

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

**DOTTORATO DI RICERCA IN
IMAGING MOLECOLARE**

Coordinatore: Prof. Marco Salvatore

**Sequenze RM non-eco planari pesate in diffusione in caso di
colesteatoma dell'orecchio medio primario o ricorrente: utilità delle
Multi-Shot TSE coronali**

Tutor:

Ch.mo Prof. Arturo Brunetti

Candidato:

Dott. Dario Piccolo

XXVI CICLO

INDICE

1. Introduzione	2
2. Il colesteatoama	3
2.1 <i>Definizione</i>	
2.2 <i>Epidemiologia</i>	
2.3 <i>Patogenesi</i>	
2.4 <i>Classificazioni</i>	
2.5 <i>Anatomia patologica</i>	
2.6 <i>Clinica</i>	
2.7 <i>Evoluzioni e complicanze</i>	
2.8 <i>Esame obiettivo specialistico</i>	
2.9 <i>Diagnosi audiologica</i>	
3. Il trattamento chirurgico	13
3.1 <i>Classificazioni</i>	
3.2 <i>Indicazioni e limiti tecniche chiuse</i>	
3.3 <i>Programmazione in più stadi</i>	
3.4 <i>Ossiculoplastica</i>	
4. Diagnostica RM orecchio	18
4.1 <i>Introduzione</i>	
4.2 <i>Indicazioni</i>	
5. Studio sperimentale	22
5.1 <i>La diffusione</i>	
5.2 <i>Principi fisici e tecnica RM</i>	
5.3 <i>DWI-Ssh vs DWI-Msh</i>	
6. Materiali e metodi	25
6.1 <i>Casistica</i>	
6.2 <i>Imaging</i>	
6.3 <i>Metodi di confronto</i>	
7. Risultati	27
8. Discussione	28
9. Conclusioni	33
10. Bibliografia	34

1. INTRODUZIONE

L'otite cronica colesteatomatosa è un processo flogistico cronico, caratterizzato dalla presenza di epitelio malpighiano cheratinizzante e desquamante nell'orecchio medio o, più raramente, in altre regioni pneumatizzate dell'osso temporale.

Il colesteatoma si presenta come una massa biancastra, che risulta essere una cisti rivestita da epitelio malpighiano (detto matrice) che va incontro a continua desquamazione con conseguente accumulo al suo interno di lamelle di cheratina (nucleo): queste, accumulandosi in strati concentrici, avvolgono a cipolla un nucleo centrale di detriti cellulari. Nella maggior parte dei casi insorge a seguito di ripetute stimolazioni flogistiche, complicando otiti purulente croniche, in presenza di perforazioni o tasche di retrazione della membrana del timpano.

La massa colesteatomatosa si accresce, seppure lentamente, a spese delle strutture ossee circostanti, comportando il rischio di complicanze anche gravi. La diagnosi si avvale, oltre che dell'anamnesi e dell'esame obiettivo specialistico, dello studio tomodensitometrico di rocche petrose e mastoidi e di risonanza magnetica dell'orecchio . La chirurgia rappresenta l'unica strategia terapeutica adeguata.

2. IL COLESTEATOMA

L'otite media cronica colesteatomatosa è una delle patologie più studiate e a discusse dell'Otologia; nonostante la continua evoluzione delle conoscenze in questo campo della medicina, rimangono ancora diversi dubbi sulla patogenesi e sul trattamento chirurgico da adottare.

2.1 Definizione

In letteratura si ritrovano diverse definizioni di colesteatoma, peraltro simili tra loro, tra cui la più semplice e nota è “*skin in wrong place* – pelle fuori posto” (Gray, 1964). Più precisamente, l'otite media cronica colesteatomatosa è un processo flogistico cronico, caratterizzato dalla presenza di epitelio malpighiano cheratinizzante e desquamante nell'orecchio medio (o in altre aree pneumatizzate dell'osso temporale). Il colesteatoma si presenta come una massa biancastra, in cui lo strato epiteliale, privo di annessi, costituisce una *matrice* periferica che desquama lamelle di cheratina, che si accumulano in strati concentrici, avvolgendo a cipolla un nucleo centrale di detriti cellulari. Il termine *colesteatoma* è stato coniato da Muller nel 1838 e deriva dalla (discutibile) scoperta della presenza di cristalli di colesterolo all'interno delle lamelle di cheratina, andando a sostituire quello di *steatoma* (DuVerney, 1683) e di *tumore perlaceo* (Cruveilhier, 1829); ancora oggi viene preferito a quello di *cheratoma*, suggerito da Schunknecht nel 1974. L'accumulo di cheratina forma una massa che si accresce in senso centrifugo, a spese delle strutture ossee circostanti, adattandosi agli spazi dell'orecchio medio.

2.2 Epidemiologia

I risultati degli studi epidemiologici condotti in questi anni a livello internazionale non sono sempre concordanti. Nel 1988 M. Tos riportava un'incidenza di colesteatoma di 12,6/100000 negli adulti, di

2,9/100000 nei bambini. Uno studio più recente (Kempainen, 1999), condotto in Finlandia e Danimarca, ha riportato nell'adulto un'incidenza di 9,2/100000. La frequenza più alta si registra nelle popolazioni caucasiche, la più bassa tra asiatici ed eschimesi Inuit (Olszewska, 2003).

2.3 Patogenesi

La classificazione patogenetica tradizionale distingue i colesteatomi in *congeniti* (2%) ed *acquisiti* (98%). Si definisce colesteatoma congenito una cisti epidermoide che si sviluppa a membrana timpanica integra, in un paziente, bambino o giovane adulto, con anamnesi negativa per infezioni ed otorrea, traumi della rocca o procedure otochirurgiche. La sede più frequente è la regione antero-superiore della cassa timpanica, più raramente a livello mesotimpanico e postero-superiore. Si ipotizza che la sua origine sia disembrionogenetica, causata cioè dalla mancata involuzione di inclusioni epidermoidi embrionali all'interno della mucosa, che normalmente avverrebbe intorno alla 33° settimana di gestazione.

Il colesteatoma viene definito acquisito nel caso derivi da eventi patologici quali otiti medie croniche o traumi pregressi, inclusa la chirurgia. La forma acquisita può essere ulteriormente distinta in primaria e secondaria. Nel primo caso si accompagna alla presenza di una tasca di retrazione della membrana timpanica, conseguente ad una disfunzione tubarica (in questo caso sono rari o del tutto assenti gli episodi di otorrea).

Nella forma secondaria il colesteatoma acquisito si associa ad una perforazione posterosuperiore della membrana timpanica, ad uno stimolo infiammatorio cronico (otite purulenta cronica, otite media ricorrente) o ad un pregresso intervento chirurgico; a differenza del primario, si rileva spesso una lunga storia di otorrea all'anamnesi.

Le teorie più accreditate sulla patogenesi delle forme acquisite possono essere così riassunte:

- *teoria della metaplasia squamosa* (Wendt, 1873). In corso di fenomeni flogistici cronici dell'orecchio medio, l'epitelio cubico della mucosa della cassa verrebbe sostituito da epitelio squamoso, a seguito della metaplasia delle cellule ancora indifferenziate.
- *teoria dell'origine epidermica*
 - migrazione epiteliale superficiale (Habermann, 1888): l'invasione dell'orecchio medio avverrebbe attraverso i bordi di una perforazione della membrana timpanica.
 - proliferazione papillare: elementi cellulari, proliferando, "migrebbero" nel connettivo

sottostante l'epitelio cheratinizzante della membrana timpanica con formazione di coni epiteliali.

- impianto epiteliale per traumi della rocca petrosa.
- teoria della tasca di retrazione.

In particolare, la teoria della tasca di retrazione merita una descrizione maggiormente dettagliata.

Per tasca di retrazione s'intende una retrazione circoscritta della membrana timpanica, in cui è possibile riconoscere un fondo ed un colletto. Due fattori influiscono sulla formazione di una zona di retrazione della membrana timpanica: riduzione della pressione endocavitaria nell'orecchio medio e fragilità della membrana timpanica.

La disventilazione cronica dell'orecchio medio è un elemento patogenetico essenziale, in associazione ad un processo flogistico della mucosa della cassa timpanica. In condizioni fisiologiche l'equilibrio pressorio viene garantito dall'integrità di tre sistemi: la tuba fibrocartilaginea di Eustachio, la mucosa del cavo del timpano e la mucosa del sistema cellulare mastoideo. Tramite le mucose avviene un continuo scambio gassoso da e verso il circolo ematico capillare, mentre la tuba costituisce un sistema a valvola, posto tra cassa timpanica e rinofaringe. La tuba garantisce il mantenimento dell'equilibrio pressorio tra orecchio medio ed ambiente esterno. Secondo Bluestone una *disfunzione tubarica* può essere ricondotta a due fenomeni distinti: ostruzione tubarica (funzionale e/o organica) e beanza tubarica.

