BioSCIENCE Artigo de Revisão
Doi: /10.55684/2024.82.S1.e005

Colesteatoma do ápex petroso: um achado atípico

Cholesteatoma of the petrosal apex: an atypical finding

Adrielle Holler Pykocz[1], Joel Lavinsky[1], Roberto Dihl Angeli[1], Rafael Roesler[4], Francisco Luiz Souza Braga[1], Ricardo Silva dos Santos[1], Paola Maria Brolin Santis Isolan[6], Guilherme Nobre Nogueira[1,5], Rafaela Fernandes Gonçalves[1,2,3,4], Leticia Elizabeth Augustin Czeczko Rutz[3], Vinícius Ferreira Caron[3], Flamarion dos Santos Batista[2], Ivan Jose Paredes Bartolomei[2], Pedro Henrique de Almeida[2], Rafael Fernandes Romani[2], Gustavo Rassier Isolan[1,2,3,4]

RESUMO

Introdução: O colesteatoma, embora relativamente raro, apresenta desafios significativos na prática clínica. Apesar de décadas de pesquisa, sua causa permanece complexa e evasiva.

Objetivo: Esta revisão pretendeu resumir as principais descobertas sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e manejo cirúrgico do colesteatoma, destacando lacunas de conhecimento atuais e tendências emergentes no campo.

Método: Revisão narrativa realizada nas bases PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "colesteatoma, ápice petros, procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos" e suas versões ao inglês Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, pesquisas pré-clínicas e clínicas publicados, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras, desafios, doenças referidas e ideia central do artigo.

Resultado: Foram incluídos 36 artigos.

Conclusão: O colesteatoma tem importância na prática médica, apesar de ser relativamente pouco frequente na população em geral. No entanto, ainda existem dúvidas sobre sua causa, mas seu diagnóstico tem sido ampliado atavés de exames de imagem na tentativa de redução das operações de "segundo-olhar", evitando-as. Outro campo com crescimento constante é o tratamento cirúrgico, uma vez que a anatomia complexa exige que novas técnicas sejam manejadas para diminuir lesões de estruturas importantes e vitais da região.

PALAVRAS-CHAVE: Colesteatoma. Ápice petroso. Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos

Mensagem Central

A região do ápex petroso é de difícil acesso cirúrgico. As abordagens pela fossa média são as mais utilizadas, mas têm a desvantagem de retração do lobo temporal. Os colesteatomas do ápex petroso são lesões que podem ser ressecadas pela fossa média ou pela via retro / translabiríntica, essa ultima causando menor retração do lobo temporal. A resseccao destas lesões deve ser total para evitar recidivas.

Perspectiva

O conhecimento detalhado das abordagens ao ápex petroso para tratar colesteatomas dessa região é crucial na seleção de acessos cirúrgicos menos agressivos. O colesteatoma tem importância na prática médica, apesar de ser relativamente pouco frequente na população em geral. No entanto, ainda existem dúvidas complexas sobre sua causa e são necessários novos estudos que tentem consolidar as teorias que persistem há décadas sem conclusão.. Campo com crescimento constante é o tratamento cirúrgico, uma vez que a anatomia complexa exige que novas técnicas sejam manejadas para evitar lesões de estruturas importantes e vitais.

ABSTRACT

Introduction: Cholesteatoma, although relatively rare, presents significant challenges in clinical practice. Despite decades of research, its cause remains complex and elusive.

Objective: This review aimed to summarize key findings on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and surgical management of cholesteatoma, highlighting current knowledge gaps and emerging trends in the field.

Method: Narrative review carried out in the PubMed and Scielo databases. The search used the following keywords: "cholesteatoma, petros apex, minimally invasive surgical procedures". The inclusion criteria comprised review articles, pre-clinical and clinical research published, written in Portuguese and English and available in complete text. The selected articles were analyzed based on the technologies covered, future perspectives, challenges, diseases mentioned and the central idea of the article.

Result: 36 articles were included.

