

Análise dos padrões histopatológicos do colesteatoma adquirido da orelha média

Analysis of histopathological aspects in acquired middle ear cholesteatoma

Adriana Leal Alves¹, Celina Siqueira Barbosa Pereira², Fernando de Andrade Quintanilha Ribeiro³, Jose Humberto Tavares Guerreiro Fregnani⁴

Palavras-chave: colesteatoma, histopatologia, orelha média.
Keywords: cholesteatoma, histopathology, middle ear.

Resumo / Summary

O colesteatoma da orelha média é caracterizado pela presença de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado neste local, com alto poder invasivo, causando destruição óssea e podendo levar a complicações. **Objetivo:** Estudar os padrões histopatológicos no colesteatoma adquirido da orelha média. Correlacionar esses dados com a idade do paciente. **Forma de Estudo:** Clínico e experimental do tipo transversal. **Material e Método:** Foram colhidas amostras de colesteatoma de 50 pacientes submetidos à cirurgia otológica, sendo 34 adultos e 16 crianças, no período de 2006 a 2007. Essas amostras foram submetidas à análise histológica. **Resultados:** A presença de atrofia foi encontrada em 78% dos casos, acantose em 88%, hiperplasia da camada basal em 88% e cones epiteliais em 62%. As correlações entre acantose e hiperplasia da camada basal, acantose e formação de cones epiteliais, hiperplasia da camada basal foram positivas e significativas. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos padrões histopatológicos entre os dois grupos etários ($p>0,05$). **Conclusão:** O colesteatoma tem características hiperproliferativas, com acantose, hiperplasia da camada basal e presença de cones epiteliais na sua matriz.

Middle ear cholesteatomas are characterized by the presence of stratified squamous epithelium in this cavity with highly invasive properties causing bone destruction and it may lead to complications. **Aim:** To study the histopathological features in acquired cholesteatomas of the middle ear, correlating this data with patient age. Study design: clinical and experimental cross-sectional study. **Material and Methods:** Samples were obtained from 50 patients submitted to otologic surgery for the removal of middle ear cholesteatomas from 2006 to 2007. Thirty four patients were adults and 16 were children. Samples were studied by histological analysis. **Results:** we found the presence of epithelial atrophy (78%), epithelial acanthosis (88%), hyperplasia of the basal layer (88%) and formation of epithelial cones (62%). There was a positive and significant correlation between histopathological variables (such as epithelial acanthosis, hyperplasia of the basal layer and formation of epithelial cones). Histopathological variables presented no statistical significant difference in both age groups ($p>0,05$). **Conclusion:** Cholesteatomas have hyperproliferating characteristics with epithelial acanthosis, hyperplasia of the basal layer and the presence of epithelial cones in the matrix.

¹ Doutoranda em Otorrinolaringologia pela FCMSCSP, Profa. Instrutora do Depto. Morfologia da FCMSCSP.

² Doutora em Medicina, Otorrinolaringologia, pela FCMSCSP, Profa. Assistente do Depto. de Morfologia da FCMSCSP.

³ Doutor em Medicina, Otorrinolaringologia, pela UNIFESP - EPM, Prof. Adjunto do Depto. de Otorrinolaringologia da FCMSCSP.

⁴ Doutor em Medicina, Oncologia, pela Fundação Antônio Prudente, Prof. Assistente do Depto. de Morfologia da FCMSCSP.

Endereço para correspondência: Adriana Leal Alves - R. Dr. João Clímaco Pereira 46 04532-070 SP SP.

FAPESP.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 8 de agosto de 2007. cod.4706

Artigo aceito em 2 de novembro de 2007.

INTRODUÇÃO

O colesteatoma da orelha média é uma doença caracterizada pela presença de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado no interior desta cavidade, cujo revestimento normal é constituído de epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado na região peritubária e epitélio simples, pavimentoso a colunar, no restante da orelha média¹.

