

11234



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.,  
SECRETARIA DE SALUD

"DETERMINACION DEL PAPEL QUE DESEMPEÑAN LOS  
MASTOCITOS Y LOS EOSINOFILOS EN LA PATOGENIA  
DEL PTERIGION".

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA**  
P R E S E N T A :  
**DR. LINUS ALBERTO SANCHEZ JIMENEZ**

ASESORES: DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO  
DRA. OLGA MAUD MESSINA BAAS  
DRA. MONICA B. ROMERO GUADARRAMA



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2005

m341665



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

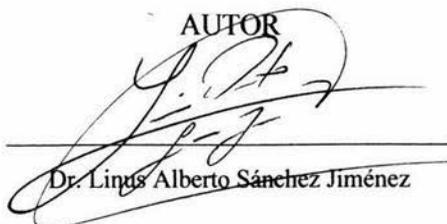
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“DETERMINACIÓN DEL PAPEL QUE JUEGAN LOS MASTOCITOS  
Y LOS EOSINÓFILOS EN LA PATOGENIA DEL PTERIGIÓN”.**

AUTOR



Dr. Lino Alberto Sánchez Jiménez

TUTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR



Dra. Guadalupe Tenorio Guajardo  
Jefa del Servicio de Oftalmología

TUTOR DE TESIS



Dra. Olga Maud Messina Baas  
Médico Adjunto Servicio de Oftalmología

TUTOR DE TESIS



Dra. Mónica B. Romero Guadarrama  
Médico Adjunto Servicio de Patología

## **Agradecimientos**

A mi madre Ana María Jiménez Otamendi por todo su apoyo y comprensión a lo largo de mi vida.

A la Dra. Guadalupe Tenorio Guajardo sin cuya paciencia y consideración no hubiese sido posible concluir esta etapa de mi vida.

A la Dra. Mónica B. Romero Guadarrama por que sin su valiosa colaboración este trabajo no hubiera visto la luz.

A mis profesores de la especialidad.

A mis amigos y compañeros de la especialidad por brindarme su amistad y apoyo.

A los pacientes del servicio de oftalmología del Hospital General de México O.D.

## ÍNDICE

|  |              |
|--|--------------|
| <b>RESÚMEN</b>                           | <b>5</b>     |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>                      | <b>8</b>     |
| <b>ANTECEDENTES</b>                      | <b>11</b>    |
| <b>ESTUDIO CLÍNICO</b>                   |              |
| <b>Justificación</b>                     | <b>17</b>    |
| <b>Hipótesis</b>                         | <b>17</b>    |
| <b>Objetivo</b>                          | <b>17</b>    |
| <b>Diseño y duración</b>                 | <b>17</b>    |
| <b>Material y método</b>                 | <b>18</b>    |
| <b>Población y muestra</b>               | <b>20</b>    |
| <b>Criterios de inclusión</b>            | <b>20</b>    |
| <b>Criterios de exclusión</b>            | <b>20</b>    |
| <b>Criterios de eliminación</b>          | <b>20</b>    |
| <b>Variables por analizar</b>            | <b>21</b>    |
| <b>Análisis estadístico</b>              | <b>21</b>    |
| <b>Aspectos éticos y de bioseguridad</b> | <b>21</b>    |
| <b>Instalaciones</b>                     | <b>22</b>    |
| <b>RESULTADOS</b>                        | <b>22</b>    |
| <b>DISCUSIÓN</b>                         | <b>23</b>    |
| <b>CONCLUSIONES</b>                      | <b>25</b>    |
| <b>TABLAS, GRÁFICOS Y FOTOGRAFÍAS</b>    | <b>26-31</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>                      | <b>32</b>    |

## **RÉSUMEN ESTRUCTURADO**

### **OBJETIVO:**

Determinar si los mastocitos y los eosinófilos desempeñan un papel preponderante en la patogenia del pterigión, ya sea por su presencia o ausencia y por alteraciones estructurales en su disposición histológica.

### **DISEÑO:**

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

### **MÉTODO:**

Se estudiaron 25 piezas quirúrgicas de pterigión, a los especímenes quirúrgicos obtenidos se les realizó estudio de patología, citología e inmunohistoquímica. Se determinó por histología el tipo morfológico, siendo clasificado en angiomatoso, fibroso y mixto. Se determinó en forma estimativa la presencia o ausencia de mastocitos de una a tres cruces, una cruz (escasa); dos cruces (moderada); y de tres cruces (abundantes), así como la presencia o ausencia de eosinófilos. En el estudio inmunohistoquímico se aplicó anticuerpo primario específico para mastocito (triptasa) de la firma comercial Dako a una concentración de 1:50, siendo reportado como positivo o negativo.

## **RESULTADOS:**

Se valoraron 25 piezas quirúrgicas de las cuales 9 (36%) correspondieron al tipo angiomatoso, 9 (36%) al mixto y 7 (28%) al fibroso (Gráfico no. 1). El estudio inmunohistoquímico con marcador anticuerpo primario específico para mastocito (triptasa) fue positivo en 8 (32%) y en 1(4%) no valorable (Tabla no.1). Los eosinófilos se presentaron en 7 de 25 piezas quirúrgicas de pterigión. (Tabla no.2) La valoración estimativa de la cantidad de mastocitos se determinó en 9 de 25 piezas de la siguiente manera: de forma abundante en 4 casos; moderados en 1; y escasos en 4 (Tabla no.3). Las edad promedio fue de 52.56 años, con un rango de 32 a 81 años. En el sexo correspondieron 10 al sexo masculino y 15 piezas quirúrgicas para el femenino (Gráfico no.2). El tiempo de evolución del pterigión fue de 1 año el mínimo hasta 18 años el máximo con una media de 7.6 años de evolución.