Conclusion: Cholesteatoma is important in medical practice, despite being relatively uncommon in the general population. However, there are still doubts about its cause, but its diagnosis has been expanded through imaging tests in an attempt to reduce "second-look" operations and avoid them. Another field with constant growth is surgical treatment, since the complex anatomy requires that new techniques be managed to reduce injuries to important and vital structures in the region.

KEYWORDS: Cholesteatoma. Petrous apex. Minimally invasive surgical procedures

CC BY

INTRODUÇÃO

Os principais estudos sobre colesteatoma relataram prevalência do sexo masculino (1,4:1) tanto para adultos quanto crianças.[1-4] Outras prevalências são em etnias caucasiana e africana e em pacientes com alterações anatômicas vinculadas, como fissura labiopalatina.[1-3] Contraditoriamente, o colesteatoma atingiu 24,5% dos pacientes com otite média crônica em hospital de Porto Alegre, RS, Brasil, em 2017, com predominância em sexo feminino.[5] Nesses pacientes, também, foi identificada a maior incidência na orelha direita.[5] Já em estudo anterior, verificou- se a presença de colesteatoma em 30% dos casos analisados, sendo 12% bilateral.

Em correlação aos estudos mais antigos sobre colesteatoma, foi estimado que ele atinge 3:100.000 crianças e 9:100.000 adultos.[1] Além disso, em crianças, a prevalência é mais frequente quando associada à otite média com efusão e existe maior recorrência em crianças devido à excisão dificultada em procedimento único.[6]

Embora relativamente raro, ele apresenta desafios significativos na prática clínica. Apesar de décadas de pesquisa, sua causa permanece complexa e evasiva. Esta revisão teve como objetivo resumir as principais descobertas sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e manejo cirúrgico do colesteatoma, destacando lacunas de conhecimento atuais e tendências emergentes no campo.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "colesteatoma, ápice petros, procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos" e suas versões ao inglês Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas publicados, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras, desafios, doenças referidas e ideia central do artigo.

DISCUSSÃO

A epidemiologia congênita dos colesteatomas é de difícil determinação, mas estimada em 1-5%, sendo 2% de orelha média.[3,7] Dessa forma, os colesteatomas adquiridos primários são 80% de todos os de orelha média, e os secundários em 18%.[3] O tipo residual é estimado com acometimento de 10-20% pacientes submetidos às operações.[8] Nesses casos, a maioria era levada à operação de "segundo olhar" em 1 ano para conferir a existência de colesteatoma residual, sendo boa parte submetida à operação desnecessariamente. Essa relação tem sido questionada com as buscas por métodos diagnósticos alternativos de colesteatoma pós-operatório.[8,9] Existe relação entre maior disfunção mastoide em pacientes com colesteatoma em relação ao controle.[10] Além disso, a relação com perfuração foi vista como rara em região central timpânica.[4]

A fisiopatologia é bastante discutida na literatura com diversas teorias existentes até o momento, como a da retração de membrana e a da proliferação.[1] No entanto, ainda não há resposta clara para o mecanismo exato de formação do colesteatoma e outras doenças vinculadas - como a bolsa de retração timpânica, mas há fortalecimento da teoria de retração em estudo recente.[11]

Teoria da retração

Ela consiste na existência de retração da membrana timpânica seguida de perda da capacidade de autolimpeza, ou crescimento lateral do epitélio escamoso queratinizado, levando à proliferação epitelial medialmente e invasão.[1,9] Isso ocorre uma vez que a perda de função da tuba auditiva é capaz de criar ambiente de pressão negativa e atração do epitélio da membrana para a orelha média, ou seja, forma-se uma bolsa de retração com epitélio ativo na orelha média, denominado colesteatoma.

Com isso, o epitélio metabolicamente ativo, continua proliferando e assume a capacidade de erosão de ossos, ossículos da audição primariamente e ossos cranianos adjacentes em sequência.[1]

Teorias do colesteatoma congênito

Elas consistem em 4 teorias para a origem epitelial e formação da proliferação celular, ainda sendo incerta sua correta causa. Dentre as 4 principais teorias, a primeira é a mais bem estabelecida em literatura.