O epitélio do colesteatoma apresenta as quatro camadas usuais da epiderme da pele fina, que são basal, espinhosa, granulosa e córnea, e é chamado de matriz do colesteatoma. Esta se apóia em lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo, contendo fibras colágenas, elásticas, fibroblastos e células inflamatórias, também denominada de perimatriz do colesteatoma¹.

Muito comum em nosso meio, o colesteatoma é uma entidade rara em outros países, representando 0,1% a 0,5% de todas as afecções da orelha média. A proporção entre homens e mulheres acometidos é de 1,2: 1,0, com idades variando de 3 a 70 anos².

O colesteatoma possui características migratórias e líticas, podendo causar erosão tanto da cadeia ossicular quanto do tecido ósseo das células mastóideas, gerando complicações intra e extracranianas^{3,4}.

Os colesteatomas são classificados em congênitos e adquiridos. Os congênitos são constituídos de restos epiteliais embrionários, localizados principalmente nos ossos do crânio, em pacientes sem história de doença otológica prévia e com membrana timpânica íntegra. Já os adquiridos ocorrem após o nascimento, precedidos de lesão na parte flácida da membrana timpânica (colesteatomas primários) ou de uma perfuração geralmente marginal na sua parte tensa (colesteatomas secundários)⁵.

O colesteatoma pode apresentar vários padrões histopatológicos como atrofia, acantose, hiperplasia da camada basal e presença de cones epiteliais^{4,6,7}.

A atrofia pode ser definida como o adelgaçamento da matriz do colesteatoma. Já a acantose é a proliferação das células da camada espinhosa resultando no aumento da espessura do epitélio. Considera-se hiperplasia da camada basal o aumento do número de células da camada basal da matriz, que em alguns casos pode formar invaginações para o interior da perimatriz, denominadas de cones epiteliais. O processo inflamatório é caracterizado pela intensidade da permeação da perimatriz por linfócitos, neutrófilos, plasmócitos e macrófagos⁴.

O objetivo deste trabalho foi descrever e correlacionar padrões histopatológicos como atrofia, acantose, hiperplasia da camada basal, presença de cones epiteliais e processo inflamatório em fragmentos de colesteatoma adquirido da orelha média. Também se avaliou a correlação entre estes padrões histopatológicos e o grupo etário.

MATERIAL E MÉTODO

O delineamento do estudo foi observacional do tipo transversal.

A casuística do presente trabalho constituiu-se de 50 portadores de colesteatomas submetidos à cirurgia otológica por apresentarem história clínica e exame físico compatíveis com quadro de otite média crônica colesteatomatosa, no período entre 2006 e 2007.

A inclusão dos pacientes neste estudo obedeceu ao seguinte critério:

- achado de colesteatoma na orelha média durante o procedimento cirúrgico.

A exclusão dos pacientes neste estudo obedeceu ao seguinte critério:

- ausência do epitélio do colesteatoma visto à microscopia óptica com a coloração de hematoxilina-eosina (HE).

Esses pacientes foram subdivididos em dois grupos de acordo com a idade, sendo um com indivíduos com menos de 16 anos (considerados crianças) e outro, com indivíduos com idade superior ou igual a 16 anos (considerados adultos).

O material estudado foi fixado em formol a 10% e processado pelas técnicas histológicas habituais, com inclusão em parafina, sendo submetido a secções em micrótomo rotativo, obtendo-se cortes com 3 micrômetros de espessura para o exame histológico, com a coloração de hematoxilina-eosina (HE). As lâminas com os fragmentos de colesteatoma foram analisadas ao microscópio óptico modelo Axioscope 40 (Carl Zeiss do Brasil), com ocular de 10x e objetiva de 10x e 40x. Este estava acoplado a uma câmera Sony CDC-IRIS, conectada a um microcomputador com placa de captura de imagens, para a obtenção das imagens digitais do material, utilizando-se o software Axiovision 3.1.