L'ostruzione, meccanica o funzionale, della tuba di Eustachio induce uno stato di "depressione" endotimpanica cronica. L'infiammazione altera il trofismo delle mucose, riduce la clearance mucociliare, ostacola gli scambi gassosi, contribuendo al persistere dello stato di disventilazione. Nel caso invece della beanza tubarica, la difettosa chiusura del lume tubarico a riposo comporta l'esposizione del cavo del timpano alle variazioni pressorie rinofaringee. È comune in questo caso l'instaurarsi di una sensazione di disagio che determina, in alcuni soggetti, l'abitudine ad effettuare ripetute inspirazioni forzate (sniffing) con cui si crea un'aspirazione periodica del contenuto aereo dell'orecchio medio, e di conseguenza una pressione negativa.

La *fragilità* è l'altro fattore determinante la genesi delle tasche di retrazione; consiste nella progressiva degenerazione dello strato intermedio fibroso della membrana timpanica, che si verificherebbe attraverso due meccanismi:

- *Biochimico* (teoria infiammatoria). L'attività collagenolitica legata al processo infiammatorio si ripercuoterebbe sulle molecole di collagene della lamina propria.
- *Biofisico* (teoria meccanica). La depressione endotimpanica cronica produrrebbe uno stress continuo sulla pars fribosa della membrana timpanica, capace di determinare la rottura delle fibre e la progressiva perdita di elasticità, con assottigliamento e stiramento della membrana timpanica; lo strato epidermico, direttamente a contatto con il versante mucoso, risentirebbe maggiormente dei valori negativi pressori, retraendosi a formare una tasca.

Si ricorda inoltre che la membrana timpanica presenta due aree di debolezza costituzionale, quali la membrana di Shrapnell (in cui è assente lo strato intermedio) e la parte posterosuperiore della pars tensa, che corrisponde all'istmo timpanico.

2.4 Classificazioni

Il colesteatoma può avere varie sedi d'origine e, sebbene sia quasi sempre coinvolto l'orecchio medio, esistono alcune varianti topografiche:

- *colesteatoma del condotto uditivo esterno* (CUE), post-infiammatorio o iatrogeno (perle colesteatomatose nella cute del CUE, colesteatoma del lembo timpanomeatale);
- *colesteatoma dell'osso temporale e della rocca petrosa*; si può localizzare nella mastoide, all'apice petroso e all'angolo pontocerebellare senza rapporti con l'orecchio medio. La forma primitiva si localizza, nella maggior parte dei casi, medialmente al labirinto e deriva da inclusioni epiteliali embrionali; la forma secondaria è iatrogena, dopo otochirurgia, per residui nelle cellule perilabirintiche.
- *colesteatoma ectopico* (cisti epidermoidi al di fuori dell'osso temporale).

Colesteatomi dell'orecchio medio

Secondo la classificazione del Tos, in base alla primitiva localizzazione del colesteatoma, si possono distinguere tre forme diverse:

- *colesteatomi della pars flaccida o atticali*. Dovuti a retrazione e perforazione della membrana di Shrapnell, con estensione laterale al corpo dell'incudine ed alla testa del martello. Da qui possono raggiungere l'attico e l'aditus ad antrum

- *colesteatomi del sinus* (Fig.1-B). Così chiamati per la tendenza a diffondere nei recessi posteriori, in particolare nel sinus tympani e nel recesso del facciale; producono riassorbimento e lisi del processo lungo dell'incudine e della sovrastruttura della staffa;
- *tensa-retraction colesteatomi*. Dovuti alla retrazione dell'intera pars tensa della membrana timpanica, con adesione alla parete mediale della cassa.

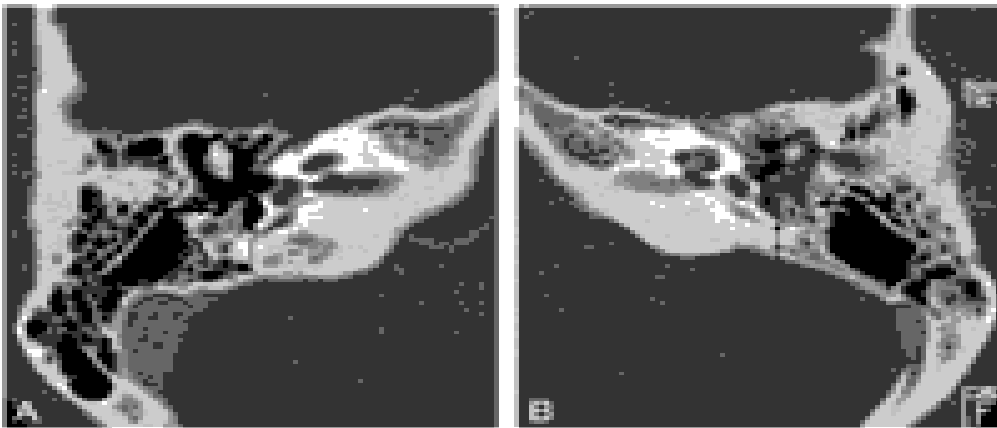


FIGURA 1: IMMAGINI TC SCANSIONE ASSIALE: Differenza tra sinus e recesso facciale normalmente areato(A) e obliterato(B) (Da: K.Barath A.M.Huber P.Stampfli Z.Varga S.Kollias *Neuroradiology of Cholesteatomas*, AJNR, Feb 2011 *Colesteatoma del sinus*)

Zini e Sanna hanno proposto una classificazione chirurgica, basata sulla localizzazione ed estensione della lesione osservate al tavolo operatorio, che prevede 3 tipi: tipo **A** “mesotimpanico”, tipo **B** “epitimpanico”, tipo **A-B** “epi-mesotimpanico” con epidermizzazione della cassa del timpano.

Degli stessi autori è la classificazione clinica più semplice, che distingue il colesteatoma in *open* (aperto) e *closed* (chiuso) in base allo stato della membrana timpanica, rispettivamente perforata od integra. Ne consegue che il termine *open* può essere utilizzato per le forme congenite, acquisite primarie ed anche per le forme residue dopo chirurgia, mentre con *closed* vanno indicate le forme di colesteatoma acquisito secondario e/o ricorrente (generalmente dopo interventi di timpanoplastica chiusa), con o senza otorrea.

2.5 Anatomia patologica

Se la proliferazione e la diffusione del colesteatoma sono legati alla produzione di strati concentrici a

sviluppo centrifugo di *cheratina desquamante* da parte della matrice, tra perimatrice e tessuto osseo è sempre presente un *tessuto infiammatorio organizzato* che svolge un ruolo fondamentale per le potenzialità aggressive del colesteatoma (Fig. 2).

Sulla base degli aspetti morfologici è stata prospettata una classificazione *anatomo-patologica* che prevede due forme di colesteatoma:

- una *cistica* costituita da una matrice intatta, spessa, ben delimitata dalle strutture circostanti;
- una *infiltrante* rappresentata da una matrice spesso deiscete, sottile, dalla cui massa principale dipartono prolungamenti che contraggono stretti rapporti con le strutture anatomiche circostanti; si caratterizza per il frequente ripetersi di episodi infettivi ed intensi fenomeni degenerativi delle strutture contigue.

Si tratta di una patologia imprevedibile per la sua evoluzione e non è ancora oggi ben chiaro perché alcune forme restino silenziose per anni mentre altre invece ci comportino in modo estremamente aggressivo nei confronti delle strutture ossee circostanti. I meccanismi responsabili dell'erosione ossea sono riconducibili ad un'attivazione degli osteoblasti in osteoclasti per mezzo di cellule infiammatorie attive presenti fra perimatrice e tessuto osseo in grado di rilasciare citochine quali il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF) e Interleuchina 1 (IL-1). Gli osteoclasti attivati rilascerebbero fattori enzimatici quali collagenasi, fosfatasi acida, potrealasi acida, in grado di rimuovere le componenti organiche ed inorganiche del tessuto osseo. Relativamente ai processi proliferativi ed espansivi il riscontro di fibroblasti immaturi a livello della perimatrice e di cheratinociti proliferanti anche negli stati basali della matrice hanno fatto addirittura proporre il colesteatoma come disordine neoplastico, squamoso di bassa malignità e differenziato; tuttavia la crescita maggiormente quantitativa che qualitativa, la rende sostanzialmente differente dal fenotipo neoplastico.

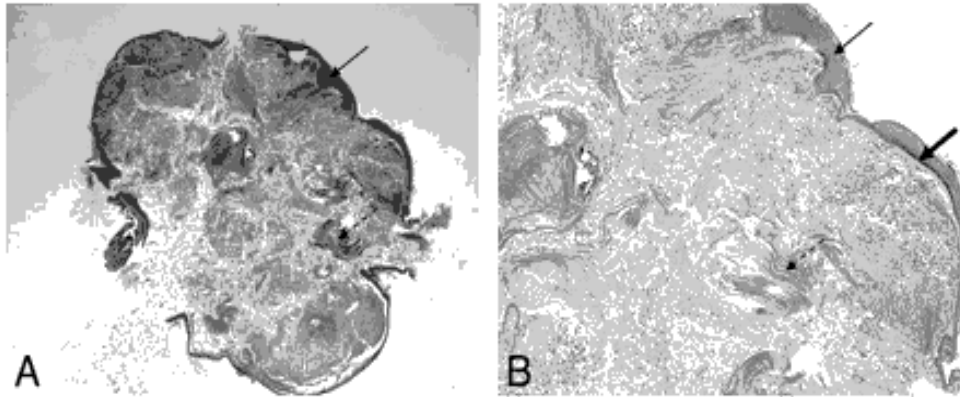


FIGURA 2: QUADRO ISTOLOGICO: Epitelio cheratinizzato (freccia) Spessa membrana basale ipercromatica (freccia sottile) (Da: K.Barath A.M.Huber P.Stampfli Z.Varga S.Kollias *Neuroradiology of Cholesteatomas AJNR Feb 2011*)

La matrice colesteatomatosa pur potendo nascere come non infetta costituisce un pabulum ideale per un elevato numero di microrganismi che rendono ragione delle caratteristiche di persistenza e ricorrenza della patologia. La flora batterica risulta nella maggior parte dei casi rappresentata da batteri aerobi in una minor percentuale da batteri anaerobi. Fra il primo gruppo le infezioni più frequenti sono sostenute da *Pseudomonas*, *Staphylococci*, *E.Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, talvolta associati ad infezioni micotiche sostenute da *Aspergillus*.