Teoria do resto epitelial ou da formação epidermoide

A teoria mais aceita sobre colesteatomas congênitos é a falha da reabsorção, no 3º trimestre de gestação, de cistos epidermoides formados durante a fase fetal, a partir de restos celulares em orelha média.[7] O tecido seria diferente dos adjacentes, como da tuba auditiva ou da cavidade timpânica.[7] Essa não reabsorção resultaria na presença de massa posterior à membrana timpânica normal.

Teoria da invaginação

Essa teoria envolve a proliferação de células epiteliais derivadas da membrana timpânica a partir de microperfuração ou infecção.[7,12] Dessa forma, uma microperfuração e infecção causariam a invaginação do tecido timpânico para dentro da cavidade da orelha média, formando o colesteatoma.[7]

Teoria da implantação

Já essa teoria envolve a proliferação de células epiteliais derivadas do líquido amniótico durante a fase fetal, mas sem comprovação da relação exata com o desenvolvimento do colesteatoma congênito.[12]

Teoria da metaplasia

A metaplasia do epitélio da orelha média em epitélio queratinizado é descrito como resposta à otite média e, dessa forma, foi postulado como uma das teorias para o colesteatoma congênito.[12]

Teorias do colesteatoma adquirido e outras

A principal teoria do adquirido é a retração; no

entanto, teorias como a da metaplasia, invaginação também são aplicáveis a eles.

Existe ainda a junção da teoria da retração com a da proliferação, adaptada a partir do estudo da patogênese do colesteatoma sinusal.[13] Nessa teoria, existe a evolução da bolsa de retração para fase de proliferação com formação e fusão de cone, os quais determinam a expansão do colesteatoma e culminam em erosão óssea.[13]

Por fim, existem teorias que vinculam papel molecular e epigenético aos colesteatomas, tornando o processo ainda mais complexo.[14]

Papel da inflamação

A inflamação também tem papel fundamental na formação do colesteatoma adquirido, uma vez que estão diretamente vinculados aos processos de otite média crônica, infecções recorrentes e disfunção tubária. Diversos fatores inflamatórios foram identificados como atuantes na otite média crônica tanto quanto foram identificados no colesteatoma.

A proliferação celular já foi comprovadamente vinculada ao mecanismo dependente de NF-kB/ciclina D1, o qual estimula e resulta em aumento da transdução de sinal de receptores de fatores de crescimento endoteliais (EFGR).[2] Com isso, existe proliferação celular e tendência à metaplasia.

Além disso tudo, existe ainda a hipótese de que a inflamação crônica vinculada à formação do colesteatoma adquirido seja causadora de secreção descontrolada e contínua de citocinas inflamatórias, capazes de induzir proliferação. Um desses exemplos é o TNFα e IL-1, encontrados em maiores quantidades em colesteatomas in vitro, sendo o TNFα indicativo de relação com reabsorção óssea e infiltração celular.[15] A IL-1 não foi correlacionada nesse momento com esse processo de formação do colesteatoma.[15]

Quando se trata de colesteatoma congênito, a metaloproteinase-2 da matriz (MMP2) é referenciada como tendo papel importante no prognóstico e progressão do colesteatoma, além de papel na erosão óssea.[16,17] O nível de MMP2 é equivalente em colesteatomas congênitos em comparação com colesteatomas adquiridos. No entanto, quando especificados em subtipos, há diferenças significativas com prevalência de MMP2 em tipo aberto para congênitos e para pars tensa no adquirido.[16] Além disso, o MMP2 foi associado a estágios mais avançados de progressão do colesteatoma, em estudo clínico, e associado positivamente à colesteatomas complicados.[16,17]

A mieloperoxidase (MPO) também foi encontrada em quantidade superiores ao controle, considerando marcador de inflamação aguda, sendo associada positivamente a atividade de MPO ao grau de perda auditiva por condução vinculada ao colesteatoma.[18]

Classificação

A classificação principal divide o colesteatoma por sua forma de origem, sendo congênito ou adquirido, e ainda os adquiridos subdivididos em primários - sem perfuração timpânica - e secundários - com perfuração.[1]

