

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Kỳ Duy Tâm, nghiên cứu sinh khóa 29 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Tai – Mũi – Họng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy: GS.TS. NGUYỄN ĐÌNH PHÚC
PGS.TS. LÊ TRUNG THỌ
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 21 tháng 11 năm 2017

Tác giả

Nguyễn Kỳ Duy Tâm

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ABC	: Avidin-Biotin-Complex
AP	: Alkaline phosphatase
BN	: Bệnh nhân
DAB	: Diaminobenzidin
EAONO	: The European Academy of Otolology and Neurotology
ECM	: Extracellular Matrix
HIF	: Hypoxia inducible factor
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
HU	: Hounsfield Unit
IL	: Interleukin
JOS	: Japan Otological Society
KN	: Kháng nguyên
KT	: Kháng thể
LPS	: Lipopolysaccharide
MMP	: Matrix Metalloproteinase
NC	: Nghiên cứu
OBK	: Ống bán khuyên
OTN	: Ống tai ngoài
PGE	: Prostaglandin E
TMH	: Tai mũi họng
TN	: Thượng nhĩ
VT	: Viêm tai
VTG	: Viêm tai giữa
VMX	: Viêm mũi xoang
VHHT	: Viêm hô hấp trên
VTXC	: Viêm tai xương chũm
CLVT	: Cắt lớp vi tính

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU CHOLESTEATOMA	4
1.1.1. Trên thế giới	4
1.1.2. Ở Việt Nam	5
1.2. GIẢI PHẪU XƯƠNG CHŨM	5
1.2.1. Tai giữa	5
1.2.2. Xương chũm	10
1.2.3. Tĩnh mạch bên	14
1.2.4. Dây thần kinh mặt	15
1.3. ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN VÀ PHÂN LOẠI CHOLESTEATOMA	16
1.3.1. Bệnh sinh cholesteatoma	16
1.3.2. Phân loại cholesteatoma	18
1.4. CẤU TẠO VÀ TÁC HẠI CỦA CHOLESTEATOMA	24
1.4.1. Đại thể	24
1.4.2. Vi thể:	25
1.4.3. Sự tham gia của các tế bào và chất trung gian trong cholesteatoma	27
1.4.4. Tác hại của cholesteatoma	29
1.5. MEN TRONG CHOLESTEATOMA VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN ...	31
1.5.1. Collagen:	31
1.5.2. Matrix Metalloproteinases và Collagenase	33
1.5.3 Hoá mô miễn dịch phát hiện men trong khối cholesteatoma	39
1.6. LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ VIÊM TAI XƯƠNG CHŨM CÓ CHOLESTEATOMA	42
1.6.1. Lâm sàng	42
1.6.2. Cận lâm sàng	44

1.6.3. Chẩn đoán	52
1.6.4. Điều trị	53
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	57
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	57
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	57
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	58
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	58
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	58
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:	58
2.2.3. Các biến số nghiên cứu.....	59
2.2.4. Nội dung nghiên cứu.....	61
2.2.5. Phương tiện nghiên cứu	66
2.2.6. Xử lý số liệu	67
2.2.7. Sai số và khắc phục sai số.....	68
2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....	68
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	69
3.1. Đặc điểm về tuổi giới	69
3.2. Phân bố theo địa dư.....	70
3.3. Phân bố theo tiền sử bệnh tai mũi họng.....	70
3.4. Phân bố theo thời gian từ khi viêm tai đến khi phẫu thuật	71
3.5. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng cơ năng	72
3.6 Phân bố bệnh nhân theo các triệu chứng chảy mủ tai (N=98).....	73
3.7. Đặc điểm nội soi	75
3.7.1 Vị trí lỗ thủng màng nhĩ.....	75
3.7.2. Phân bố theo tính chất lỗ thủng màng nhĩ.....	76
3.8. Phân bố bệnh nhân theo thời gian tái phát	77
3.9 Thính lực đồ.....	77

3.10. Đặc điểm tổn thương cholesteatoma trên CDHA.....	79
3.10.1. Tổn thương cholesteatoma trên CLVT	79
3.10.2. Hình ảnh tổn thương cholesteatoma trên CLVT	81
3.11 Phân bố tổn thương biểu hiện trên MRI.....	82
3.12 Đặc điểm mô bệnh học.....	83
3.12.1 Phân bố bệnh nhân theo các tổn thương trên mô bệnh học.....	83
3.12.2 Kết quả bộc lộ dấu ấn biểu mô vảy và collagenase	87
Chương 4: BÀN LUẬN.....	89
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG	89
4.1.1. Đặc lâm sàng.....	89
4.1.2 Đặc điểm cận lâm sàng.....	94
4.1.3. Phẫu thuật và tái phát.....	103
4.2. MÔ BỆNH HỌC.....	107
4.2.1. Đặc điểm giải phẫu bệnh của cholesteatoma	107
4.2.2. Dấu ấn biểu mô vảy	111
4.2.3 Bộc lộ collagenase trong khối cholesteatoma	113
KẾT LUẬN.....	120
KIẾN NGHỊ.....	122
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Bảng phân loại các thành viên trong họ MMP theo cơ chất chính	34
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới	69
Bảng 3.2.	Tính chất chảy mủ theo mùi, màu sắc.....	73
Bảng 3.3.	Tính chất chảy mủ theo thời gian, hình thái	74
Bảng 3.4.	Phân bố bệnh nhân theo thời gian tái phát.....	77
Bảng 3.5.	Phân bố theo chỉ số ABG.....	78
Bảng 3.6.	Phân bố vị trí theo tổn thương cholesteatoma khu trú	79
Bảng 3.7.	Phân bố theo vị trí tổn thương cholesteatoma lan tỏa.....	80
Bảng 3.8.	Tổn thương cholesteatoma trên CLVT.....	81
Bảng 3.9.	Hình ảnh cholesteatoma trên MRI	82
Bảng 3.10.	Đặc điểm hình thái biểu mô phủ và mô đệm.....	83
Bảng 3.11.	Tỷ lệ và mức độ xâm nhập viêm trong khối cholesteatoma.....	84
Bảng 3.12.	Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn biểu mô vảy	87
Bảng 3.13.	Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn collagenase	87

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo địa dư.....	70
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử bệnh TMH.....	70
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian viêm tai đến phẫu thuật	71
Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng cơ năng.....	72
Biểu đồ 3.5. Phân bố theo vị trí lỗ thủng màng nhĩ	75
Biểu đồ 3.6. Tính chất lỗ thủng	76
Biểu đồ 3.7. Phân bố theo loại nghe kém.....	77
Biểu đồ 3.8. Phân bố theo loại tổn thương.....	79
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bộc lộ collagenase theo nhóm bệnh nhân trẻ em và người trưởng thành.....	88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Thành trong hòm nhĩ	6
Hình 1.2. Thành ngoài của hòm nhĩ	8
Hình 1.3. Vòi nhĩ	10
Hình 1.4. Xương chũm hình thể ngoài giải phẫu liên quan	11
Hình 1.5. Cấu tạo bên trong xương chũm	12
Hình 1.6. Các loại thông bào xương chũm	13
Hình 1.7. Hình chiếu dây thần kinh VII mặt ngoài XC	15
Hình 1.8. Khối cholesteatoma mắc phải qua soi tai	25
Hình 1.9. Khối cholesteatoma mắc phải quan sát trong lúc phẫu thuật	25
Hình 1.10. Vi thể của cholesteatoma	26
Hình 1.11. Tinh thể cholesterol. HE x 100	27
Hình 1.12. MMP 2 dương tính với nhuộm HMMD trong cholesteatoma	41
Hình 1.13. Thính lực đồ nghe kém dẫn truyền.....	45
Hình 1.14. Thính lực đồ nghe kém tiếp nhận	45
Hình 1.15. Thính lực đồ nghe kém hỗn hợp	46
Hình 1.16. Thực hiện phẫu thuật qua da và sụn theo chiều từ 6g đến 12g.....	55
Hình 1.17. Mở khoang chũm, xác định mức độ, vùng tổn thương khi phẫu thuật.....	56
Hình 1.18. Cắt mảnh sụn hình trăng khuyết.....	56
Hình 1.19. Sụn phía dưới được cắt bỏ	56
Hình 1.20. Khâu bảo tồn mô dưới da.....	56
Hình 3.1. Lớp biểu mô vảy trong khối cholesteatoma.	85
Hình 3.2. Hình ảnh nang biểu bì.	85
Hình 3.3. Vùng chuỗi xương con bị thoái hóa hoại tử.	86
Hình 3.4. Vùng chuỗi xương con bị hoại tử, ngấm canxi.	86

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Phân loại vị trí cholesteatoma	22
Sơ đồ 1.2. Cấu trúc các vùng của MMPs	35