2.6 Clinica

La presentazione clinica del colesteatoma è, in linea di massima, comune alla maggior parte delle forme riconosciute nei diversi sistemi di classificazione. I sintomi e segni clinici principali sono *l'ipoacusia* e *l'otorrea*, purulenta e fetida, che rappresenta spesso il motivo per cui il paziente si reca dallo specialista. A questi si possono associare in vario modo *otalgia*, *acufeni*, *vertigini*, *otorragia*. L'otalgia è secondaria alle periodiche riacutizzazioni del processo flogistico, non raramente associata a cefalea. L'ipoacusia può essere di vario grado, dipendendo dalla gravità e dall'estensione del danno a carico della membrana timpanica, della catena ossiculare, dell'orecchio interno. L'otorrea è purulenta, densa e fetida perché deriva dal disfacimento della massa colesteatomatosa infetta. Dal punto di vista anamnestico è importante la presenza nell'infanzia di episodi di otite sieromucoide, otite acuta.

2.7 Evoluzione e complicanze

L'evoluzione dell'otite cronica colesteatomatosa è molto lenta e progressiva nel tempo e oggi, grazie ai progressi dell'otochirurgia e alla diffusione dell'antibiotico-terapia, sono rare, alla diagnosi, le temibili complicanze.

Nella storia naturale del colesteatoma è comunque possibile che, dopo anni di malattia, si arrivi all'erosione di strutture ossee diverse dalla catena ossiculare:

- estensione del processo infiammatorio al sistema cellulare mastoideo (*mastoidite*);
- estensione alla regione perilabirintica (*petrositi*);
- erosione della capsula labirintica con la formazione di *fistole labirintiche*: il canale semicircolare laterale è il più interessato; più raro il coinvolgimento di altri canali o la fistolizzazione delle finestre o del promontorio. All'ipoacusia si associano vertigini incostanti croniche.
- erosione del canale di Falloppio, con *paralisi del nervo facciale* prodotta dal processo perineurítico; l'insorgenza può essere improvvisa o graduale;
- gravi *meningiti* o *ascessi cerebrali* a seguito dell'erosione del tegmen tympani o antri.
- interessamento dei seni venosi: *tromboflebiti* (del seno laterale).

2.8 Esame obiettivo specialistico

L'esame obiettivo specialistico è una tappa fondamentale del percorso diagnostico; l'otoscopio consente agevolmente di studiare lo stato della membrana del timpano (Figs.3-4).

Il *microscopio*, che è stato introdotto nell'otochirurgia prima ancora che nella routine diagnostica, fornisce informazioni di vitale importanza. Consente la visione ingrandita della superficie della membrana timpanica e la valutazione dello stato della mucosa dell'orecchio medio, attraverso una perforazione della membrana. Permette di fare diagnosi differenziale tra una tasca di retrazione mobile ed una fissa, di evidenziare la presenza del colesteatoma, di valutare l'integrità e la mobilità della catena degli ossicini; dal punto di vista operativo dà la possibilità di effettuare un toilette della cassa timpanica. Il microscopio risulta inadeguato per lo studio di alcune regione inaccessibili alla visione diretta (epitimpano, mesotimpano posteriore, protimpano); per superare tale limite sono stati introdotti appositi specchi (Zini 1967, 1983), costruiti con metalli duttili che consentono la modifica dell'angolazione della superficie riflettente.



FIGURA 3: OTOSCOPIA: quadro normale.



FIGURA 4: OTOSCOPIA: colesteatoma.

Gli endoscopi attualmente in commercio offrono una vasta dotazione di ottiche, con diametri tra i 2,7 e i 4 millimetri, lunghezze di 6, 10, 14 cm, con le angolazioni più comuni di 0° e 30°. I vantaggi apportati dall'endoscopia risiedono nel maggior numero di regioni esplorabili, nella migliore diagnosi differenziale per le tasche di retrazione, nel più valido aiuto per la scelta della tecnica chirurgica.

Tuttavia è necessario adottare alcuni accorgimenti al fine di un corretto utilizzo: per esempio, per evitare l'appannamento, lo strumento deve essere preriscaldato a 37°. Esistono poi alcuni limiti e rischi: rischio di propagazione dell'infezione, di provocare sanguinamento al contatto con la mucosa ipertrofica, di arrecare danni alla catena ossiculare; inoltre è sempre possibile che la particolare anatomia di un paziente non consenta l'introduzione dell'endoscopio.

La microfibroscopia tubotimpanica si basa sull'introduzione di strumenti endoscopici particolarmente sottili (fibre di derivazione dall'angiofibroscopia, anche di 0,5 - 0,8 mm) nella tuba di Eustachio per visualizzare i distretti timpanici, permettendo una visione frontale dell'articolazione stapediale e dei recessi timpanici. In fase diagnostica la superiorità di questa tecnica sull'endoscopia transtimpanica è però limitata ai casi di patologia a timpano chiuso, alla possibilità di scoprire flogosi e stenosi della tuba, allo studio pre-ricostruttivo in una timpanoplastica a stadi.

2.9 Diagnosi audiologica

L'esame audiometrico è il cardine della diagnosi funzionale; la tecnica tradizionale (audiometria soggettiva) presuppone un'attiva collaborazione da parte del paziente, in quanto basata esclusivamente

sulle risposte che egli fornisce.

L'impedenzometria (audiometria oggettiva) fornisce uno studio accurato della funzione del sistema timpano-ossiculare; consente inoltre lo studio della tuba di Eustachio, della pressione vigente in cassa timpanica e del riflesso stapediale.

Nel caso del colesteatoma, l'esame audiometrico rivela spesso l'esistenza di *un'ipoacusia trasmissiva*. La massa patologica può infatti interferire con i meccanismi della conduzione acustica su più fronti: erosione della catena ossiculare, sostituzione del mezzo aereo delle cavità dell'orecchio medio, alterazione delle proprietà elastiche dei mezzi solidi coinvolti, infiltrazione della regione delle finestre, perforazione della membrana timpanica, etc.

Non sempre esiste esatta corrispondenza tra il livello del deficit della funzione uditiva e la gravità dei danni prodotti dal colesteatoma. Infatti è possibile che, in presenza di una catena fortemente erosa e distrutta, la massa si interponga nel gap, compensando in parte la trasmissione acustica. Altra possibilità è che un colesteatoma, occupando antro e spazi mastoidei, non produca grave ipoacusia, poichè queste aree sono meno importanti per la trasmissione acustica.

Infine l'esame audiometrico può rilevare la presenza di *ipoacusia di tipo misto*, facendo sospettare la presenza di invasione labirintica attraverso le finestre (vedi complicanze).

3. IL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico del colesteatoma dell'orecchio medio è fondato storicamente sull'applicazione di una tecnica ampiamente demolitiva, definita oggi "mastoidectomia radicale *classica*". Tale tecnica aveva come unico scopo la guarigione dalla malattia, non contemplando alcuna possibilità di ripristino della funzionalità dell'orecchio leso.

Soltanto nei primi anni del secolo scorso si è assistito alla nascita delle prime varianti che, prevedendo la conservazione delle strutture non interessate dal colesteatoma al fine di preservare la funzione uditiva residua, furono definite "*conservative*".

La svolta più significativa nella storia di questa branca della chirurgia risale agli inizi degli anni Cinquanta, grazie all'introduzione, da parte di Wullstein e Zollner, di una nuova e promettente tecnica: la timpanoplastica. L'obiettivo era quello di ricostruire una cassa timpanica rivestita di mucosa, areata attraverso la tuba e fornita di un apparato timpano-ossiculare funzionante, seppure inevitabilmente trasformato e/o semplificato. Le prime versioni della timpanoplastica prevedevano l'abbattimento della parete posteriore del condotto uditivo esterno e del muro della loggetta, al fine di un'accurata toilette di attico, antro e mastoide. Jansen e Sheeny dimostrarono successivamente che la corretta asportazione della lesione poteva essere effettuata senza il sacrificio di queste strutture, consentendo inoltre ricostruzioni più funzionali e naturali.

