

Etiología del colesteatoma ótico

Etiology of otic cholesteatoma

Julianis Loraine Quintero Noa,^I Consuelo Macías Abraham,^{II} María del Carmen Hernández Cordero,^{III} Loraine Lilia Meléndez Quintero^{IV}

^IEspecialista de II Grado en Otorrinolaringología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Consultante y Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Inmunología. Profesora e Investigadora Titular. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista en Neurofisiología Clínica. Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El colesteatoma es una estructura quística caracterizada por la presencia de epitelio escamoso productor de queratina, que sustituye o recubre la mucosa normal en la hendidura del oído medio y ápex petroso, y puede ser causa de hipoacusia irreversible, destrucción ósea y graves complicaciones por su crecimiento expansivo. Clásicamente se describen los colesteatomas en congénitos y adquiridos. La etiología de su formación es multifactorial y continúa siendo poco claro y controversial. Se reportan diferentes teorías que han tratado de explicar el colesteatoma congénito, la transición de un bolsillo de retracción hasta la aparición del colesteatoma adquirido primario, y otras en la génesis del colesteatoma adquirido secundario. Se describe la presencia de algunas citoquinas dentro del colesteatoma que inducen la hiperproliferación e invasión incoordinada de los queratinocitos de la piel del conducto auditivo externo y la *pars* flácida, más agresiva en el colesteatoma adquirido pediátrico, y que desempeñan un papel fundamental en la proliferación y en la apoptosis del queratinocito. En cultivo *in vitro* de una muestra de tejido colesteatomatoso, se ha identificado recientemente que el TNF- α estimula la producción de la IL-8. Se considera de interés ofrecer esta revisión sobre la etiología del colesteatoma, que aún se mantiene en el campo de la investigación y continúa

siendo un reto para los otocirujanos por su alta incidencia de recidivas y posibles complicaciones.

Palabras clave: colesteatoma ótico congénito, colesteatoma adquirido, etiopatogenia, citoquinas.

ABSTRACT

Cholesteatoma is a cystic structure characterized by presence of squamous epithelium producing keratin substituting or recovering the normal mucosa in the groove of middle ear and petrous apex and may to be caused by irreversible hypoacusia, bone destruction and severe complications due to its expansive growth. Typically the cholesteatomas are described as congenital and acquired. The etiology of its formation is multifactor and still remains a subject not very clear and controversial. Different theories are reported to explain the congenital cholesteatoma, the transition of a retraction pocket until the appearance of primary acquired cholesteatoma and other on the genesis of the secondary acquired cholesteatoma. Presence of some cytokines in cholesteatoma is described inducing to hyperproliferation and not coordinated of keratinocytes of the external auditory meatus and the pars flaccida more aggressive in the pediatric acquired cholesteatoma playing a fundamental role in the proliferation and in apoptosis of keratinocyte. In a sample of choleastomatous tissue in vitro culture has been recently identified that the α -TNF stimulates the production of IL-8. It is interesting to offer present review on the etiology of cholesteatoma that still is under research and a challenge for otologists due to its high relapses incidence and potential complications. °

Key words: congenital otic cholesteatoma, acquired cholesteatoma, pathogenesis, cytokines.

INTRODUCCIÓN

La complicación más severa de las otitis corresponde con el colesteatoma, y se define como la presencia de epitelio escamoso queratinizado que sustituye o recubre la mucosa normal dentro de las cavidades del oído medio, que puede ser congénito o adquirido.^{1,2}

La acumulación de queratina puede causar infección, otorrea, destrucción ósea, pérdida auditiva, parálisis del nervio facial, fistula laberíntica y complicaciones intracraneales, tales como, el absceso epidural y subdural, el absceso cerebral, la meningitis y la tromboflebitis del seno lateral.¹⁻⁹ El colesteatoma, histológicamente, está formado por la matriz constituida por epitelio escamoso queratinizado bien diferenciado, enzimas proteolíticas que incluyen las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), que inducen la proliferación y migración de los queratinocitos (células que sintetizan la queratina, precursora de esta, presentes en la capa basal de la piel) y la perimatriz, formada por tejido conectivo: fibras colágenas, fibras elásticas y células inflamatorias. La enzima colagenasa se produce por los queratinocitos y se considera

responsable de la erosión ósea, más activa en los niños, y de los colesteatomas gigantes, infiltrantes, típicos de la infancia.¹⁰⁻¹³

Desde las descripciones originales, a lo largo del tiempo, se han planteado diferentes teorías sobre la etiología del colesteatoma, pero hasta el momento actual existen dudas en relación con este y sus características clínicas.^{4,5,14} El presente trabajo, muestra una revisión de la literatura en relación con la etiología del colesteatoma del oído medio, motivo de numerosas investigaciones, que continúa siendo un tema controversial y un reto para los otocirujanos, ya que una vez establecido el diagnóstico, su único tratamiento es la erradicación quirúrgica.