## **DISCUSIONES:**

Los mediadores proangiogénicos de los mastocitos como la heparina, histamina, el factor de crecimiento fibroblástico-2, metaloproteinasa 9, IL-8 y el factor endotelial vascular que estimulan la producción de fibroblastos y angiogénesis (12,13). Y los eosinófilos mediante la liberación de factores de crecimiento, elastasa y metaloproteasas que estimulan a los fibroblastos (11). Tanto el mastocito como el eosinófilo actúan en la fase aguda de la inflamación contribuyendo a la remodelación y angiogénesis del tejido, conforme hay cuadros repetidos de inflamación aguda y tiende a ser un proceso crónico donde hay sustitución de tejido estromal por tejido fibroso, teniendo como consecuencia la

disminución de los elementos vasculares, células inflamatorias y mastocitos. Hecho que se correlacionó en nuestro estudio, donde en el tipo histológico fibroso presentó mayor tiempo de evolución no se encontraron mastocitos ni eosinófilos, a diferencia del tipo angiomaso con un tiempo de evolución más corto, y donde se encontraron la mayor cantidad de mastocitos y eosinófilos.

#### **CONCLUSIONES:**

- A mayor tiempo de evolución mayor fibrosis y menor cantidad de elementos vasculares y células inflamatorias (tipo histológico fibroso).
- A menor tiempo de evolución encontramos más elementos vasculares, edema intervascular, células inflamatorias entre ellas a los mastocitos y eosinófilos que intervienen en la etapa de angiogénesis y de remodelación del pterigión de tipo histológico angiomaso.
- El mastocito y el eosinófilo desempeñan un papel importante en la angiogénesis y remodelación del pterigión.

## INTRODUCCIÓN

Los médicos han luchado por años con una lesión peribulbar elevada conocida como pterigión. Toma su nombre de la palabra griega "ala" y fue descrito por Hipócrates y Galeno. El pterigión es un crecimiento de tejido fino anormal, triangular, orientado horizontalmente que invade la córnea en la región cantal de la conjuntiva bulbar (1). Se caracteriza por ser un proceso activo, invasor, inflamatorio, cuya característica dominante es la falta de células limbales de manera local. Es un proceso en el cual hay inflamación crónica extensa, proliferación celular, remodelamiento y angiogénesis (2). Condición relativamente benigna que puede llevar a la disminución de la visión por astigmatismo inducido, obstrucción del eje visual y cicatriz corneal. Los síntomas que se presentan son quemazón, irritación, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. En casos raros, el pterigión puede ser localmente invasivo y exhibir grados variables de leve displasia hasta carcinoma in situ (3). Es mucho más común en zonas con clima caliente y seco y la prevalencia es alta en áreas del ecuador (22%) y de menos del 2% en latitudes cercanas a los 40 grados. La prevalencia del pterigión aumenta con la edad, la más alta ocurre entre los 20 y 40 años de edad (1). La etiopatogénesis del pterigión todavía no está aclarada. La exposición a la luz ultravioleta (240 a 400 nm) se sugiere como uno de los factores más importantes que contribuyen al desarrollo del pterigión. Sin embargo existen otros factores como productos químicos, viento, polvo y polen que también contribuyen a su desarrollo. Recientemente, fue demostrado que muchos factores del crecimiento pueden obrar recíprocamente directamente o indirectamente en la patogenia del pterigión. La deficiencia de células limbales también ha sido implicada en la

etiología basada en estudios. Recientes estudios demostraron expresión anormal p53 en el epitelio del pterigión que condiciona un crecimiento desordenado más que una degeneración (4,5). El pterigión representa histológicamente un proceso degenerativo elastótico de la conjuntiva (6). Y puede ser dividido histológicamente en tres tipos morfológicos, angiomaso en cual el estroma contiene un número significativo de canales vasculares con edema en el espacio intervascular, fibroso en cual el estroma la fibrosis presenta de forma predominante con pocos elementos vasculares y el mixto el cual contiene ambos elementos (7). Pinkerton menciona la posibilidad de que el proceso inflamatorio concomitante con hipersensibilidad tipo I contribuye a la patogénesis del pterigión. En apoyo a esta hipótesis, un número incrementado de mastocitos fueron reportados en pterigión (9). El azul de toluidina demostró que el número de mastocitos en el pterigión fue dos veces más alto que en la conjuntiva normal. Por inmunohistoquímica con anticuerpo primario para triptasa específico para mastocito, también reveló incremento doble de mastocitos en pterigión comparado con el tejido normal de la conjuntiva (10). El mastocito puede ser un factor en la patogénesis del pterigión. Se sabe del papel importante que juegan los mastocitos en los procesos alérgicos, están implicados en una variedad de condiciones de fibrosis como esclerodermia, formación cicatriz que loide y penfigoide cicatricial ocular (6). En la enfermedad inflamatoria intervienen gran número de células entre las que destacan los eosinófilos, los mastocitos y los linfocitos. Las propiedades biológicas de los eosinófilos activados incluyen la liberación de productos altamente tóxicos, como la proteína básica mayor (PBM), la proteína catiónica eosinofílica (PCE), la neurotoxina derivada del eosinófilo y radicales libres de oxígeno, eicosanoides,

citocinas con patrón Th2 y factores de crecimiento, que inducen el desprendimiento de las células epiteliales y aumento de la permeabilidad vascular (11). Diversas modalidades quirúrgicas han sido realizadas en el tratamiento del pterigión con alta variabilidad en los resultados en general. Resección de pterigión seguida de la aplicación de agentes antifibróticos como la mitomicina C o la radiación beta o cubriendo el defecto con autoinjerto de conjuntiva. La aplicación transoperatoria o postoperatoria de agente antifibróticos ha significado la reducción de recurrencia (0-38%), pero su uso puede causar serias complicaciones como necrosis aséptica de la córnea o de la esclera e infección bacteriana secundaria. Actualmente el recubrimiento del defecto con autoinjerto de conjuntiva esta asociada a una baja recurrencia y pocas complicaciones (15). Recientemente, el trasplante de membrana amniótica ha sido utilizado en el área oftalmológica en diferentes enfermedades de la superficie ocular incluyendo la reconstrucción de defectos conjuntivales después de la cirugía de pterigión. La recidiva de pterigión después de la cirugía es muy común. No existe un consenso en el manejo del pterigión primario y secundario (15,16). Actualmente se realizan estudios para determinar el rol de los mastocitos en la etiopatogenia del pterigión y así poder abrir líneas nuevas de investigación sobre terapias potenciales como inhibidores de degranulación de los mastocitos (8).