Ainda existe a classificação por localização, como na classificação de Sanna, em que os graus correspondem respectivamente a:[19] I - supralabirinto;II - infralabirinto; III – labirinto maciço; IV - infralabiríntico-apical; e V - apical

Outro tipo de classificação por localização é a de Moffat-Smith, nova proposição semelhante à classificação de Sana, melhorada e utilizada para planejamento de acesso cirúrgico e extensão de lesões, tal qual em colesteatoma de osso petroso.[20]

Acerca da posição em relação à membrana timpânica, podem ser divididos em pars flácida (attic choleasteatomas) e pars tensa (colesteatoma sinusal).[3]

Ainda existem 2 tipos especiais de colesteatomas: os murais, que atingem mastoide, e os do conduto auditivo externo.[3]

Tipos de colesteatoma

Colesteatoma congênito

Os colesteatomas congênitos são denominados desta forma quando não há histórico operatório prévio, retração ou perfuração timpânica. Dessa forma, uma vez que a presença de otite é de alta prevalência na infância e atinge cerca de 50% das crianças já no primeiro ano de vida, a presença de otorreia ou otite média acabam não sendo considerados critérios de exclusão, podendo não descartar a hipótese do paciente.[7,21]

Além disso, os colesteatomas congênitos podem ser subdivididos em fechados, quando o cisto permanece intacto e sem queratinização, ou abertos, quando há exposição, rutura e proliferação do epitélio queratinizado.[16] Nos casos pediátricos, o colesteatoma se torna causa grave de morte, embora rara.

Por fim, em relação às complicações vinculadas aos colesteatomas congênitos, a disfunção de nervo facial é rara e, nesses casos, deve haver investigação com busca por diagnósticos diferenciais, tais quais outros tumores congênitos e/ou pediátricos.[7]

Colesteatoma adquirido

Os colesteatomas adquiridos podem ser divididos em primários e secundários. Os primários, 80% dos colesteatomas de orelha média, são decorrentes de disfunção tubária e, consequente, da formação de retração da membrana timpânica com disseminação epitelial pela pars flácida.[22] Já os secundários, 18% dos de orelha média, são originários da disseminação epitelial por meio de perfuração prévia e patente da membrana timpânica.[1]

Colesteatoma de osso petroso

A apresentação clínica mais comum associada ao colesteatoma de osso petroso é a perda auditiva e foi encontrada em 60% dos pacientes analisados em maior série de casos atual.[20] Em outro estudo a queixa mais frequente foi a paralisia facial, diferindo do contexto geral da literatura.[19] A taxa de perda auditiva varia em literatura de 60-100%, enquanto a fraqueza de nervo facial pós-operatória varia de 20- 64%. Essa relação intrínseca com perda auditiva e fraqueza de nervo facial pós-operatória ocorre uma vez que a anatomia do osso petroso envolve diversas estruturas importantes,

como artéria carótida, nervo facial e seio sigmoide.[19] Além disso, justamente pela região anatômica, esse tipo de colesteatoma costuma não aparecer em otoscopia rotineira e, portanto, tem diagnóstico dificultado.[19]

Pensando nisso e na relação anatômica para planejamento cirúrgico, esse tipo de colesteatoma pode ser analisado com a classificação de 5 tipos, anteriormente relatada.[20]

Dessa forma, o colesteatoma de ápex petroso apresenta dificuldade anatômica vinculada a sua resolução cirúrgica, uma vez que o posicionamento envolve diversas estruturas próximas passíveis de lesão intraoperatória.[23] Em 1992, a abordagem cirúrgica mais comum em análise de casos consistia na translabiríntica-transcoclear com mobilização total ou parcial de nervo facial.[23] Atualmente, existem outros acessos utilizados como transtemporal supralabiríntico, petrostectomia subtotal, abordagem infratemporal tipo A, translabiríntica transmastoidea, transesfenoidal endoscópica, entre outras.[19,20]

Diagnóstico

Avaliação clínica

A avaliação clínica é o principal ponto para diagnóstico de colesteatoma previamente à indicação cirúrgica. Nessa avaliação é essencial realizar otoscopia com campo de visibilidade para a membrana timpânica e regiões de ático e quadrante póstero-superior, locais mais acometidos pelo colesteatoma.

