

Considerações Clínicas e Biológicas no Colesteatoma em Pediatria

Alison Maresh e Diego Preciado

Introdução

Os colesteatomas são crescimentos benignos na orelha média e na cavidade mastoidea, caracterizados pela migração do epitélio queratinizado, hiperproliferativo, e escamoso com estroma fibroso. Existe um estado de inflamação crônica que resulta na destruição de estruturas anatômicas locais, incluindo a erosão ossicular e óssea. As complicações potenciais de doenças em estado avançado incluem a otomastoidite, as lesões ao nervo facial, a fistula perilinfática, a disseminação intracraniana das infecções, causando meningite ou abscesso, e a tromboflebite do seio lateral. Os sintomas mais comuns são a otalgia, a otorreia, e a perda auditiva. A perda auditiva condutiva é um dos sintomas precoces do colesteatoma, uma vez que afeta a transmissão ossicular do som. O grau de perda auditiva nem sempre reflete a gravidade da doença, devido aos padrões de crescimento variáveis do colesteatoma, bem como da habilidade do colesteatoma conduzir o som. O tratamento para o colesteatoma é a cirurgia e, em geral, são necessários vários procedimentos. O principal objetivo da cirurgia é eliminar as regiões lesadas, restaurar a audição em pacientes com a doença em estágio avançado, que já afetou o aparelho condutivo do som, na orelha média. Os resultados auditivos são variados, com um *gap* aéreo-ósseo, no pós-operatório, nos limites da normalidade entre 53% a 77% dos pacientes^{1,2}.

A fisiopatologia do colesteatoma é complexa, e varia entre o colesteatoma congênito e o adquirido. Existem diferenças adicionais que foram identificadas nos padrões de crescimento e na atividade biológica dos colesteatomas de pacientes adultos e pediátricos. Estas diferenças são refletidas em um padrão mais agressivo da doença visto em pacientes pediátricos, o que leva a implicações clínicas e no tratamento.

Fisiopatologia

Existem múltiplas teorias propostas quando se estuda a fisiopatologia dos colesteatomas; a verdadeira etiologia é provavelmente multifatorial³. Os colesteatomas são de crescimento benigno, e embora atuem localmente de maneira agressiva, não são neoplasmas que podem formar metástases ou mesmo demonstrar uma instabilidade genética. A formação do colesteatoma é caracterizada tanto por uma desregulação molecular, bem como, um ambiente adequado ao redor, incluindo citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e toxinas bacterianas. Histologicamente, os colesteatomas tipicamente aparecem como um epitélio queratinizado com uma matriz altamente vascularizada e inflamatória, incluindo uma quantidade grande de mastócitos, leucócitos polimorfonucleares e tecido de granulação.

Os colesteatomas são compostos por queratinócitos ativados, como os encontrados em tecido cicatricial e em outras condições patológicas. Estas células são migratórias e proliferativas e tornam-se ativadas em resposta a fatores de cres-

cimento, quemoquinas e citocinas locais⁴. Os fatores de transcrição tornam-se ativados através de uma via que responde a sinais de vias intracelulares; estes fatores de transcrição regulam a expressão dos genes de queratina, que são associados com os queratinócitos ativados. As células de colesteatoma mostraram expressar uma proliferação de antígenos de células nucleares, que se proliferam em todas as camadas; a pele do conduto auditivo externo normal, obtida do mesmo paciente, expressa estes antígenos somente na camada basal⁵. Embora exista um aumento da proliferação do colesteatoma, também há um aumento da apoptose, quando comparado às células controle, oriundas da pele do canal, sendo este um fator que distingue os colesteatomas dos tumores malignos.

Os colesteatomas podem ser classificados como congênitos ou adquiridos. Os colesteatomas congênitos são, de longe, muito menos comuns que os colesteatomas adquiridos, e possuem uma origem fisiopatológica diferente. Eles ocorrem por detrás de uma membrana timpânica intacta, geralmente no mesotímpano anterossuperior, e se originam de restos de epitélios escamosos. Os critérios para definir o colesteatoma congênito foram delineados por Derlacki e Clemis⁶; sua definição inclui a presença de uma membrana timpânica intacta, em um paciente sem nenhuma história prévia de otite média. Etiologicamente, estes colesteatomas são derivados de remanescentes embrionários persistentes do epitélio da orelha média. Com base em um estudo dos ossos temporais fetais, Micheals⁷ descreveu a formação epidérmica, o que empurra a parte mais proeminente do endoderma em desenvolvimento, oriundo da primeira bolsa faríngea. Esta formação regride ao redor da 33 semanas da gestação; quando ocorrer uma falha, haverá o desenvolvimento do colesteatoma congênito.