## ANTECEDENTES

Los médicos han luchado por años con una lesión peribulbar elevada conocida como pterigión. Toma su nombre de la palabra griega "ala" y fue descrito por Hipócrates y Galeno. El pterigión es un crecimiento de tejido fino anormal, triangular, orientado horizontalmente que invade la córnea en la región cantal de la conjuntiva bulbar (1). Se caracteriza por ser un proceso activo, invasor, inflamatorio, cuya característica dominante es la falta de células limbales de manera local. Es un proceso en el cual hay inflamación crónica extensa, proliferación celular, remodelamiento y angiogénesis (2). Condición relativamente benigna que puede llevar a la disminución de la visión por astigmatismo inducido, obstrucción del eje visual y cicatriz corneal. Los síntomas que se presentan son quemazón, irritación, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. En casos raros, el pterigión puede ser localmente invasivo y exhibir grados variantes de leve displasia hasta carcinoma in situ (3). Es mucho más común en zonas con clima caliente y seco. La prevalencia es alta en áreas del ecuador (22%) y de menos del 2% en latitudes cercanas a los 40 grados. La prevalencia del pterigión aumenta con la edad y la más alta ocurre entre los 20 y 40 años de edad (1). La etiopatogénesis del pterigión todavía no es aclarada. La exposición a la luz ultravioleta (240 a 400 nm) se sugiere como uno de los factores más importantes que contribuyen al desarrollo del pterigión. Sin embargo existen otros factores como productos químicos, viento, polvo y polen que también contribuyen a su desarrollo. Recientemente, fue demostrado que muchos factores del crecimiento pueden obrar recíprocamente directamente o indirectamente en la patogenia del pterigión. La deficiencia de células limbales también ha sido implicada en la

etiología basada en estudios. Recientes estudios demostraron expresión anormal p53 en el epitelio del pterigión que condiciona un crecimiento desordenado más que una degeneración (4,5). El pterigión representa histológicamente un proceso degenerativo elastótico de la conjuntiva (6). Y puede ser dividido histológicamente en tres tipos morfológicos, angiomaso en cual el estroma contiene un número significativo de canales vasculares con edema en el espacio intervascular, fibroso en cual el estroma la fibrosis presenta de forma predominante con pocos elementos vasculares y el mixto el cual contiene ambos elementos (7). Histológicamente el pterigión exhibe cambios degenerativos e hiperplásico. Material granular aparece debajo del epitelio que asemeja al colágeno degenerado y a la fibras elásticas. El epitelio sobrepuesto puede aparecer normal o puede ser medianamente hiperplásico. El pterigión tiene un infiltrado inflamatorio crónico (linfocitos) y aumento en la vascularización. Un estudio reciente demostró números crecientes de mastocitos en pterigión comparado con la conjuntiva normal (8). La citología de la superficie pterigión exhibe metaplasia escamosa con incremento de la densidad de células globet. Una serie de cambios en la superficie ocular de la conjuntiva bulbar en ojos con pterigión, con los cambios más significativos ocurriendo directamente sobre la superficie del pterigión (5). Pinkerton menciona la posibilidad de que el proceso inflamatorio concomitante con hipersensibilidad tipo I contribuye a la patogénesis del pterigión. En apoyo a esta hipótesis, un número incrementado de mastocitos fueron reportados en pterigión (9). El azul de toluidina demostró que el número de mastocitos en el pterigión fue dos veces más alto que en la conjuntiva normal. Por inmunohistoquímica con anticuerpo primario para triptasa específico para mastocito, también reveló

incremento doble de mastocitos en pterigión comparado con el tejido normal de la conjuntiva (10). El mastocito puede ser un factor en la patogénesis del pterigión. Se sabe del papel importante que juegan los mastocitos en los procesos alérgicos, están implicados en una variedad de condiciones de fibrosis como esclerodermia, formación cicatriz queloide y penfigoide cicatricial ocular (6). En la enfermedad inflamatoria intervienen gran número de células entre las que destacan los eosinófilos, los mastocitos y los linfocitos. Las propiedades biológicas de los eosinófilos activados incluyen la liberación de productos altamente tóxicos, como la proteína básica mayor (PBM), la proteína catiónica eosinofílica (PCE), la neurotoxina derivada del eosinófilo y radicales libres de oxígeno, eicosanoides, citocinas con patrón Th2 y factores de crecimiento, que inducen el desprendimiento de las células epiteliales y aumento de la permeabilidad vascular. Los eosinófilos desempeñan también un importante papel en el proceso de remodelamiento mediante la liberación de factores de crecimiento, elastasa y metaloproteasas que estimulan a los fibroblastos (11). Los mastocitos se asocian cerca de los vasos sanguíneos y se encuentran en gran cantidad en los sitios de angiogénesis. Los mastocitos se encuentran en sitios que incluyen la periferia de tumores sólidos, áreas de curación de heridas, en la sinovia en la artritis reumatoide. El incremento de la angiogénesis también ha sido reportada en la vía área asmática, donde el mastocito juega un papel importante en estas enfermedades. Estudios in Vitro y en vivo han demostrado que los mastocitos pueden contribuir de forma significativa en el proceso de angiogénesis. Recientemente se ha demostrado que los mastocitos juegan un papel importante en la inflamación. Muchos de los productos proangiogénicos de los mastocitos

como la metaloproteinasa 9, factor de crecimiento de fibroblástico-2, IL-8 y el más potente mediador proangiogénico el factor de crecimiento endotelial vascular, intervienen en la remodelación de tejido y en la angiogénesis (12,13). Por histopatología los mastocitos fueron encontrados en la sustancia propia, agregados alrededor de los vasos sanguíneos, lejos del limbo corneoescleral y en el límite exterior de la degeneración elastótica (6). En ausencia de cualquier infección o infestación obvia, los factores principales que se pueden considerar como responsables del aumento local de mastocitos es la exposición crónica a los rayos ultravioleta y la alergia local. Valtonen (1961) encontró un número creciente de mastocitos en la piel de ratoncitos expuestos a los rayos ultravioleta (7). El factor básico de crecimiento de fibroblasto se expresa en el pterigión, localizado específicamente en los mastocitos, vasos sanguíneos y epitelio. Debido a las características conocidas del bFGF, este factor de crecimiento desempeña muy probablemente un papel importante en la patogénesis del pterigión. Estudios adicionales serán requeridos para definir el papel de los mastocitos en el pterigión (8). Hasta hace poco tiempo, el tratamiento quirúrgico consistió generalmente en la resección simple del pterigión que dejaba una esclera denudada, con esta técnica fueron asociados índices extremadamente altos de recidiva de 30% a 89%. La cirugía combinó entonces tratamiento adyuvante, como la aplicación de radiación (beta terapia), el uso de la mitomicina C logrando con ello mejores resultados. Después de la resección del pterigión la esclera quedaba denudada, la recurrencia fue reducida mediante la aplicación postoperatoria de mitomicina C en una concentración (0.02% a 0.1%), pero aún a estas concentraciones y dosificaciones bajas los pacientes tenían el riesgo de experimentar complicaciones