3.1 Classificazione

1) *Interventi "radicali"*

- Mastoidectomia Radicale Classica
- Mastoidectomia Radicale Conservativa (modificata secondo Bondy)

La mastoidectomia radicale prevede l'asportazione del colesteatoma attraverso l'abbattimento della parete posteriore (e superiore) del condotto uditivo esterno, l'apertura sistematica delle cellule mastoidee e la rimozione del sistema timpano-ossiculare, convertendo cavo del timpano, mastoide e condotto uditivo esterno in un'unica cavità comune. Inoltre, la tecnica impone l'esecuzione di un'ampia conca-meatoplastica, al fine di adattare il diametro del meato acustico alle dimensioni della neocavità e favorire, previa oblitterazione dell'orifizio tubarico, la riepitelizzazione delle superfici "cruentate".

La Radicale modificata secondo Bondy, applicabile in caso di colesteatoma dell'attico con pars tensa indenne e buon udito preoperatorio, si differenzia dalla prima per la conservazione dell'apparato timpano-ossiculare e della cassa timpanica.

In entrambi i casi non è previsto nessun tempo ricostruttivo.

2) *Timpanoplastica (TPL)*

- Aperta
- Obliterativa
- Chiusa
- R.O.M.

Come è stato già discusso, la timpanoplastica è un intervento che ha il duplice scopo di eliminare la massa colesteatomatosa e di ricostruire l'apparato timpano-ossiculare.

Nella *versione Aperta classica* (Canal Wall Down Tympanoplasty) per eliminare la patologia si abbatte la parete posteriore del condotto uditivo esterno, esteriorizzando epitimpano e mastoide, e si amplia il meato acustico esterno (meatoplastica): si ottiene così che parte del drenaggio e dell'aerazione dell'orecchio medio avvenga tramite il neo-meato.

La versione "*obliterativa*" prevede un'importante riduzione delle dimensioni della cavità, tramite l'oblitterazione parziale o totale di attico e mastoide; per tale scopo si può utilizzare tessuto autologo, come patè d'osso e lembi fibromuscolari prelevati in sede retroauricolare, o materiale biocompatibile.

La timpanoplastica *chiusa* (Intact Canal Wall Tympanoplasty) non prevede l'abbattimento della parete posteriore del condotto, né del muro della loggetta, consentendo di preservare o ricostruire l'apparato timpano-ossiculare nella sua posizione originaria; in questa versione aerazione e drenaggio della nuova

cavità avvengono tramite la tuba di Eustachio.

R.O.M. sta per *Ricostruzione di Orecchio Medio*: consiste nella conversione di una Radicale o Timpanoplastica Aperta in una Timpanoplastica Chiusa; in questo caso oltre a timpano e catena si ricostruisce anche la parete posteriore del condotto, così da interrompere drenaggio ed aerazione tramite il meato acustico.

Con il termine di “tecniche chiuse” in generale ci si riferisce, oltre che alla TPL chiusa, anche alla R.O.M., mentre le Radicali e la TPL aperta vengono tutte definite tecniche aperte; la TPL oblitterativa può invece appartenere ad una o l'altra categoria, a seconda del grado di oblitterazione ottenuto.

3.2 Indicazioni e limiti delle tecniche chiuse

Negli ultimi decenni la Timpanoplastica chiusa ha acquisito importanza e diffusione sempre maggiori, essendo la tecnica in grado di garantire i migliori risultati estetici e funzionali. Numerosi Autori hanno infatti proposto la TPL chiusa quale tecnica d'elezione nel bambino, trovando consenso pressoché unanime.

Viceversa, il dibattito sulla scelta del trattamento chirurgico ideale nell'adulto rimane aperto; il successo riscosso negli anni Settanta dalla Timpanoplastica chiusa è stato recentemente oscurato dalla constatazione di un più alto tasso di recidiva di colesteatoma, rispetto alle tecniche aperte. Il motivo risiede nella difficoltà di esplorazione e bonifica, nonostante l'utilizzo routinario di microscopio operatorio e videoendoscopia, di alcune regione critiche: ipotimpano, seno timpanico, regione delle finestre, recesso facciale, attico e protimpano.

Inoltre è bene ricordare che esistono casi in cui non è possibile (o per lo meno consigliabile) eseguire la timpanoplastica chiusa, dovendo quindi ricorrere ad una delle varianti meno conservative.

L'età avanzata e/o condizioni generali particolarmente scadenti possono costringere il chirurgo ad adottare una tecnica aperta; infatti la TPL chiusa richiede tempi di esecuzione più lunghi e quasi sempre vengono programmati almeno due stadi (o tempi) al fine di completare la fase ricostruttiva.

Per quanto riguarda lo stato della malattia, in caso di colesteatomi particolarmente estesi, occupanti più di un distretto, la tecnica aperta risulta preferibile, in quanto tecnica “di sicurezza” per eccellenza (Livi, 1997).

La presenza di fistola labirintica attualmente rappresenta un limite soltanto se l'orecchio da operare è l'unico ancora udente: la dissezione chimicamente assistita (CADISS) permette infatti di eliminare

completamente la matrice infiltrante il blocco labirintico con il minimo rischio di lesione iatrogena della funzione uditiva, durante TPL chiusa. Grazie all'utilizzo di cere e "bone patè" (pasta d'osso), le brecche ossee vengono perfettamente otturate; non è dunque necessario lasciare una porzione di matrice colesteatomatosa residua, a protezione della fistola, o convertire l'intervento chiuso in aperto.

Due condizioni anatomiche possono rappresentare un'indicazione alle tecniche aperte: seno sigmoide e dura madre della fossa cranica media particolarmente procidenti.

Infine una tuba irreversibilmente ostruita costituisce un evidente ostacolo alla riuscita della tecnica chiusa, in quanto viene a mancare la naturale via di drenaggio ed aerazione della cavità operata. Comunque, la pervietà della tuba può essere accuratamente studiata, oltre che con la TC, con l'uso di microscopio e specchietti, endoscopia ed ovviamente cateterismo intraoperatorio. In caso di ostruzioni esistono diverse possibilità di intervento, quali tuboplastiche e tubotomie, per cui nella pratica raramente si deve optare per una tecnica aperta.

3.3 Programmazione in più stadi

La programmazione di più stadi nella timpanoplastica chiusa prevede l'esecuzione di un primo tempo curativo, con ricostruzione puramente anatomica delle strutture aggredite dal colesteatoma, ed un secondo tempo in cui si procede alla revisione della cavità e alla ricostruzione funzionale dell'apparato timpano-ossiculare. In genere i due interventi sono eseguiti a distanza di dodici mesi l'uno dall'altro.

Il primo grande vantaggio offerto dalla tecnica a stadi è sicuramente la possibilità di riesplorare la cavità chirurgica, asportando eventualmente le piccole perle colesteatomatose che lentamente si formano dai residui di matrice inavvertitamente non asportati nel primo tempo (*colesteatoma residuo*). Inoltre, qualsiasi eccesso di tessuto cicatriziale può essere eliminato, in modo da evitare la formazione di nuove tasche di retrazione e quindi ridurre il rischio di vera recidiva. L'accesso può avvenire per via transmastoidica o per via combinata, transmastoidica e transcanalare, con l'ausilio della Videoendoscopia. L'ottica rigida viene introdotta in mastoide attraverso una piccola apertura della corticale, e da qui si procede all'esplorazione delle altre cavità aeree.

Il secondo tempo consente inoltre di asportare la lamina di "silastic", precedentemente posizionata per favorire la corretta rigenerazione della mucosa.

Infine, nel secondo tempo, la ricostruzione della catena ossiculare può essere eseguita a timpano

chiuso, in una cavità ormai ben assestata, garantendo risultati funzionali migliori.

3.4 Ossiculoplastica

La ricostruzione della catena ossiculare, definita ossiculoplastica, nel caso in cui sia presente la sovrastruttura della staffa, si esegue posizionando l'incudine tra staffa e martello, dopo averla rimodellata per accogliere il capitello della staffa. Se la sovrastruttura è assente, l'incudine viene modellata per accogliere il manico del martello e posizionata tra platina e manico.

Se non sono presenti ossicini utilizzabili si ricorre a porzioni di cartilagine rimodellata, oppure ad ossicini provenienti da donatore, a protesi in materiali sintetici quali il Proplast o l'idrossilapatite (un tessuto ceramico simile all'osso che ha largo impiego in campo odontoiatrico), o addirittura il titanio.

Le protesi utilizzate per la ricostruzione sono definite TORP (*total ossicular reconstruction prosthesis*), se destinate a sostituire gran parte della catena ossiculare, in assenza della sovrastruttura della staffa, o PORP (*partial ossicular reconstruction prosthesis*), se è presente ed integra la staffa ma sono assenti l'incudine e/o il martello.

4. DIAGNOSTICA RM DELL'ORECCHIO

4.1 Introduzione

La tecnica di *risonanza magnetica nucleare* (RMN) fu sviluppata agli inizi degli anni '40 da due gruppi scientifici di lavoro: Bloch e collaboratori a Stanford, e Purcell e collaboratori a Harvard. Quest'ultimi capirono che, quando i nuclei atomici sono collocati all'interno di un forte campo magnetico, i loro momenti magnetici precedono intorno al campo con una nota frequenza.

Il fenomeno fisico della risonanza permette di ottenere un segnale dopo l'eccitazione di alcuni nuclei atomici (nel caso specifico gli atomi di idrogeno che sono il più semplice e abbondante elemento del corpo umano) in risposta a onde radio che hanno la stessa frequenza naturale (frequenza di risonanza) dei nuclei interrogati.