Clasificación del colesteatoma

Ha sido muy discutida desde sus inicios. Clásicamente, se reconocen 3 formas clínicas:^{1,4}

1. El que se desarrolla detrás de una membrana timpánica (MT) intacta, conocido como colesteatoma congénito (CC).
2. El que se inicia por bolsas de retracción: de la *pars* flácida o membrana de Shrapnell, con historia de otorrea ausente o escasa, subligamentosas o mesotimpánicas posterosuperiores o anterosuperiores, que por dificultades al eliminar las escamas de queratina de las bolsas de retracción, acaban convirtiéndose en el colesteatoma adquirido primario.
3. El colesteatoma adquirido secundario a perforación marginal de la MT en la *pars* flácida o en la *pars* tensa, con presencia frecuente de otorrea fétida, tejido de granulación o pólipos.

Se describe otra clasificación clínica según *Tos*,³ que se basa en el sitio de aparición predilecto del colesteatoma, lo cual se considera un factor de gran importancia para el proceder quirúrgico y el pronóstico:

- Colesteatoma del ático: se define como una retracción de la *pars* flácida, que se puede extender hacia el ático, el *aditus ad antrum* o conducto timpanomastoideo, y eventualmente hacia antro, mastoides o a la cavidad timpánica.
- Colesteatoma sinusal: se define como una retracción posterosuperior o una perforación de la *pars* tensa, que se extiende hacia el seno timpánico y más allá de este.
- Colesteatoma por retracción total y adherencia de la *pars* tensa a la pared interna de la caja timpánica, que envuelve y cierra el orificio timpánico de la trompa de Eustaquio (TE), que también puede extenderse al ático. *Tos*³ también propuso una clasificación otoscópica, la cual divide el colesteatoma en: el ático, en la *pars* tensa I (marginal) y en la *pars* tensa II (central). Posteriormente se adicionó a esta, una cuarta categoría que incluye el colesteatoma detrás de una MT intacta.^{1,3}

Se describe, además, la clasificación relacionada con el sitio afectado por colesteatoma, la cual se considera importante en la práctica clínica para establecer el estadio de la extensión de la enfermedad, y se distinguen 7 localizaciones: ático, antro, oído medio, mastoides, TE, laberinto y fosa media.¹

En relación con los avances en la reconstrucción quirúrgica de la cadena osicular (CO), se ha descrito otra clasificación modificada por *Wullstein* según cita *Olszewska*,¹

relacionada con las condiciones en que se encuentre la CO, ya sea intacta o con lesión de los huesecillos, lo cual resulta esencial si se comparan estos hallazgos con las distintas técnicas de reconstrucción utilizadas. Además, se reportan las 5 complicaciones preoperatorias: fístula del canal semicircular lateral (CSL), parálisis facial, cofosis, trombosis del seno lateral e invasión intracraneal.¹ La extensión de la lesión colesteatomatosa, según los hallazgos otoscópicos, la erosión en la CO y las complicaciones preoperatorias, permiten una evaluación clínica-otológica preoperatoria del colesteatoma adquirido.

Colesteatoma congénito

El CC fue definido por *Derlacki y Clemis*¹⁵ como la persistencia después del nacimiento de inclusiones embrionarias o tejido epitelial en el oído medio, sin perforación en la MT, ni historia previa de infección ótica. Esta definición fue modificada posteriormente en 1989 por *Levenson* y otros,¹⁶ que establecieron una serie de criterios para el diagnóstico clínico del CC: con la *pars flácida* y la *pars tensa* de aspecto normal, sin historia de otorrea o procedimientos otológicos anteriores, incluido un episodio previo de otitis media aguda sin otorrea. Se plantea por otros autores que coinciden con este criterio, que aproximadamente el 70 % de los niños menores de 2 años ya han sufrido algún proceso infeccioso del oído medio.¹⁷ El CC se reconoce a la otoscopia, como una masa blanca que generalmente crece en el mesotímpano anterior, en el cuadrante anterosuperior en los dos tercios de los casos, dentro del cuadrante posterosuperior y el ático, y finalmente dentro de la mastoides, detrás de una MT intacta,^{1,5,14,16} lo que sugiere la clasificación en 3 variantes:

- tipo 1: limitado al oído medio sin afectar la CO, excepto el mango del martillo.
- tipo 2: masa colesteatomatosa que envuelve los huesecillos en cuadrante posterosuperior y ático.
- tipo 3: lesión que invade la mastoides.¹ Se reporta, que corresponde con el 2-5 % de todos los colesteatomas, la edad promedio de presentación de 4-5 años, y la mayor incidencia en el varón con una proporción de 3:1.^{5,16,18}

Etiología del colesteatoma congénito

La etiología del CC que se forma durante la gestación no se conoce con claridad y se plantean varias teorías.