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 1.1. Cholesteatoma tai giữa sau lỗ thủng MN	43
Ảnh 1.2. Cholesteatoma bẩm sinh phía trong màng nhĩ kín	43
Ảnh 1.3. Lát cắt ngang cho thấy hình ảnh cholesteatoma lấp đầy hốc chũm tai bên phải	47
Ảnh 1.4. Lát cắt đứng ngang cho thấy cholesteatoma hòm nhĩ tai trái.....	47
Ảnh 1.5. CHT-T1W cho thấy khối cholesteatoma không tăng tín hiệu 2 bên tai	49
Ảnh 1.6. CHT-T2W cho thấy hình ảnh khối Cholesteatoma tăng tín hiệu 2 bên tai	49
Ảnh 2.1. Mặt cắt đứng ngang	62
Ảnh 2.2. Mặt cắt ngang	62
Ảnh 2.3. Bộ nội soi TMH.....	66
Ảnh 2.4. Optic 0° loại 4 mm	66
Ảnh 2.5. Optic 0° loại 2,7 mm	66
Ảnh 3.1. Cholesteatoma hòm nhĩ tái phát sau phẫu thuật tai phải.....	76
Ảnh 3.2. Lỗ thủng màng căng bờ không sát xương tai phải.....	76
Ảnh 3.3. Nghe kém dẫn truyền.....	78
Ảnh 3.4. Nghe kém hỗn hợp	78
Ảnh 3.5. Lát cắt đứng ngang cho thấy hình ảnh cholesteatoma khu trú trung nhĩ bên trái - Mã HS: 7416	80

Ảnh 3.6. Lát cắt ngang cho thấy hình ảnh cholesteatoma khu trú thượng nhĩ trong bên tai trái – Mã HS:5421.....	80
Ảnh 3.7. Lát cắt ngang cho thấy.....	82
Ảnh 3.8. Lát cắt đứng ngang cho thấy hình ảnh rò OBK ngoài tai phải.....	82
Ảnh 3.9. MRI-T1W cho thấy viền tăng tín hiệu xung quanh khối cholesteatoma tai trái.....	83
Ảnh 3.10. MRI-T2W cho thấy hình ảnh cholesteatoma đầy hốc chũm tai trái.....	83

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cholesteatoma đã được đề cập từ khá lâu trong y văn [1]. Trong hàng thập kỷ qua cholesteatoma đã được thừa nhận là một tổn thương phá hủy hộp sọ bởi khả năng ăn mòn và phá hủy các cấu trúc lân cận trong xương thái dương, hậu quả của nó có thể dẫn tới nhiễm trùng, chảy tai, phá hủy xương, làm giảm sức nghe, liệt dây thần kinh mặt, rò mê nhĩ, viêm tắc tĩnh mạch bên [2]. Đặc biệt cholesteatoma là nguyên nhân của các biến chứng nguy hiểm như viêm màng não, áp xe não và có thể nguy hiểm đến tính mạng của người bệnh [3],[4]. Thậm chí phẫu thuật vẫn còn tái phát, nhất là phẫu thuật kín.

Cholesteatoma được mô tả đầu tiên vào năm 1828 bởi nhà bác học người Pháp Cruveilhier. Đến năm 1838 nhà sinh lý học người Đức Johannes Muller đã đặt tên cho chúng là Cholesteatoma [2],[5].

Trên thế giới, theo Tos ở Đan Mạch tỷ lệ mắc 3 cholesteatoma trẻ em và 12 cholesteatoma người lớn trong 100.000 dân [6]; theo Kemppainen ở Phần Lan tỷ lệ 9 cholesteatoma trong 100.000 dân [7].

Ở Việt nam, theo thống kê năm 2012 tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương có 22% Bệnh nhân điều trị VTXC và có 237 BN cholesteatoma (8%) trong đó có tới 11% biến chứng do cholesteatoma gây ra.

Nhiều nghiên cứu chứng minh sự tồn tại của cholesteatoma đã được công nhận trong hơn ba thế kỷ; tuy nhiên, bản chất của tổn thương vẫn chưa đạt được sự đồng thuận. Mặc dù thuật ngữ keratoma mới mô tả chính xác đặc điểm mô bệnh học của tổn thương này nhưng thuật ngữ cholesteatoma vẫn được ưa dùng rộng rãi.

Về bệnh sinh của cholesteatoma còn có nhiều tranh luận, có giả thuyết cho rằng đó là sự hình thành bẩm sinh, có giả thuyết cho rằng đây là tổn thương do dị sản của biểu mô hô hấp (biểu mô trụ giả tầng) thành biểu mô vảy hoặc do nhiễm khuẩn kết hợp với tế bào vảy của da thoát vị [8]. Những giả thuyết này đều có những bằng chứng nhất định và có những người đồng tình, ủng hộ [9]. Mặc dù còn tranh luận về cơ chế bệnh sinh song hiện nay, đại đa số các tác giả đều thừa nhận thuyết hình thành khối cholesteatoma là do quá trình dị nhập của lớp biểu mô vảy ống tai, màng nhĩ vào trong hòm tai qua lỗ thủng hay túi co kéo hình thành trong quá trình viêm tai [10].

Cholesteatoma là một tổn thương dạng nang không phải ung thư, bắt nguồn từ một sự phát triển bất thường của các tế bào biểu mô vảy sừng hóa trong xương thái dương [11], [12], thường được mô tả như là "da ở sai vị trí" [13]. Phát triển bất thường này là xâm lấn tại chỗ và có khả năng phá hủy các cấu trúc trong tai giữa, các tế bào vảy này có thể được tái tạo lại trong một môi trường nhiễm trùng mạn tính, làm tăng khả năng phá hủy xương của cholesteatoma [14].

Cholesteatoma ở tai rất nguy hiểm và không bao giờ được phép bỏ sót; vì nếu không phát hiện và can thiệp kịp thời, cholesteatoma có thể trở nên rất nguy hiểm do tình trạng nhiễm trùng sẽ lan vào vùng lân cận, phá hủy xương để vào tai trong, vào não... Đây là bệnh nguy hiểm, không thể điều trị khỏi bằng nội khoa, nhất thiết phải điều trị bằng can thiệp phẫu thuật [15]. Nếu không được điều trị, bệnh nhân có thể bị điếc, viêm màng não, áp xe não, thậm chí tử vong.

Chẩn đoán viêm tai cholesteatoma thường dựa trên các dấu hiệu lâm sàng (bao gồm các dấu hiệu cơ năng, dấu hiệu thực thể), chẩn đoán hình ảnh (trên phim Schuller, CT scan...), các xét nghiệm mô bệnh học và xét nghiệm vi khuẩn [16], [17], [18], [19].

Để góp phần tìm hiểu các dấu hiệu lâm sàng, hình ảnh tổn thương trên phim CLVT, chứng minh các thành phần của khối cholesteatoma (thành phần biểu mô vảy, enzyme gây phá hủy xương là collagenase) bằng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch, chúng tôi lựa chọn đề tài:

“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính, mô bệnh học của viêm tai xương chũm cholesteatoma”.

+ Mục tiêu 1 là: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính, mô bệnh học của viêm tai xương chũm cholesteatoma.

+ Mục tiêu 2 là: Xác định sự hiện diện của thành phần biểu mô vảy và collagenase trong khối cholesteatoma bằng kỹ thuật mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU CHOLESTEATOMA

1.1.1. Trên thế giới

Cholesteatoma được phát hiện và mô tả lần đầu tiên năm 1828 bởi nhà bệnh học người Pháp Cruveihier, với tên gọi là “U lỏng lánh” [1].

Đến 1838 nhà sinh lý học người Đức Johannes Muller đã đặt tên cho chúng là cholesteatoma.

Năm 1855, Virchow coi cholesteatoma là một khối u phát sinh từ việc di sản của các tế bào trung mô để thành tế bào biểu mô dạng biểu bì phát triển trong ống tai.

Năm 1868 Von Trolsch cho rằng cholesteatoma là dạng cô đặc của dịch dĩ viêm của niêm mạc tai giữa viêm mạn tính, mũ cô đặc được bao quanh bởi phản ứng bong vảy của niêm mạc tai giữa.

Năm 1889 Habermann đã mô tả hiện tượng viêm thượng nhĩ trong viêm tai xương chũm mạn tính, sau đó ông nghiên cứu nguyên nhân viêm tai xương chũm mạn tính có cholesteatoma.

Năm 1890 Bezold cho là biểu bì vảy có thể lọt vào tai giữa qua lỗ thủng và phát triển thành cholesteatoma.

Năm 1933 Wittmack đã đưa ra giả thuyết về sự hình thành cholesteatoma thượng nhĩ trong viêm tai xương chũm mạn tính, mặc dù ông chưa chỉ rõ vai trò của vòi nhĩ làm giảm sự thông khí [1].

Năm 2014 của Armentano và CS cho biết đã có bằng chứng về cholesteatoma của vùng tai ngay từ thời tiền sử (900-800 năm trước công nguyên) được tìm thấy ở bộ xương phụ nữ hóa thạch trong di tích khảo cổ của La Cova des Pas nằm trên đảo Minorca, ở phía tây Địa Trung Hải [20].

Trong suốt nửa đầu thế kỷ 20, các cholesteatoma chỉ được chẩn đoán khi đã có biểu hiện ra bên ngoài, các phẫu thuật được tiến hành bằng mở xương chũm và quan sát tổn thương bằng mắt thường [21].

1.1.2. Ở Việt Nam

Năm 1957, Nguyễn Năng Kỳ đã nhận xét về những dấu hiệu điện quang của cholesteatoma ở bệnh tai người Việt Nam chụp kiểu Schuller [22].