Realizou-se a análise dos seguintes padrões histopatológicos: atrofia (matriz com uma espessura de até 4 camadas de queratinócitos), acantose, hiperplasia da camada basal, formação de cones epiteliais e processo inflamatório associado, este último só pode ser avaliado nos casos onde a perimatriz foi visualizada à microscopia óptica. A avaliação dos padrões histopatológicos foi realizada de forma qualitativa (ausente e presente) e semiquantitativa, sendo graduada de acordo com a intensidade, com valores de 0 a 3, sendo: 0 - ausente, 1 - fraca, 2 - moderada e 3 - acentuada.

As informações coletadas foram armazenadas em banco de dados informatizado e submetidas à análise estatística pelo programa Statistical Package for Social Science - SPSS (versão 13.0) for Windows. As comparações entre as variáveis qualitativas foram realizadas pelos testes de qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, dependendo dos valores esperados nas Tabelas de con-

tingência. As correlações entre as variáveis quantitativas foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman. Todos os testes foram realizados na forma bicaudal, admitindo-se nível de significância de 5%.

Foi obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a utilização anônima dos dados dos pacientes e para coleta do material em cirurgia. Este projeto foi submetido e aprovado, quanto às questões éticas e metodológicas, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 2006, parecer n° 157/06.

RESULTADOS

Nos 50 pacientes estudados, a idade variou de 6 a 68 anos, com média de 30,4 e desvio padrão \pm 19,2 e mediana de 24,5 anos.

Ainda em relação à idade, a amostra apresentou 32,0% de pacientes com idade inferior a 16 anos, com idade média e desvio-padrão igual a $11,4 \pm 2,8$ anos. Havia 68,0% dos pacientes com idade superior ou igual a 16 anos, com idade média e desvio-padrão igual a $39,3 \pm 17,1$ anos.

Quanto ao gênero, a amostra apresentou 54,0% de indivíduos do gênero masculino e 46,0% de indivíduos do gênero feminino. No grupo de crianças, este percentual foi de 62,5% de indivíduos do gênero masculino e 37,5% de indivíduos do gênero feminino. Já no grupo adulto, foi de 50,0% de indivíduos do gênero masculino e 50,0% de indivíduos do gênero feminino.

Observou-se heterogeneidade na presença dos padrões histopatológicos no epitélio dos fragmentos dos colesteatomas estudados, inclusive em um mesmo caso (Figuras 1 e 2).

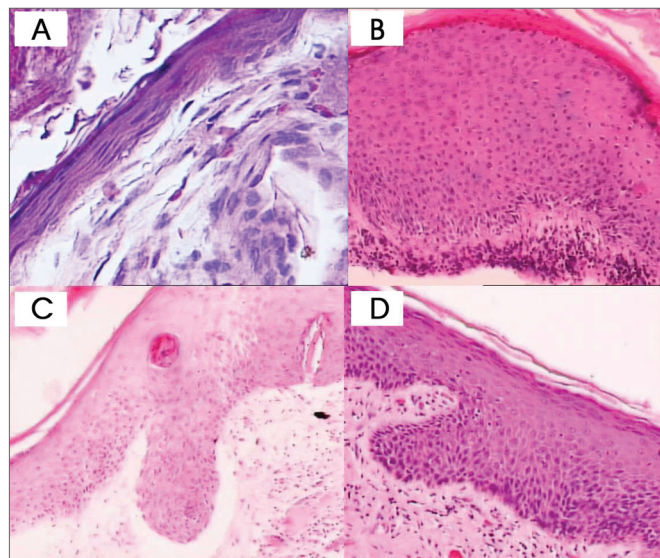


Figura 1. Fragmentos de colesteatoma: A- Atrofia (HE - 400x) B- Acanthose (HE - 100x) C e D- Formação de cones epiteliais (HE - 100x)

