

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V07200542

# MR-diagnosticering af mellemøre kolesteatom

Bjarte Aspenes Justad<sup>1</sup>, Henrik Glad<sup>1</sup>, Sorina Mortensen<sup>2</sup> & Bjarki Ditlev Djurhuus<sup>1</sup>

1) Øre-, Næse-, Hals- og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Billeddiagnostisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

Ugeskr Læger 2021;183:V07200542

### HOVEDBUDSKABER

- Non-echoplanar (non-EPI)-diffusionsvægtet MR-skanning (DWMRI) er den foretrukne billedmodalitet til påvisning af kolesteatom.
- Detektionsgrænsen angives til 3 mm, og den hyppigste årsag til falsk negative fund er lille størrelse.
- Non-EPI DWMRI kan anvendes til både den primære diagnosticering af kolesteatom og i den postoperative opfølgning.

Kolesteatom er en sygdom i mellemøret med en række potentielt alvorlige komplikationer. Lokalisationen vanskeliggør diagnosen. Det Europæiske Akademi for Otologi og Neurotologi og det Japanske Otologiske Selskab udgav i 2017 en konsensuserklæring om kolesteatom. Heri defineres kolesteatom som en masse bestående af keratiniserende pladeepitel og subepitelialt bindevæv med en progressiv ophobning af keratindebris i mellemøret [1]. Inflammation og recidiverende infektioner i det subepiteliale bindevæv bidrager til resorption af tilstødende knoglevæv. Kolesteatom kan således medføre ekstrakranielle komplikationer såsom facialispåre, svimmelhed og hørenedsættelse samt intrakranielle komplikationer såsom meningitis og abscesser [1]. Behandlingen er minutøs kirurgisk sanering.

### EPIDEMIOLOGI

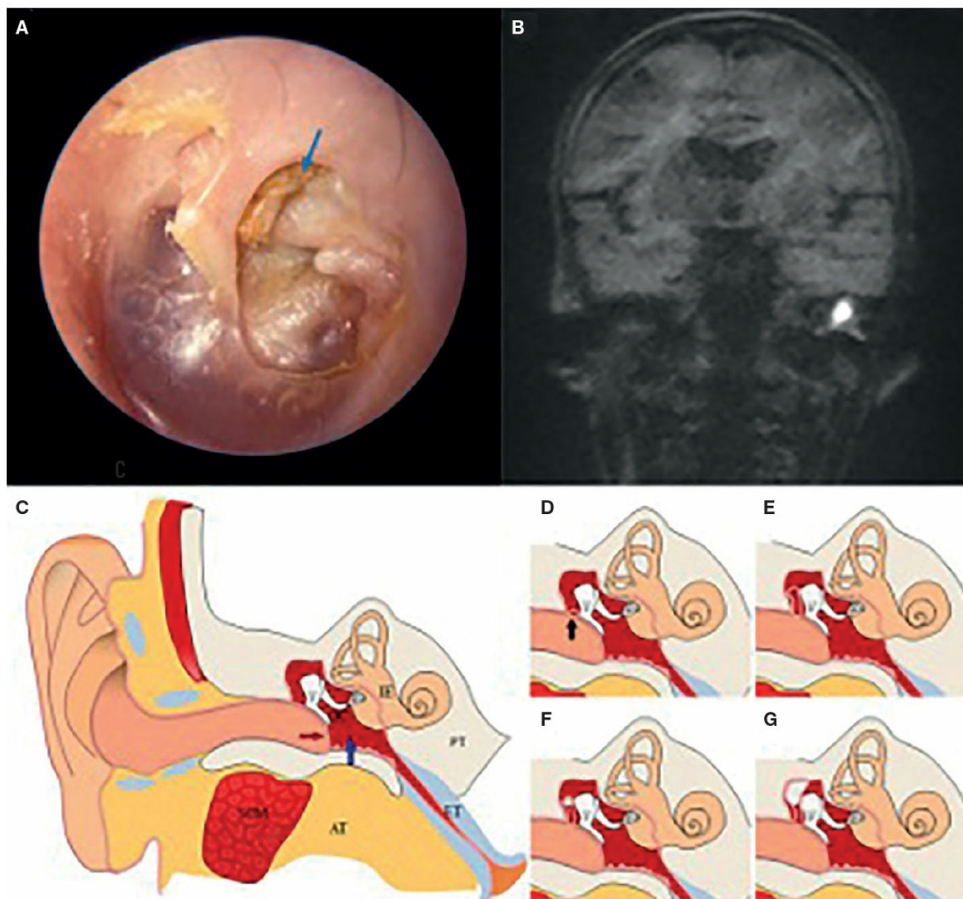
Forekomsten af kolesteatom ligger i Danmark på 5-10 nye tilfælde pr. 100.000 pr. år. Den aldersspecifikke incidensrate er højest blandt 9-10-årige [2]. Recidiver er hyppige. En uselekteret opgørelse fra Danmark viste, at 37% af børnene og 15% af de voksne blev opereret for recidiv inden for fem år og hhv. ca. 50% og 25% inden for 30 år [3]. Begrebet »recidivisme« benyttes om kolesteatomer, hvor pladeepitel er blevet efterladt peroperativt (residual) og i regelret gendannede kolesteatomer (recidiv) [1].