Nell'ultimo decennio il crescente e veloce sviluppo delle tecnologie ha permesso un vasto ampliamento delle indicazioni all'uso dell'imaging RM in tutti i vari settori della medicina, pertanto da mezzo diagnostico di nicchia sta diventando un ausilio spesso indispensabile in molte patologie comuni, come in quelle relative l'orecchio.

L'imaging di RM permette infatti, in primis, *(i)* una esposizione a un campo elettromagnetico assolutamente non dannoso come le radiazioni ionizzanti della radiologia tradizionale e della TC; *(ii)* la possibilità di ottenere immagini multiplanari senza ausilio di programmi di ricostruzione, facilmente visualizzabili e modificabili con i moderni software di lettura e ciò risulta molto utile nello studio dell'orecchio e della mastoide caratterizzate da strutture poco lineari e cavità molto tortuose; *(iii)* la possibilità di modificare i diversi parametri delle sequenze di acquisizione (TR-TE-tempo – spessore ecc.), che permette di individualizzare ogni acquisizione di immagini rispetto alle necessità e allo scopo dell'indagine; *(iv)* offre la possibilità di avere a disposizione immagini ad alta risoluzione spaziale, e ad alta risoluzione di contrasto, essenziali per esempio nello studio dell'intricata anatomia dell'orecchio interno e delle sue varie strutture linfatiche, dei fluidi contenuti al loro interno, dei nervi cocleo

vestibolari passanti all'interno del CUI e della mastoide.

I principali limiti della RM sono imputabili a: (i) la sua ancora non estrema diffusione e accessibilità nelle strutture ospedaliere; (ii) il suo non indicato utilizzo in persone con oggetti metallici nel proprio corpo, come peacemaker, protesi o schegge metalliche (che risultano soprattutto anziani, che sono proprio i maggiori portatori di malattie dell'orecchio); (iii) la lunga durata dell'esame e la relativa bassa comodità ambientale; (iv) il costo superiore rispetto le altre tecniche di imaging.

4.2 Indicazioni

Negli ultimi anni l'indicazione allo studio RM dell'orecchio si sta progressivamente estendendo a molte patologie dell'orecchio. Tuttavia, date le caratteristiche precedentemente discusse, rimane indagine elettiva principalmente nelle patologie dell'orecchio interno e nei pazienti con perdita e disturbi dell'udito.

Orecchio interno

L'indagine RM offre un notevole contributo allo studio delle parti molli dell'orecchio interno. Può essere documentata la *perilinf*a dell'*acquedotto della chiocciola* sia nei piani assiali che coronali; il *canale endolinfatico* nei piani assiali e sagittali, ed inoltre, la *porzione membranosa della chiocciola* e del *vestibolo*, dei *canali semicircolari* nei piani assiali, coronali e sagittali. Nello studio dei nervi contenuti nel CUI le sequenze T1 permettono un'ottima visualizzazione di suddette strutture, così come quelle di molti nervi cranici, mentre le immagini in T2 sono ottime per mettere in evidenza il contrasto fra i liquidi e le strutture nervose. È possibile riconoscere i vari nervi contenuti nel CUI e tutti i segmenti del nervo facciale dall'origine fino al *forame stilomastoideo*. Va sottolineato che il nervo facciale può essere visualizzato sia nelle sequenze T1 che T2-pesate. I nervi contenuti nel CUI possono essere distinti più esattamente ricorrendo a scansioni per piani parasagittali obliqui piuttosto che nei piani assiali e coronali. È opportuno tener presente che il nervo facciale e i nervi cocleo-vestibolari entrano nel canale come una struttura tubulare unica e solamente nella porzione più laterale sono distinguibili i 4 nervi.

Le principali patologie per le quali è indicato lo studio RM dell'orecchio interno sono:

- *Fistole liquorali*

- *Fistole endo/perilinfatiche*
- *Sindrome di Meniere*
- *Labirintiti*
- *Malformazioni labirinto*
- *Tumori del labirinto*
- *Patologia dei nervi cocleo-vestibolare*
- *Conflitti neurovascolari*
- *Preparazione per impianto cocleare*

Orecchio medio

Nella patologia dell'orecchio medio la RM attualmente è indicata soltanto in alcune precise circostanze, ed è spesso utilizzata come mezzo ausiliario all'indagine TC.

L'indicazione principale, ad oggi, della RM è il sospetto di complicazioni di patologie infiammatorie dell'orecchio esterno o medio; sebbene la TC riesca a identificare molto bene erosioni ossee nella cassa del timpano, che possono far sospettare eventuali complicanze, essa non può confermare; di qui l'indicazione all'esame RM che mette bene in evidenza tutte le strutture molli eventualmente danneggiate, i liquidi endo e perilinfatici, così come eventuali segni di infiammazione dell'orecchio medio o del tessuto cerebrale.

Le principali complicazioni del colesteatoma per cui può essere necessaria l'integrazione con esame RM sono:

- *Fistola dei canali semicircolari*
- *Ascesso cerebrale o cerebellare*
- *Meningite da estensione di processi infiammatori in fossa cranica media*
- *Paralisi del nervo facciale*
- *Tromboflebite de seni venosi*
- *Tromboflebite della vena giugulare interna*

Altre patologie in cui la RM fornisce un valido aiuto alla TC nella diagnosi finale sono:

- *Granuloma colesterinico*: massa con tipico segnale iperintenso nelle immagini T1 e T2 che non

assume contrasto e non mostra restrizione della diffusione;

- *Paragangliomi*: massa pulsante sul promontorio cocleare che assume contrasto in assenza di erosione ossea;
- *Schwannomi del nervo facciale e del ganglio genicolato*: massa tubulare/ovale assumente contrasto disposta accanto al segmento timpanico del nervo facciale;
- *Emangioma del nervo facciale*: massa iso/ipointensa nelle immagini T1 e iperintensa in T2 che assume fortemente contrasto.

5. STUDIO SPERIMENTALE

Precedenti studi hanno dimostrato che le tecniche RM di diffusione (DWI) sono utili per fare diagnosi di colesteatoma dell'orecchio medio, soprattutto quando il quadro clinico e TC non sono esaustivi ed è richiesta una maggiore specificità tissutale.

Nello specifico, in RM esistono diversi tipi di sequenze DWI, tra cui, i due principali sono la Single Shot DWI e la Multi Shot DWI.

In tale contesto si inserisce la tesi di dottorato in questione.

In particolare lo scopo dello studio condotto durante i tre anni di dottorato è stato quello di confrontare il potere diagnostico delle sequenze DWI MSh non-EPI con quello della tradizionale SSh SE-EPI in pazienti con sospetto clinico di colesteatoma dell'orecchio medio, primario o ricorrente.

5.1 La diffusione

La diffusione è il risultato del movimento di traslazione termica delle molecole d'acqua: il movimento è casuale, ovvero *browniano*, e le distanze in questione sono microscopiche; queste distanze sono dello stesso ordine di grandezza delle dimensioni cellulari, per cui la misura della diffusione protonica può consentire di valutare l'integrità e la funzionalità cellulare sia in condizioni normali che patologiche. Infatti, le interazioni tra ambiente intra- ed extracellulare influiscono sulla diffusione di molecole di acqua determinando quindi perturbazioni del loro flusso diffusivo. Nei tessuti biologici organizzati la direzione della diffusione è "obbligata" dalla presenza di strutture cellulari ed extracellulari e ciò indica che è presente una certa *restrizione fisiologica* della diffusione.

Lo studio della diffusione in RM si basa sulla rilevazione della alterazione della diffusività delle molecole d'acqua nel tessuto osservato in alcune situazioni patologiche; per esempio in una massa neoplastica ipercellulata con spazi intra- ed extracellulari ridotti o "compattati", le molecole d'acqua

hanno movimenti browniani ridotti rispetto al tessuto sano. Altro esempio è nel caso di ischemia cerebrale: nelle cellule colpite, per carenza di substrato energetico e ridotta funzione della pompa protonica Na/K ATPasi si osserva un passaggio di molecole d'acqua dal compartimento extra- a quello intracellulare, ove per la presenza dei vari organelli cellulari si verifica un ostacolo ai movimenti casuali delle molecole d'acqua e quindi una restrizione della loro diffusività.

Anche all'interno della lesione del colesteatoma si ritrova una marcata restrizione della diffusività delle molecole d'acqua, da riferire, per attuali ipotesi riscontrate in letteratura, alla presenza al suo interno di prodotti di desquamazione che ne impediscono il movimento libero.