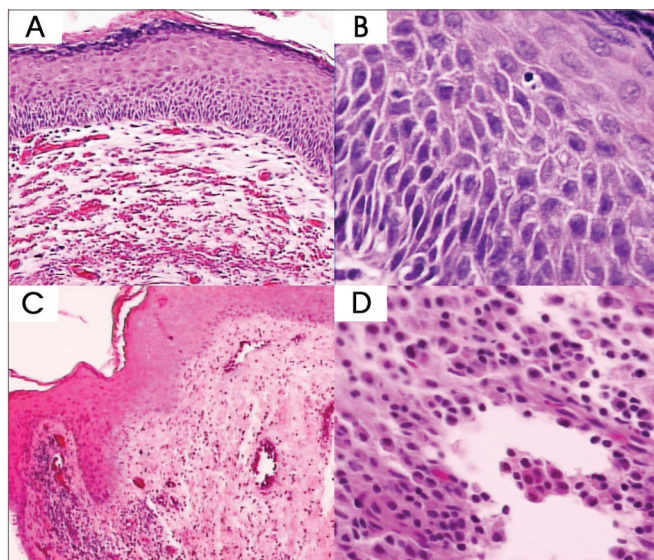


Figura 2. Fragmentos de colesteatoma: A e B- Hiperplasia da camada basal (HE - 100x e 400x) C e D- Processo inflamatório na perimatrix (HE - 100x e 400x).

Na maioria dos casos, observou-se alternância entre áreas de epitélio estratificado pavimentoso adelgaçado (atrofia), outras de epitélio de espessura habitual e outras com espessura maior que a habitual. Os fragmentos foram classificados como apresentando atrofia focal em 26 casos (52%), 13 casos (26%) tiveram predomínio da atrofia e, em 11 casos (22%), a atrofia estava ausente.

Quando se analisou a acantose, em 11 casos (22%) ela foi severa, em 19 (38%) moderada, em 14 (28%) foi considerada leve e em 6 (12%) a acantose estava ausente.

Quanto à hiperplasia da camada basal, em cinco casos (10%) ela foi considerada severa, em 19 (38%) moderada, em 23 (46%), leve e em três (6%) a hiperplasia estava ausente.

Em relação à presença de cones epiteliais, em cinco casos (10%) ela foi severa, em 13 (26%) moderada, em 13 (26%) foi considerada leve e em 19 (6%) os cones estavam ausentes.

O infiltrado inflamatório presente na perimatrix do colesteatoma foi predominantemente linfoplasmocitário, de intensidade variável, e com áreas de neovascularização. Devido à ausência de perimatrix em três dos 50 fragmentos estudados, não foi possível avaliar a intensidade de inflamação nestes casos. Dos 47 restantes, em dez deles (20%) ela foi severa, em 15 (30%), moderada, em 20 (40%) foi considerada leve e em apenas dois (4%) a inflamação estava ausente.

Nenhuma variável histopatológica mostrou associação estatisticamente significativa com o grupo etário do paciente (Tabela 1).

As correlações entre os padrões histopatológicos estão demonstradas na Tabela 2.

Tabela 1. Distribuição das amostras de colesteatoma segundo a faixa etária e os padrões histopatológicos (atrofia, acantose, hiperplasia da camada basal, presença de cones epiteliais e processo inflamatório na perimatriz).

| VARIÁVEL | CATEGORIA | < 16 anos | | ≥ 16 anos | | P |
|-----------------------------|-----------|-----------|---------|-----------|--------|----------------------|
| | | n | (%) | n | (%) | |
| Atrofia | Ausente | 5 | (31,3) | 6 | (17,6) | 0,297 ^(a) |
| | Presente | 11 | (68,7) | 28 | (82,4) | |
| Acantose | Ausente | 0 | (0,0) | 6 | (17,6) | 0,159 ^(a) |
| | Presente | 16 | (100,0) | 28 | (82,4) | |
| Hiperplasia da camada basal | Ausente | 0 | (0,0) | 3 | (8,8) | 0,542 ^(a) |
| | Presente | 16 | (100,0) | 31 | (91,2) | |
| Cones epiteliais | Ausente | 6 | (37,5) | 13 | (38,2) | 0,960 ^(b) |
| | Presente | 10 | (62,5) | 21 | (61,8) | |
| Processo inflamatório | Ausente | 1 | (6,7) | 1 | (3,1) | 0,541 ^(a) |
| | Presente | 14 | (93,3) | 31 | (96,9) | |