### PATOGENESE

Patogenesen til kolesteatom har været diskuteret i lang tid. I dag klassificeres kolesteatomer som kongenitte, akkvisitte eller uklassificerbare. Et kongenit kolesteatom består af en voksende, medfødt cystisk masse indeholdende keratiniserende pladeepitel bag en intakt trommehinde [1]. Denne type er meget sjælden i Danmark. De akkvisitte kolesteatomer kan opdeles efter, om de er opstået ved akkumulation af keratin i en retraktionslomme (Figur 1A og C-G) eller ej [1]. I teorien om retraktionslommer, som formentlig er den

hyppigste genese til kolesteatom, indgår dannelse af en retraktionslomme i trommehinden. Hvis lommen opnår en vis dybde, kan det afstødte keratin ikke passere ud, og der dannes et kolesteatom (Figur 1F-G). Teorien blev støttet af *Tos et al* [4, 5], som understregede betydningen af tubadysfunktion og negativt mellemøretryk i udviklingen af retraktionslommer [4, 6]. De akkvisitte kolesteatomer, som ikke opstår i en retraktionslomme, kommer ved indvækst af epitel gennem en perforation i trommehinden eller ved implantation af pladeepitel ved mellemørekirurgi [1].

**FIGUR 1 A.** Stor, ikke-selvrensende retraktionslomme i venstre trommehinde. Dette kan resultere i ophobning af keratin (blå pil). Denne type retraktionslomme kan udvikle sig til et regelret kolesteatom og har destruktivt potentiale. **B.** Non-echoplanar-diffusionsvægtet MR-skanning med højintensitetssignal af et venstresidigt recidivkolesteatom (HASTE-sekvens). **C.** Illustration af retraktionslommeteorien. Normal trommehinde (rød pil), mellemøre (blå pil) og mellemøretryk. **D + E.** Negativt mellemøretryk pga. dysfunktion af det eustakiske rør kan resultere i en retraktionslomme (sort pil). **F + G.** Afstødt keratin ophobes i retraktionslommen, og herved dannes kolesteatomet. (Billederne bringes med tilladelse fra hawkelibrary.com. Tegningerne er lavet af *Bjarki Ditlev Djurhuus*).



AT = adipøst væv; ET = det eustakiske rør; HASTE = half-Fourier-acquisition single-shot turbo-spin-echo; IE = indre øre; OC = øreknoglekæden; PT = pars petrosa i tindingbenet; SCM = sternokleidomastoideus-musklen.