como perforación ocular. El injerto autólogo adjunto a la cirugía de resección de pterigión fue inicialmente reportada con una incidencia de recidiva de 5.3%. Estudios subsecuentes rindieron resultados menos impresionantes, con incidencia de recidiva del 21% hasta el 39% (14). Diversas modalidades quirúrgicas han sido realizadas en el tratamiento del pterigión con alta variabilidad en los resultados en general. Resección de pterigión seguida de la aplicación de agente antifibróticos como la mitomicina C o la radiación beta o cubriendo el defecto con autoinjerto de conjuntiva. La aplicación transoperatoria o postoperatoria de agentes antifibróticos ha significado la reducción de recurrencia (0-38%), pero su uso puede causar serias complicaciones como necrosis aséptica de la córnea o de la esclera e infección bacteriana secundaria. Actualmente, recubrimiento del defecto con autoinjerto de conjuntiva esta asociada a una baja recurrencia y pocas complicaciones (15). Recientemente, el trasplante de membrana amniótica ha sido utilizado en el área oftalmológica en diferentes enfermedades de la superficie ocular incluyendo la reconstrucción de defectos conjuntivales después de la cirugía de pterigión. La recidiva de pterigión después de la cirugía es muy común. No existe un consenso en el manejo del pterigión primario y secundario. La recidiva postoperatoria es extremadamente variable, influenciada por diferentes factores, incluyendo el tipo de pterigión (fibroso), características demográficas del paciente, técnica quirúrgica, y los factores raciales y ambientales (exposición a la luz ultravioleta). El injerto autólogo de conjuntiva limbal, injerto autólogo de conjuntiva limbal con el uso tópico de mitomicina C y el uso de membrana amniótica se han descrito para la cirugía en pterigión recidivante con resultados variantes entre las mismas. Kenyon y cols. Describieron por primera vez la

técnica de injerto autólogo de conjuntiva limbal para el tratamiento de pterigión primario y recidivante, con índice de recidiva de 5.3%. Desde entonces otros estudios han demostrado el uso de esta técnica para el pterigión recidivante con buen resultado quirúrgico. Las metas de la cirugía de pterigión son restaurar la población de las células madres limbales y suprimir la fibrosis. El uso de membrana amniótica ha sido descrito recientemente para el pterigión primario y recidivante. La membrana amniótica tiene muchas características únicas incluyendo una naturaleza antiadhesiva, la promoción de crecimiento epitelial, y la supresión de la fibrosis, ayuda a la disminución de la inflamación postoperatoria y cicatrización. Sin embargo el uso de membrana amniótica solamente no puede ser adecuado para prevenir o reducir la recidiva (15,16). La beta radiación ha sido usada adjunta como tratamiento para reducir la recidiva después de la escisión de pterigión. La complicación primaria reportada de este tratamiento es la necrosis escleral. En un largo estudio retrospectivo, MacKenzie y cols. Encontraron que 4.5% de pacientes quienes recibieron una dosis promedio de 22 Gray desarrollaron severo adelgazamiento escleral, definiendo como escleromalacia como el adelgazamiento de la mitad del espesor total. Estos pacientes tienen un riesgo de infección corneoescleral y endoftalmitis y requieren reparación quirúrgica para prevenir estas potenciales complicaciones devastadoras (17). Actualmente se realizan estudios para determinar el rol de los mastocitos en la etiopatogenia del pterigión y así poder abrir líneas nuevas de investigación sobre terapias potenciales como inhibidores de degranulación de los mastocitos (8).

## **JUSTIFICACIÓN**

El pterigión es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de oftalmología y su etiología aún no ha sido aclarada, por lo tanto el estudio busca determinar el papel que desempeñan los mastocitos y eosinófilos en la etiopatogénesis del pterigión; además de aclarar su etiopatogenia, llevaría a la investigación de terapias potenciales como inhibidores de degranulación de mastocitos teniendo éste tratamiento menos complicaciones y morbilidad que los tratamientos quirúrgicos u otros tratamientos como la radiación beta o el uso de mitomicina C.

## **HIPOTÉSIS**

No se requiere por ser un estudio descriptivo y observacional.

## **OBJETIVO**

Determinar si los mastocitos y los eosinófilos desempeñan un papel preponderante en la patogenia del pterigión, ya sea por presencia o ausencia y por alteraciones estructurales en su disposición histológica.

## **DISEÑO Y DURACIÓN**

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México se estudiaron a pacientes con diagnóstico de pterigión en un lapso comprendido de 5 meses hasta completar 31 casos, a todos los pacientes se les realizó un examen de rutina oftalmológico, historia clínica, fueron pacientes de ambos sexos y de edad indistinta, con los cuales se formó el grupo de casos a estudiar. Todas las cirugías se efectuaron por diferentes cirujanos del servicio de oftalmología del Hospital General de México. Bajo la siguiente técnica: se usó anestesia tópica y subconjuntival (lidocaína 2% con epinefrina a una concentración de 1:10,000). Se disecó el ápex del pterigión desde la córnea al limbo con hoja de bisturí del número 15, el cuerpo del pterigión se cortó con tijera de Wescott o Stevens. Los tejidos episcleral y tenon fueron removidos tanto como era posible teniendo precaución de no dañar al músculo subyacente, quedando la esclera desnuda, la cual se cubría mediante cierre primario, injerto con membrana amniótica u auto injerto de conjuntiva limbal. Las piezas quirúrgicas se colocaron en frascos con formol al 10% durante 24 horas y fueron procesadas de la siguiente manera:

### **Patología**

Las piezas quirúrgicas se incluyeron en parafina y se realizaron cortes histológicos de 2 a 3 micras para teñirlos con Hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, Giemsa para su observación microscópica. Se clasificó por histología el tipo morfológico de pterigión siendo clasificado en angiomaso, fibroso y mixto; así como determinación en forma estimativa de la cantidad de mastocitos, de una

cruz a tres cruces; siendo escasa (+), moderada (++) y abundantes (+++), por último la presencia o ausencia de eosinófilos.

