

UNELE ASPECTE HISTOLOGICE, FIZIOPATOLOGICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN COMPORTAMENTUL AGRESIV AL COLESTEATOMULUI (Revista literaturii)

Alexandru Sandul, Mihail C. Maniuc, Ludmila Guțuleac
Catedra Otorinolaringologie USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Some of histological, physiopathological and immunological aspects of aggressive behavior of cholesteatoma

Cholesteatoma are invasive, locally destructive skin-like lesions that, after operative removal, have a significant recidivistic rate. These aggressive characteristics suggest a fundamental alteration in the biology of one or more of its constituents (keratinocytes, fibroblasts, and inflammatory cells). Although it is generally accepted that destruction and remodeling of auditive ossicles and temporal bone are mainly caused by the action of osteoclasts, it has been shown that other constituents also play a role in predigesting the osteoid layer and exposing the mineralized bone to osteoclastic activity.

Rezumat

Colesteatomul este o leziune local-distruktivă de tip epitelial, care manifestă o rată recidivantă semnificativă, chiar după intervenția operatorie. Proprietățile sale agresive sugerează o alterare fundamentală în structura uneia din componentele sale (cheratinocite, fibroblaști și celule inflamatorii). Chiar dacă este acceptat că distrucția și remodelarea osișoarelor auditive și a osului temporal, cel mai frecvent, sînt cauzate de acțiunea osteoclaștilor, a fost demonstrat și rolul altor elemente în degenerarea și expunerea substanțelor organice și osului mineralizat la acțiunea osteoclaștilor.

Actualitatea temei

Colesteatomul a reprezentat și reprezintă, încă, obiectul de studiu a numeroși otologitochirurgi, biologi, anatomopatologi. Frecvența crescută a colesteatomului, complicațiile loco-regionale grave pe care le generează, au determinat diversificarea și aprofundarea studiilor referitoare la etiopatogenia afecțiunii și la găsirea unor mijloace terapeutice adecvate. Colesteatomul rămîne, în multe aspecte, o enigmă, în mod special din punct de vedere al modalităților de evoluție, cîteodată latenă, obscură, alteleori cu un caracter invaziv și cu extindere rapidă la structurile anatomice vecine, lasînd uneori, sechestrare severe[1].

Otita medie cronică colesteatomatoasă este una din patologiile ORL cu incidență sporită, ocupînd după datele mai multor autori locul 3 în structura afecțiunilor căilor respiratorii superioare și urechii. Dacă frecvența otitei medii cornice supurate printre adulți constituie de la 18% pîna la 23%, atunci în 60 -75% cazuri din ele se determină colesteatomul, rata recidivelor postoperatorii ale cărui fiind 13-19%[9].

Aspectele sociale ale acestei patologii sînt prezentate prin:

- ~Surditatea caracteristică patologiei, care reduce activitatea socială a omului.
- ~Scăderea randamentului muncii, din cauza acutizărilor frecvente a patologiei cu creșterea duratei medii anuale a incapacității de muncă.
- ~Posibilitatea dezvoltării complicațiilor intracraniene caracteristice patologiei cu invalidizarea pacienților[8].

Mecanismele distrucției osoase de către colesteatom sînt în continuă cercetare, pîna în prezent fiind incriminate ca mecanisme posibile:

- ~necroza prin presiune
- ~acțiunea granulomului inflamator perimatriceal
- ~osteomielite cronică
- ~acțiunea osteoclaștilor și osteocitelor.[1,4,6,7].

Luînd în considerație diversitatea ipotezelor privind pe comportamentul agresiv al colesteatomului și lipsa unei opinii unice, am hotărît să fac o sinteză a acestora în baza literaturii contemporane.

Obiectivele lucrării

Analiza modificărilor fiziopatologice, imunologice și a elementelor histologice ce determină proprietățile de invazie, agresivitate și distrucție a colesteatomului.

Materiale si metode de cercetare

Am efectuat o căutare extensivă MEDLINE pentru literatura internațională publicată în engleză, a tuturor articolelor din reviste medicale, rapoarte medicale. Am atras atenție la mecanismele fiziopatologice, imunologice și structurile histologice care printr-o interdependență explică caracteristicile colesteatomului: de invazie, agresivitate și distrucție.

Rezultate si discuții

Colesteatomul - este definit ca o pseudotumoră inflamatorie de tip epidermic, care ocupă sau invadează cavitățile urechii medii, cu potențial hiperplazic de descuamare în suprafață și de liză osoasă periferică autoîntreținută [1].

Studiile histologice efectuate asupra colesteatomului au permis individualizarea structurii sale în 3 părți componente:

- zona centrală - ocupată de masa lamelor epidermice
- matricea - reprezentată de un epiteliu pavimentos
- perimatricea - un strat de țesut inflamator cu dezvoltare variabilă, prin care colesteatomul vine în contact cu structurile anatomice din vecinătatea sa [1,2].