5.2 Principi fisici e tecnica RM

Le molecole di acqua nei tessuti, sono costantemente in movimento e spostandosi attraverso campi magnetici disomogenei come quelli generati dai gradienti di risonanza, accumulano un cambiamento di fase (phase shift) responsabile dell'attenuazione del segnale. Per rendere una sequenza di impulsi sensibile alla diffusione, si aggiungono due ampi gradienti di campo magnetico oscillanti (gradienti di diffusione), della stessa polarità, prima e dopo l'impulso di RF a 180° , al fine di aumentare la perdita di segnale legata al movimento di diffusione. Al tempo di eco TE, alla creazione del segnale RM contribuiscono quei nuclei che risentono dello stesso campo magnetico locale, dopo l'applicazione dell'impulso a 180° . Se i nuclei non sono in movimento lungo la direzione di applicazione del gradiente durante il tempo TE, l'effetto di defasamento del II impulso di gradiente cancella quello creato dal primo e non c'è attenuazione del segnale. Se invece i nuclei si muovono con moto traslazionale casuale ogni spin nucleare è sottoposto a un campo magnetico di intensità diversa durante il II impulso di gradiente rispetto al precedente e subisce un defasamento netto. La sensibilità delle sequenze RM al fenomeno della diffusione è direttamente correlata alla durata ed intensità di questi gradienti.

Nel caso di spin statici il defasamento di questi dovuto al primo impulso del gradiente di diffusione è seguito da un preciso rifasamento per mezzo dell'impulso del secondo gradiente. I protoni in movimento, ricevono solo una porzione dei due impulsi e quindi non sono rifasati per cui il risultato sarà una perdita di segnale entro un dato voxel in aggiunta agli effetti T1 e T2.

5.3 DWI Single-Shot vs DWI Multi-Shot

In RM esistono però diversi tipi di sequenze DWI che hanno parametri e caratteristiche diversi tra loro; le principali sono la Single Shot DWI e la Multi Shot DWI.

La *DWI Single-Shot EPI*, presenta alcuni vantaggi quali la velocità di acquisizione (tra i 20 s e il minuto), la sensibilità al movimento lento della diffusione protonica e ridotta quantità di artefatti da movimento. Questi vantaggi, rendono questo metodo molto adatto alla valutazione di pazienti con TIA acuti e pazienti agitati in generale. Lo svantaggio di questa sequenza resta comunque la risoluzione spaziale relativamente bassa e l'alta sensibilità alla distorsione dell'immagine. Non è necessario l'uso di alcun trigger.

La *DWI Multi-Shot TSE* presenta come vantaggi la possibilità di avere immagini a migliore risoluzione spaziale e con una minore sensibilità agli artefatti da distorsione del campo (soprattutto nella regione di interfaccia aria-osso). Lo svantaggio è il maggior tempo necessario per effettuare l'esame, e la maggiore sensibilità ai movimenti irregolari del corpo, e per questo vengono utilizzati alcuni meccanismi di correzione dell'immagine per ridurre questi errori come il triggering cardiaco con PPU per ridurre al minimo gli effetti della pulsazione delle strutture encefaliche. L'alta risoluzione e la bassa distorsione dell'immagine, rendono la sequenza molto adatta per evidenziare piccole lesioni e quelle collocate in vicinanza della base del cranio e del peduncolo (che normalmente appaiono distorte con sequenze Ssh).

6. MATERIALI E METODI

6.1 Casistica

Dal maggio 2011 al gennaio 2013 è stato condotto uno studio prospettico su un gruppo di 32 pazienti (18 femmine e 14 maschi, di età compresa tra 11-69 aa; età media 38,9 aa) con sospetto clinico e otoscopico di colesteatoma unilaterale dell'orecchio medio; in 16 di questi pazienti è stato avanzato il sospetto di colesteatoma primario e in 16 di ricorrenza (residuo o recidiva di malattia). Pochi giorni prima dell'intervento, tutti i pazienti sono stati sottoposti sia a TC preoperatoria che a risonanza magnetica per valutare l'entità del processo. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico locale e il consenso informato scritto è stato preliminarmente ottenuto da tutti i pazienti. La diagnosi chirurgica finale è stata eseguita da un otorinolaringoiatra esperto.

6.2 Imaging Molecolare

La TC senza mezzo di contrasto è stata eseguita con uno scanner Toshiba Aquilion™ 64 slice come procedura di routine in ogni paziente che si sottoponeva a intervento chirurgico. Lo studio RM è stato effettuato con un apparecchio RM da 1,5 T (Philips Intera , Philips Medical Systems , Best, Olanda) e una bobina *head coil* a 8 canali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso protocollo, composto da acquisizioni assiali e coronali SE T1W, T2w sul piano assiale, MSH TSE DWI sul piano coronale (3 mm di spessore; TE 80,672 ms, TR 3000 ms, FOV 230 x 230 millimetri, average 2, b : 0-1000), SSh SE- EPI DWI sul piano coronale (spessore 2mm; TE 88,364 ms; TR 3774 ms; FOV 230 x 230 mm, average 4; b : 0-800), 3D-T2w DRIVE assiale, immagini post-contrastografiche T1W sui piani assiale e coronale (ritardo 40'). Per ogni soggetto sono state calcolate retrospettivamente le mappe di diffusione (ADC). Per la MSh-TSE, il gating cardiaco si è reso necessario ed è stato effettuato

utilizzando un pulsossimetro, col fine di limitare gli artefatti legati al battito cardiaco e al flusso sanguigno.

6.3 Metodi di confronto

La valutazione DWI è stata eseguita da due neuroradiologi esperti, che non disponevano dei dati clinici dei pazienti né delle acquisizioni convenzionali; le immagini SSh SE-EPI e MSH-TSE sono state mostrate ai due esaminatori separatamente e in ordine casuale. La diagnosi di colesteatoma è stata posta quando è stata trovata un'iperintensità notevole rispetto al tessuto cerebrale. I due neuroradiologi dovevano esprimere la loro valutazione personale utilizzando una variabile dicotomica (presenza / assenza del colesteatoma dell'orecchio medio). La presunta presenza della lesione è stata considerata come un risultato positivo mentre l'assenza della lesione come risultato negativo, in accordo con le caratteristiche di segnale sopra descritte.

7. RISULTATI

Il sospetto clinico di colesteatoma dell'orecchio medio è stato chirurgicamente confermato in 24/ 32 pazienti (75%). Sono stati analizzati separatamente i risultati dei due esaminatori . Considerando le sequenze SSh SE-EPI, il primo osservatore ha identificato 23 veri positivi, 6 veri negativi, 2 falsi positivi e 1 falso negativo (sensibilità 0.96, specificità 0.75 , VPP 0.92, VPN 0,86 ; accuratezza diagnostica 0,90), il secondo osservatore ha individuato 19 veri positivi , 6 veri negativi, 2 falsi positivi e 5 falsi negativi (sensibilità 0,79, specificità 0,75, VPP 0.90 , VPN 0,55 ; accuratezza diagnostica 0,78). Considerando le sequenze MSH-TSE, il primo osservatore ha identificato 24 veri positivi , 7 veri negativi , 1 falso positivo e 0 falsi negativi (sensibilità 1, specificità 0.87, VPP 0,92, VPN 1, accuratezza diagnostica 0,97), il secondo osservatore ha individuato 23 veri positivi , 6 veri negativi , 2 falsi positivi e 1 falso negativo (sensibilità 0,96, specificità 0,75, VPP 0,92, VPN 0,86, accuratezza diagnostica 0.91). In entrambi i casi la MSH-TSE ha mostrato un aumento dell'accuratezza diagnostica ed un valore predittivo negativo inferiore rispetto alla tradizionale SSh SE-EPI, con una sostanziale riduzione di diagnosi errate.

Abbiamo anche analizzato la concordanza inter-operatore utilizzando come statistica la Kappa di Cohen; la concordanza inter-osservatore è notevolmente superiore con la MSH-TSE (K = 87%) che con la SSh SE-EPI (K = 66%). Stratificando i pazienti per età e sesso, non è stata trovata alcuna differenza significativa nella concordanza inter-osservatore; stratificando i pazienti per tipo di intervento chirurgico (colesteatoma primario o ricorrente), la concordanza inter-osservatore si è dimostrata maggiore per il colesteatoma ricorrente (K SSH EPI = 0.86; K MSh non -EPI = 1) che per il colesteatoma primario (K SSH EPI = 0.59; K MSh non-EPI = 0.86).

8. DISCUSSIONE

Il colesteatoma richiede terapia chirurgica per le sue potenzialmente gravi complicazioni intracraniche; generalmente l'intervento consiste in una timpanoplastica chiusa, che rispetto alle tecniche *open* ha il vantaggio di essere meno invasiva, anche se risulta associata ad un più alto tasso di recidiva / residuo di malattia. Pertanto, il reintervento chirurgico è spesso necessario, anche in assenza di recidiva all'esame clinico, per rilevare e rimuovere eventuali lesioni residue.

L'esame otoscopico è la principale tecnica diagnostica e la TC rimane il metodo di imaging di scelta per lo studio del colesteatoma primario dell'orecchio medio, poiché offre la possibilità di valutare l'estensione processo patologico e la distruzione ossea ad esso associata. La CT preoperatoria è fondamentale per stabilire la necessità di intervenire chirurgicamente e per scegliere l'approccio chirurgico più efficace. Tuttavia, la TC non permette di distinguere tra colesteatoma residuo/recidivante e tessuto fibroso post-operatorio e quindi di evitare l'intervento chirurgico di second-look. Sono stati condotti molti studi per identificare una tecnica che possa sostituire la revisione chirurgica della cavità dell'orecchio medio nei pazienti operati, in particolare dopo gli interventi chirurgici più conservativi. A questo scopo, né la TC né le convenzionali sequenze morfologiche di risonanza hanno fornito risultati sufficientemente affidabili.