- Restos embrionarios: es la teoría más aceptada. Se reporta por *Teed*¹⁹ y *Michael*²⁰ la persistencia de restos embrionarios denominada por este último como formación epidermoide, a nivel del cuadrante anterosuperior del oído medio, en las proximidades del ganglio geniculado (perigeniculares) y el ápice de la porción petrosa, en los huesos temporales de fetos humanos. En investigaciones realizadas en 68 fetos humanos, se observó, antes de la semana 33 de gestación, la presencia de células escamosas en los huesos temporales en 37 de ellos. La persistencia de esta formación epidermoide localizada en la pared anterosuperior de la hendidura del oído medio, podría dar origen al desarrollo del CC.¹⁹⁻²¹

- Migración epitelial: se reporta por *Aimi y Weber*,^{22,23} la teoría en relación con la migración de epitelio escamoso del conducto auditivo externo (CAE) atrapado en el oído medio durante la formación de la MT. El anillo timpánico en etapa embrionaria (localizado entre el primer y segundo arcos branquiales), actúa como barrera para frenar el crecimiento medial de la piel del CAE, pero si esta función falla en etapas tempranas del desarrollo, proyecciones ectodérmicas pueden alcanzar la caja timpánica y formar el quiste epidérmico. Esta teoría podría explicar la presencia del

CC en el área posterior e inferior del oído medio cerca del anillo timpánico embrionario.^{22,23} En la teoría presentada por Tos³ se plantea, que el mayor riesgo de que las células epiteliales escamosas queratinizadas queden atrapadas en la cavidad timpánica, corresponde con el mesotímpano anterosuperior (área del mango y cuello del martillo) y el mesotímpano posterosuperior (a nivel de la rama larga del yunque). En el origen del CC aún existen dudas y controversias por diversas razones clínicas e histológicas.^{1,5}

- Factores genéticos: se ha reportado la existencia de grupos familiares en la región de Anglia, en el suroeste del Reino Unido, que padecen de esta afección, lo que sugiere la teoría de la intervención de genes en su etiología y la posibilidad de que exista una asociación genética con la susceptibilidad a padecer la enfermedad.²⁴⁻²⁶

En una investigación realizada con el objetivo de conocer la participación genética en el origen o susceptibilidad a la enfermedad, a un ratón transgénico se le insertó un gen, llamado *ausencia de ojos homólogo* (del inglés *gene eyes absent*), del tipo 4 (EYA4), el cual es un activador transcripcional identificado en vertebrados, y se observó su relación con el desarrollo de estadios tempranos en la embriogénesis y su interacción recíproca con proteínas reguladoras.²⁵ Este está asociado al desarrollo de estructuras anatómicas dentro del oído interno, como la cápsula coclear, la membrana de Reissner, estrías vasculares y los epitelios sensoriales del sistema vestibular. Mutaciones en el locus del EYA4 se relacionan en los humanos con la sordera progresiva poslingual, autosómica dominante. Lo anterior sugiere que mutaciones del EYA4 en los humanos, provoque alteraciones anatómicas del oído medio y la TE, que contribuyan a la formación del colesteatoma. En el ratón transgénico con ausencia de este gen, se presentó otitis media con efusión. Este resultado encontrado en murinos resulta insuficiente para corroborar en el humano la asociación genética y la enfermedad.

Depreux y otros²⁵ han reportado en un estudio reciente, que la delección de este gen específico EYA4 puede ser la causa de la otitis media con derrame crónico u otitis media secretoria crónica, lo cual constituye un avance significativo para la exploración de nuevos caminos en el tratamiento del colesteatoma. *James* y otros²⁷ reportan novedosas investigaciones sobre el origen genético del colesteatoma pediátrico y su relación con las mutaciones del gen GJB2 y GJB6. Estos autores plantean que el gen GJB2 induce hiperproliferación y migración incoordinada de los queratinocitos de la piel del conducto auditivo externo.

Etiología del colesteatoma adquirido

Los colesteatomas adquiridos del oído medio, se dividen en 2 tipos: los colesteatomas adquiridos primarios o por bolsa de retracción, y los adquiridos secundarios, a perforación. Su etiología aún no ha sido bien definida, pues las teorías propuestas no esclarecen plenamente el origen de este proceso. Actualmente, se describen las siguientes:

Colesteatoma adquirido primario: el colesteatoma adquirido primario es el que se origina a partir de un bolsillo o bolsa de retracción en la región del ático a nivel de la *pars flácida*, y se observa con frecuencia en la práctica clínica. Los niños con paladar hendido o secuencia labio-paladar hendidos, tienen una predisposición particular para desarrollar colesteatoma adquirido primario atical, asociado a una función anormal de la TE.^{5,6} Se plantean varias teorías: teoría de la invaginación, teoría de la hiperplasia de células basales, teoría de la otitis media con efusión, y teoría de la invasión epitelial.^{5,28} La teoría de la invaginación o insaculación, según *Wittmaack* (1933),²⁹ puede ser aplicable al 90 % de los casos. El proceso se inicia por la función anormal de la TE. La persistencia de la presión negativa intratimpánica asociada a procesos

inflamatorios recurrentes en el espacio de Prussak y la mayor distensibilidad de la *pars* flácida o membrana de Shrapnell, tienen como resultado la retracción de la MT y la formación del bolsillo de retracción, con la subsecuente acumulación de queratina y colesteatoma.²⁹ *Tos*³ las clasificó en grado I (retracción hacia el cuello del martillo pero sin tocarlo), grado II (contacta el cuello del martillo), grado III (retracción que sobrepasa el *annulus* óseo, con fondo visible), grado IV (con reabsorción ósea del *annulus* óseo y retracción que llega a la cabeza del martillo). *Sade* y otros³⁰ y *Todd*³¹ plantean que el proceso de neumatización de la mastoides en edades pediátricas juega un rol importante en la presión negativa mantenida del oído medio, la formación de bolsillos de retracción y finalmente colesteatoma, y describen una alta correlación entre las mastoides poco neumatizadas, el aumento de la presión negativa en oído medio, el bolsillo de retracción y el desarrollo del colesteatoma. En relación con la teoría de la hiperplasia de células basales, se sugiere que el colesteatoma puede ser el resultado de un proceso alterado de migración y actividad de los queratinocitos.^{1,5,28} Se ha demostrado en estudios realizados en niños con alta presión negativa en oído medio causada por disfunción tubárica, su evolución posterior hacia un bolsillo de retracción en la *pars* flácida con acumulación de epitelio queratinizante.³² Se reporta, por otros investigadores, la unificación de 2 teorías (la de invaginación o retracción, y la de las células basales), como resultado de una disfunción crónica de la TE, y se describen 4 etapas en la patogénesis del colesteatoma adquirido primario por bolsa de retracción atical: etapa de bolsillo, de proliferación, etapa de expansión y de reabsorción ósea.³³ Las bolsas de retracción o insaculaciones subligamentosas mesotimpánicas posteriores, aunque menos frecuente que la de Shrapnell, se reportan más agresivas.²⁸ *Sade* y *Halevy* describieron, según citan *Cohen* y *Callejas*,²⁸ 4 etapas de retracción timpánica en relación a la *pars* tensa: MT retraída, retracción que contacta con la apófisis larga del yunque, atelectasia timpánica, y otitis media adhesiva.

Colesteatoma adquirido secundario: se describen 3 teorías como posibles mecanismos en la formación del colesteatoma adquirido secundario: teoría de la implantación, teoría de la metaplasia, y teoría de la invasión epitelial. La de la implantación se puede producir como resultado de trauma directo de la MT, cuerpos extraños, o manipulación quirúrgica del tímpano, que pueden promover la implantación iatrogénica de células del epitelio plano de la piel del CAE hacia el interior del oído medio. La migración epitelial puede ser condicionada por la miringotomía e inserción de tubos de ventilación^{34,35} durante el proceder quirúrgico de la timpanoplastia, y también se describe en la otitis media aguda necrotizante en los niños.^{5,28} En la teoría de la metaplasia se plantea que se produce una transformación metaplásica del epitelio columnar, en epitelio escamoso estratificado queratinizado secundariamente a los procesos inflamatorios, infecciosos recurrentes o crónicos, de la mucosa del oído medio.⁵ Se describe en la teoría de la invasión epitelial, que el colesteatoma se desarrolla como consecuencia de la invasión del oído medio por piel de la pared del CAE, parte de la MT o a través de una perforación mesotimpánica posterior marginal (la teoría más aceptada según *Meyer* y otros).⁵ Una perforación central (poco probable) y que puede estar relacionada con enfermedad congénita, que afecten el buen funcionamiento de la TE como la fisura palatina.^{2,5,6} Se reporta que los bolsillos de retracción de la *pars* tensa pueden progresar a una erosión de la cadena osicular, y finalmente a un colesteatoma, especialmente en niños, en los cuales se consideran como factores predisponentes más frecuentes la disfunción tubárica y la debilidad de la MT secundaria a otitis media aguda recurrente.³⁶

Patrones de crecimiento, progresión e invasión

La mayoría de los colesteatomas siguen patrones de crecimiento que se regulan por el sitio de origen, así como por las estructuras anatómicas adyacentes. La presencia del llamado diafragma interaticotimpánico separa la región del mesotímpano del ático y la

mastoides, y su función consiste en evitar la diseminación del colesteatoma hacia las ventanas oval y/o redonda o hacia el oído interno. Está compuesto por la cabeza del martillo y el cuerpo del yunque, los repliegues maleolares anterior y lateral, medial y lateral del yunque, y el tendón del músculo tensor del tímpano.^{5,28}