DIAGNOSEN

Kolesteatomdiagnosen stilles almindeligvis ved otomikroskopi. Diagnosen kan være vanskelig at stille, og ikke sjældent sker det først endeligt peroperativt. Situationer, hvor der ofte er tvivl, er ved: 1) en retraktionslomme, som ikke med sikkerhed kan overskues ved otomikroskopi eller endoskopi. Dette medfører ofte, at blot mistanken om kolesteatom gør, at patienten skal forberedes på en større operation med en række potentielt alvorlige komplikationer, 2) mistanke om residualkolesteatom bag en intakt trommehinde med bevaret øregang eller i en oblitereret radikal kavitet.

## CT

CT kan bruges til vurdering af, om der er udfyldninger i mellemøret og/eller mastoid og dermed indirekte, om der er kolesteatom. Komplikationer kan vurderes ud fra, om der er destruktion af det omgivende knoglevæv og f.eks. gennembrud af den ossøse laterale buegang. CT kan derfor bruges i den initiale præoperative vurdering og den kirurgiske planlægning. Med CT kan man dog ikke sikkert skelne mellem kolesteatom, kolesterolgranulomer, granulationsvæv, inflammatorisk slimhinde eller fibrose i postoperative kaviteter, og CT er derfor ikke sikkert at anvende til diagnosticering af recidiv af kolesteatom [7].

## NON-ECHOPLANAR-DIFFUSIONSVÆGTET MR-SKANNING

De senere år er der sket en udvikling inden for diffusionsvægtet MR-skanning (DWMRI). DWMRI er baseret på vandmolekyleres ændrede bevægelse i forskellige typer væv [8, 9]. Særligt har udviklingen af non-echoplanar (non-EPI)-DWMRI forbedret mulighederne for diagnosticering af kolesteatom (**Tabel 1**). En non-EPI-DWMRI er mindre modtagelig for magnetiske interferensartefakter end EPI-DWMRI, hvilket har betydning, da kolesteatom er lokaliseret i tindingebenet, hvor knogle, bløddele, væske og luft ligger tæt i et lille område. Endvidere er skanningstiden meget kort, blot tre et halvt minut for selve non-EPI-DWMRI-sekvensen [10], og omkring ti minutter mere for de øvrige sekvenser, hvilket gør den velegnet, specielt hos pædiatriske patienter [11, 12]. Det er keratinmassen i kolesteatomet, hvori vandmolekylerne har en begrænset mulighed for diffusion, der resulterer i højintensitetssignal på DWMRI-sekvenser [13]. Kolesteatomer ned til 1,5 mm er blevet detekteret ved non-EPI-DWMRI [14], men i de fleste studier har man rapporteret om en detektionsgrænse på 2-3 mm med en overvægt på 3 mm [15, 16]. På Figur 1B ses et kolesteatom lyse op på et non-EPI-DWMRI-billede.

## **TABEL 1** Non-echoplanar-diffusionsvægtet MR-skanning (non-EPI-DWMRI) som led i primæruddredningen af kolesteatom.

Diagnosen stilles normalt ved otomikroskopi og kliniske symptomer

Ved tvivl kan non-EPI-DWMRI påvise kolesteatom med matrix på  $\geq 3$  mm

En tom retraktionssæk som også kan have destruktivt potentiale ses ikke på non-EPI-DWMRI

En præoperativ CT er bedst til at kortlægge de anatomiske ossøse forhold og påvise evt. komplikationer

## DISKUSSION

Non-EPI-DWMRI-skanning brugt til vurdering af mellemøre kolesteatom blev første gang beskrevet i 2006 [17, 18]. Sidenhen er der publiceret flere studier, hvor man har vurderet metodens validitet. I et systematisk review og metaanalyse fra 2017 fandt *Lingam et al* 26 studier, med i alt 1.152 patienter med kolesteatom. Kun studier, hvor diagnosen blev be- eller afkræftet ved operation, blev inkluderet. Både retro- og prospektive studier blev inkluderet, uanset om det drejede sig om førstegangsoperation eller recidivoperation [16].