Em colesteatomas congênitos a lesão atinge preferencialmente quadrante anterossuperior, com embranquecimento inicial posterior à membrana timpânica - que permanece normal -, evoluindo à lesão cística mais visível. Com a evolução, pode expandir e abaular a membrana, constituindo a imagem de massa branca.[7]

A perda auditiva e dificuldade com aprendizado pode ser complicações presentes em crianças.[1,24] Nesses casos, ocorre perda auditiva de condução quando a lesão é ampla anterior e posteriormente; quando posteriormente, ela causa perda condutiva por destruição dos ossículos e quando anteriormente, por efusão e disfunção da tuba auditiva.[7] A perda neurossensorial ocorre com a invasão do labirinto ósseo.[7]

Já os colesteatomas adquiridos têm como principal queixa otorreia purulenta crônica ou recorrente. Em estudo com 1146 casos, a otorreia também foi evidenciada como principal sintoma nos pacientes.[4] Deve-se suspeitar na presença de drenagem superior a 2 semanas sem resposta a tratamento e também na presença de bolsa de retração ou granulações.

Exame de imagem

O diagnóstico radiológico foi usado inicialmente com a TC como método de escolha, principalmente para avaliar extensão da doença e avaliação cirúrgica.[17] Contudo, a evolução permitiu a exploração desses meios para tentar reduzir as operações de segundo olhar, após tratamento de colesteatoma prévio e outros procedimentos.

Em relação a colesteatoma recorrente em crianças, foi proposto um protocolo para diagnóstico usando RM.[6] A partir das análises em T1, T2 e DWI, na presença de hipersinal em DWI deve-se seguir com infusão de gadolínio. A ausência de absorção em sequência axial de T1 é indicativa de recidiva do colesteatoma.[6] Entretanto, o método de imagem com uso posterior de gadolínio apresentou sensibilidade inferior a RM non echo-planar diffusion-weighted (non-EPI DW), assim como o método de imagens ponderadas em T1.[25]

Já para os colesteatomas residuais pós-cirúrgicos, foi analisado o uso de RM do tipo single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted (SS TSE DW) com diagnósticos assertivos em 18 dos 19 casos analisados.[9] Nesse estudo, a tomografia não foi capaz de identificar colesteatomas em cavidades pós-operatórias opacificadas.[9] No entanto, a RM non-EPI DW resultou em 3 falsos-negativos e 9 falsos-positivos em estudo posterior com colesteatomas primários e recorrentes, ainda que seu uso esteja se consolidando com altamente sensível e específico.[26] A partir disso, a combinação de non-EPI DW com a sequência em T1 foi sugerida como forma de redução dos falsos- positivos.[27]

Atualmente, a limitação da non-EPI DW é a detecção de lesões maiores que 2-3 mm apenas, tornando dilema na decisão entre exploração cirúrgica e avaliação radiológica.[28]

Tratamento cirúrgico

O tratamento dos colesteatomas é primariamente cirúrgico. O clínico farmacológico existe para a otite média crônica, porém a presença de colesteatoma já foi referida como redutora da eficácia de fármacos como ciprofloxacino.[29] Dessa forma, existem diversas abordagens cirúrgicas possíveis e utilizadas ao longo dos anos. A mastoidectomia é classicamente referenciada em estudos sobre colesteatoma e procedimento aberto é associado à ressecção total das células presentes na mastoide e lesões irreversíveis vinculadas ao colesteatoma, como células displásicas.[30]

Os principais tratamentos cirúrgicos mencionados para otite média crônica colesteatomosa são timpanoplastia, mastoidectomia canal wall-up (CWU) e canal wall-down (CWD).[31] Foi encontrado que há taxa de recorrência do colesteatoma superior para a técnica de CWU em comparação com a CWD, além de haver maior prevalência de complicações tardias.[31]

