensa).
 82. Nakagami T, Watanabe I, Murakami A, et al. Expression of stem cell factor in pterygium. *Jap J Ophthalmol* 2000; 44: 193-197.
 83. Nolan TM, Di Girolamo N, Sachdev NH, et al. The role of ultraviolet irradiation and heparin-binding epidermal growth factor-like in the pathogenesis of pterygium. *Am J Pathol* 2003; 162: 567-574.
 84. Norm MS. Prevalence of pingueculae in Greenland and in Copenhagen, and its relation to pterygium and spheroid degeneration. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 96-105.
 85. Ojeda Guerra A, Martín Hernández R. Remedios oftalmológicos populares de la tradición oral de Tenerife y La Palma. *Arch Soc Canar Oftalmol* 1976; 1: 89-94.
 86. Oldenburg JB, Garbus J, McDonnell JM, et al. Conjunctival pterygia. Mechanism of corneal topographic changes. *Cornea* 1990; 9: 200-204.
 87. Ozdemir G, Inanc F, Kilinc M. Investigation of nitric oxide in pterygium. *Canad J Ophthalmol* 2005; 40:743-746.

88. Panchapakesan J, Houriban F, Mitchel P. Prevalence of pterygium and pinguecula: the Blue Mountain Eye Study. *Austr N.Z. J Ophthalmol* 1998; 26, Suppl 1: S2-5.
89. Paton D. Pterygium management based upon a theory of pathogenesis. *Trans Amer Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975; 79: 603-612.
90. Pérez Silguero MA, Ayala Barroso E, Herrera Piñero R, Callejón G, Martín Conde JA, Álvarez Rubio L, Abreu Reyes P. ¿Es eficaz la Mitomicina C en el tratamiento del pterigion primario? *Arch Soc Canar Oftalmol* 1986-1998; 9: 9-14.
91. Perra MT, Maxia C, CorbuA, et al. Oxidative stress in pterygium: relationship between p53 and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Mol Vis* 2006; 12: 1136-1142.
92. Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 225-228.
93. Rodríguez Gómez C, Cabrera F. Incidencia en pterigio. Conferencia en V Jornadas Enfermería Oftalmológica en Canarias y XXXVI congr Soc Canar Oftalmol. Lanzarote 5 junio 2008.
94. Rodríguez Martín J, de Bonis Redondo E, Rodríguez Santana A, González de la Rosa MA. Transplante de membrana amniótica en patología de la superficie ocular. *Arch Soc Canar Oftalmol* 2001; 12: 101-107.
95. Rodríguez Martín J, Martín Barrera F, Arteaga Hernández V, Abreu Reyes J, Aguilar Estévez J, González de la Rosa M. Transplante de limbo en las patología surfocular. *Arch Soc Canar Oftalmol* 2003; 14: 71-76.
96. Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiology* 1999; 6: 219-228.
97. Schermer A, Galvin S, Sunn TT. Differentiation-related expression of major 64k corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol* 1986; 103: 49-62.
98. Seifert P, Sekundo W. Capillaries in the epithelium of pterygium. *Brit J Ophthalmol* 1998; 82: 77-81.
99. Sivasubramaniam P. Pterygium in Ceylon. *Brit J Ophthalmol* 1971; 55: 55-59.
100. Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsamparakis K. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Brit J Ophthalmol* 1997; 81: 493-496.
101. Srinivasan S, Slomovic AR. Pterygium: current concepts and treatment modalities. *VISION Pan.America* 2007; 6(1): 10-15.
102. Strutz F, Zeisberg M, Ziyadeh FN, et al. Role of basic fibroblasts growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int* 2002; 61: 1714-1728.
103. Sugar SS. A surgical treatment for pterygium based on new concepts as to its nature. *Am J Ophthalmol* 1949; 32: 912-916.
104. Taylor HR. Studies on the tear film in climatic droplet keratopathy and pterygium. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 86-88.
105. Taylor HR. Ultraviolet radiation and the eye: an epidemiology study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989; 87: 802-853.
106. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. [letter]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 1442-1443.
107. Threlfall TJ, English DR. Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J ophthalmol* 1999; 128: 280-287.
108. Touhami A, Di Pasquale MA, Kawatika T, et al. Characterisation of myofibroblasts in fibrovascular tissues of primary and recurrent pterygia. *Brit J Ophthalmol* 2005; 89: 269-274.
109. Tsai YY, Lee H, Tseng SH, et al. Null type of glutathione S-transferase M1 polymorphism is associated with early onset pterygium. *Mol Vis* 2004; 10: 458-461.
110. Tsai YY, Lee H, Tseng SH, et al. Evaluation of TNF-alpha and IL-1beta polymorphisms in Taiwan Chinese patients with pterygium. *Eye* 2005; 19: 571-574.
111. Tsai YY, Chang KC, Lee H, et al. Effect of p53 codon 72 polymorphism on p53 proteins expression in pterygium. *Clin 2 Experim Ophthalmol* 2005; 33: 60-62.
112. Tsai YY, Chen YV, Lee H, et al. Oxidative DNA damage in pterygium. *Mol Vis* 2005; 11: 71-75.
113. Tsai YY, Chen YW, Lee H, et al. P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis* 2005; 11: 50-55.
114. Tsai YY, Bau DT, Chiang CC, et al. Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. *Mol Vis* 2007; 13: 1436-1440.
115. Tseng SCG, Lee SB, LiDQ. Limbal stem cell deficiency in the pathogenesis of pterygium. In: Taylor HR (Ed) *Pterygium. The Netherlands: Kugler Publications* 2000; 41-56.
116. Varinli S, Varinli I, Erkisi M, Doran F. Human papillomavirus in pterygium. *Central Afr J Med* 1994; 40: 24-26.
117. Vass Z, Tapasztó I. The histochemical examination of the fibers of pterygium by elastase. *Acta Ophthalmologica* 1964; 42: 849-854.
118. Wei ZG, Wu RL, Lavker RM, Sunn TT. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia: implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. *IOVS* 1993; 34: 1814-1828.
119. Weiss JM, Goode EL, Ladiges WC, Ulrich CM. Polymorphic variation in hOGG1 and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature. *Mol Carcinog* 2005; 42: 127-141.
120. Wen Z, Liu Z. The abnormal expression of interleukine-1 family in pterygium. *Yan Ke Xue Bao* 2003; 19: 133-136.
121. Wong WW. A hypothesis on the pathogenesis of pterygium. *Ann Ophthalmol* 1978; 10: 303-308.
122. Ye J, Song YS, Kang SH, et al. Involvement of bone marrow-derived stem and progenitor cells in the pathogenesis of pterygium. *Eye* 2004; 18: 839-843.
123. Youngson RM. Recurrence of pterygium after excision. *Brit J Ophthalmol* 1972; 56: 120-125.
124. Youngson RM. Pterygium in Israel. *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 954-xxx.
125. Zhang JD. An investigation of aetiology and heredity of pterygium. Report of 11 cases in a family. *Acta Ophthalmologica* 1987; 65: 413-416.