### **Citología**

Los extendidos celulares se fijaron en alcohol al 90% y se tiñeron con técnica de Papanicolaou.

### **Inmunohistoquímica**

La técnica utilizada en inhumohistoquímica es la de Streptoavidina-Biotina, donde inicialmente se desparafina el tejido, inhibe la peroxidasa endógena con metanol y agua oxigenada, se lava y pasa a solución Buffer (fosfato salino), se incuba el tejido en suero normal de carnero, se decanta y se incuba el anticuerpo primario por 18 hrs. a 4°C para posteriormente lavar con solución Buffer (fosfato salino). Se coloca el anticuerpo secundario, marcado con biotina por 60 minutos, se lava con solución Buffer, se agrega la estreptoavidina-biotina y se lava con solución Buffer, para posteriormente revelar con diamino-bencidina. Se lava con agua corriente, se contrasta con Hematoxilina de Hill, para posteriormente lavar, deshidratar, pasar en Xilol y montar las laminillas correspondientes de cada caso, la técnica es manual. El anticuerpo monoclonal utilizado es triptasa para mastocito de la firma comercial Dako a una concentración de 1:50.

## **POBLACIÓN Y MUESTRA**

Pacientes que acudieron al servicio de oftalmología del Hospital General de México de septiembre de 2004 a enero de 2005 con diagnóstico de pterigión, los cuales fueron operados de resección del mismo. En total 25 piezas quirúrgicas procesadas con la técnica ya descrita.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes con diagnóstico de pterigión.
2. Pacientes que firmaron la hoja de consentimiento informado para la resección del mismo.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que no firmaron la hoja de consentimiento informado para la cirugía.
2. Enfermedad de la colágena.
3. Conjuntivitis alérgica o atópica.
4. Pacientes con otra patología de la conjuntiva.
5. Cirugía ocular previa.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Biopsias y frotis insuficientes o mal procesadas.

## **VARIABLES POR ANALIZAR**

- Edad- 32 a 81 años.
- Sexo- masculino y femenino.
- Tiempo de evolución de 1 a 18 años
- Variedad histológica pterigión- angiomaso, fibroso y mixto.
- Presencia y ausencia de mastocitos y cantidad de los mismos con una valoración estimativa de una a tres cruces.
- Presencia y ausencia de eosinófilos
- Reacción positiva o negativa a anticuerpo primario específico de mastocito (triptasa)

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Por tratarse de un estudio descriptivo se emplearán solamente medidas descriptivas.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

El paciente firmó la hoja de consentimiento informado para la autorización de la cirugía de resección de pterigión previa información sobre riesgos y beneficios del procedimiento quirúrgico.

## **INSTALACIONES**

Consultorios de la consulta externa del Servicio de Oftalmología de Hospital General de México O. D.

Quirófanos del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México O.D.

Servicio de Patología del Hospital General de México O.D.

## **RESULTADOS**

Se valoraron 25 piezas quirúrgicas de pterigión en un lapso de 5 meses las cuales se sometieron a estudio citológico, histopatológico y anticuerpo primario específico para mastocito (triptasa). Las edades fueron de 32 a 81 años con una media de 52.56 años. En cuanto el sexo se recolectaron en su mayoría pacientes femeninos (15) que masculinos (10) (Gráfico no.1). El tiempo de evolución fue de 1 a 18 años con una media de 7.6 años. En cuanto a la clasificación por tipo histológico de las 25 piezas quirúrgicas de pterigión 9 (36%) correspondieron al tipo angiomaso, 9 (36%) mixto y 7 (28%) fibroso (Gráfico no.2). El tiempo promedio de evolución fue de 5.33 años para el angiomaso, de 6.33 años el mixto y 12.12 años el fibroso (Gráfico no.3). Los eosinófilos se presentaron en 7 (28%) de 25 piezas quirúrgicas de pterigión, 5 correspondieron al tipo histológico angiomaso y 2 al mixto (Tabla no.1). La valoración estimativa de la cantidad de mastocitos, se determinó en 9 piezas quirúrgicas; encontrándose de forma abundante en 4 piezas que correspondieron al tipo angiomaso, moderados en 1 angiomaso, y escasos en 4 piezas que correspondieron 2 al tipo angiomaso y 2 mixto (Tabla no.2). En el estudio inmunohistoquímico con marcador anticuerpo primario específico para mastocito (triptasa) 8 (32%) fueron positivos, de las

cuales 6 correspondieron al tipo angiomatoso y 2 al mixto; 1 (4%) no valorable de tipo angiomatoso; 16 negativos correspondiendo 7 de tipo fibroso, 7 mixto y 2 angiomatoso (Tabla no.3).

## **DISCUSIÓN**

El presente estudio es un análisis prospectivo, transversal y observacional de piezas quirúrgicas de pterigión obtenidas en Servicio de Oftalmología del Hospital General de México O.D. y que fueron sometidos a estudio histopatológico, citológico y de inmunohistoquímica en el Servicio de Patología del mismo hospital para de determinar el rol que desempeñan los mastocitos y los eosinófilos en la patogenia del pterigión.