(^a) Teste exato de Fisher (^b) Teste de associação pelo qui-quadrado

Tabela 2. Coeficientes de correlação das variáveis estudadas.

| | Atrofia | Acantose | Hiperplasia da camada basal | Cones | Processo Inflamatório |
|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------|
| | rho (p) | rho (p) | rho (p) | rho (p) | Rho (p) |
| Atrofia | — | -0,387 (0,006) | -0,390 (0,005) | -0,306 (0,031) | -0,182 (0,221) |
| Acantose | -0,387 (0,006) | — | 0,722 (<0,001) | 0,747 (<0,001) | 0,387 (0,007) |
| Hiperplasia da camada basal | -0,390 (0,005) | 0,722 (<0,001) | — | 0,627 (<0,001) | 0,355 (0,014) |
| Cones | -0,306 (0,031) | 0,747 (<0,001) | 0,627 (<0,001) | — | 0,556 (<0,001) |
| Processo inflamatório | -0,164 (0,221) | 0,387 (0,007) | 0,355 (0,014) | 0,556 (<0,001) | — |

*rho: coeficiente de correlação

Houve correlação negativa e significativa entre as variáveis:

Ø atrofia e cones epiteliais.

Ø atrofia e acantose.

Ø atrofia e hiperplasia da camada basal.

Houve correlação positiva e significativa entre as variáveis:

Ø acantose e cones epiteliais.

Ø acantose e hiperplasia da camada basal.

Ø acantose e processo inflamatório.

Ø cones e hiperplasia da camada basal.

Ø hiperplasia da camada basal e processo inflamatório.

Ø cones e processo inflamatório.

DISCUSSÃO

A casuística do presente trabalho constituiu-se de fragmentos de 50 colesteatomas. Os trabalhos que apresentaram casuística semelhante a do presente estudo foram Pereira⁴ e Dornelles⁶, que estudaram 31 e 74 colesteatomas, respectivamente.

Foram analisados os seguintes padrões histopatológicos: processo inflamatório na perimatriz e atrofia,

acantose, hiperplasia da camada basal e formação de cones epiteliais na matriz. A avaliação destes padrões foi realizada de forma qualitativa (ausente e presente) e, quando presente, de forma semiquantitativa, sendo graduada em leve, moderada e acentuada de acordo com a intensidade^{4,6}.

À microscopia óptica na coloração de HE, observou-se que o colesteatoma é constituído de epitélio estratifi-

cado pavimentoso queratinizado, com as quatro camadas idênticas à da pele fina (basal, escamosa, granulosa e córnea), repousando sobre um tecido conjuntivo contendo fibroblastos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Estes achados foram compatíveis com os de outros autores que estudaram a histopatologia do colesteatoma^{1,4,6}. Existem divergências quanto à melhor denominação para o epitélio do colesteatoma e o tecido conjuntivo onde ele repousa. Lim, Saunders¹ denominaram o epitélio de matriz do colesteatoma e o tecido conjuntivo de perimatriz. Esta classificação foi adotada por vários autores^{3,4,6-10}. Todavia, poucos autores preferem os termos tecido epitelial e subepitelial¹¹⁻¹³. A classificação sugerida inicialmente por Lim, Saunders¹, que divide o colesteatoma em matriz e perimatriz, foi adotada neste trabalho.

No presente estudo, a perimatriz só pôde ser avaliada em 47(94,0%) dos 50 casos. A ausência da perimatriz também foi observada por Pereira⁴ que, de 31 casos analisados, visualizou a perimatriz em 22 (71,0%).