Năm 1996, Nguyễn Thu Hương bước đầu tìm hiểu về cholesteatoma trong viêm tai xương chũm mạn tính [23].

Năm 2000, Nguyễn Tấn Phong đã đưa ra một giả thuyết về sự hình thành cholesteatoma thượng nhĩ [1].

Năm 2003, Lê Hồng Ánh đã nghiên cứu về hình thái lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị viêm thượng nhĩ [24].

Năm 2005, Nguyễn Xuân Nam đã nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và hình ảnh CLVT cholesteatoma tai [25].

Năm 2006, Lê Văn Khang đã nghiên cứu về đặc điểm cắt lớp vi tính của viêm tai cholesteatoma [26].

Năm 2011, Nguyễn Anh Quỳnh đã nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị viêm tai cholesteatoma trẻ em [27].

1.2. GIẢI PHẪU XƯƠNG CHŨM

1.2.1. Tai giữa

Tai giữa nằm giữa tai ngoài và tai trong, gồm có hòm nhĩ và vòi nhĩ

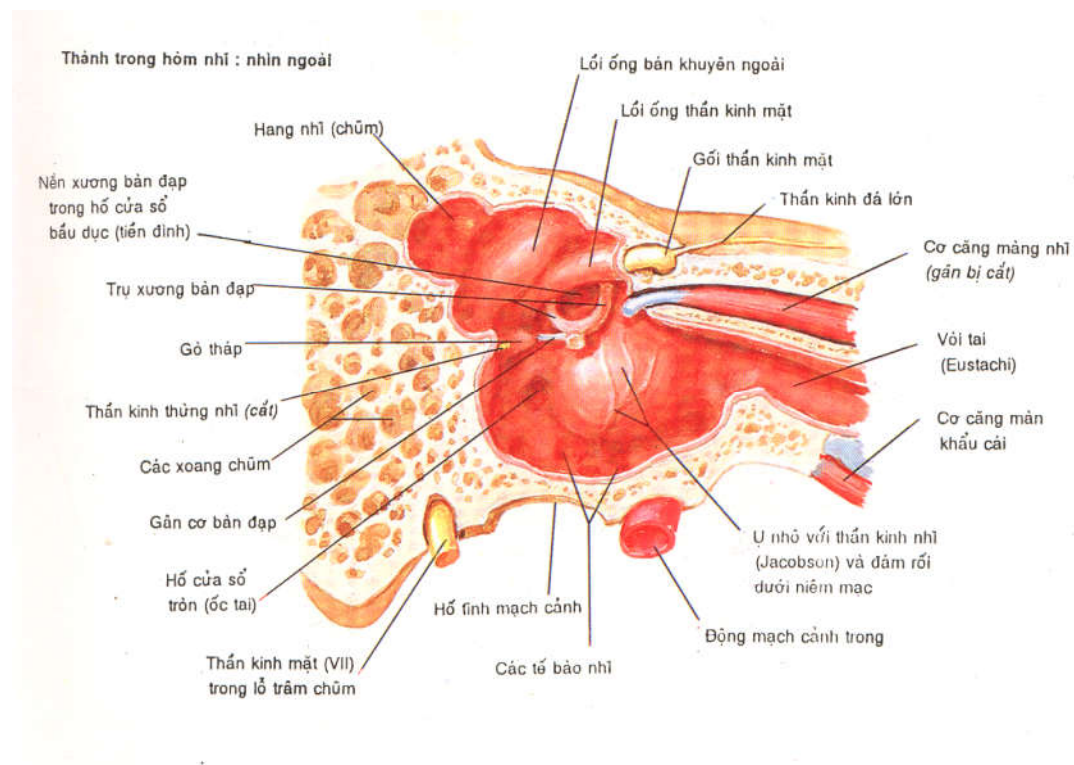
1.2.1.1. Hòm nhĩ

Hòm nhĩ là một khoang trống chứa không khí, nằm trong xương thái dương. Hòm nhĩ giống như một thấu kính 2 mặt lõm có 6 thành nằm theo mặt

phẳng dọc đứng chệch từ trước ra sau. Hòm nhĩ được chia làm ba phần: Thượng nhĩ, trung nhĩ và hạ nhĩ [28].

- Thành trên: Còn gọi là trần hòm tai, là lớp xương mỏng ngăn cách tai giữa với não. Trong một số ít trường hợp, lớp xương này bị hở dọc theo đường khớp đá tai trong và khi đó niêm mạc tai giữa liên hệ trực tiếp với màng não. Nhiễm trùng của tai giữa có thể lan truyền đến màng não qua trần hòm tai.

- Thành dưới: (Thành tĩnh mạch cảnh) còn gọi là sàn hòm tai, là một mảnh xương hẹp, mỏng ngăn cách hòm tai với hố tĩnh mạch cảnh. Sàn thấp hơn thành dưới ống tai ngoài độ 3-4 mm tạo thành hố lõm gọi là ngách hạ nhĩ. Dây thần kinh nhĩ (Jacobson) nhánh của dây thần kinh số IX chui qua thành này vào hòm tai.



Hình 1.1. Thành trong hòm nhĩ [29]

- Thành trong (Thành mê đạo) liên quan trực tiếp cấu trúc của tai trong, ở thành này có:

+ Ụ nhô: Là một lồi tròn do vòng thứ nhất của ốc tai tạo nên. Trên mặt ụ nhô có những rãnh nhỏ (rãnh ụ nhô), có các nhánh của đám rối nhĩ thuộc thần kinh nhĩ, nhánh của thần kinh lưỡi hầu.

+ Cửa sổ ốc tai (cửa sổ tròn): ở phía sau ụ nhô được đậy bởi màng nhĩ phụ.

+ Cửa sổ tiền đình hay cửa sổ bầu dục: ở phía sau trên ụ nhô, có đế xương bàn đạp gắn vào.

+ Hõm nằm giữa cửa sổ tròn và cửa sổ bầu dục gọi là xoang nhĩ liên quan đoạn bóng của ống bán khuyên sau.

+ Lồi thần kinh mặt: Do đoạn II của ống thần kinh mặt tạo nên, chạy từ trước ra sau, ở phía trên cửa sổ tiền đình rồi uốn cong xuống thành chũm hòm tai, lớp xương bọc thần kinh mặt ở đây rất mỏng nên khi viêm tai giữa thần kinh mặt có thể bị tổn thương.

+ Lồi ống bán khuyên ngoài: Nằm phía trên lồi thần kinh mặt.

+ Mỏm hình ốc: Nằm phía trên ụ nhô, có gân cơ căng màng tai (cơ búa) thoát ra đỉnh mỏm.

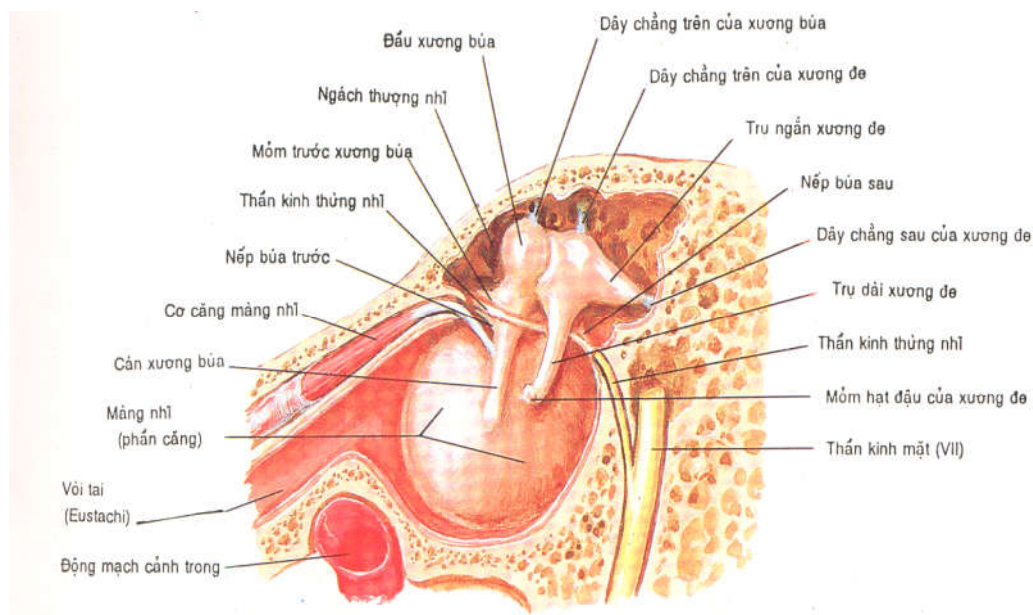
- Thành ngoài (Thành màng): Gồm có hai phần:

+ Phần trên xương tường thượng nhĩ.

+ Phần dưới là màng tai, bờ của màng tai gắn vào rãnh nhĩ bởi vòng sụn xơ. Giữa thành màng và thành động mạch cảnh có ống dây thừng nhĩ để thần kinh nhĩ hòm tai thoát ra.