Le sequenze MRI morfologiche convenzionali sono impiegate come procedura di imaging complementare laddove sia necessaria una diagnosi differenziale, o quando il tipico segno CT di erosione ossea non è rilevabile, o ancora quando il rimodellamento osseo rende impossibile una valutazione efficace dell'orecchio medio per individuare la ricorrenza del colesteatoma (in questo caso, la sensibilità e la specificità CT sono pari a 42% e 48% rispettivamente, con un valore predittivo del 28,6%). La MRI contribuisce a definire le dimensioni e la composizione della lesione, a identificare le complicanze intratemporali e intracraniche e ad eseguire il follow-up dei pazienti già sottoposti a intervento chirurgico. Nonostante queste considerazioni, le sequenze di risonanza convenzionali non

forniscono informazioni sufficientemente specifiche per evitare l'intervento chirurgico di second-look (Fig.5).

Studi più recenti hanno evidenziato la capacità delle nuove sequenze MRI pesate in diffusione (DWI) di differenziare il colesteatoma da altre malattie infiammatorie dell'orecchio medio (Fig.6). Il principale campo di applicazione di questa tecnica è lo screening dei pazienti dopo il primo tempo chirurgico, dove può contribuire a distinguere la malattia ricorrente/residua (che devono essere sottoposte ad intervento chirurgico di revisione della cavità) dalla fibrosi post-operatoria in cui la revisione chirurgica può essere evitata (Fig.7). Ciò ha condotto ad una significativa riduzione del numero di second-look chirurgici eseguiti, diminuendo in tal modo i costi chirurgici e la morbilità dei pazienti, con un vantaggio globale nella gestione dei casi di colesteatoma. Infatti, la DWI ha dimostrato di avere alta sensibilità e specificità nel rilevare il colesteatoma, e ciò è possibile in virtù della particolare composizione di questa lesione, il cui contenuto molto elevato in cheratina determina un segnale fortemente iperintenso nelle suddette sequenze.

Studi precedenti hanno dimostrato che, tra le tecniche di DWI, le non-EPI sono il metodo più accurato per la rilevazione del colesteatoma dell'orecchio medio rispetto alle EPI (Figs.7-8); esse concorrono a migliorare la diagnosi di lesioni di piccole dimensioni (Fig.8) e contribuiscono alla diminuzione degli artefatti che si verificano nelle più comunemente adoperate tecniche EPI (Fig.6-7-8). La tecnica non-EPI richiede anche un tempo di acquisizione più breve rispetto alle sequenze post-contrasto generalmente adoperate nell'imaging del colesteatoma. In un altro studio è stato dimostrato che la MSH EPI migliora l'accuratezza diagnostica per colesteatoma acquisito dell'orecchio medio rispetto alla SSh EPI. Anche se la SSh EPI è la tecnica DWI più utilizzata, essa può generare artefatti di suscettibilità a causa della disomogeneità di campo nella regione dell'osso temporale e può essere causa di compromissione della buona qualità dell'immagine. Nella MSH EPI, è richiesto un tempo di esame più lungo rispetto alla SSh EPI, ma una notevole riduzione della distorsione geometrica ed una migliore qualità dell'immagine dovrebbe portare ad utilizzare sempre la MSH EPI invece della SSh EPI.

I risultati ottenuti nell'ambito della seguente tesi sono in linea con quelli precedenti nel sostenere la superiorità della non EPI; abbiamo inoltre dimostrato che, tra le diverse tecniche di DWI, la MSH non-EPI incrementa sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica rispetto alla tradizionale SSh EPI. Con la MSH non EPI, alla alta specificità per le lesioni contenenti cheratina si associa l'alta sensibilità per il rilevamento di lesioni di piccole dimensioni.

L'elevata concordanza inter-operatore (87%), ottenuta utilizzando come statistica la Kappa di Cohen (che tiene conto anche dell'accordo tra osservatori diversi che si verifica in maniera del tutto casuale) ci porta a credere che la MSH non-EPI, rispetto alla SSh EPI, possa ridurre il tasso di errore risultante dall'interpretazione delle immagini MRI di diffusione. Questo è tanto più vero se si considera il colesteatoma ricorrente dell'orecchio medio in quella quota di pazienti che hanno già subito un primo tempo chirurgico. Sulla base di questi risultati, intendiamo sottolineare come la MSH non-EPI possa facilitare la diagnosi corretta per neuroradiologi più o meno esperti nell'interpretazione delle immagini per lo studio dell'orecchio medio.

Attualmente, le tecniche di DWI vengono utilizzate per identificare sospetti colesteatomi ricorrenti e per evitare superflui second-look chirurgici; nella nostra esperienza, la MSH non EPI può essere considerata a tal fine una valida alternativa alla tradizionali SSh EPI. Da un lato, infatti, la MSH non-EPI è disponibile nella maggior parte dei sistemi di imaging, non richiede l'iniezione di contrasto e produce risultati non ambigui. D'altra parte, i problemi principali di questa tecnica sono legati agli artefatti di suscettibilità alla base del cranio, agli artefatti da movimento dovuti al battito cardiaco e all'onda di polso nei vasi sanguigni e al tempo di imaging più cospicuo. Il principale limite dello studio in questione è il numero relativamente basso di pazienti, anche se il campione è in linea con quello utilizzato in altri studi presenti in letteratura relativi lo stesso argomento.

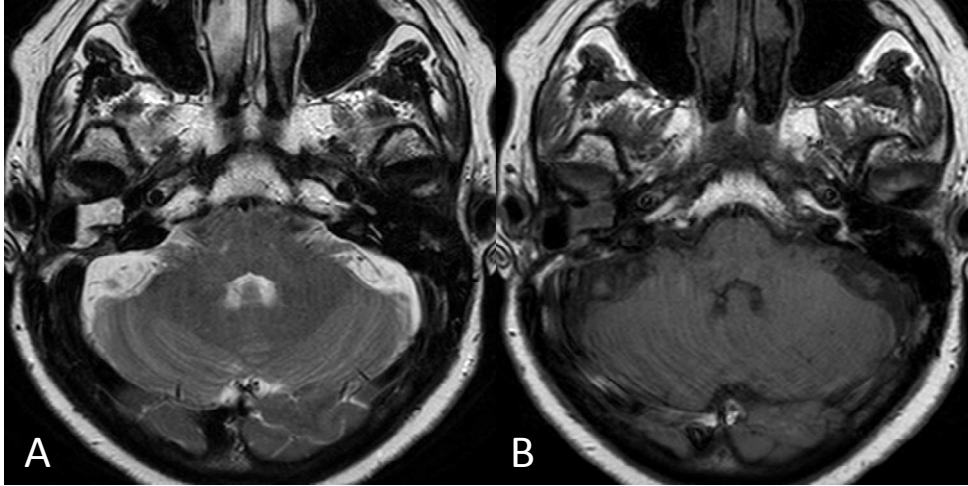


FIGURA 5: RECIDIVA DI COLESTEATOMA IN PAZIENTE OPERATO, A) T2w assiale: la lesione appare iperintensa B) T1w assiale: la lesione appare ipointensa

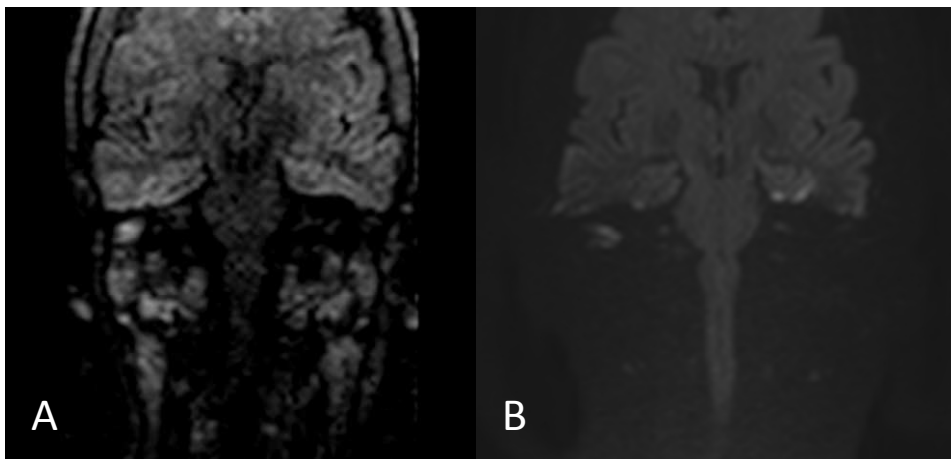


FIGURA 6: COLESTEATOMA IN PAZIENTE NON OPERATO: DWI, A) Nella sequenza Msh-TSE la massa appare spiccatamente iperintensa B) Nella sequenza Ssh-SE-EPI si osserva piccola areola di iperintenità corrispondente alla massa, a cui si associa una stria di iperintensità di natura artefattuale all'interfaccia aria-osso.