*Lingam et al* fandt en poollet sensitivitet på 0,91 (95% konfidens-interval (KI): 0,87-0,95) og en specificitet på 0,92 (95% KI: 0,86-0,96). Tidligere metaanalyser har givet lignede resultater [19, 20]. I subgruppeanalyser på hhv. førstegangs-, recidiv-, børne- og voksenkolesteatom fandt *Lingam et al* sensitivitet og specificitet på samme niveau [16].

Ved skanning for kolesteatom kan man altså forvente knap 10% falsk negative undersøgelser, uanset hvilken subgruppe af patienter det drejer sig om. *Lingam et al* fandt, at størstedelen af de falsk negative tilfælde drejede sig om små kolesteatomer, som var under detektionsgrænsen på 3 mm. De resterende falsk negative tilfælde skyldtes hovedsageligt manglende eller minimal mængde keratin i retraktionslommen [16]. Man bør derfor være opmærksom på, at tømning af retraktionslommer for matrix før MR-skanning vil kunne give et falsk negativt resultat af undersøgelsen.

Pga. forekomsten af falsk negative skanningsresultater anbefaler flere forfattere, at der foretages regelmæssige non-EPI-DWMRI-skanninger over en rimelig årrække, hvis second look-operation erstattes af non-EPI-DWMRI [16]. Der er ikke fuld konsensus om de optimale skanningstidspunkter, men flere forfattere argumenterer for årlige opfølgninger [7, 21-23] (Tabel 2). Foreslåede tidspunkter for første postoperative skanning ligger på 9-18 måneder postoperativt [24]. Argumentet for sen skanning er, at kolesteatomer vokser langsomt, og at de derfor behøver en vis tid, inden de kan visualiseres med non-EPI-DWMRI. Argumentet for tidlig skanning er derimod, at jo længere ventetid, der er, jo større bliver de potentielle komplikationer.

---

## TABEL 2 Opfølgning med non-echoplanar-diffusions-vægtet MR-skanning (non-EPI-DWMRI) hos voksne.

Non-EPI-DWMRI er velegnet til påvisning af kolesteatom på  $\geq 3$  mm bag intakt trommehinde eller isoleret til mastoidet

1. skanning foretages typisk ca. 1 år efter primærkirurgi

Hvis skanningen ikke påviser kolesteatom kan skanningen gentages årligt, til et evt. recidiv må formodes at være vokset til  $\geq 3$  mm

---

De falsk positive tilfælde har en lang række årsager såsom knoglestøv, forkalket brusk, tympanosklerose, slimhindeændringer/granulationer, proteinrig væske, pus, kolesterolgranulom, ørevoks, artefakter fra tandbøjle og planocellulært karcinom [16].

Kolesteatomer hos børn regnes for at være mere aggressive end kolesteatomer hos voksne, og de har en højere recidivrate [16, 25]. Derfor anvendes second look-operationer oftere hos børn (Tabel 3). Disse operationer har en række ulemper såsom den fysiske og psykiske påvirkning af børnene, de potentielle komplikationer per- og postoperativt og risici ved anæstesi. Derudover kommer de økonomiske ressourcer, der anvendes ved

indlæggelse og operation [26], samt forældrenes sygemelding.

### **TABEL 3** Forslag til opfølgning med non-echoplanar-diffusionsvægtet MR-skanning hos børn, idet børnekolesteatomer vokser hurtigere og er mere destruktive.