Em outros estudos, foram utilizadas mastoidectomia fechada com timpanoplastia para os casos restritos a cavidade timpânica e mastoidectomia aberta do tipo CWD para colesteatomas que tinham extensão ao ático e a mastoide.[30] Além disso, existem estudos indicativos de que a plastia da mastoide, mais especificamente do córtex mastoideo, é capaz de melhorar e prolongar a permanência da areação na cavidade mastoidea.[32] Essa aeração está vinculada à permanência de tecidos fibrosos e maior taxa de recorrência do colesteatoma e formação de bolsa de retração.[32]

Recentemente, procedimentos endoscópicos estão sendo sugeridos para a abordagem do colesteatoma. Em comparação com a operação microscópica, a operação endoscópica tem vantagem sobre tempo

operatório, visibilidade do campo, menor chance de dor ou complicações pós-operatórias.[33] Já em relação ao tipo de operação endoscópica, a mastoidectomia apresentou tempo mais prolongado e maiores taxas de dor pós-operatória do que a transcanal.[34]

Por fim, pensando nas possíveis complicações da cirurgia otológica, a lesão de nervo facial é de extrema relevância. A partir disso, é importante a realização de monitorização peroperatória do nervo facial como forma de evitar iatrogenias e sequelas pós-cirúrgicas.[35,36] Além disso, embora infecção seja causa comum de complicações cirúrgicas em geral, a cirurgia otológica com drenagem e colesteatoma pode ter a administração de antibióticos opcional.[36]

CONCLUSÃO

O colesteatoma tem importância na prática médica, apesar de ser relativamente pouco frequente na população em geral. No entanto, ainda existem dúvidas sobre sua causa, mas seu diagnóstico tem sido ampliado através de exames de imagem na tentativa de redução das operações de "segundo-olhar", evitando-as. Outro campo com crescimento constante é o tratamento cirúrgico, uma vez que a anatomia complexa exige que novas técnicas sejam manejadas para diminuir lesões de estruturas importantes e vitais da região.

Afiliação dos autores:
[1]Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE), Porto Alegre, RS, Brasil;
[2]Spalt Therapeutics, Porto Alegre, RS, Brasil;
[3]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;
[4]National Science and Technology Institute for Children's Cancer Biology and Pediatric Oncology – INCT BioOncoPed, CNPq, Brasília, DF, Brasil;
[5]Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil;
[6]Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência
Gustavo Rassier Isolan
Email: gisolan@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum
Financiamento: Nenhum

Como citar:
Pykocz AH, Lavinsky J, Angeli RD, Roesler R, Braga FLS, dos Santos RS, Isolan PMBS, Nogueira GN, Gonçalves RF, Rutz LEAC, Caron VF, Batista FS, Bartolomei IJP, de Almeida PH, Romani RF, Isolan GR. Colesteatoma do ápex petroso: um achado atípico. BioSCIENCE. 2024;82(S1):e005

Contribuição dos autores
Conceituação: Adrielle Holler Pykocz, Joel Lavinsky, Roberto Dihl Angeli
Investigação: Rafaela Fernandes Gonçalves, Rafael Roesler, Francisco Brag
Supervisão: Ricardo Santos, Paola Maria Brolin Santis Isolan
Redação (esboço original): Gustavo Rassier Isolan
Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 23/04/2024
Aceito em: 28/05/2024

