

Consideraciones Biológicas y Clínicas del Colesteatoma Pediátrico

Alison Maresh y Diego Preciado

Introducción

Los colesteatomas son crecimientos benignos en el oído medio y la cavidad mastoidea que se caracterizan por la migración de epitelio queratinizado, hiperproliferativo y escamoso hacia un estroma fibroso. Allí existe un estado inflamatorio crónico que resulta en la destrucción de estructuras anatómicas locales incluyendo erosión osicular y del hueso. Las potenciales complicaciones de la enfermedad avanzada incluyen otomastoiditis, lesión del nervio facial, fístula perilinfática, diseminación intracraneal de infección predisponiendo o causando meningitis y abscesos y tromboflebitis del seno lateral. Los síntomas de presentación más frecuentes son otalgia, otorrea y pérdida auditiva. La pérdida auditiva de conducción es uno de los más tempranos síntomas de colesteatoma, ya que afecta la transmisión osicular del sonido. El grado de pérdida de conducción no siempre refleja la severidad de la enfermedad, dados los variables patrones de crecimiento de los colesteatomas así como la habilidad del colesteatoma de conducir el sonido. El tratamiento para un colesteatoma es la cirugía, además otros procedimientos son usualmente necesarios. El objetivo principal de la cirugía es eliminar la patología; restaurar la audición en pacientes con enfermedad avanzada que afecta el aparato de conducción en oído medio es una consideración secundaria. Los resultados auditivos son variables, con gaps aire-hueso dentro de lo normal en un rango de 53-77% de pacientes^{1,2}.

La fisiopatología de los colesteatomas es compleja, varía según el colesteatoma es congénito o adquirido. Además hay diferencias adicionales que se han identificado en el patrón de crecimiento y actividad biológica de los colesteatomas en niños y adultos. Estas diferencias se reflejan en el patrón más agresivo observado en pacientes pediátricos, lo cual tiene implicaciones clínicas y en el tratamiento.

Fisiopatología

Hay múltiples teorías acerca de la fisiopatología de los colesteatomas; por lo que la verdadera etiología es multifactorial³. Los colesteatomas son crecimientos benignos, por lo que si bien son localmente agresivos, no son neoplasias que puedan dar metástasis o demostrar inestabilidad genética. La formación de los colesteatomas se ha caracterizado por tanto disregulación molecular como por ambiente cercano apropiado que incluya citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y toxinas bacterianas. Histológicamente los colesteatomas típicamente aparecen como epitelio queratinizado con alta vascularidad y matriz inflamatoria, incluyendo gran cantidad de mastocitos, polimorfonucleares y tejido de granulación.

Los colesteatomas están compuestos por queratinocitos activados como en lecho cicatrizal y otras condiciones patológicas. Estas células son migratorias y

proliferativas y se han activado en respuesta a factores de crecimiento, quimioquinas y citoquinas locales⁴. Los factores de transcripción se han activado por señalización intracelular y son estos factores de transcripción los que regulan la expresión de genes de queratina que se asocian a queratinocitos activados. Las células del colesteatoma han expresado antígenos nucleares de proliferación celular a través de todas las capas; las células normales del canal auditivo de un paciente con colesteatoma han expresado estos antígenos sólo en la membrana basal⁵. Aunque hay un incremento en la proliferación en los colesteatomas, hay también un incremento en apoptosis comparado con células control del canal auditivo, esto es un factor que distingue los colesteatomas de los tumores malignos.

Los colesteatomas se pueden clasificar como congénitos y adquiridos. Los congénitos son menos comunes que los adquiridos y tienen un origen fisiopatológico distinto. Los congénitos ocurren detrás de una membrana timpánica intacta, usualmente en el mesotímpano anterosuperior, originándose como restos de epitelio escamoso. Los criterios para definir los colesteatomas congénitos fueron propuestos por Derlacki y Clemis⁶ y en su definición incluyen la presencia de una membrana timpánica intacta en un paciente sin historia de otitis media. Etiológicamente estos colesteatomas derivan de remanentes histológicos embriológicos persistentes del epitelio del oído medio. Basado en un estudio de huesos temporales fetales, Micheals⁷ describió la formación epidermoide, que hala el borde frontal del endodermo del primer saco faríngeo. Esta formación desaparece a las 33 semanas de gestación, si no lo hace lleva al desarrollo del colesteatoma congénito.