Há vários estudos que sugerem um componente genético no desenvolvimento dos colesteatomas congênitos. Um estudo feito em pacientes que receberam implante coclear encontrou que a incidência do colesteatoma congênito é maior nos pacientes que herdaram formas de perda auditiva sensorioneural (PASN) comparados com o resto da população⁸. No mesmo sentido, outro estudo avaliou a expressão do gene clássico para PASN o gene GJB2 em pacientes com colesteatoma congênito. A Conexina 26, uma proteína de junção (*gap junction protein*) codificada pelo gene GJB2, é expressa no colesteatoma, e também foi relatada como de pouca importância na homeostase da epiderme. As variações mutantes da GJB2 foram mais prevalentes nos pacientes pediátricos com colesteatoma, quando comparados com o resto da população, sugerindo a possibilidade da expressão genética aberrante da Conexina 26, como contribuinte para a patogênese multifatorial desse processo da doença⁹.

A patogênese do colesteatoma adquirido é mais complexa. As teorias têm como base a estrutura e a função da membrana timpânica (MT), uma estrutura de três camadas compostas de uma camada epitelial externa, derivada do ectoderma, uma camada média fibrosa, derivada do mesoderma, e uma camada mucosa interna, derivada do endoderma. A camada mais externa é composta de epitélio queratinizado, que é cronicamente exposto a agressões ambientais e infecciosas. Como parte da sua função de defesa, as células epiteliais da camada externa da MT migram para fora e lateralmente, para limpar e proteger a MT e o conduto

auditivo externo. A patologia do colesteatoma adquirido envolve o epitélio da MT migrando para dentro e não para fora (como seria normal). Esta invaginação do epitélio escamoso queratinizado ocorre através de uma bolsa de retração, geralmente originada de uma disfunção crônica da tuba auditiva, causando uma pressão negativa na orelha média. Esta teoria da bolsa de retração foi proposta por Mirko Tos, em 1988¹⁰ e permanece a teoria mais popular que descreve a patogênese dos colesteatomas adquiridos. A bolsa de retração ocorre na *pars flacida*, que é a parte mais “fraca” da MT, na qual só existem duas camadas. Um fato interessante, é que a camada epitelial da *pars flacida* é mais espessa e mais proliferativa que o resto da MT¹¹. Como o colesteatoma se forma dentro de bolsas profundas de retração¹², a região torna-se obstruída por restos celulares; neste meio tempo, o epitélio continua a sua proliferação, enquanto a migração permanece bloqueada

Colesteatomas em Pediatria

Apesar dos colesteatomas congênitos serem únicos na população pediátrica, a maioria dos colesteatomas em Pediatria, ao redor de 70%, são adquiridos¹³. Vários autores demonstraram que os índices de recidiva nos colesteatomas da população pediátrica são duas ou três vezes maiores, quando comparados com os colesteatomas da população adulta¹⁴⁻¹⁶. Há algumas controvérsias, sobre o colesteatoma pediátrico ser inerentemente mais agressivo do que o da população adulta; alguns autores propuseram que este alto índice de recidiva é devido ao fato que os cirurgiões são menos agressivos com seus pacientes pediátricos. De fato os cirurgiões são menos propensos a utilizar o procedimento de mastoidectomia radical (*wall-down*) em pacientes pediátricos quando comparados com os adultos¹⁷⁻²⁰. Alguns consideram as perspectivas das precauções por toda a vida para manter o ouvido seco (sem otorréia crônica) e a manutenção da cavidade da mastoide, como significativas para alterar as decisões cirúrgicas para uma abordagem ser a menos radical possível, e sim uma mastoidectomia conservadora (*wall-up*).

Entretanto, parece não haver diferenças biológicas entre os colesteatomas pediátricos e dos adultos. Palva²¹ descreveu que os colesteatomas pediátricos têm um padrão de crescimento mais extenso do que aqueles dos adultos. As razões para estes achados ainda permanecem sem serem elucidadas. Tem sido sugerido que os pacientes pediátricos têm tendência a terem menos esclerose do osso temporal devido a um menor tempo de progressão da doença, e que, uma mastoide mais aerada permite um acesso mais fácil e uma disseminação mais rápida do colesteatoma para as células mastoideas que contém ar, e que estão mais profundas dentro do osso temporal. Outra teoria propõe que a incidência aumentada de otite média infecciosa na criança poderia causar um estímulo local para que o colesteatoma se torne mais agressivo²². Finalmente, tem sido sugerido que os fatores de crescimento, que têm seus níveis mais aumentados na população pediátrica, possam estimular as células do colesteatoma a proliferarem.