Los colesteatomas del ático se originan en el espacio o bolsa de Prussak, situado anatómicamente entre la *pars* flácida y el cuello del martillo, que tiene como límites superior, anterior y posterior, el pliegue lateral del martillo. En el límite inferior la apófisis lateral de este, internamente el cuello del martillo, y lateralmente la *pars* flácida, y pueden expandirse en 3 direcciones diferentes: más frecuente la vía en sentido posterior a través del epítimpano posterior (espacio superior del yunque, lateral al cuerpo del huesecillo), y desde aquí el colesteatoma puede avanzar e invadir la mastoides a través de la ampliación del *aditus ad antrum*, con erosión del *tegmen tímpani* y del *tegmen* mastoideo, exposición dural y/o erosión del CSL. En segundo lugar, por el mesotímpano posterior a través de la bolsa posterior de von Tröltsch, situada entre el pliegue posterior del martillo (del cuello al margen posterosuperior del surco timpánico) y la porción de la MT posterior al mango de este huesecillo). Se puede expandir en dirección inferior y destruye progresivamente la supraestructura y la platina del estribo, posteriormente el seno timpánico y el receso facial. Gradualmente, la invaginación en la porción mesotimpánica posterosuperior o insaculación subligamentosa posterior de la MT, se adhiere a la apófisis descendente del yunque y al estribo, luego se produce una invaginación hacia la porción posterior del ático, junto al *aditus*, que puede penetrar en el ático interno entre los huesecillos y descender a la caja timpánica a partir del seno timpánico, o, rodeando el tendón del músculo del martillo, puede invadir la región tubárica.⁵ La menos común, la vía del epítimpano anterior, puede avanzar por retracción medial progresiva de la *pars* flácida o invaginación dentro del epítimpano anterior, y profundizar hacia el nervio facial y el receso supratubarario.^{1,5,10,12,18,28} Se subclasifica, por la mayoría de los autores, según los sitios donde se origina y se expande en orden de frecuencia en: epítimpano posterior, mesotímpano posterior y epítimpano anterior; y para otros autores: tipo I (epítimpano anterior) y tipo II (epítimpano posterior).^{1,5,10,12,18,28} También se ha descrito el colesteatoma del CAE.¹

Conocimientos actuales sobre los defectos moleculares

Recientemente, investigaciones de alta tecnología reportan varios factores en la etiopatogenia del colesteatoma:

1. Factores que sugieren un estado preneoplásico: se plantea que existe una proliferación incoordinada de queratinocitos, que se ha demostrado en la expresión de marcadores epiteliales del epitelio hiperproliferativo en capas basales y suprabasales, con liberación de citoqueratinas, que se originan de la piel de la *pars* flácida y la piel del CAE. Se activa el control de la proliferación por una alta expresión del receptor, o los receptores para el factor de crecimiento epidérmico y el factor transformador del crecimiento. Se ha planteado el empleo de la identificación de la citoqueratina mediante técnicas de inmunohistoquímica para apoyar la hipótesis que sugiere que el colesteatoma puede ser una proliferación epitelial de carácter preneoplásico.^{1,3-5,12} Existen diferentes evidencias que sugieren que el CC está provocado por trastorno o alteración del control de la proliferación celular, con tendencia hacia el crecimiento invasivo del epitelio escamoso en el oído medio, y entre ellas se encuentra el hecho de que puede ocurrir una eliminación espontánea del CC, de que no todo el tejido ectodérmico que invade o permanece como remanente en el tejido mesenquimal crece y que se conoce que el tejido ectodérmico, es naturalmente eliminado por apoptosis (muerte celular programada). El origen de esta alteración celular es desconocida, y se discute si corresponde a defectos genéticos subyacentes en el control de la proliferación celular, a la liberación de citocinas proinflamatorias, u otro

mecanismo desconocido.^{1,4,12} El gen supresor tumoral, la fosfoproteína nuclear 53 (p53), juega un papel fundamental en el control del ciclo celular y la apoptosis.¹ *Albino* y otros³⁷ han realizado estudios de los niveles de expresión de la p53 en CC, adquirido secundario y recurrente, y han demostrado que su expresión es de 9-20 veces más alta que en la piel normal del CAE o la MT, lo que puede explicar un posible defecto en el mecanismo de la p53 en el control del ciclo celular y/o apoptosis, o ambos en esta enfermedad. Estos resultados sugieren que no existen diferencias en los niveles de expresión de la p53 y probablemente en su función entre los diferentes grupos clínicos estudiados.^{1,3,4,12,37}