Uma teoria proposta para explicar este fato foi a de que, eventualmente, a perimatriz fosse muito fina e de difícil detecção ao microscópio óptico. Lim, Saunders¹ observaram que todos os colesteatomas possuíam perimatriz, mas ocasionalmente, dependendo da sua espessura, esta só poderia ser identificada com o auxílio da microscopia eletrônica de transmissão. Acreditavam que, nestes casos, as fibras colágenas estariam praticamente ausentes, o que seria um indício da atividade da colagenase, enzima que destrói fibras colágenas e está presente no colesteatoma. Outro fator para justificar esse fato seria a pressão exercida pelo conteúdo de lamelas de queratina do colesteatoma sobre a matriz e perimatriz, comprimindo estes tecidos contra o arcabouço ósseo da orelha média. Tanto a atividade da colagenase como a das pressões exercidas sobre as paredes ósseas da orelha média são fatores que poderiam explicar a erosão óssea que acompanha o colesteatoma^{1,4}. Atualmente, as colagenases são denominadas metaloproteínas e estão presentes na perimatriz do colesteatoma da orelha média¹⁴.

Em relação a este trabalho, nos casos com perimatriz visível (94,0%), a inflamação foi acentuada em 10 (21%), moderada em 15 (32%), leve em 20 (43%) e em apenas dois casos, a inflamação estava ausente (4%). Desta forma, constatou-se que 96% destes casos tinham algum grau de inflamação. Estes resultados são semelhantes aos descritos por Pereira⁴, onde a inflamação estava presente em 90,9% dos casos e estão de acordo com a observação clínica, uma vez que é muito difícil encontrar um colesteatoma da orelha média sem processo inflamatório associado. As células inflamatórias mais freqüentes na perimatriz foram linfócitos, plasmócitos e macrófagos, o que também foi observado por outros autores^{4,15}. O processo inflamatório presente na perimatriz do colesteatoma parece ter um papel importante na indução da produção de citocinas^{16,17}.

Estas proteínas são capazes de modificar características da própria célula que a produziu e de células adjacentes^{18,19}. A atuação em cascata das citocinas e a interação entre as diferentes citocinas acabam sendo tanto causa como efeito das características agressivas do colesteatoma²⁰.

Apesar da análise da inflamação, o objetivo principal deste estudo foi avaliar aspectos da matriz, portanto os casos onde a perimatriz não foi observada à microscopia óptica não foram excluídos, diferindo de Dornelles⁶, cujo objetivo foi descrever a espessura da perimatriz. Esta autora usou como critério de exclusão de sua casuística a inexistência de perimatriz⁶.

Em relação à atrofia, observou-se a seguinte distribuição: 52% dos casos foram classificados como apresentando atrofia focal, 26% dos casos tiveram predomínio da atrofia e, em 22% dos casos, a atrofia estava ausente. Este resultado difere de Pereira⁴, que observou ausência de atrofia em apenas 16,1% dos casos. Pereira⁴ também observou alternância entre áreas de atrofia e de acantose, mas classificou a presença dessas variáveis de forma diferente (só atrofia, predomínio de atrofia, equilíbrio entre as variáveis, predomínio de acantose e só acantose). A atrofia ocorre pela diminuição do tamanho da célula que perde componentes estruturais, como retículo endoplasmático e mitocôndrias. Quando um número suficiente de células está envolvido, todo o tecido torna-se atrofico. Este processo decorre de várias causas, como diminuição do suprimento sanguíneo, nutrição inadequada, desuso, compressão e envelhecimento. Como a apoptose pode ser desencadeada por esses mesmos mecanismos, a atrofia pode progredir até o ponto em que as células morrem. Alguns autores mostraram que substâncias indutoras da apoptose (p 53, box) estão presentes em concentração elevada no colesteatoma adquirido da orelha média^{20,21}. Possivelmente, as áreas de atrofia encontradas no presente estudo corresponderam aos locais onde havia um aumento da compressão pelo conteúdo do colesteatoma ou uma maior expressão de citocinas indutoras da apoptose.