Independente da etiologia do padrão de crescimento mais agressivo do colesteatoma pediátrico, diferenças biológicas podem ser identificadas entre os colesteatomas adultos e pediátricos. Foi demonstrado um índice mais elevado de proliferação das células colesteatomatosas nos pacientes pediátricos, com um aumento dos níveis de MIB-1, um antígeno nuclear expresso pelas células ativas, no ciclo

celular²³. Um estudo com cerca de 60 colesteatomas pediátricos adquiridos, quando comparados com 60 colesteatomas de adultos mostrou que os espécimes pediátricos foram caracterizados por matrizes epiteliais mais espessas, eles expressavam níveis mais elevados de matriz com metaloproteinases, e eles exibiam um perfil inflamatório exagerado²⁴. Todos estes achados são reflexos de fatores inerentemente com um fenótipo mais agressivo no colesteatoma pediátrico.

Clinicamente, a natureza agressiva do colesteatoma pediátrico é refletida em um maior índice de recidivas quando comparado com os colesteatomas de adultos (**Tabela 1**). A percentagem de doença residual nos adultos, nestes estudos variou de 15% a 32%¹⁴⁻¹⁶. A percentagem de doença residual nos pacientes pediátricos variou de 21% a 51%^{2,14-16,25-27}.

Em todos os estudos que comparam as duas populações, em cirurgias realizadas pelo mesmo cirurgião, o índice de doença residual foi maior nos pacientes pediátricos¹⁴⁻¹⁶. Os colesteatomas congênicos têm particularmente uma alta taxa de recorrência¹³ na população pediátrica e eles são significativamente mais associados com um índice maior de recorrência, quando comparados com aqueles do colesteatoma adquirido²⁵. Uma teoria relacionada com sua patogênese peculiar postula que isto ocorre devido ao seu elemento submucoso significativo²⁸. Os fatores adicionais incluem a sua tendência de crescimento medialmente em direção ao estribo e à janela oval²⁹, bem como ao retardo frequente para ser feito o seu diagnóstico³⁰.

Tabela 1. Lesões residuais e recorrentes em crianças e adultos

Lesões residuais e recorrentes em crianças e adultos				
Séries de estudos	Residual (%)		Recorrências (%)	
	Crianças	Adultos	Crianças	Adultos
Glasscock (1981)	23	15	23	12
Charachon (1984)	51	23	-	-
Sheehy (1985)	36	18	-	-
Sanna (1987)	44	19	11	6
Schuring (1990)	49	32	21	12
Iino (1998)	42	-	25	-
Lazard (2002)	41	-	-	-
Yung (2007)	21	-	5	-
McRacken (2011)	23	-	-	-

Muitos estudos recentes tentaram identificar os fatores de risco para a doença residual, na tentativa de ajudar a definir qual população estaria em risco, e assim evitar uma cirurgia mais agressiva. Estudando os colesteatomas congênicos, Stapleton *et al* encontraram que uma erosão ossicular atrás do martelo ou do estribo foi significativamente mais associada com a doença residual¹. Outro estudo de pacientes com colesteatoma congênito demonstrou que a aticotomia, realizada no tempo da primeira cirurgia, bem como a erosão do martelo foram fatores significativamente associados com a doença recidivante. Nos colesteatomas adquiridos a doença do *sinus tympani* e a erosão do martelo foram associadas significativamente com a doença residual²⁷.

Conclusão

O colesteatoma é uma condição de hiperproliferação escamosa dentro da orelha média que ocorre como reação da desregulação inflamatória. Sistemas secundários de mensagens internas levam a um aumento na invasividade e na proliferação, causando esta desregulação. A presença de infecção crônica neste ambiente parece agir como um gatilho para ativar esta cascata de acontecimentos. A proliferação do colesteatoma entra no ciclo de inflamação e infecção. Existem diferenças biológicas já identificadas entre os colesteatomas pediátricos e os de adulto. Embora as diferenças ainda precisem de melhor caracterização, estas variáveis biológicas são refletidas para um processo da doença mais agressiva na população pediátrica. Isto é uma consideração importante para os médicos abordarem estes pacientes, tanto em termos de tomar a decisão cirúrgica, bem como aconselhar os pacientes com relação às suas expectativas.