2. Reparación defectuosa de la piel: existe una respuesta inflamatoria crónica alrededor de la matriz, la perimatriz del colesteatoma y el tejido de granulación, con una infiltración de células T timo dependientes activadas por liberación de citoquinas (células T activadas) y de macrófagos. Actualmente se ha demostrado que la destrucción ósea que caracteriza al colesteatoma se debe a la producción de ciertas citoquinas: factor de crecimiento tumoral (TGF), factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), liberadas por los queratinocitos de la matriz y la perimatriz en la respuesta inflamatoria, que finalmente causan aumento de la invasión, migración epitelial, fibroblastos y colesteatoma.^{3,4,12,28} Se ha demostrado que el TNF estimula la proliferación celular, y que la destrucción ósea podría estar ligada a esta por medio de la citoquinas liberadas por la matriz.^{1,4,12,28,38} *Cattoretti* y otros³⁹ (1992), describen la cuantificación de la proliferación celular mediante un método histoquímico utilizando el anticuerpo monoclonal que reconoce al antígeno nuclear específico Ki-67 proveniente del clon MIB1. Este antígeno se expresa en el núcleo celular durante las fases S, G₂, M, y el término de la fase G₁ del ciclo celular, y está ausente durante G₀ y el resto de G₁. La cantidad de Ki-67 detectada en la capa superficial y basal de la matriz se considera un índice confiable y ampliamente utilizado de la proliferación celular, y este método detecta todas las células en etapa de proliferación, y no sólo a las que se encuentran en fase S. *Bujía* y otros,^{40,41} (1996) evaluaron las características de crecimiento de 20 colesteatomas en niños utilizando el anticuerpo monoclonal MIB1, y las compararon con el crecimiento de 15 colesteatomas adultos y 15 muestras de piel normal del meato auditivo de adultos. Las muestras de piel normal mostraron un puntaje promedio de antígeno nuclear Ki-67 de 9,2 %, las de colesteatomas adultos de 28,2 %, y las de colesteatomas de niños un 42 %, con la diferencia estadísticamente significativa en todos los casos. Estos resultados sugieren la existencia de una proliferación celular exacerbada que corresponde con la conocida mayor agresividad clínica de los colesteatomas en niños. No se encontró diferencia entre los colesteatomas infectados y los no infectados, lo cual sugiere que este comportamiento es independiente de la contaminación bacteriana asociada.

Mallet y otros,⁴² (2003) publicaron un estudio en el que compararon la actividad proliferativa de 91 colesteatomas con igual procedimiento técnico, con las características clínico-quirúrgicas de estos. Establecieron 2 grupos de colesteatomas según su actividad proliferativa: los activos, en los que todas las células basales estaban en división celular (todas las células basales presentaban inmunomarcaje para el antígeno ki-67); y los inactivos, en los que el marcaje era discontinuo. Ambos grupos clasificados fueron comparados con el grado de destrucción ósea, inflamación, edad del paciente, origen del colesteatoma (congénito o adquirido), el sitio de entrada del colesteatoma al oído medio y presencia de tejido inflamatorio. Los resultados mostraron que los colesteatomas activos se asociaban con mayor destrucción ósea e inflamación de la mucosa de la caja timpánica. También encontraron mayor prevalencia de colesteatomas activos en niños, en quienes se sabe son más agresivos. Este trabajo muestra una asociación entre la alta actividad proliferativa del colesteatoma y su agresividad, lo cual sugiere que, además de la inflamación en la perimatriz, la matriz por sí sola puede provocar destrucción ósea.

3. Respuesta del huésped a las bacterias: se plantea que la presencia de bacterias puede ser el estímulo que incite la invasión, la migración y la proliferación incontrolada de queratinocitos y colesteatoma. La respuesta inflamatoria del huésped relacionada con los antígenos bacterianos puede estimular la migración epitelial y la proliferación incoordinada. El tejido de granulación y la colonización bacteriana del CAE que incluyen: *Estaphilococos*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Proteus*, *Enterobacterias*, *Streptococos* y *Aspergillus*, entre otros, induce en el colesteatoma con infección activa la invasión de queratinocitos y la destrucción ósea.^{4,5,12} Otros autores se manifiestan a favor de la hipótesis de la apoptosis, es decir, que la muerte programada de las células está implicada en el origen del colesteatoma, y que este proceso fisiológico determinado por la caspasa 3 y la 8, que involucra la transcripción del factor nuclear kappa B, se ha encontrado inactivado en los colesteatomas.⁴³ Alves y otros,⁴⁴ en estudios histológicos de colesteatoma del oído medio, han demostrado la presencia de epitelio escamoso queratinizado alrededor de la perimatriz. Hilton y otros,⁴⁵ por su parte, reportan recientemente en estudios inmunohistoquímicos, altos niveles de IL-8 en muestras de tejido colesteatomatoso, que tiene actividad colagenasa y provoca destrucción ósea y activación de neutrófilos y de TNF α -1, conocido como mediador de inflamación en los procesos crónicos. Si bien el colesteatoma no es una neoplasia, es un tipo celular transformado que se diferencia de los queratinocitos de la piel normal, y se ha demostrado que esta alteración persiste después que este tipo celular es removido del microambiente inflamatorio, caracterizado por una alta producción de IL-8 y respuesta exagerada al TNF α , y su agresividad clínica pudiera estar relacionada con los cambios fenotípicos de los queratinocitos.⁴⁵