La prevalencia del pterigión aumenta con la edad, teniendo su mayor incidencia entre los 20 y 40 años de edad (1). En nuestro estudio la edad fue de 32 a 81 años siendo la media de 52.56 años en el momento de la escisión del pterigión. La etiopatogénesis del pterigión todavía no es aclarada, sin embargo la exposición a la luz ultravioleta (240 a 400 nm) es uno de los factores más importantes además de otros como productos químicos, viento, polvo y polen (4), que podrían estimular a los mastocitos y eosinófilos ya que intervienen en procesos alérgicos, en la fibrosis que se presenta en la esclerodermia, formación de las cicatrices queloides y penfigoide cicatricial ocular entre otros (6). En nuestro estudio encontramos el 32% contenían mastocitos de los cuales 6.25% eran de tipo mixto y 18.75% angiomatoso; los eosinófilos correspondieron al 28% de estos últimos 7.14% mixto y 21.42.8% angiomatoso. No se encontraron mastocitos ni células inflamatorias en tipo histológico fibroso. El tiempo de evolución promedio fue

mayor para el tipo histológico fibroso con una media de 12.14 años y no se encontraron mastocitos ni células inflamatorias; para el tipo mixto fue de 6.33 años donde se encontraron mastocitos y eosinófilos escasos, sólo en dos piezas de 9; el tipo angiomaso presentó menor tiempo promedio de evolución de 5.33 años y se encontraron mayor número de mastocitos y eosinófilos. Por lo que los mediadores proangiogénicos de los mastocitos como la heparina, histamina, el factor de crecimiento fibroblástico-2, metaloproteinasa 9, IL-8 y el factor endotelial vascular que estimulan la producción de fibroblastos y angiogénesis. (12,13) Y los eosinófilos mediante la liberación de factores de crecimiento, elastasa y metaloproteasas que estimulan a los fibroblastos (11), actúan en la remodelación y angiogénesis del tejido, conforme hay cuadros repetidos de inflamación aguda y esta pasa a la etapa crónica donde hay sustitución de tejido estromal por tejido fibroso, teniendo como consecuencia disminución de los elementos vasculares, y con ello de los mastocitos y las células inflamatorias. Estos cambios están relacionados con el tiempo de evolución.

## CONCLUSIONES

- A mayor tiempo de evolución mayor fibrosis y menor cantidad de elementos vasculares y células inflamatorias (tipo histológico fibroso).
- A menor tiempo de evolución encontramos más elementos vasculares, edema intervascular, células inflamatorias entre ellas a los mastocitos y eosinófilos que intervienen en la etapa de angiogénesis y de remodelación del pterigión de tipo histológico angiomaso.
- El mastocito y el eosinófilo desempeñan un papel importante en la angiogénesis y remodelación del pterigión.

## TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA No. 1

### PRESENCIA DE EOSINÓFILOS POR CITOLOGÍA

| FIBROSO | MIXTO | ANGIOMATOSO | TOTAL | No. CASOS |
|---------|-------|-------------|-------|-----------|
| 0       | 2     | 5           | 7     | 25        |

TABLA No. 2

### VALORACIÓN ESTIMATIVA DE LA CANTIDAD DE MASTOCITOS POR CITOLOGÍA

|            | ANGIOMATOSO | MIXTO | FIBROSO | TOTAL |
|------------|-------------|-------|---------|-------|
| ESCASOS    | 2           | 2     | 0       | 4     |
| MODERADOS  | 1           | 0     | 0       | 1     |
| ABUNDANTES | 4           | 0     | 0       | 4     |
| No. CASOS  | 7:9         | 2:9   | 0:7     |       |

TABLA No. 3

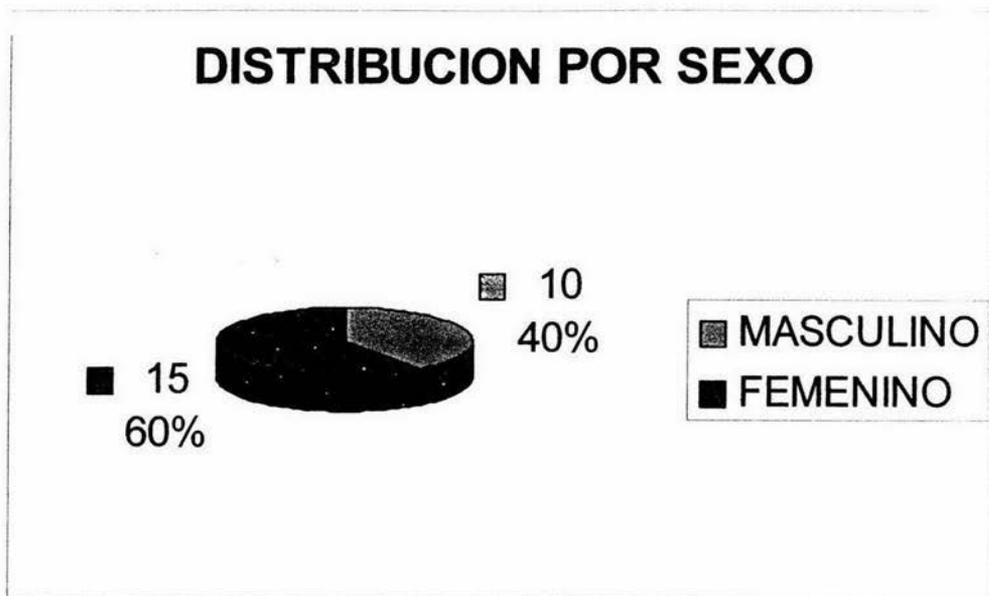
### ANTICUERPO ESPECÍFICO PARA MASTOCITO (TRIPTASA)

| TRIPTASA    | POSITIVA | NEGATIVA | INDETERMINADO | TOTAL |
|-------------|----------|----------|---------------|-------|
| FIBROSO     | 0        | 7        | 0             | 7     |
| MIXTO       | 2        | 7        | 0             | 9     |
| ANGIOMATOSO | 6        | 2        | 1             | 9     |