Hyppigere skanninger, f.eks. halvårligt

En mere liberal holdning til second look-kirurgi

For de yngste som alligevel skal i generel anæstesi for at kunne gennemføre skanning foreslås fortsat second look-kirurgi

I et systematisk review og metaanalyse af *Bazzi et al* [27] fandt de ti studier med børn (under 18 år) med 141 tilfælde, hvor DWMRI (både non-EPI og EPI) var anvendt til diagnosticering af recidivkolesteatomer. De fandt en poollet sensitivitet og specificitet på hhv. 89,4% (95% KI: 51,9%-98,5%) og 92,9% (95% KI: 81,4%-97,5%) for non-EPI. Det mindste kolesteatom, der blev identificeret, var 3 mm. Det relativt store 95% KI for sensitiviteten tillagde de materialets lille størrelse og heterogeniteten af studierne. Patienterne i dette studie ventede også i op til et år på second look-operation efter DWMRI. Derfor kan nogle kolesteatomer have været under detektionsgrænsen på skanningstidspunktet. På denne baggrund konkluderede de, at der fortsat var usikkerhed om sensitiviteten af DWMRI i diagnosticeringen af kolesteatomrecidiv hos børn, og at der var brug for yderligere studier på området.

Da børnekolesteatomer er mere aggressive end voksenkolesteatomer [28], og da der tillige er større usikkerhed om validiteten af skanninger hos børn, foreslås det, at der foretages hyppigere skanninger, f.eks. hver sjette måned. Hos de yngste børn, som ikke kan medvirke til skanning uden at være i fuld narkose, kan second look-kirurgi fortsat være mest praktisk [16].

I subgruppeanalysen af førstegangskolesteatomer inkluderede *Lingam et al* ti studier og fandt en poollet sensitivitet og specificitet på hhv. 0,92 (95% KI: 0,86-0,95) og 0,97 (95% KI 0,22-1,00) [16]. Dette understøtter, at non-EPI-DWMRI er brugbar til diagnosticeringen af kolesteatom i uoverskuelige retraktioner, bag ikkegennemskinnelige trommehinder og stenoserede eller aflukkede øregange. Det er dog vigtigt at huske, at en tom retraktionslomme uden keratinmatrix også kan have et destruktivt potentiale [24].

En yderligere forbedret diagnostik til identifikation og lokalisation af kolesteatom kan formentligt opnås ved fusion af CT og non-EPI-DWMRI. *Felici et al* [29] fandt en signifikant forbedret evne til specifik lokalisation af recidivkolesteatomer, når non-EPI-DWMRI blev fusioneret med CT. Dette tyder på, at fusion af CT og non-EPI-DWMRI potentielt kan have en rolle i kolesteatomdiagnostikken i fremtiden, specielt mht. operationsplanlægning [29].

**KORRESPONDANCE:** *Bjarte Aspenes Justad*. E-mail: [Bjarte.justad@gmail.com](mailto:Bjarte.justad@gmail.com)

**ANTAGET:** 12. november 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 4. januar 2021

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### MRI for middle-ear cholesteatoma diagnostics

Bjarte Aspenes Justad, Henrik Glad, Sorina Mortensen & Bjarki Ditlev Djurhuus

Ugeskr Læger 2021;183:V07200542

Non-echoplanar diffusion-weighted magnetic resonance imaging (non-EPI-DWMRI) for depicting middle-ear cholesteatoma has a sensitivity as well as specificity at around 90%. It is the accumulated keratin, which results in a high-intensity signal. The detection limit is 3 mm. When applying non-EPI-DWMRI as part of post-operative follow-up, first scan is recommended around one year post-operatively followed by annual scans, until a possible recidive is expected to have reached the detection limit. In children, a closer follow-up is suggested, as paediatric cholesteatomas are more aggressive.