La etiología del colesteatoma, a pesar de las teorías expuestas, es actualmente motivo de grandes controversias,^{46,47} y aún se encuentra en el campo de la investigación. Aunque sus mecanismos de desarrollo pueden ser diversos, todos los tipos clínicos comparten propiedades similares como que son invasivos, altamente proliferativos, recidivantes y muestran alteraciones en su diferenciación celular. Por todo lo anteriormente expuesto, es necesario profundizar en las investigaciones relacionadas con los niveles de expresión y función de los genes o moléculas relacionadas con el crecimiento celular y su control, así como en los mecanismos y liberación de las citocinas de la respuesta inflamatoria asociada a esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261:6-24.
2. Isaccson B, Kutz JW, Roland PS. Lesions of the petrous base: diagnosis and management. *Otoraryngol Clin North Am*. 2007;40:479-519.
3. Tos M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children. *Otol Rhinol Laryngol*. 1988;40:110-7.
4. Olszewska E, Sudhoff H. Comparative cytokeratin distribution patterns in cholesteatoma epithelium. *Histol Histopathol*. 2007;22:37-42.
5. Meyer TA, Strunk CH Jr, Lambert PR. Cholesteatoma. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editors. *Head Neck Surgery- Otolaryngology*. Otolaryngology. 4th ed. TII. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2006. p. 1-33.

6. Quintero-Noa JL, García-Martínez DA, Hernández-Cordero MC, Valls-Pérez O. Colesteatoma asociado a secuencia de labio y paladar hendidos. Rev Cubana Pediatr [serie en internet]. 2008 [citado 30 de Mayo de 2011];80(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Quintero-Noa JL, Álvarez-Lam I, Hernández-Cordero MC, Carrillo-Valdés B, Yepe-Oliveros M, Cordero-López G. Manejo clínico quirúrgico de la otitis media crónica colesteatomatosa en el niño. Rev Cubana Pediatr [serie en internet]. 2007 [citado 21 de Junio de 2011];79(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Quintero JL, Paz A, Hernández MC, Yepe M, Cordero G, Meléndez P. Descompresión del nervio facial en la otitis media crónica colesteatomatosa complicada. Rev Habanera Ciencias Médicas [serie en internet]. 2005 [citado 25 de Enero de 2011];4(12). Disponible en: <http://www.ucmh.sld.cu/rhab/articulorev12/julianis.htm>
9. Quintero JL. Otitis media crónica. En: De la Torre E, Pelayo EJ, editores. Pediatría. Vol 6. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 2644-54.
10. Dorneles C, Costa S da, Meurer L, Sechweiger C. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. Bras Otorrinolaringol. 2005;71:536-46.
11. Dorneles C, Costa S da, Meurer L, Sechweiger C. Correlation of Cholesteatomas perimatrix thickness with patient's age. Braz J Otorhinolaryngol. 2005;71:792-7.
12. Maresh A, Martins OF, Victor JD, Selesnick SH. Using surgical observations of ossicular erosion patterns to characterize cholesteatoma growth. Otol Neurotol. 2011;32:1239-42.
13. Morales DS, Penido NO, da Silva ID, Stávale JN, Guilherme A, Fukuda Y. Matrix metalloproteinase 2: an important genetic marker for cholesteatomas. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73:51-7.
14. Telian SA, Schmalbach CE. Chronic Otitis Media. En: Snow JB Jr, Ballenger JJ. Ballenger's Otorhinolaryngology. Head Neck Surgery. 17 th ed. España: BC Decker; 2003. p. 261-93.
15. Derlacki EL, Clemis JD. Congenital cholesteatoma of the middle ear and mastoid. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1965;74:706-27.
16. Levenson MJ, Michael L, Parisier SC. Congenital cholesteatomas of the middle ear in children: origin and management. Otolaryngol Clin North Am. 1989;22:941-54.
17. Soderberg K, Dornhoffer J. Congenital cholesteatoma of the middle ear. Am J Otol. 1998; 19:37-41.
18. 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;117:634-7.
19. Teed FW. Cholesteatoma verum tympani (it's relationship to the first epibranchial placode). Arch Otolaryngol. 1936;24:455-74.