Referências bibliográficas

1. Stapleton AL, Egloff AM, Yellon RF. Congenital cholesteatoma: predictors for residual disease and hearing outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*;138:280-285.
2. Yung M, Jacobsen NL, Vowler SL. A 5-year observational study of the outcome in pediatric cholesteatoma surgery. *Otol Neurotol* 2007;28:1038-1040.
3. Albino AP, Kimmelman CP, Parisier SC. Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle. *Am J Otol* 1998;19:7-19.
4. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001;116:633-640.
5. Kojima H, Tanaka Y, Tanaka Tet al. Cell proliferation and apoptosis in human middle ear cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:261-264.
6. Derlacki EL, Clemis JD. Congenital cholesteatoma of the middle ear and mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965;74:706-727.
7. Michaels L. An epidermoid formation in the developing middle ear: possible source of cholesteatoma. *J Otolaryngol* 1986;15:169-174.
8. Janet C, L CS, L JA, A GK, C PB. Congenital cholesteatoma and cochlear implantation: Implications for management. *Cochlear Implants Int*.
9. James AL, Chadha NK, Papsin BC, Stockley TL. Pediatric cholesteatoma and variants in the gene encoding connexin 26. *Laryngoscope*;120:183-187.
10. Tos M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children. *Adv Otorhinolaryngol* 1988;40:110-117.
11. Michaels L. Biology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:869-881.
12. Tos M, Poulsen G. Attic retractions following secretory otitis. *Acta Otolaryngol* 1980;89:479-486.
13. Friedberg J. Congenital cholesteatoma. *Laryngoscope* 1994;104:1-24.
14. Glasscock ME, 3rd, Dickins JR, Wiet R. Cholesteatoma in children. *Laryngoscope* 1981;91:1743-1753.
15. Charachon R, Eyraud S, Guenoun A, Egal F. [Surgical treatment of cholesteatoma in children]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1984;105:465-474.
16. Sanna M, Zini C, Gamoletti Ret al. The surgical management of childhood cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 1987;101:1221-1226.
17. Vercrucys JP, De Foer B, Somers T, Casselman JW, Offeciers E. Mastoid and epitympanic bony obliteration in pediatric cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2008;29:953-960.
18. Stankovic M. Follow-up of cholesteatoma surgery: open versus closed tympanoplasty. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:299-305.
19. Chadha NK, Jardine A, Owens D, Gillett S, Robinson PJ, Maw AR. A multivariate analysis of the factors predicting hearing outcome after surgery for cholesteatoma in children. *J Laryngol Otol* 2006;120:908-913.

20. Shirazi MA, Muzaffar K, Leonetti JP, Marzo S. Surgical treatment of pediatric cholesteatomas. *Laryngoscope* 2006;116:1603-1607.
21. Palva T. The pathogenesis and treatment of cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 1990;109:323-330.
22. Preciado D, Caicedo E, Jhanjee Ret al. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide induction of keratinocyte proliferation, NF-kappa B, and cyclin D1 is inhibited by indomethacin. *J Immunol* 2005;174:2964-2973.
23. Bujia J, Holly A, Antoli-Candela F, Tapia MG, Kastenbauer E. Immunobiological peculiarities of cholesteatoma in children: quantification of epithelial proliferation by MIB1. *Laryngoscope* 1996;106:865-868.
24. Dornelles Cde C, da Costa SS, Meurer L, Rosito LP, da Silva AR, Alves SL. Comparison of acquired cholesteatoma between pediatric and adult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1553-1561.
25. Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49:143-149.
26. Lazard DS, Roger G, Denoyelle F, Chauvin P, Garabedian EN. Congenital cholesteatoma: risk factors for residual disease and retraction pockets--a report on 117 cases. *Laryngoscope* 2007;117:634-637.
27. McRackan TR, Abdellatif WM, Wanna GB et al. Evaluation of second look procedures for pediatric cholesteatomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*;145:154-160.
28. Karmody CS, Byahatti SV, Blevins N, Valtonen H, Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. *Am J Otol* 1998;19:292-297.
29. Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1009-1012.
30. Kim YH, Yoo JC, Lee JHet al. Stage progression of congenital cholesteatoma in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.