Hay otros estudios que sugieren un componente genético para el desarrollo de los colesteatomas congénitos. Un estudio realizado en pacientes con implantes cocleares encontró que la incidencia de colesteatoma congénito es más alta en pacientes que heredaron formas de Pérdida de Audición Sensorineural (PASN) en comparación con el resto de la población⁸. Otro estudio examinó la expresión del gen clásico de PASN llamado GJB2 en pacientes con colesteatoma congénito. La Conexina 26, una proteína tipo *gap junction* codificada por el gen GJB2 se expresa en los colesteatomas y se sabe de su importancia en la homeostasis de la epidermis. Las variaciones mutacionales de GJB2 son más prevalentes en pacientes pediátricos con colesteatomas que en el resto de la población, sugiriendo la posibilidad de que la expresión genética de una Conexina 26 aberrante contribuye en la patogénesis multifactorial de la enfermedad⁹.

La patogénesis de los colesteatomas adquiridos es mucho más compleja. Las teorías se basan en la estructura y función de la membrana timpánica, una estructura de tres capas compuesta de una externa que es una capa epitelial derivada del ectodermo, una capa media derivada del mesodermo y una capa interna mucosa derivada del endodermo. La capa más externa está compuesta por epitelio queratinizante que está crónicamente expuesto al ambiente y a injurias e infecciones. Como parte de las funciones defensivas de la capa externa, las células epiteliales migran hacia afuera y lateralmente para limpiar y proteger la membrana timpánica y el meato auditivo externo. La patología del colesteatoma adquirido ocurre cuando estas células migran hacia adentro. Esta invaginación de epitelio escamo-

so queratinizado ocurre a través de una retracción provocada por una disfunción de la trompa de Eustaquio crónica que origina una presión negativa en el oído medio. Esta teoría del “bolsillo de retracción” fue propuesta por Tos en 1988¹⁰ y permanece como la más popular forma de explicar la patogénesis de los colesteatomas adquiridos. Este “bolsillo de retracción” ocurre en la *pars flaccida* que es el área más débil de la membrana timpánica, al poseer únicamente dos capas. Interesantemente, la capa epitelial de la *pars flaccida* es más gruesa y más proliferativa que el resto de la membrana timpánica¹¹. A medida que el colesteatoma se forma en la parte más profunda del “bolsillo de retracción” la parte más angosta del mismo se obstruye¹² por partículas de desperdicios celulares y material del mismo canal auditivo, mientras que el epitelio sigue proliferando y su migración está bloqueada.

El colesteatoma pediátrico

A pesar que los colesteatomas congénitos son exclusivos de la población pediátrica, alrededor del 70% de los colesteatomas son adquiridos¹³. Muchos autores han demostrado que las tasas de recidiva en poblaciones pediátricas con colesteatomas, son 2-3 veces más altas que comparados con la población adulta con colesteatoma¹⁴⁻¹⁶. Algo de controversia existe en si los colesteatomas pediátricos son más agresivos que los de adultos; algunos han propuesto que la tasa alta de recidiva ocurre debido a que los cirujanos son menos agresivos con los pacientes pediátricos y es que se ha visto que los cirujanos utilizan en menor proporción los procedimientos denominados “derribo de pared” (*wall-down*) en niños¹⁷⁻²⁰. Algunos consideran que el prospecto de una vida de precauciones por “oído seco” y mantenimiento del mastoide alteran significativamente la decisión de un procedimiento a uno menos radical.

Sin embargo, sí parece haber diferencias biológicas entre los colesteatomas de los adultos y de los niños. Palva²¹ describió que el colesteatoma pediátrico tiene patrones de crecimiento extensivo mayores que los colesteatomas en adultos, sin embargo las causas de este hallazgo aún no se han dilucidado. Se ha sugerido que los pacientes pediátricos tienden a tener menor esclerosis del hueso temporal debido a menor tiempo de progresión de la enfermedad, y que tener mejor “aireación” del mastoide permite acceso más fácil y diseminación más rápida del colesteatoma a porciones más profundas dentro del hueso temporal. Otra teoría propone que el incremento en la incidencia de otitis media en niños puede causar estimulación local al colesteatoma y hacerlo más agresivo²². Finalmente, se ha sugerido que los factores de crecimiento que se encuentran elevados en la población pediátrica pueden estimular las células del colesteatoma hacia su proliferación.