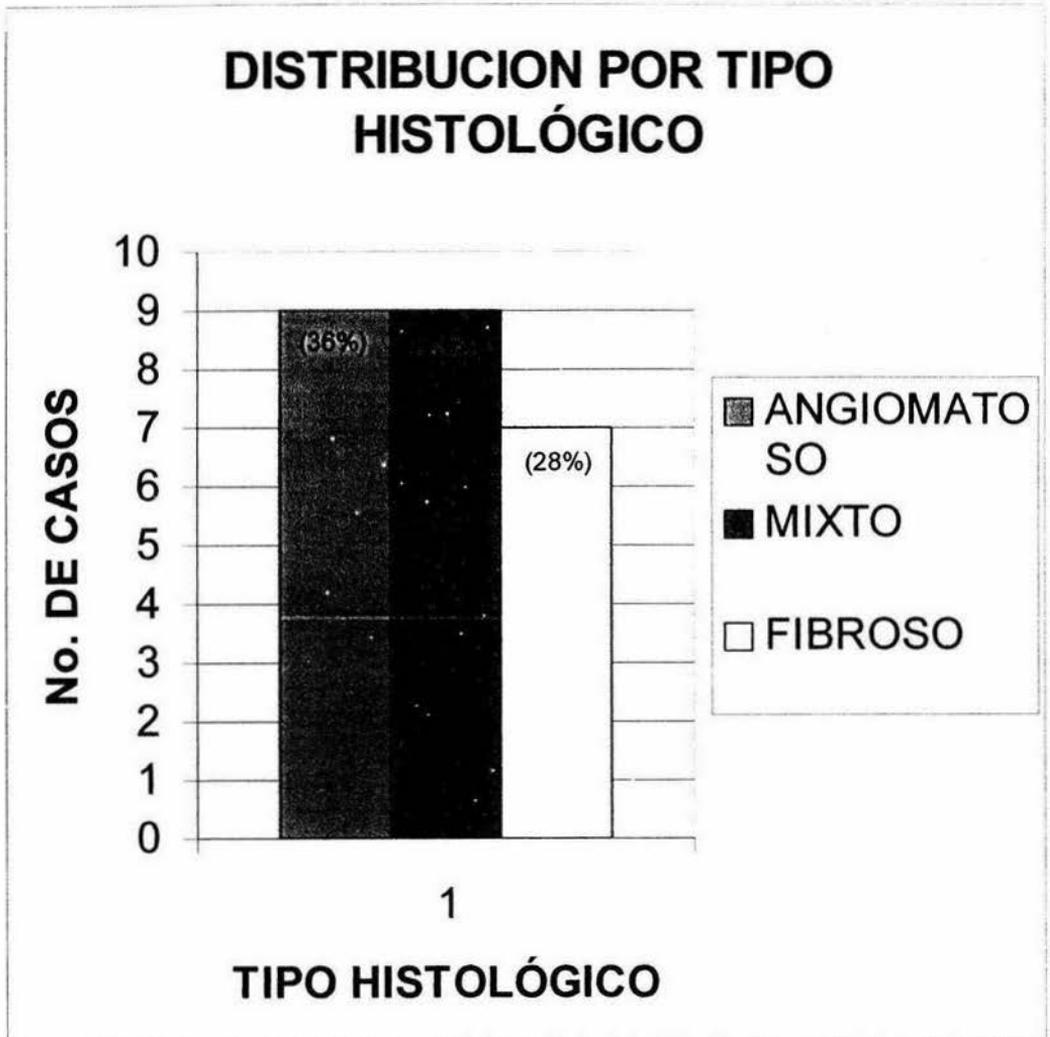
TABLA No. 4

| No. caso | F/M | Edad | T. Evol. | Tipo histológico | Eosinófilos | Triptasa | Mastocitos |
|----------|-----|------|----------|------------------|-------------|----------|------------|
| 1        | F   | 50   | 10       | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 2        | F   | 81   | 16       | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 3        | M   | 63   | 12       | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 4        | M   | 41   | 9        | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 5        | F   | 64   | 13       | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 6        | M   | 38   | 7        | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 7        | F   | 48   | 18       | Fibrosis         | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 8        | M   | 47   | 8        | Mixto            | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 9        | M   | 52   | 1        | Mixto            | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 10       | F   | 45   | 5        | Mixto            | No          | Pos.     | Escasos    |
| 11       | M   | 58   | 10       | Mixto            | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 12       | F   | 53   | 8        | Mixto            | Sí          | Neg.     | Ausentes   |
| 13       | F   | 43   | 10       | Mixto            | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 14       | M   | 38   | 6        | Mixto            | Sí          | Pos.     | Escasos    |
| 15       | F   | 63   | 3        | Mixto            | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 16       | F   | 50   | 6        | Mixto            | No          | Neg.     | Ausentes   |
| 17       | M   | 74   | 5        | Angiomatoso      | No          | +/-      | Escasos    |
| 18       | F   | 40   | 6        | Angiomatoso      | No          | Pos.     | Abundantes |
| 19       | M   | 54   | 10       | Angiomatoso      | Sí          | Pos.     | Abundantes |
| 20       | F   | 53   | 6        | Angiomatoso      | No          | Pos.     | Abundantes |
| 21       | F   | 55   | 6        | Angiomatoso      | Sí          | Pos.     | Escasos    |
| 22       | F   | 55   | 4        | Angiomatoso      | Sí          | Pos.     | Moderados  |
| 23       | F   | 32   | 4        | Angiomatoso      | Sí          | Neg.     | Ausentes   |
| 24       | F   | 43   | 1        | Angiomatoso      | Sí          | Neg.     | Ausentes   |
| 25       | M   | 74   | 6        | Angiomatoso      | Sí          | Pos.     | Abundantes |

Gráfica No. 1



Gráfica No.2



Gráfica No. 3



## FOTOGRAFÍAS

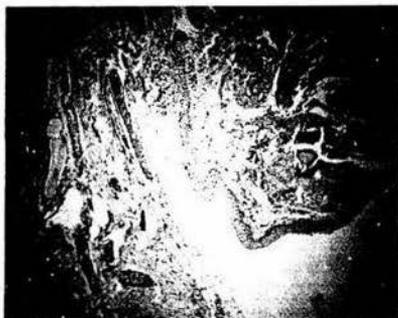


Foto 1. Pterigión angiomaso (se observan abundantes vasos congestivos e infiltrado inflamatorio). Tinción H.E. 10x



Foto 2. Vaso con infiltrado inflamatorio. Tinción H.E. 25x

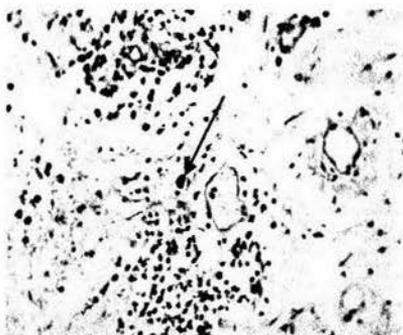


Foto 3. Vasos con infiltrado inflamatorio. Flecha mastocito. Tinción de Giemsa. 25x