+ Màng nhĩ: Hình bầu dục lõm ở giữa ngã phía trước, phía ngoài màng nhĩ có ba lớp, lớp ngoài biểu mô, giữa là lớp xơ và trong là lớp niêm mạc. Đường kẻ dọc theo cán búa và đường kẻ vuông góc với đường trên ở rốn nhĩ chia màng nhĩ thành 4 phần không đều nhau. Góc sau dưới là nơi chích rạch màng nhĩ tháo mũ khi VTG có mũ (nhất là VTG cấp mũ).

- Thành trước (Thành động mạch cảnh): Rộng phía trên hơn ở dưới. Thành này có ống cơ căng màng tai (ống cơ búa) ở trên, lỗ hòm tai của vòi tai ở dưới. Dưới lỗ hòm tai của vòi tai là vách xương mỏng ngăn cách hòm tai với động mạch cảnh trong, vì vậy khi viêm tai giữa (VTG) có thể bị đau tai theo nhịp mạch đập.



Hình 1.2. Thành ngoài của hòm nhĩ [29]

- Thành sau hay hang chũm:

+ Ở trên có sào đạo thông với sào bào.

+ Phía dưới ngách thượng nhĩ là mỏm tháp có gân cơ bàn đạp chui ra tới bám vào cổ xương bàn đạp.

+ Phía sau hòm nhĩ của phần xương chũm có đoạn 2 và đoạn 3 của dây thần kinh mặt nằm trong ống Fallope. Giữa đoạn 2 và 3 có khuyết dây VII hình vòng cung, đoạn 3 của dây thần kinh IV đi xuống dưới chéo ra ngoài.

* Hòm tai được chia làm 3 phần:

- Thượng nhĩ: là một phần của tai giữa, nằm phía trên mỏm ngăn xương búa, có hệ thống xương con (đầu xương búa, thân xương đe) và dây chằng

treo búa, đe chia thượng nhĩ thành 2 ngăn, ngăn ngoài và ngăn trong, chỉ có ngăn trong thông xuống hạ nhĩ.

+ Thượng nhĩ ngoài: có dây chằng cổ xương búa chia làm 2 ngăn, ngăn trên Kretschaman, ngăn dưới là Prussack.

+ Thượng nhĩ trong: liên quan với sào đạo ở phía sau và tầng dưới của hòm nhĩ ở phía trước.

+ Thượng nhĩ rất kém thông khí, là nơi dễ hình thành túi co kéo, liên quan đến sự hình thành Cholesteatoma thượng nhĩ.

- Trung nhĩ: Nằm giữa thượng nhĩ và hạ nhĩ, ngang mức cán xương búa ở trên và ngang mức bờ dưới ống tai ngoài ở dưới.

- Hạ nhĩ: ở phía dưới trung nhĩ, là phần thấp nhất của hòm nhĩ, ít khi liên quan đến bệnh tích Cholesteatoma.

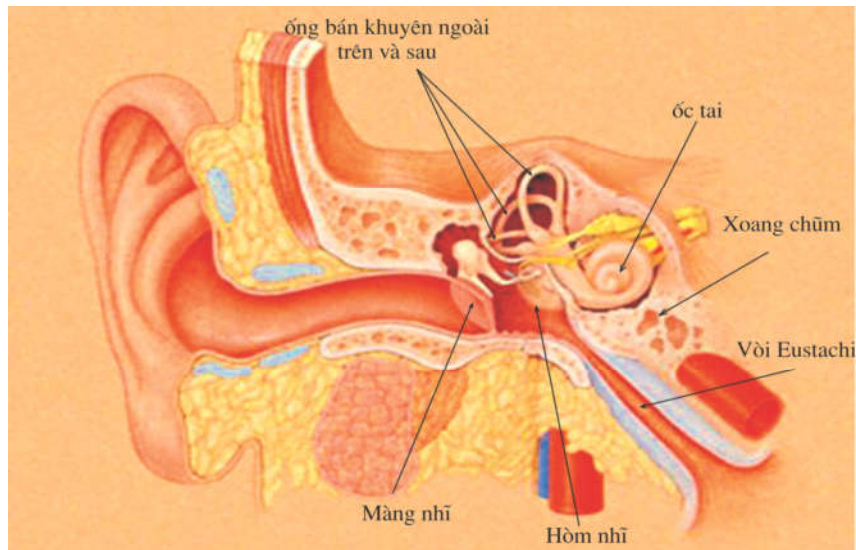
1.2.1.2. Vòi nhĩ (Eustachi)

Là một ống sụn xương nối liền hòm nhĩ và vòm mũi họng.

Vòi nhĩ có tác dụng làm cân bằng áp lực ở hai phía cả màng nhĩ đảm bảo cho sự hoạt động của hệ thống màng nhĩ xương con, đồng thời nhờ vòi nhĩ mà các chất dịch trong hòm nhĩ được dẫn lưu xuống họng.

Điểm khác biệt giữa vòi nhĩ trẻ em và người lớn:

- Độ dài vòi ở trẻ em bằng 1/2 vòi tai người lớn.
- Lỗ vòi trẻ em rộng hơn, nằm ngang hơn và thấp hơn do đó vi khuẩn và dịch dễ trào ngược vào tai hơn gây ra bệnh tích VTG và VTXC.



Hình 1.3. Vòi nhĩ (Eustachi) [29]

1.2.2. Xương chũm

Xương chũm là một phần của xương thái dương, có hình tháp cụt, đỉnh quay xuống dưới, đáy ở trên, xương chũm nằm sau ống tai ngoài, hòm nhĩ và mê đạo. Xương chũm gồm có 6 mặt [28].

- Mặt trước: Xương chũm liên quan với ống tai ngoài và dây thần kinh số VII (đoạn 3).

- Mặt sau: Xương chũm liên quan với tĩnh mạch bên ngoài tiểu não.

- Mặt ngoài: Là mặt phẫu thuật vào xương chũm và được giới hạn bởi:

+ Phía trên là đường thái dương

+ Phía dưới là bờ tự do của xương chũm.

+ Phía trước là ống tai ngoài.

+ Phía sau là đường nối đá chằm.

Mốc giải phẫu quan trọng để phẫu thuật vào xương chũm là gai Henlé, nằm sau trên ống tai xương, phía trước vùng sàng Chipault.

Phần sau dưới của mặt ngoài gồ ghề là chỗ bám của cơ ức đòn chũm, ở phía sau chỗ bám cơ ức đòn chũm có lỗ ngoài của ống chũm, ống này chứa tĩnh mạch liên lạc, nối liền tĩnh mạch trong sọ với hệ thống tĩnh mạch cổ bên ngoài.

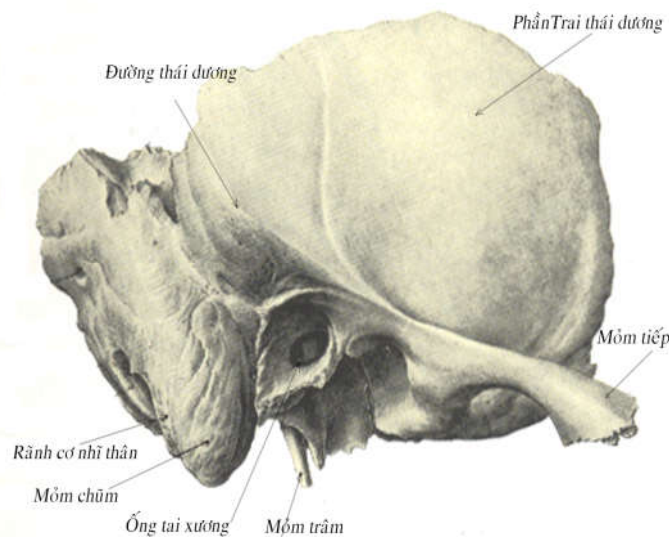
- Mặt trong: Nối tiếp với xương đá.
 - Mặt trên: Nền tháp liên hệ với tầng sọ giữa thủy thái dương.
 - Mặt dưới: Nhìn thẳng xuống cổ gồm có hai phần hình tam giác.
- + Phần tam giác phía trong:

Hướng từ sau ra trước theo bình diện đứng và được coi là bờ ngoài của rãnh cơ nhị thân.

- + Tam giác nhị thân Mouret:

Nhìn thẳng xuống cổ, đỉnh của tam giác là lỗ trâm chũm, hai cạnh là rãnh cơ nhị thân ở bên ngoài và rãnh chũm ở bên trong, đáy của tam giác là đường nối liền cực sau của rãnh nhị thân với cực sau rãnh chũm ở phần sau của tam giác Mouret, có cơ nhị thân bám vào.

Tam giác nhị thân Mouret có liên quan mật thiết với nhóm tế bào dưới sào bào sâu của xương chũm. Vì vậy bệnh tích của xương chũm có thể gây xuất ngoại ở vùng này (VTXC xuất ngoại thể Mouret).