Particularitățile structurale ale matricei- În modificările fiziopatologice de la nivelul colesteatomului un rol aparte îl dețin celulele Langerhans. În epidermul normal din regiunea juxtatimpanală a conductului auditiv extern, celulele Langerhans sînt în proporție de 3 %. Acestea lipsesc la nivelul stratului epidermic al membranei timpanice, dar sînt prezente la nivelul pungilor de retracție și pot fi considerate drept marcheri celulari ai colesteatomului.[1,2]. Celulele Langerhans sînt macrofage cu proprietăți complexe, biologice și metabolice și apariția lor la nivelul stratului epidermic al pungii de retracție sau la nivelul matricei colesteatomului se produce în momentul contactului dintre epiderm și mucoasa timpanică. Acest contact creează o zonă de conflict tisular, în care celulele Langerhans formează cu limfocitele T activate un cuplu funcțional, cu rol esențial în fenomenele imunologice locale. Prelungirile dendritice ale celulelor Langerhans intră în contact cu cheratinocitele și limfocitele T și formează o rețea celulară cu rol major în răspunsul imunitar și în fenomenele de hipersensibilizare de tip întârziat[1,2]. Reacția de hipersensibilizare de contact determină pierderea controlului factorului de creștere epidermică(EGF), astfel fibroblaștii rezidenți se transformă în fenotip invaziv[1,2,3]. Consecutiv, a fost determinat nivelul ridicat al factorului de creștere placentar(PLFG), care stă la baza hiperproliferării epiteliale[5]. Creșterea numărului de celule Langerhans și limfocite în structurile epidermului pătruns în urechea medie este considerat un rezultat al răspunsului imunologic propriu la antigenii inițiali (epidermul fiind un țesut străin pentru cavitățile urechii medii) și antigenii modificați de celulele sistemului fagocitar. Aceste celule joacă un rol determinant, atît în activitatea proliferativă a colesteatomului, cît și în inițierea unei reacții inflamatorii locale prin activarea limfocitelor și secreția de mediatori chimici și osteolitici. Astfel , studiile de histochimie au subliniat teoria imunologică în dezvoltarea colesteatomului dobîndit [1,2,5].

Particularitățile structurale ale perimatricei- Perimatricea reprezintă un țesut inflamator abundent, limfocitar și monocitar, cu condensări accentuate în regiunile adiacente zonelor de osteoliză și necroză. Ea este terenul de conflict tisular în care apar și se desfășoară fenomenele inflamatorii și imunologice locale și care influențează direct creșterea activității mitotice a cheratinocitelor de la nivelul matricei și proliferarea colesteatomului. La acest nivel se

eliberează o serie de citokine, limfokine, care au rolul de activatori specifici[1].

Studiile de microscopie la nivelul perimatricii au demonstrat creșterea angiogenezei locale, care lipsește la nivelul matricii colesteatomului și favorizează proliferarea cheratinocitelor, activitatea enzimatică de la acest nivel, activarea osteoclaștilor, explicându-se, astfel, rezorbția osoasă și proliferarea centrifugă a colesteatomului. De altfel, angiogeneza este o prerogativă pentru extinderea colesteatomului, deoarece realizarea proceselor metabolice și enzimatice necesită o vascularizare sporită. La procesul de angiogeneză participă factorul de creștere endotelial vascular(VEGF) și factorul de creștere endotelial derivat al plachetelor vasculare(PD-EGF), nivelul cărora în perimatricie este ridicat[1,2,5].

La fel, a fost menționat faptul că, la nivelul perimatricii există o collagenază cu o putere collagenolitică mare, superioară celei din epidermul normal.

După demineralizarea și degenerarea substanțelor organice extracelulare urmează ruperea fibrelor de collagen și ulterior rezorbția osoasă, ca urmare a activității osteoclaștilor. Collagenaza, însă, nu poate să realizeze singură distrucția osoasă. Astfel, a fost demonstrat o interacțiune complexă a factorilor implicați în liza osoasă, veriga principală fiind cheratina. Cheratina, avînd proprietăți chemotactice intense, induce migrarea monocitelor, sursă a macrofagelor ulterioare, mai puțin a limfocitelor polimorfonucleare[4,6,7]. Drept răspuns, are loc activarea unui șir de substanțe active, cu rol determinant în distrucția osoasă, cum ar fi:

- ~factorul de necroză tumoral(TNF)
- ~metaboliții acidului arahidonic(prostaglandinePG,tromboxani)
- ~interleuchina-1(IL-1)
- ~interleuchina-2(IL-6)
- ~interleuchina-8(IL-8)[4,6,7].

Se poate concluziona că sinergismul acestor factori și collagenazei au o acțiune osteolitică la nivelul granulomului inflamator perimatricial, cauzînd distrucția osoasă.

Concluzii

Colesteatomul este o leziune local-distructivă, caracterizată prin invazie, agresivitate și distrucție a elementelor urechii medii. Trigeri ai acestor trăsături sînt diverse substanțe biologice active ce se eliberează în rezultatul mecanismelor complexe desfășurate la contactul epidermului cu mucoasa timpanică.

Bibliografie

- 1.Ciuchi A.,Vasile M. Patologia inflamatorie cronică a urechii medii.Sechele postotice. 2004, p.168-175.
2. Gersdorff M.,Debaty M.,Tomasi P. Pathophysiology of cholesteatoma.Journal for Otorhinolaryngology and its related specialities.2006,p.115-119.
3. Parisier S.,Agresti C. Alteration in cholesteatoma fibroblasts: induction of neoplastic-like phenotype.Am J Otol 1993,p.126-130.
4. Toriyama H.,Iino I. Human monocytes show chemotaxis in response to cholesteatoma debris.Journal for Otorhinolaryngology.1992.p.92-3.
5. efmman M. Proliferation behaviour of cholesteatoma.Otol.2004 pag.150-155.
6. Jung T.,Juhns I. Prostaglandins in human cholesteatoma.Am Otol.1988.
7. Yetiser S.,Sator B. Expression of epidermal growth factor,tumor necrosis factor-alpha and interleukin in chronic otitis media.Otol Neurotol.2002.
8. Абрамовская А.Н. Полное разрушение пирамиды височной кости холестеатомой. Вестник оториноларингологии.2000.с.39-40
9. Подволоцкая И.В., Рымша М.А. Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение больных с хроническим средним гнойным отитом с холестеатомой. Российская оториноларингология. 2002 с.81-2.