REFERÊNCIAS

1. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261(1):6-24. Doi:10.1007/s00405-003-0687-4
2. Juhn SK, Jung MK, Hoffman MD, Drew BR, Preciado DA, Sausen NJ, et al. The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Otitis Media and Sequelae. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2008;1(3):117-38. Doi: 10.3342/ceo.2008.1.3.117
3. Baráth K, Huber AM, Stämpfli P, Varga Z, Kollias S. Neuroradiology of Cholesteatomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(2):221-9. Doi: 10.3174/ajnr.A2052
4. Aquino JEAP de, Cruz Filho NA, Aquino JNP de. Epidemiologia do colesteatoma da orelha média e mastoide: estudo de 1146 casos. Braz J Otorhinolaryngol. 2011;77:341-7. Doi: 10.1590/S1808-86942011000300012
5. Rosito LPS, Silva MNL da, Selaimen FA, Jung YP, Pauletti MGT, Jung LP, et al. Características de 419 pacientes com colesteatoma adquirido de orelha média. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:126-31. Doi: 10.1016/j.bjorl.2016.02.013
6. Geoffray A, Guesmi M, Nebbia JF, Leloutre B, Bailleux S, Maschi C. MRI for the diagnosis of recurrent middle ear cholesteatoma in children--can we optimize the technique? Preliminary study. Pediatr Radiol. 2013;43(4):464-73. Doi: 10.1007/s00247-012-2547-0
7. Bennett M, Warren F, Jackson GC, Kaylie D. Congenital cholesteatoma: theories, facts, and 53 patients. Otolaryngol Clin North Am. 2006;39(6):1081-94. Doi: 10.1016/j.otc.2006.09.004
8. Clark MPA, Westerberg BD, Fenton DM. The ongoing dilemma of residual cholesteatoma detection: are current magnetic resonance imaging techniques good enough? J Laryngol Otol. 2010;124(12):1300-4. Doi: 10.1017/S0022215110001361
9. De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Deckers F, Pouillon M, Somers T, et al. Detection of postoperative residual cholesteatoma with non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Otol Neurotol. 2008;29(4):513-7. Doi: 10.1097/MAO.0b013e31816a0216
10. Cavaliere M, Ugga L, Monfregola A, Cavaliere F, Caranci F, Russo C, et al. Temporal bone CT-based anatomical parameters associated with the development of cholesteatoma. Radiol Med. 2023. Doi: 10.1007/s11547-023-01622-2
11. Urík M, Tedla M, Hurník P. Pathogenesis of Retraction Pocket of the Tympanic Membrane—A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2021;57(5):425. Doi: 10.3390/medicina57050425
12. Koltai PJ, Nelson M, Castellon RJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, et al. The natural history of congenital cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(7):804-9. Doi: 10.1001/archotol.128.7.804
13. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of sinus cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264(10):1137-43. Doi: 10.1007/s00405-007-0353-x
14. Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. Laryngoscope. 2015;125(1):234-40. Doi: 10.1002/lary.24850
15. Akimoto R, Pawankar R, Yagi T, Baba S. Acquired and congenital cholesteatoma: determination of tumor necrosis factor-alpha, intercellular adhesion molecule-1, interleukin-1-alpha and lymphocyte functional antigen-1 in the inflammatory process. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2000;62(5):257-65. Doi: 10.1159/000027769
16. Kan T, Ueda H, Takahara T, Tsuchiya Y, Kishimoto M, Uchida Y, et al. Association of Matrix Metalloproteinase-2 mRNA Expression with Subtypes of Pediatric Cholesteatoma. Biomed Res Int. 2021;2021:6644897. Doi: 10.1155/2021/6644897
17. Rocha Morales DS, Oliveira Penido N de, Coltrin Guerreiro da Silva ID, Norberto Stávale J, Guilherme A, Fukuda Y. Matrix Metalloproteinase 2: an important genetic marker for cholesteatomas. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;73(1):51-7. Doi: 10.1016/S1808-8694(15)31122-8
18. Celebi Erdivanli O, Sanli A. Is there a relationship between myeloperoxidase activity and conductive hearing loss in chronic otitis media complicated by cholesteatoma? Ear Nose Throat J. 2015;94(4-5):166-92.
19. Kim MJ, An YS, Jang MS, Cho YS, Chung JW. Hearing and Facial Function After Surgical Removal of Cholesteatomas Involving Petrous Bone. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2014;7(4):264-8. Doi: 10.3342/ceo.2014.7.4.264
20. Moffat D, Jones S, Smith W. Petrous Temporal Bone Cholesteatoma: A New Classification and Long-Term Surgical Outcomes. Skull Base. 2008;18(2):107-15. Doi: 10.1055/s-2007-991112
21. Kuo CL, Lien CF, Chu CH, Shiao AS. Otitis media with effusion in children with cleft lip and palate: a narrative review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(9):1403-9. Doi: 10.1016/j.ijporl.2013.06.032
22. Testa JRG, Vicente A de O, Abreu CEC, Benbassat SF, Antunes ML, Barros FA. Colesteatoma causando paralisia facial. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69:657-62. Doi: 10.1590/S0034-72992003000500011