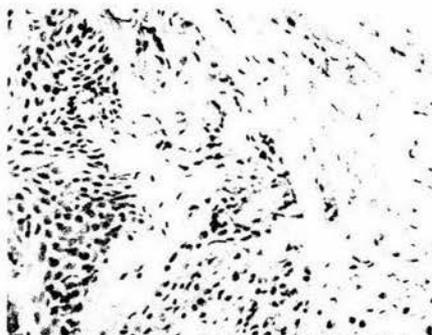


Foto 4. Pterigión mixto (se observa epitelio hiperplásico, material hialino avascular, algunos vasos e infiltrado inflamatorio). Tinción H.E. 25x

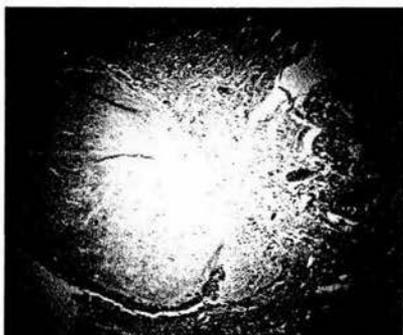


Foto 5. Pterigión fibroso (se observa epitelio plano, tejido fibroso hialino en forma nodular). tinción H.E. 10x

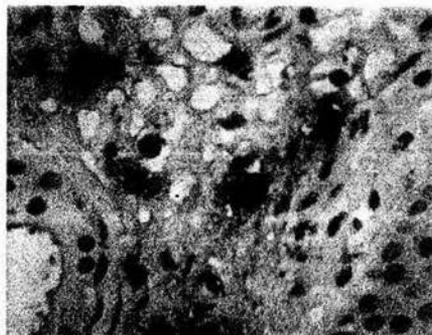


Foto 6. Inmunohistoquímica. Mastocitos con positividad para triptasa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. 2003 Vol. 6 Chapter 35
2. Coroneo, M. T. MD; Di Girolamo, N. PhD; Wakefield, D. MD., The pathogenesis of pterygia, Current Opinion in Ophthalmology 1999 August; 10(4): 282-288
3. Sakoonwatanyoo, Pornpilas BSc; Tan, Donald T.H. FRCS; Smith, Duncan R. PhD, Expression of p63 in Pterygium and Normal Conjunctiva, Cornea 2004 January; 23(1): 67-70
4. Gierek-Lapinska A, Lange E, Mrukwa-Kominek E, Gierek-Ciaciura S, Pterygium: allergic etiology?, Pol Merkuriusz Lek 2003 Jun; 14(84): 718
5. Chan, Cordelia M.L. M.B.B.S., F.R.C.S.Ed., M.Med.(Ophth.), F.A.M.S.; Liu, Yan Ping M.Sc.; Tan, Donald T.H. M.B.B.S., F.R.C.S.G., F.R.C.S.E., F.R.C.O., F.A.M.S., Ocular Surface Changes in Pterygium, Cornea 2002 January; 21(1): 38-42
6. Salim I. Butrus, M. Farooq Ashraf, Daniel M. Laby, Andrew I. Rabinowitz, Sanna O. Tabbara, Ahmed A. Hidayat, Increased Numbers of Mast Cell in Pterygia, American Journal of Ophthalmology 1995 February; 114(2): 236-7
7. K. S. Ratnakar, V. Goswamy, L. P. Agarwal, Mast Cells and Pterygium, Acta Ophthalmol (Copenh) 1976 Jul; 54(3): 363-8
8. Powers MR, Qu Z, O'Brien B, Wilson DJ, Thompson JE, Rosenbaum JT, Immunolocalization of bFGF in pterygia: association with mast cells, Cornea 1997 Sep; 16(5): 545-9

9. Isaji, Masayuki Ph.D.; Kikuchi, Shinji Ph.D.; Miyata, Hiroshi Ph.D.; Ajisawa, Yuki Yoshi Ph.D.; Araki-Inazawa, Kaori M.D.; Tsukamoto, Yuji M.D.; Amano, Yoshinari M.D., Inhibitory Effects of Tranilast on the Proliferation and Functions of Human Pterygium-derived Fibroblasts, *Cornea* 2000 May; 19(3): 364-368
  
10. Tetsushi Nakagami, Akira Murakami, Shigekuni Okisaka and Nobuyuki Ebihara, Mast Cell in Pterygium Number and Phenotype, *Japanese Journal of Ophthalmology* 1999 March; 43(2): 75-79
  
11. N. Cobos Barroso, Asma: del síntoma al remodelamiento, *An Pediatr* 2003; 58:89- 96
  
12. Lee, Do-Hyung M.D., Ph.D.; Cho, Hye Jin B.S.; Kim, Jong-Tak B.S.; Choi, Jun Sub B.S.; Joo, Choun-Ki M.D., Ph.D., Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Inducible Nitric Oxide Synthase in Pterygia, *Cornea* 2001 October; 20(7): 738-742
  
13. Raja M. Abdel-Majid and Jean S. Marshall, Prostaglandin E2 Induces Degranulation-Independent Production of Vascular Endothelial Growth Factor by Human Mast Cells, *The journal of Immunology* 2004; 172:1227-1236
  
14. Golchin, Behrooz MB, BCh, BAO, FRCOphth; Butler, Thomas K. H. MB, Long-Term Follow-Up Results of Lamellar Keratoplasty as a Treatment for Recurrent Pterygium and for Scleral Necrosis Induced by [beta]-Irradiation, *Cornea* 2003 October; 22(7): 598-603
  
15. Sangwan, Virender S. M.S.; Murthy, Somasheila I. M.D.; Bansal, Aashish K. M.S.; Rao, Gullapalli N. M.D., Surgical Treatment of Chronically Recurring Pterygium, *Cornea* 2003 January; 22(1): 63-65

16. Tananuvat, Napaporn MD; Martin, Tada MD, The Results of Amniotic Membrane Transplantation for Primary Pterygium Compared with Conjunctival Autograft, *Cornea* 2004 July; 23(5): 458-463
  
17. Segev, Fani MD; Jaeger-Roshu, Simona MD; Gefen-Carmi, Noa MD; Assia, Ehud I. MD, Combined Mitomycin C Application and Free Flap Conjunctival Autograft in Pterygium Surgery, *Cornea* 2003 October; 22(7): 612-618