Hình 1.4. Xương chũm hình thể ngoài giải phẫu liên quan [29]

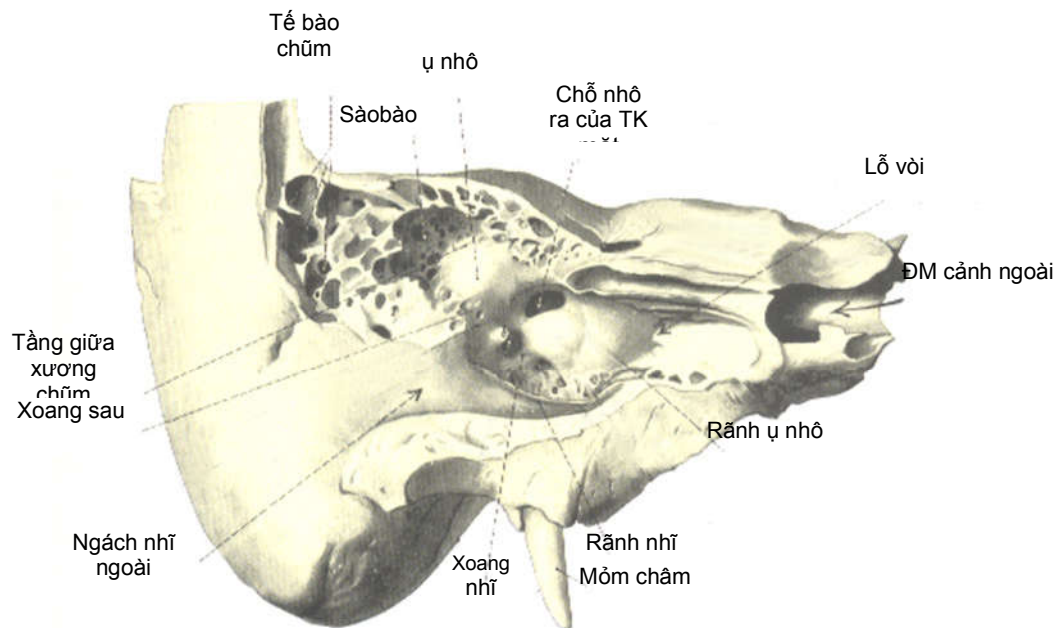
*** Cấu tạo xương chũm:**

Trong khối chũm có nhiều hốc rộng gọi là tế bào (cellule) một trong những cái hốc rộng đó phát triển to hơn những cái khác và mang tên là sào bào hay hang chũm (antre).

Ở hai nhi sào bào khu trú ở ngay trên và sau ống tai ngoài khi lớn lên sào bào sẽ phát triển về phía dưới và phía sau, sào bào ăn thông với hòm nhĩ bằng một cái ống gọi là sào đạo hay ống thông hang (aditus ad antrum).

Xung quanh sào bào có nhiều tế bào nhỏ hơn gọi là xoang chũm. Những tế bào này đều ăn thông với sào bào. Một đôi khi ở thành ngoài sào bào có một tế bào khá to (tế bào Lenoir) làm cho phẫu thuật viên mổ xương chũm dễ nhầm với sào bào. Tùy tế bào phát triển nhiều hay ít, người ta chia xương chũm làm 3 loại:

- Loại thông bào: Các nhóm tế bào phát triển đầy đủ, thành của tế bào mỏng, nội dung xương chũm lỗ chỗ như tổ ong.
- Loại xốp: Có vài nhóm tế bào ở chung quanh sào bào.
- Loại đặc ngà: Xương bị đặc ngà hoặc đầy tổ chức xốp, sào bào nhỏ lại, có khi bằng hạt ngô; loại này màng não thường bị sa xuống thấp và tĩnh mạch bên thường nhô ra phía trước và làm kém thông khí xương chũm.



Hình 1.5. Cấu tạo bên trong xương chũm [29]

Niêm mạc hòm nhĩ liên tiếp che phủ tất cả sào bào, sào đạo và các tế bào. Do đó khi hòm nhĩ bị viêm, niêm mạc trong xương chũm có phản ứng và đôi khi xương chũm cũng bị viêm.

Chúng ta cần nắm vững sự phân bố của các nhóm tế bào. Mouret chia các khối xương chũm ra làm hai phần do một bình diện tiếp tuyến với mặt trước của tĩnh mạch bên: phần trước dày gọi là phần đá vảy, phần sau mỏng gọi là phần tiểu não - tĩnh mạch.



Hình 1.6. Các loại thông bào xương chũm [28]

1. Thông bào; 2. Xốp; 3. Đặc ngà

- *Phần đá vảy*: phần này rất dày và được chia làm hai lớp bởi một bình diện thẳng đứng kéo từ mặt trong của mỏm chũm lên.

Lớp ngoài chứa đựng các nhóm tế bào:

- + Nhóm sào bào nông.
- + Nhóm dưới sào bào nông.
- + Nhóm mỏm chũm.

Lớp trong chứa đựng các nhóm tế bào sau đây:

- + Nhóm sào bào sâu ở sát màng não và các ống bán khuyên.
- + Nhóm dưới sào bào sâu có quan hệ với tam giác nhị thân Mouret ở mặt dưới xương chũm.

- *Phần tiểu não tĩnh mạch*: Phần này mỏng và giống như cái máng ôm lấy mặt ngoài và sau của tĩnh mạch bên, nó chứa đựng hai nhóm tế bào.

+ Nhóm tĩnh mạch: ở dọc theo mặt ngoài của tĩnh mạch bên và được phân biệt ra làm cụm trên tĩnh mạch, cụm tĩnh mạch và cụm dưới tĩnh mạch.

+ Nhóm tiểu não: nhóm này nằm phía sau tĩnh mạch bên. Tĩnh mạch liên lạc của xương chũm xuất hiện ra tại vùng này. Vì vậy người ta gọi là nhóm tĩnh mạch xương chũm hay nhóm sau dưới.

Ngoài bảy nhóm tế bào chính của xương chũm còn có những nhóm tế bào phụ sau đây.

- *Nhóm thái dương mỏm tiếp*: Tế bào phát triển ở chân và trai thái dương hoặc ở rễ của mỏm tiếp, ở trẻ em nhóm này rất phát triển, vì vậy biến chứng xuất ngoại thể thái dương mỏm tiếp hay gặp ở trẻ em do VTXC cấp hoặc VTXC mạn tính HVXN gây ra.

- *Nhóm xương đá*: tế bào có thể xâm nhập vào chung quanh mê nhĩ hoặc vào đến mỏm xương đá.

Các tế bào chũm ăn thông vào trong sọ bởi một ống con gọi là ống đá chũm. Ống này đi từ một tế bào nào đó ở gần nội sọ nhất đến mặt sau xương đá, về phía trên lỗ tai trong. Do ống thông này mà viêm nhiễm ở xương chũm có thể đi trực tiếp vào trong nội sọ.

Trong xương chũm có hai bộ phận quan trọng mà cần phải biết rõ để khi phẫu thuật tránh làm tổn thương là tĩnh mạch bên và dây thần kinh số VII.

1.2.3. Tĩnh mạch bên

Tĩnh mạch bên thuộc hệ tĩnh mạch nội sọ xuất phát từ hội lưu Hérophile, nằm mặt trong xương chũm nhận máu từ các tĩnh mạch nội sọ đổ về rồi chảy về vĩnh cảnh. Tĩnh mạch có ba đoạn [28].

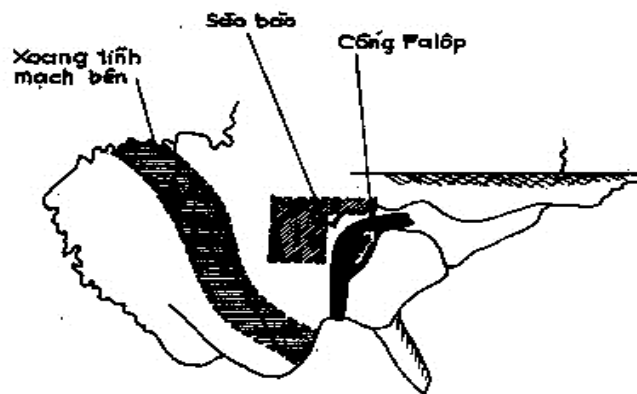
- Đoạn nằm ngang
- Đoạn xuống
- Đoạn ngược lên.

Trong đó đoạn II và đoạn III có liên quan với phần tiểu não tĩnh mạch và nhóm tế bào dưới sào bào sâu của xương chũm.

1.2.4. Dây thần kinh mặt

Dây thần kinh số VII chạy trong ống tai trong cùng với dây thần kinh số VIII khi đến đáy ống tai trong dây VII đi theo ba đoạn của ống Fallope [28].

- Đoạn một - đoạn mê đạo: Đoạn một dài từ 3-5mm chạy song song với trục xương đá, tới vùng hạch gối (còn gọi là khuỷu thứ nhất của dây VII). Đoạn một nằm giữa ốc tai ở phía trước và phần tiền đình ở phía sau.



Hình 1.7. Hình chiếu dây thần kinh VII mặt ngoài XC [28]

- Đoạn hai (đoạn hòm nhĩ): Đoạn hai tiếp nối với đoạn một ở khuỷu thứ nhất ở vùng hạch gối dài từ 10-12mm chạy vuông góc với trục xương đá tới ngang tầm mỏm ngang xương đe, cách mỏm ngang xương đe khoảng 3mm. Về phía trong và phía dưới dây VII gập lại một góc khoảng 90-120⁰ tạo nên đoạn khuỷu thứ hai, đoạn hai nằm giữa cửa sào bầu dục ở phía dưới và ống bán khuyên ngoài ở phía trên, cách hòm nhĩ bởi lớp xương rất mỏng khoảng 1mm nên khi VTG thần kinh mặt có thể bị tổn thương.