Em relação à acantose, nos 50 casos analisados, em 6 (12%) estava ausente. Este resultado assemelha-se ao de Pereira⁴, que observou ausência de acantose em 16% dos casos. Devido ao fato da acantose significar um aumento na espessura do epitélio por um aumento no número de células da camada espinhosa, pode-se inferir que, no colesteatoma da orelha média, ocorre uma proliferação das células desta camada. Dornelles⁶ também avaliou a espessura da matriz, porém com um método de análise diferente, com contagem de células da matriz.

Correlacionando a atrofia e a acantose, houve relação negativa e significativa entre elas, mostrando que a atrofia e a acantose são inversamente proporcionais. Logo, quanto maior a atrofia em uma determinada área, menor a acantose, e vice-versa. Este resultado está de acordo com a literatura⁴.

Quando analisada a presença de hiperplasia da camada basal nos 50 casos estudados, em 6 (12%) estava ausente. Em relação à presença de cones epiteliais, em 19 casos (38%) estavam ausentes. Pereira⁴ também analisou essas variáveis, porém de forma conjunta e encontrou ausência de ambas em 59% dos casos, diferindo dos resultados obtidos no presente estudo. O fato de o colesteatoma apresentar áreas com hiperplasia da camada basal, eventualmente formando cones epiteliais sugere que esta doença apresenta uma capacidade hiperproliferativa, com aumento do número das células da camada basal formando invaginações desta camada para dentro da perimatriz. Vários autores^{15,22} encontraram um aumento do processo inflamatório ao redor dos cones epiteliais, mas esse achado não foi observado no estudo de Pereira⁴. Porém, neste trabalho, pelo teste de correlação de Spearman, demonstrou-se a correlação entre a presença de inflamação, acantose, hiperplasia da camada basal e formação de cones epiteliais, mostrando que quanto maior o processo inflamatório, maior a possibilidade de se observar acantose, hiperplasia da camada basal e presença de cones epiteliais nos fragmentos de colesteatoma.

Além dessas, observou-se outras correlações positivas e significativas entre os padrões histopatológicos (acantose, hiperplasia da camada basal e presença de cones epiteliais) demonstrando uma maior proliferação dos queratinócitos no epitélio do colesteatoma, achado também demonstrado por Pereira⁴.

Nenhum dos padrões histopatológicos analisados na matriz do colesteatoma mostrou associação estatisticamente significativa com o grupo etário do paciente, este resultado difere do descrito por Dornelles⁷ que avaliou a espessura da perimatriz nas crianças e nos adultos concluindo que ela seria maior no primeiro grupo. Porém, esta autora considerou como crianças indivíduos com até 18 anos. Na realidade, a divisão em dois grupos etários não corresponde necessariamente à existência de colesteatoma infantil e adulto, mas sim, aos colesteatomas retirados de pacientes quando crianças ou na idade adulta. Deve-se levar em conta qual o tempo de evolução do colesteatoma, e não a idade do paciente na data da cirurgia. E talvez seja por isto que neste trabalho não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos etários.

Pode-se inferir que os colesteatomas com maior número de cones epiteliais, hiperplasia da camada basal e acantose (padrões facilmente demonstráveis ao exame histopatológico convencional) têm características hiperproliferativas. E desta forma, os pacientes que forem operados para remoção de colesteatoma devem ter material encaminhado para exame anatomopatológico. Se o resultado do exame demonstrar a presença dessas características, estes pacientes devem ser clinicamente acompanhados no pós-operatório com uma maior atenção do que aque-

les indivíduos com colesteatomas que não possuam um aumento destas variáveis.