23. Atlas MD, Moffat DA, Hardy DG. Petrous apex cholesteatoma: diagnostic and treatment dilemmas. Laryngoscope. 1992;102(12 Pt 1):1363-8. Doi: 10.1288/00005537-199212000-00002

24. Rizer FM, Luxford WM. The management of congenital cholesteatoma: surgical results of 42 cases. Laryngoscope. 1988;98(3):254-6. Doi: 10.1288/00005537-198803000-00008

25. De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Meersschaert J, Kenis C, Pouillon M, et al. Middle ear cholesteatoma: non-echo-planar diffusion-weighted MR imaging versus delayed gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging--value in detection. Radiology. 2010;255(3):866-72. Doi: 10.1148/radiol.10090904

26. Garrido L, Cenjor C, Montoya J, Alonso A, Granell J, Gutiérrez-Fonseca R. Diagnostic capacity of non-echo planar diffusion-weighted MRI in the detection of primary and recurrent cholesteatoma. Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(4):199-204. Doi:10.1016/j.otorri.2015.02.005

27. Fukuda A, Morita S, Harada T, Fujiwara K, Hoshino K, Nakamaru Y, et al. Value of T1-weighted Magnetic Resonance Imaging in Cholesteatoma Detection. Otol Neurotol. 2017;38(10):1440-4. Doi: 10.1097/MAO.0000000000001598

28. De Foer B, Vercruysse JP, Bernaerts A, Maes J, Deckers F, Michiels J, et al. The value of single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted MR imaging in the detection of middle ear cholesteatoma. Neuroradiology. 2007;49(10):841-8. Doi: 10.1007/s00234-007-0257-0

29. Piccirillo JF, Parnes SM. Ciprofloxacin for the treatment of chronic ear disease. Laryngoscope. 1989;99(5):510-3. Doi: 10.1288/00005537-198905000-00006

30. Cruz OLM, Kasse CA, Leonhart FD. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;128(2):263-6. Doi: 10.1067/mhn.2003.47

31. Azevedo AF de, Soares AB de C, Garchet HQC, Sousa NJA de. Tympanomastoidectomy: Comparison between canal wall-down and canal wall-up techniques in surgery for chronic otitis media. Int Arch Otorhinolaryngol. 2013;17(3):242-5. Doi: 10.7162/S1809-97772013000300002

32. Minoda R, Yanagihara N, Hinohira Y, Yumoto E. Efficacy of mastoid cortex plasty for middle ear aeration in intact canal wall tympanoplasty for cholesteatoma. Otol Neurotol. 2002;23(4):425-30. Doi: 10.1097/00129492-200207000-00009

33. Wu L, Liu Q, Gao B, Huang S, Yang N. Comparison of endoscopic and microscopic management of attic cholesteatoma: A randomized controlled trial. Am J Otolaryngol. 2022;43(3):103378. Doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103378

34. Moneir W, Hemdan A, El-Kholy NA, El-Kotb M, El-Okda M. Endoscopic transcanal attico-antrostomy versus endoscopic-assisted canal wall up mastoidectomy in management of localized cholesteatoma: a randomized clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(9):4371-8. Doi: 10.1007/s00405-022-07264-3

35. Bernardeschi D, Meskine N, Otaibi NA, Ablonczy R, Kalamarides M, Grayeli AB, et al. Continuous facial nerve stimulating burr for otologic surgeries. Otol Neurotol. 2011;32(8):1347-51. Doi: 10.1097/MAO.0b013e31822a06d2

36. Govaerts PJ, Raemaekers J, Verlinden A, Kalai M, Somers T, Offeciers FE. Use of antibiotic prophylaxis in ear surgery. Laryngoscope. 1998;108(1 Pt 1):107-10. Doi: 10.1097/00005537-199801000-00024