- Đoạn ba (đoạn xương chũm): Đoạn ba dài từ 10-16mm, trung bình là 13mm tiếp nối với đoạn hai ở khuỷu thứ hai của dây VII đến lỗ châm chũm,

đoạn này ống Fallope có liên quan mật thiết với xương chũm và chạy trong tường của dây thần kinh số VII (thành sau của ống tai xương).

+ Đường đi của đoạn ba là từ trên xuống dưới và ra ngoài, nếu vẽ hình chiếu ra mặt ngoài xương chũm thì đoạn ba là một đường thẳng song song trùng với đường kẻ từ gai Henlé tới khớp chũm nhĩ hoặc ở trước hay sau đường này khoảng 1mm. Đoạn ba cách mặt ngoài khoảng 15,5mm ở ngang tầm mỏm chũm chạy cùng với dây VII trong đoạn ba của ống Fallope là động mạch chũm trong phẫu thuật xương chũm dây thần kinh số VII có thể bị tổn thương ở đoạn hai và đoạn ba gây biến chứng liệt mặt sau mổ.

1.3. ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN VÀ PHÂN LOẠI CHOLESTEATOMA

1.3.1. Bệnh sinh cholesteatoma

Cholesteatoma là một tổn thương dạng nang lan rộng với biểu mô vảy sừng hóa, lòng nang chứa chất sừng, thường gặp nhất ở tai giữa và xương chũm và có thể bất cứ nơi nào trong các hốc của xương thái dương, có thể là bệnh bẩm sinh hay mắc phải [30]. Theo các tác giả, tiêu chuẩn chẩn đoán cholesteatoma bẩm sinh là sự hình thành nang biểu bì đằng sau một màng nhĩ còn nguyên vẹn, không có tiền sử nhiễm trùng tai giữa, không có tiền sử phẫu thuật tai và không gây tổn thương niêm mạc tai giữa [31]. Tuy nhiên, các đợt viêm tai giữa tái diễn không phải là yếu tố loại trừ của một cholesteatoma bẩm sinh, bởi vì các bệnh lý này có thể cùng song song tồn tại độc lập với nhau và cũng có thể sự hình thành khối cholesteatoma dẫn đến tắc vòi nhĩ gây viêm tai giữa [32]. Hiện có hai giả thuyết về sự hình thành cholesteatoma bẩm sinh: Các tế bào vảy từ ống tai ngoài di cư qua eo nhĩ và thuyết về tàn dư phôi thai của các tế bào biểu mô hình thành xương thái dương [33].

Cholesteatoma còn là một loại bệnh tích đặc biệt trong bệnh cảnh của viêm tai giữa mạn tính. Trên nền viêm tai giữa mạn tính xuất hiện các khối cholesteatoma có đặc tính phát triển, ăn mòn, phá hủy các thành phần của tai giữa và các cấu trúc lân cận, khiến cho quá trình viêm ngày càng lan rộng có thể dẫn tới các biến chứng rất nặng nề [34]. Khối cholesteatoma đầu tiên thường khu trú ở thượng nhĩ ăn mòn và phá hủy các cấu trúc xương con, sau đó lan rộng ra, có thể vào tai trong gây viêm mê nhĩ với các biểu hiện ù tai, chóng mặt, động mắt, mất thăng bằng... hay lên màng não, não gây ra các biểu hiện viêm nhiễm áp-xe tại vùng này với các triệu chứng sốt cao, đau đầu, cứng gáy, nôn, buồn nôn... nặng có thể dẫn tới hôn mê, tử vong. Ngoài ra, khối cholesteatoma có thể lan rộng ra sau, phá hủy các cấu trúc tế bào xương chũm làm quá trình viêm lan rộng ra tĩnh mạch bên, tiểu não hoặc lan ra phía ngoài gây các biểu hiện xuất ngoại của viêm tai xương chũm.

Khối cholesteatoma phát triển như một u bọc, bên ngoài là một lớp màng với lớp biểu mô có khả năng chế tiết các men gây ra hiện tượng ăn mòn và phá hủy xương xung quanh và một lớp màng đáy có màu sáng óng ánh (màu đặc trưng của khối cholesteatoma) [35], [36]. Bên trong là một khối mềm, trắng như bã đậu bao gồm các tế bào biểu mô lẫn với các tế bào mỡ và các tinh thể cholesterin. Ban đầu khối cholesteatoma thường có kích thước nhỏ, có hình ảnh u bọc, khi lớn lên, khối bị vỡ ra dưới áp lực của các thành phần bên trong và bị nhiễm khuẩn khiến cho có hình ảnh chất tiết ra ngoài bản, lỏng nhớt như chất bã đậu và có mùi thối khắm nếu nhiễm khuẩn.

Về nguyên nhân sinh ra khối cholesteatoma có các giả thuyết:

+ Thuyết nguyên phát: Thuyết này cho rằng Cholesteatoma sinh ra từ mảnh ngoại bì của bào thai còn lại, thường khu trú ở xương đá mà không có tổn thương ở xương chũm, loại này rất ít gặp.

+ Thuyết thứ phát (thuyết di cư): Các tế bào biểu bì ở ống tai ngoài và màng nhĩ qua lỗ thủng màng tai di nhập vào hòm tai, sừng hoá thành cholesteatoma [37]. Cholesteatoma thường gặp ở các lỗ thủng thuộc phần màng tròng, các lỗ thủng sát khung xương ở màng căng. Loại này phá huỷ xương rất mạnh gây nên hậu quả giảm sức nghe nhanh và nặng.

+ Thuyết xâm lấn: liên quan chặt chẽ với bệnh lý vòi tai và áp lực âm trong hòm tai, hình thành nên túi co kéo do đó các tế bào biểu bì của màng nhĩ bị áp lực âm trong hòm tai hút vào phía trong túi co kéo, rồi sừng hoá thành cholesteatoma.

+ Thuyết dị sản: do quá trình viêm nhiễm mạn tính trong hòm tai làm cho các tế bào biểu mô trụ của đường hô hấp biến đổi thành tế bào dạng biểu bì [38].

Hiện nay đại đa số các tác giả thừa nhận thuyết hình thành khối cholesteatoma là do quá trình di nhập của lớp biểu bì ống tai và màng nhĩ vào trong hòm tai qua lỗ thủng hay túi co kéo hình thành trong quá trình viêm tai.

1.3.2. Phân loại cholesteatoma

Việc phân loại được dựa trên cơ sở sinh bệnh học, lâm sàng, vị trí, lứa tuổi, CLVT.

1.3.2.1. Cholesteatoma bẩm sinh: Cholesteatoma bẩm sinh có nhiều phân loại giai đoạn khác nhau hiện đang được sử dụng [39]:

a, Phân loại giai đoạn của Derlacki và Clemis (1965): Các tác giả này đã lần đầu tiên đưa phân loại giai đoạn bệnh cho các trường hợp cholesteatoma bẩm sinh với 3 giai đoạn như sau [40]:

- Giai đoạn 1: Hình ảnh khối cholesteatoma giống như đá kim tự tháp.
- Giai đoạn 2: Cholesteatoma liên quan đến khoang xương chũm.
- Giai đoạn 2: Cholesteatoma liên quan đến khoang tai giữa.

b, Phân loại giai đoạn của Pottsic: Pottsic (2002) chia các cholesteatoma bẩm sinh thành 4 giai đoạn như sau [41]:

- Giai đoạn 1: Cholesteatoma chỉ ở 1 góc và không có ở xương con hoặc xương chũm.

- Giai đoạn 2: Cholesteatoma nhiều hơn một góc và không có ở xương con hoặc xương chũm.

- Giai đoạn 3: Có cholesteatoma ở xương con nhưng không có ở xương chũm.

- Giai đoạn 4: Khối cholesteatoma mở rộng trong xương chũm.

Hệ thống phân loại này đơn giản, dễ áp dụng, đặc biệt hữu ích trong việc chuẩn hóa các báo cáo về cholesteatoma bẩm sinh và cho phép đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh cũng như giúp người thầy thuốc có tư vấn chính xác cho cha mẹ của bệnh nhi.

c, Phân loại giai đoạn của Nelson: Phân loại cholesteatoma bẩm sinh của Nelson (2002) chia thành 3 giai đoạn sau [42]:

- Giai đoạn 1: Khối cholesteatoma nằm ở phần giữa hòm tai và trung nhĩ nhưng không có tổn thương của xương đe hay xương bàn đạp.

- Giai đoạn 2: Khối cholesteatoma nằm ở phần giữa hòm tai, trung nhĩ và thượng nhĩ cùng với tổn thương của xương con nhưng không có ở xương chũm.

- Giai đoạn 3: Khối cholesteatoma nằm ở phần giữa hòm tai, trung nhĩ và xương chũm.