CONCLUSÕES

O colesteatoma adquirido da orelha média é uma doença hiperproliferativa, apresentando acantose, hiperplasia da camada basal e formações de cones epiteliais na matriz e processo inflamatório associado na perimatriz. Quanto maior a acantose na matriz do colesteatoma, maior a hiperplasia da camada basal. Quanto maior a quantidade de cones epiteliais para o interior da perimatriz, maior a acantose e a hiperplasia da camada basal na matriz do colesteatoma. Houve correlação positiva e estatisticamente significativa entre a inflamação na perimatriz e a acantose, hiperplasia da camada basal e formação de cones na matriz do colesteatoma.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o colesteatoma nos dois grupos etários (crianças e adultos) em relação aos padrões histopatológicos na matriz do colesteatoma

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim DJ, Saunders WH. Acquired cholesteatoma: light and electron microscopic observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81:2-12.
2. Gyo K, Sasaki S, Yasuyuki N. Residue of middle ear cholesteatoma after intact wall tympanoplasty: surgical findings at one year. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:615-9.
3. Pereira CSB. Análise de estudos da expressão das citoqueratinas no colesteatoma adquirido. Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 1997.
4. Pereira CSB. Imunoexpressão da citoqueratina 16 e do Ki-67 no colesteatoma adquirido. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2001.
5. Shambaugh G. Pathology and clinical course of inflammatory diseases of the middle ear. In: Shambaugh G. *Surgery of the ear*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1967. p.187-224.
6. Dornelles CD. Colesteatomas adquiridos: análise comparativa da perimatriz entre pacientes pediátricos e adultos. Tese (Mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
7. Dornelles CD, Costa SS, Meurer L, Schweiger C. Comparação da espessura da perimatriz, de colesteatomas adquiridos, entre pacientes pediátricos e adultos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(6):792-7.
8. Sudhoff H, Bujia J, Holly A, Kim C, Fisseler-Eckhoff A. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples. *Am J Otol* 1994;15:217-21.
9. Ottaviani F, Neglia CB, Berti E. Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:462-7.
10. Mallet Y, Nouwen J, Lecomte-Houcke M, Desauty A. Aggressiveness and quantification of epithelial proliferation of middle ear cholesteatoma by MIB-1. *Laryngoscope* 2003;113:328-31.
11. Schulz P, Bujia J, Holly A, Schilling V, Kastenbauer E. Possible autocrine growth stimulation of cholesteatoma epithelium by transforming growth factor alpha. *Am J Otolaryngol* 1993;14:82-7.
12. Ergün S, Zheng X, Carlsöö B. Expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in middle ear cholesteatoma. *Am J Otol* 1996;17(3):393-6.
13. Chung JW, Yoon TH. Different production of interleukin-1a, interleukin-1b and interleukin-8 from cholesteatomatous and normal epithelium. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:386-91.

-
14. Morales DSR, Penido NO, Da Silva IDCG, Stávale JN, Guilherme A, Fukuda Y. Matriz metaloproteinase 2: um importante marcador genético para colesteatomas. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007;73(1):55-61.
 15. Schilling V, Bujía J, Negri B, Schulz P, Kastenbauer E. Immunologically activated cells in aural cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 1991;12:249-53.
 16. Ribeiro FAQ, Pereira CSB. Otite Média Colesteatomatosa. In: Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Roca; 2002. v.2. p.93-102.
 17. Alves AL. Análise da expressão das citocinas no colesteatoma adquirido da orelha média. Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2004.
 18. Hamblin AS. *Cytokines and cytokine receptors*. 2ªed., New York: Oxford University Press; 1993. 90p.
 19. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Citocinas. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 253-76.
 20. Albino AP, Kimmelman CP, Parisier SC. Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle. *Am J Otol*1998;19:7-19.
 21. Tomita S. Aspectos moleculares do colesteatoma - imunoexpressão das proteínas controladoras do ciclo celular: p53, bax e bcl-2. Tese (Doutorado). São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2000.
 22. Mayot D, Béné MC, Perrin C, Faure GC. Restricted expression of Ki-67 in cholesteatoma epithelium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:656-8.