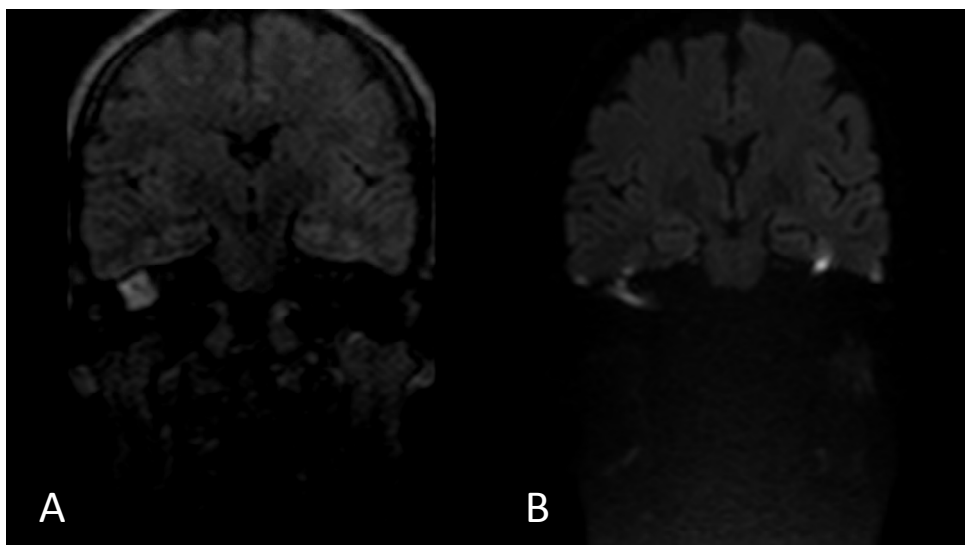


FIGURA 7: RECIDIVA COLESTEATOMA: DWI A) Msh-TSE: spiccata iperintensità della lesione, B) Ssh-SE-EPI: sottile stria di iperintensità che non ricalca le reali dimensioni della lesione e può essere interpretata in modo errato come artefatto

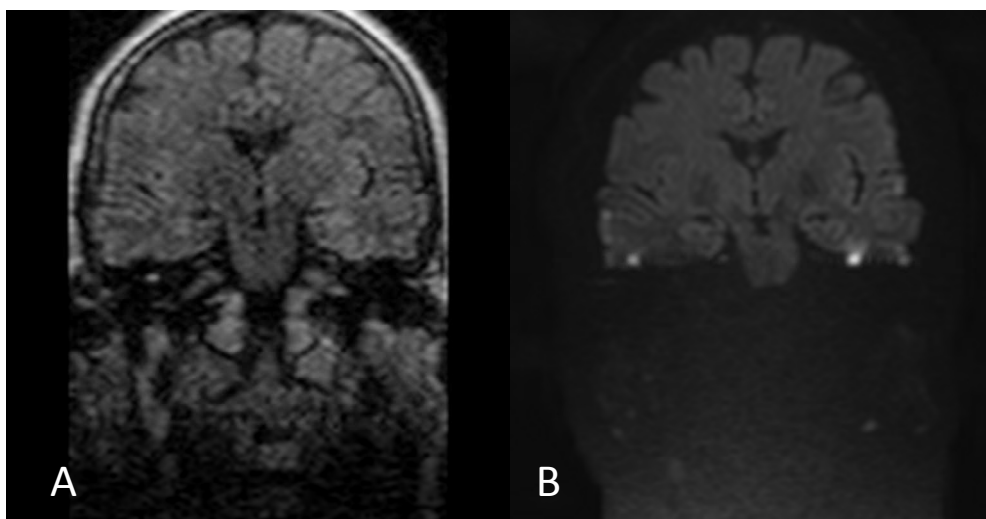


FIGURA 8 : COLESTEATOMA IN PAZIENTE NON OPERATO, A) Msh-TSE: piccola areola di iperintensità sospetta, B) Ssh-SE-EPI: non si osservano aree di alterata intensità del segnale

9. CONCLUSIONI

I risultati dello studio mostrano la superiorità della MSH non-EPI rispetto alla tradizionali SSh EPI per lo studio del colesteatoma dell'orecchio medio. Si suggerisce, pertanto, di considerare la possibilità di sostituire la SSh EPI con la MSH non-EPI nello studio RM di routine nel sospetto clinico di colesteatoma dell'orecchio medio primario e ricorrente, in ragione della maggiore accuratezza diagnostica e del minore VPN, che comporta una sostanziale riduzione di diagnosi errate. Si intende sottolineare, inoltre, che la MSH non-EPI fornisce una maggiore facilità di interpretazione rispetto alle tecniche di DWI normalmente adoperate, fattore cruciale specialmente per radiologi non particolarmente esperti nell'imaging dell'orecchio medio.

10. BIBLIOGRAFIA

A.A.V.V. *Trattato di Anatomia Umana*. Edi-Ermes

Aikele P, Kittner T, Offergeld C et al. *Diffusion-weighted MR imaging of cholesteatoma in pediatric and adult patients who have undergone middle ear surgery*. AJR Am J Roentgenol 2000

Balboni G C et al. *Anatomia Umana*. Edi.Ermes, Milano, Terza Edizione, 2000

K.Barath, A.M.Huber, P.Stampfli, Z.Varga, S.Kollias. *Neuroradiology of Cholesteatomas* AJNR Feb 2011

Cimsit NC, Cimsit C, Baysal B et al. *Diffusion-weighted MR imaging in postoperative follow-up: reliability for detection of recurrent cholesteatoma*. Eur J Radiol 2010

De Foer B, Vercruyssen JP, Pilet B et al. *Single-shot, turbo spin-echo, diffusion weighted imaging versus spin-echo-planar, diffusion-weighted imaging in the detection of acquired middle ear cholesteatoma*. AJNR Am J Neuroradiol 2006

De Foer B, Vercruyssen JP, Bernaerts A et al. *The value of single-shot turbo spin echo diffusion-weighted MR imaging in the detection of middle ear cholesteatoma*. Neuroradiology 2007

Del Pozzo G. *Risonanza Magnetica: cranio e rachide* UTET 2001

Dhepnorrarat RC, Wood B, Rajan GP. *Postoperative non-echo-planar diffusion weighted magnetic resonance imaging changes after cholesteatoma surgery implications or cholesteatoma screening*. Otol Neurotol 2009

Di Egidio M. *L'Orecchio, Diagnostica per Immagini*. Verduci Editore, Roma, 2008

Dubrulle F, Souillard R, Chechin D et al. *Diffusion-weighted MR imaging sequence in the detection of postoperative recurrent cholesteatoma*. Radiology. 2006

Hildmann H, Sudhoff H. *Middle ear Surgery*. Springer-Verlag, Berlin, 2006

Jeunen G, Desloovere C, Hermans R et al. *The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of residual or recurrent acquired cholesteatoma after canal wall-up tympanoplasty*. Otol Neurotol 2007

Jindal M, Doshi J, Srivastav M et al. *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of cholesteatoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010

Karhuketo T S et al. *Visualization of the middle ear with high resolution computed tomography and superfine fiberoptic videomicroendoscopy*. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998.

Leone C A, Mosca F. *Le timpanoplastiche*. Quaderni Monografici di Aggiornamento dell' A.O.O.I, 2004.

Lesinskas E, Vainutiene V. *Closed tympanoplasty in middle ear cholesteatoma surgery*. Medicina (Kaunas), 2004

Maheshwari S, Mukherji SK. *Diffusion-weighted imaging for differentiating recurrent cholesteatoma from granulation tissue after mastoidectomy: case report*. AJNR Am J Neuroradiol 2002

Olszewska E et al. *Etiopathogenesis of cholesteatoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2004.

Park MH, Rah YC, Kim YH et al. *Usefulness of computed tomography Hounsfield unit density in preoperative detection of cholesteatoma in mastoid ad antrum*. Am J Otolaryngol 2011

Saleh HA, Millis RP. *Classification and staging of cholesteatoma*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1999

Sanna M, Zini C, Scandellari R, Jemmi G. *Residual and recurrent cholesteatoma in closed tympanoplasty*. Am J Otol. 1984 Apr 5

Schwartz KM, Lane JI, Bolster BD Jr, et al. *The utility of diffusion-weighted imaging for cholesteatoma evaluation.* AJNR Am J Neuroradiol 2011 pub 2010 May 20

Stasolla A, Magliulo G, Parrotto D et al. *Detection of postoperative relapsing/ residual cholesteatomas with diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging.* Otol Neurotol 2004

Thiriat S, Riehm S, Kremer S, et al. *Apparent diffusion coefficient values of middle ear cholesteatoma differ from abscess and cholesteatoma admixed infection.* AJNR Am J Neuroradiol 2009

A. Turan Ilica, Yusuf Hıdır, Nail Bulakbaşı, Bülent Satar, İnanç Güvenç, Hasan Hüseyin Arslan, Nurcan İmre *HASTE diffusion-weighted MRI for the reliable detection of cholesteatoma,* Diagn Interv Radiol 2012 Turkish Society of Radiology 2012

Vanden Abeele D, Coen E, Parizel PM et al. *Can MRI replace a second look operation in cholesteatoma surgery?* Acta Otolaryngol 1999

Venail F, Bonafe A, Poirrier V et al. *Comparison of echo-planar diffusion weighted imaging and delayed postcontrast T1-weighted MR imaging for detection of residual cholesteatoma.* AJNR Am J Neuroradiol 2008