20. Michel L. An epidermoid formation in the developing middle ear: possible source of cholesteatoma. *J Otolaryngol.* 1986;15:169-74.
21. Wang RG, Hawke M, Kwok P. The epidermoid formation (Michaels structure) in the developing middle ear. *J Otolaryngol.* 1987;16:327-30.
22. Aimi K. Role of the tympanic ring in the pathogenesis of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope.* 1983;93:1140-6.
23. Weber PC, Adkins WY. Congenital cholesteatoma in the tympanic membrane. *Laryngoscope.* 1997;107:1181-4.
24. Prinsley P. Familial cholesteatoma in East Anglia. *J Laryngol Otol.* 2008;20:1-4.
25. Depreux FS, Darrow K, Conner DA, Eavey RD, Liberman MC, Seidman CE, et al. Eya 4-deficient mice are a model for heritable otitis media. *J Clin Investigation.* 2008;118:651-8.
26. Lazaridis E, Saunders JC. Can you hear me now ? A genetic model of otitis media with effusion. *J Clin Investigation.* 2008;118:471-4.
27. James AL, Chadha NK, Papsin BC, Stockley TL. Pediatric Cholesteatoma and Variants in the Gene Encoding Connexin 26. *Laryngoscope.* 2010;120:183-7.
28. Cohen M, Callejas C, Salgado M. Fisiopatología del colesteatoma originado a partir de un bolsillo de retracción. *Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2006;66:39-46.
29. Wittmaack K. Wie entsteht ein genuines Cholesteatoma. *Arch Ohren Nasen Dehlnkopfh.* 1933;137:306.
30. Sade J, Fuchs C, Luntz M. Shrapnell membrane and mastoid pneumatization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:584-8.
31. Todd NW. Pars flaccida retraction and mastoid size: relationship in clinically normal specimens. *J Laryngol Otol.* 2007;121:1020-4.
32. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media en lactantes y niños. 2da. ed. Buenos Aires: Panamericana; 2000. p. 243-88.
33. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of sinus cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:1137-43.
34. Chinski A. El tubo de ventilación. Indicaciones y complicaciones. En: Sih T, Chinski A, Eavey R, Godinho R, editores. *Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO.* Brazil: Vida & Consciência; 2007. p. 257-60.
35. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, Dallaghan CA, Rockette HE, Pitcairn OL, et al. Tympanostomy Tubes and Developmental Outcomes at 9 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2007;356:248-61.
36. Ramakrishnan Y, Kotecha A, Bowdler DA. A review of retraction pockets: Past, Present and Future Management. *J Laryngol Otol.* 2007;121:521-5.

37. Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sassoon J, Desloge RB, Parisier SC. Expression of p53 protein in human middle ear cholesteatomas: pathogenetic implications. *Am J Otol.* 1998;19:30-6.
38. Yetiser S, Satar B, Aydin N. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1alpha in cronic otitis media with or without cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2002;23:647-52.
39. Cattoretti G, Becker MHG, Key G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (Mib 1 and Mib 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol.* 1992;168:357-63.
40. Bujia J, Kim C, Ostos P. Role of interleukin 6 in epithelial hyperproliferation and bone resorption in middle ear cholesteatomas. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 1996;253:152-7.
41. Bujia J, Holly A, Antolin-Candela F, Guzman Tapia M, Kastenbauer E. Immunobiological peculiarities of cholesteatoma in children: quantification of epithelial proliferation by MIB1. *Laryngoscope.* 1996;106:865-8.
42. Mallet Y, Nouwen J, Lecomte-Houcke M, Desaulty A. Aggresiveness and quantification of epithelial proliferation of middle ear cholesteatoma by MIB1. *Laryngoscope.* 2003;113:328-31.
43. Miyao M, Shinoda H, Takahashi S. Caspase-3, caspase-8, and nuclear factor-kappa B expression in human cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2006;27:8-13.
44. Alves AL, Pereira CS, Ribeiro FA, Fregnani JH. Analysis of histopathological aspects in acquired middle ear cholesteatoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:835-41.
45. Hilton CW, Ondrey FG, Wuertz BR, Levine SC. Interleukin-8 Production in Response to Tumor Necrosis Factor-Alpha by Cholesteatoma Keratinocytes in Cell Culture. *Laryngoscope.* 2011;121:372-4.
46. Senn P, Haeusler R, Panosetti E, Caversaccio M. Petrous Bone Cholesteatoma Removal with Hearing Preservation. *Otol Neurotol.* 2011;32:236-41.
47. Lin JW, Oghalai JS. Can Radiologic Imaging Replace Second-Look Procedures for Cholesteatoma? *Laryngoscope.* 2011;121:4-5.

Recibido: 13 de junio de 2011.

Aprobado: 15 de julio de 2011.

Julianis Loraine Quintero Noa. Hospital Pediátrico Docente Universitario "William Soler". San Francisco y Perla # 10 112, reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: julianis@infomed.sld.cu