Sin importar la etiología de este patrón de crecimiento más agresivo, las diferencias biológicas sí se pueden identificar. Hay una elevada tasa de proliferación de las células de los colesteatomas en niños, con niveles aumentados de MIB-1, un antígeno nuclear expresado por células activas durante el ciclo celular²³. Un estudio de 60 pacientes pediátricos con colesteatomas adquiridos y 60 adultos con colesteatomas mostró que los especímenes pediátricos se caracterizaron por matrices celulares más gruesas, expresaron niveles más altos de metaloproteasas de matriz y exhibieron un perfil inflamatorio exagerado²⁴. Todos estos hallazgos

representan factores que reflejan un fenotipo biológico inherente más agresivo del colesteatoma pediátrico.

Clínicamente, la naturaleza agresiva del colesteatoma pediátrico se refleja en las tasas más altas de recidiva en comparación con el colesteatoma en adultos (**Tabla 1**). El porcentaje de enfermedad residual en adultos en estos estudios varió desde un 15 hasta un 32%. El porcentaje de enfermedad residual en niños varió desde un 21 hasta un 51%^{2,14-16,25-27}.

En todos los estudios que compararon resultados quirúrgicos de niños y adultos con el mismo cirujano, la tasa de enfermedad residual fue más alta en la población pediátrica¹⁴⁻¹⁶. Los colesteatomas congénitos tienen una tasa particularmente alta de recurrencia¹³ y en la población pediátrica se asocian significativamente a tasas más altas de recurrencia en comparación con los colesteatomas adquiridos²⁵. Una teoría relacionada a su patogénesis particular postula que esto es debido al elemento submucoso significativo²⁸. Otros factores adicionales incluyen su tendencia a crecer medialmente hacia el foramen oval y el estribo²⁹, así como al frecuente retraso en su diagnóstico³⁰.

Tabla 1. Lesiones residuales y recurrentes en niños y adultos

Lesiones residuales y recurrentes en niños y adultos				
Series de estudios	Residual (%)		Recurrencias (%)	
	Niños	Adultos	Niños	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	-	-	-

Muchos estudios recientes han intentado identificar factores de riesgo clínico para la enfermedad residual en aras de ayudar a definir la población en riesgo que requiera una cirugía más agresiva. Estudiando los colesteatomas congénitos, Stapleton *et al.* encontraron que la erosión osicular y la enfermedad medial detrás del martillo o yunque se asociaba significativamente a la enfermedad residual. Otro estudio de pacientes con colesteatomas congénitos demostró que la aticotomía en el momento de la primera cirugía así como la erosión del yunque eran significativos a la hora de predecir la enfermedad residual. En los colesteatomas adquiridos, la enfermedad del seno del tímpano y la erosión del yunque se han asociado significativamente a enfermedad residual²⁷.

Conclusiones

Los colesteatomas son condiciones de hiperproliferación escamosa dentro del oído medio que ocurren en reacción a una disregulación inflamatoria. Sistemas internos de segundos mensajeros llevan a un aumento en la invasión y proliferación, causando la disregulación. La presencia de infecciones crónicas en este contexto seguramente actúa como gatillo para la cascada. El colesteatoma proliferante sobrevive en un ciclo de inflamación e infección. Hay diferencias biológicas identificadas entre los colesteatomas en niños y adultos, aunque estas diferencias aún necesitan caracterización, se reflejan en los patrones más agresivos de la enfermedad en pacientes pediátricos, los cuales son una consideración de importancia para el médico que maneja estos pacientes, tanto en términos de decisión quirúrgica como aconsejando y manejando las expectativas de los pacientes.

Referencias 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 IM 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. Vercruysse 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 GBet 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*.