## LITTERATUR

1. Yung M, Tono T, Olszewska E et al. EAONO/JOS joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. *J Int Adv Otol* 2017;13:1-8.
2. Djurhuus BD, Skytthe A, Christensen K et al. Cholesteatoma in Danish children – a national study of changes in the incidence rate over 34 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:127-30.
3. Møller PR, Pedersen CN, Grosfjeld LR et al. Recurrence of cholesteatoma – a retrospective study including 1,006 patients for more than 33 years. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2020;24:E18-E23.
4. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. *Am J Otol* 2000;21:786-92.
5. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of sinus cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:1137-43.
6. Tos M, Poulsen G. Attic retractions following secretory otitis. *Acta Otolaryngol* 1980;89:479-86.
7. Khemani S, Singh A, Lingam RK et al. Imaging of postoperative middle ear cholesteatoma. *Clin Radiol* 2011;66:760-7.
8. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45:169-84.
9. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26(suppl 1):S205-23.
10. Plouin-Gaudon I, Bossard D, Fuchsmann C et al. Diffusion-weighted MR imaging for evaluation of pediatric recurrent cholesteatomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:22-6.
11. Pizzini FB, Barbieri F, Beltramello A et al. HASTE diffusion-weighted 3-Tesla magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary and relapsing cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2010;31:596-602.
12. Rajan GP, Ambett R, Wun L et al. Preliminary outcomes of cholesteatoma screening in children using non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:297-301.
13. Más-Estellés F, Mateos-Fernández M, Carrascosa-Bisquert B et al. Contemporary non-echo-planar diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatomas. *Radiographics* 2012;32:1197-213.
14. Sharifian H, Taheri E, Borghei P et al. Diagnostic accuracy of non-echo-planar diffusion-weighted MRI versus other MRI sequences in cholesteatoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012;56:398-408.
15. De Foer B, Vercruyse JP, Bernaerts A et al. Detection of postoperative residual cholesteatoma with non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol* 2008;29:513-7.
16. Lingam RK, Bassett P. A meta-analysis on the diagnostic performance of non-echoplanar diffusion-weighted imaging in detecting middle ear cholesteatoma: 10 years on. *Otol Neurotol* 2017;38:521-8.
17. De Foer B, Vercruyse 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;27:1480-2.
18. Dubrulle F, Souillard R, Chechin D et al. Diffusion-weighted MR imaging sequence in the detection of postoperative recurrent cholesteatoma. *Radiology* 2006;238:604-10.

19. Li PMMC, Linos E, Gurgel RK et al. Evaluating the utility of non-echo-planar diffusion-weighted imaging in the preoperative evaluation of cholesteatoma: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2013;123:1247-50.
20. Muzaffar J, Metcalfe C, Colley S et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for residual and recurrent cholesteatoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2017;42:536-43.
21. Khemani S, Lingam RK, Kalan A et al. The value of non-echo planar HASTE diffusion-weighted MR imaging in the detection, localisation and prediction of extent of postoperative cholesteatoma. *Clin Otolaryngol* 2011;36:306-12.
22. Lingam RK, Nash R, Majithia A et al. Non-echoplanar diffusion weighted imaging in the detection of post-operative middle ear cholesteatoma: navigating beyond the pitfalls to find the pearl. *Insights Imaging* 2016;7:669-78.
23. Steens S, Venderink W, Kunst D et al. Repeated postoperative follow-up diffusion-weighted magnetic resonance imaging to detect residual or recurrent cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2016;37:356-61.
24. Horn RJ, Gratama JWC, van der Zaag-Loonen HJ et al. Negative predictive value of non-echo-planar diffusion weighted MR imaging for the detection of residual cholesteatoma done at 9 months after primary surgery is not high enough to omit second look surgery. *Otol Neurotol* 2019;40:911-9.
25. von Kalle T, Amrhein P, Koitschev A. Non-echoplanar diffusion-weighted MRI in children and adolescents with cholesteatoma: reliability and pitfalls in comparison to middle ear surgery. *Pediatr Radiol* 2015;45:1031-8.
26. Choi DL, Gupta MK, Rebello R et al. Cost-comparison analysis of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWMRI) versus second look surgery for the detection of residual and recurrent cholesteatoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;48:58.
27. Bazzi K, Wong E, Jufas N et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the detection of residual and recurrent cholesteatoma in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;118:90-6.
28. Darrouzet V, Duclos JY, Portmann D et al. Congenital middle ear cholesteatomas in children: our experience in 34 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:34-40.
29. Felici F, Scemama U, Bendahan D et al. Improved assessment of middle ear recurrent cholesteatomas using a fusion of conventional CT and non-EPI-DWI MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:1546-51.