1.3.2.2. Cholesteatoma mắc phải: Trong nhóm này được chia thành 2 nhóm nhỏ:

+ Cholesteatoma mắc phải nguyên phát: Là do sự hình thành túi co rút (do rối loạn chức năng của vòi nhĩ dẫn đến giảm áp lực tai giữa để tạo thành túi co rút) và lớp biểu mô bình thường của tai ngoài di cư vào tai giữa để hình thành nang biểu bì trong tai giữa (Theo Bezold-1878 [32]). Cũng có thể cholesteatoma được hình thành do các tế bào biểu mô di cư qua lỗ thủng của màng nhĩ (Theo Bezold-1899, Habermann-1899 và Karmondy-2011[32]). Cholesteatoma mắc phải nguyên phát cũng có thể do biểu mô vảy cấy vào tai giữa thông qua phẫu thuật tai hay chấn thương (tai nạn sau một vụ nổ...), hoặc do biểu mô tai giữa dị sản vảy hình thành (sau nhiễm trùng...).

+ Cholesteatoma mắc phải thứ phát: Đây là loại tổn thương ở tai giữa luôn luôn đến sau quá trình nhiễm trùng do tổn thương màng nhĩ và khung nhĩ. Sự mất màng nhĩ và khung nhĩ mở đường cho sự di chuyển biểu mô từ ống tai ngoài vào khu vực thượng nhĩ. Loại tổn thương này là phổ biến nhất sau các viêm tai giữa hoại tử do sốt phát ban hoặc sau sởi. Thông thường các tổn thương thường gây ra do độc lực của vi sinh vật có liên quan ví dụ như liên cầu khuẩn tan máu beta. Hoại tử bắt đầu xảy ra ở những khu vực của màng nhĩ có hệ thống cấp máu nghèo nhất. Các mô hoại tử tróc ra và không được thay thế bằng các mô bình thường.

1.3.2.3. Phân loại theo lâm sàng: có 3 thể, thể ướt, thể khô, thể vùi [28]

- Cholesteatoma ướt: khối cholesteatoma ăn thông với ổ viêm xương và có mũ rất thối, khi hòa vào nước thì tan ra thành những mảnh nhỏ nổi óng ánh trên mặt nước như xà cừ. Thể này hay gặp nhất và gây biến chứng nguy hiểm.

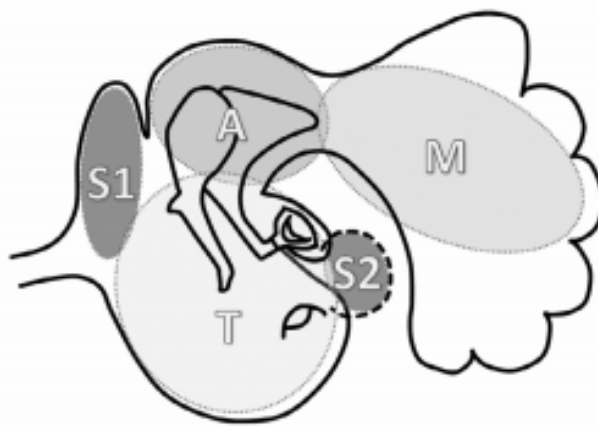
- Cholesteatoma khô: có 3 đặc điểm là ăn thông với bên ngoài qua lỗ thủng màng nhĩ, xuất tiết ít và mùi không thối nhiều, khuôn bên ngoài của khối cholesteatoma còn khá nguyên vẹn. Thể này thường hay gặp ở thượng nhĩ với lỗ thủng ở màng tròng, khối cholesteatoma không lan rộng.

- Cholesteatoma chôn vùi: cholesteatoma bị chôn vùi trong xương thái dương, không thông thương với bên ngoài, người ta gọi là cholesteatoma nguyên phát. Cholesteatoma được hình thành trước khi tai bị viêm, thể này ít gặp, tiến triển âm ỉ nhưng cũng có thể gây ra các biến chứng nguy hiểm.

1.3.2.4. Phân loại theo vị trí:

Cholesteatoma tai giữa được đặc trưng bởi tổn thương do việc hình thành các lớp biểu mô vảy sừng hóa, mảnh vụn keratin và vùng mô đệm (perimatrix) có độ dày khác nhau và có hay không có phản ứng viêm quanh vùng mô tổn thương. Do có nhiều yếu tố tham gia trong quá trình hình thành cholesteatoma cũng như sự hiểu biết về bệnh ngày càng sâu hơn đồng thời chúng lại rất khác biệt tùy theo từng trường hợp và vì thế các bác sĩ phẫu thuật cần được cung cấp đầy đủ các dữ liệu về bệnh giúp đưa ra phương pháp điều trị tối ưu nhằm loại bỏ khối cholesteatoma, ổn định các cấu trúc giải phẫu và phục hồi tốt nhất về chức năng. Phân loại vị trí lâm sàng cholesteatoma cung cấp các dữ liệu tiêu chuẩn cho những nhóm bệnh nhân tương đối đồng nhất cho phép giải thích hợp lý bệnh học tương ứng của quá trình hình thành bệnh. Viện Hàn lâm Thính học và Thần kinh học Châu Âu (The European Academy of Otology and Neurotology -EAONO) đã xuất bản một cuốn sách hướng dẫn phân loại vị trí cholesteatoma vào năm 2015 dựa trên đồng thuận Delphi. Bên cạnh đó, Hội thính học Nhật Bản (Japan Otological Society - JOS) cũng đã giới thiệu một phân loại vị trí cholesteatoma khác. Do sự tồn tại cùng lúc của hai hệ thống phân loại khác nhau nên nhóm chỉ đạo của EAONO và JOS đã quyết định làm việc cùng nhau để tạo ra một văn bản thống nhất về "Định nghĩa, phân loại và vị trí của cholesteatoma tai giữa" với mục đích sử dụng phân loại này rộng rãi, thống nhất trên toàn cầu. Nhóm chỉ đạo EAONO / JOS đã họp lần đầu tiên năm 2015 ở Niigata. Sau hơn 12 tháng làm việc với nhiều phiên đàm phán, thảo

luận, phiên bản chung về định nghĩa, phân loại và vị trí của cholesteatoma đã được nhất trí công bố và đưa vào sử dụng. Để đơn giản hóa giai đoạn của cholesteatoma tai giữa, người ta chia không gian xương chũm thành bốn vị trí: Các vị trí thăm khám khó khăn (S), khoang màng nhĩ (tympanic cavity - T), thượng nhĩ (attic -A) và khoang chũm (mastoid -M). Các vị trí thăm khám khó khăn bao gồm S1 trần thượng nhĩ và S2, xoang nhĩ (sơ đồ dưới đây).



Sơ đồ 1.1. Phân loại vị trí cholesteatoma (STAM system).

- I: Cholesteatoma nằm tại vị trí nguyên phát, vị trí có cholesteatoma; thí dụ thượng nhĩ cho cholesteatoma trần thượng nhĩ, khoang màng nhĩ cho cholesteatoma bẩm sinh, cholestatoma phần màng chũm, cholesteatoma thứ phát.

- II: Bao gồm các cholesteatoma từ 2 vị trí trở lên.

- III: Cholesteatoma có biến chứng ngoài sọ, bao gồm:

+ Liệt mặt,

+ Rò mê nhĩ

+ Viêm mê nhĩ

+ Áp xe sau mê nhĩ

+ Áp xe ngực,

- + Áp xe cổ,
- + Phá hủy hơn ½ chiều dài xương ống tai
- + Viêm tai giữa dính
- IV: Cholesteatoma với biến chứng nội sọ (bao gồm viêm màng não, áp xe não...).

1.3.2.5. Phân loại theo lứa tuổi:

- Cholesteatoma trẻ em: gặp ở lứa tuổi ≤ 15 tuổi.
- Cholesteatoma người lớn: gặp ở lứa tuổi > 15 tuổi.

1.3.2.6. Phân theo hình ảnh phim CLVT

Khối cholesteatoma tai giữa bao gồm biểu mô vảy sừng hóa phát triển lạc chỗ bên trong khoang tai giữa, tích tụ keratin và các mảnh vụn biểu mô. Chúng có khả năng ăn mòn các xương con và thành xương của hốc tai giữa, chủ yếu là do phản ứng viêm kích hoạt hoạt động của hủy cốt bào (osteoclastic). Hầu hết các ổ nhú cholesteatoma tai giữa (98%) là cholesteatoma mắc phải. Đến nay, một số cơ chế gây bệnh đã được đề xuất để giải thích bệnh sinh của cholesteatoma. Chẩn đoán hình ảnh đóng một vai trò quan trọng trong việc đánh giá bệnh nhân bị cholesteatoma xương thái dương. Do độ nhạy cao, CLVT là một công cụ có giá trị để đánh giá cholesteatoma [43]. Dấu hiệu của cholesteatoma trên CLVT là hình ảnh mờ đục của mô mềm ở khoang giữa và khoang chũm liên quan đến sự ăn mòn các xương con và sự xói mòn của các cấu trúc lân cận [44], [45], [46]. Đã có một vài nghiên cứu phân loại cholesteatoma tai giữa dựa trên số liệu bệnh nhân hoặc bệnh lý [47]. Cholesteatoma được phân loại là bẩm sinh hoặc mắc phải và được chia thành nguyên phát và thứ phát. Ngoài ra, cholesteatoma có thể được phân loại dựa trên địa điểm xuất phát của cholesteatoma (thượng nhĩ, hòm tai và trung

nhĩ). Hình ảnh cholesteatoma trên CLVT đã được sử dụng để đánh giá cholesteatoma tai giữa và lựa chọn phẫu thuật cho cholesteatoma tai giữa. Đã có một số nghiên cứu đánh giá đặc điểm của cholesteatoma dựa trên hình ảnh CLVT. Theo cách đánh giá này, tổn thương được chia thành các mức sau:

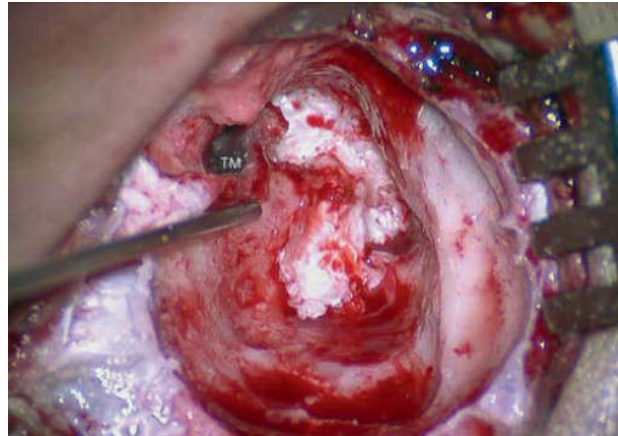
Khoang màng nhĩ (T)	Xương chũm (M)	Biến chứng (C)
T1: Cholesteatoma thượng nhĩ	M0: Không tổn thương	C0: Không có biến chứng
T2: Cholesteatoma màng nhĩ	M1: Cholesteatoma lan rộng vào khoang xương chũm	C1: Biến chứng ngoài sọ
T3: Cholesteatoma lan tỏa	M3: Cholesteatoma lan vào các tế bào chũm	C2: Có biến chứng nội sọ

1.4. CẤU TẠO VÀ TÁC HẠI CỦA CHOLESTEATOMA

1.4.1. Đại thể: Khối cholesteatoma là một u có vỏ bọc với các đặc điểm:

- Bên ngoài là lớp vỏ khá dày, dai, màu trắng gồm 2 lớp: lớp biểu mô vảy dính sát vào lớp tổ chức liên kết, ở giữa có các tinh thể cholesterin nên thấy trắng sáng óng ánh. Người ta cho là chính lớp vỏ này xâm lấn và làm tiêu huỷ xương nên gọi là màng mái (matrice).

- Bên trong vỏ bọc là khối mềm, thường có màu trắng đục, lồi nhô, trắng như bã đậu, có các mảnh sáng óng ánh như xà cừ do vỏ khối u cholesteatoma vỡ ra, khi thả vào nước sẽ nổi vầng óng ánh như vầng mỡ gồm có những tế bào biểu mô lẫn với các tế bào mỡ và chất cholesterin.

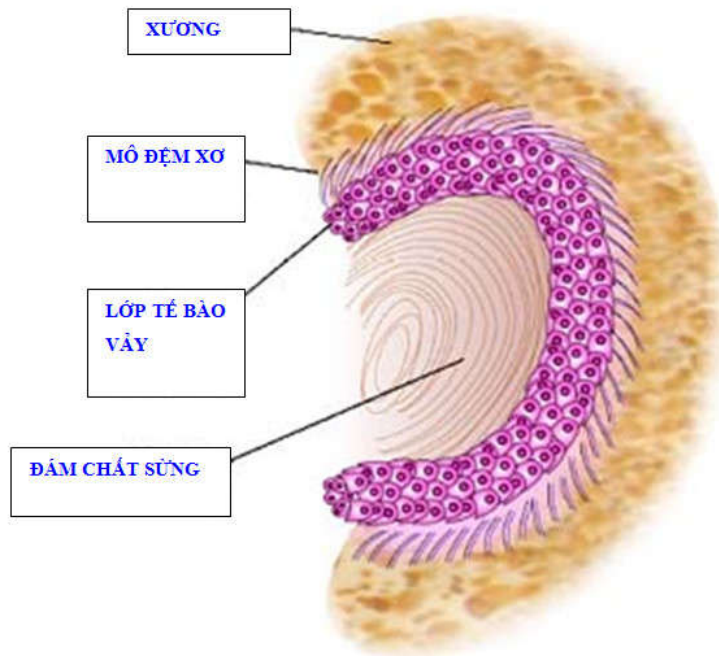


Hình 1.8. Khối cholesteatoma mắc phải qua soi tai [48]

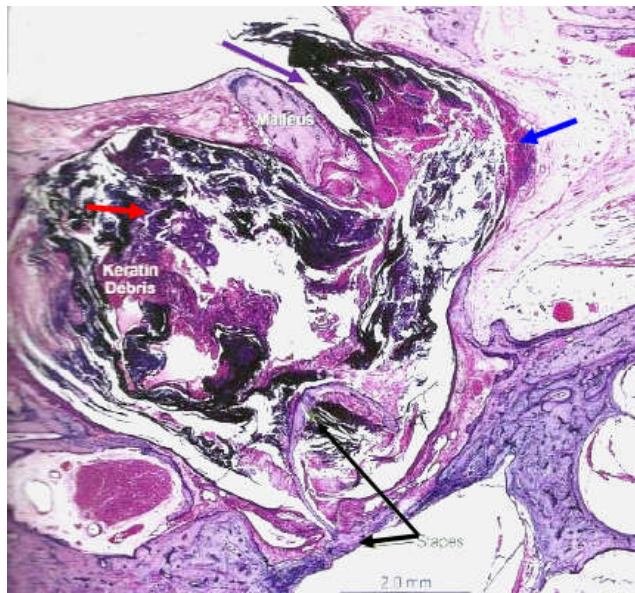
Hình 1.9. Khối cholesteatoma mắc phải quan sát trong lúc phẫu thuật [48]

1.4.2. Vi thể:

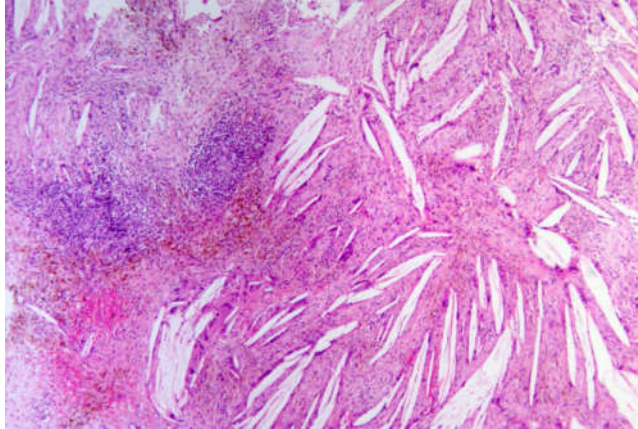
Về vi thể, cholesteatoma không phải là u mà là tổn thương dạng nang với lớp biểu mô lót vách nang loại vảy sừng hóa và trong lòng nang chứa nhiều chất sừng (keratin), các tinh thể cholesterol (hình 1.11). Lớp biểu mô vảy có một lớp tế bào đáy, phía trên lớp đáy gồm 5-6 hàng tế bào vảy với các lớp mỏng của các tế bào hạt, tế bào bóng và sừng hóa. Không giống biểu mô vảy của da, lớp biểu mô vảy trong nang cholesteatoma không có các thành phần phụ thuộc da (nang lông, tuyến mồ hôi, tuyến bã) và các nhú chân bì. Trong lớp biểu mô vảy có thể thấy tổn thương viêm hạt và tăng sinh xơ, các tế bào khổng lồ dị vật (dị vật là các mảnh vụn keratin) [49]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy biểu mô vảy của nang cholesteatoma có bộc lộ mạnh các dấu ấn cytokeratin 16 và Ki67 (bằng nhuộm hóa mô miễn dịch) là bằng chứng cho thấy sự tăng sinh mạnh của tế bào vảy trong cholesteatoma [50]. Các xương quanh khối cholesteatoma thoái hóa, hoại tử và xâm nhập viêm là thường gặp (hình 1.10).



Sơ đồ cấu tạo vi thể cholesteatoma



Hình 1.10. Vi thể của cholesteatoma: Lòng nang chứa nhiều keratin (mũi tên đỏ). Lớp biểu mô vảy vách nang (mũi tên đen), lớp biểu mô vảy tăng sinh (mũi tên tím) và mô xương bị hoại tử (mũi tên xanh). HE x 200 [36].



*Hình 1.11. Tinh thể cholesterol.
HE x 100 [36].*

1.4.3. Sự tham gia của các tế bào và chất trung gian trong cholesteatoma

Sự tích tụ của chất sừng (keratinizing) biểu mô trong khoang tai giữa là một yếu tố rất quan trọng trong sinh bệnh học của cholesteatoma. Các giả thuyết đã đề xuất là các tế bào vảy của da di cư và tăng sinh để đáp ứng với tổn thương viêm trong khoang tai giữa gây ra sự tích tụ keratin. Trong nghiên cứu của Hiroyuki Sasaki và CS (1999) đã kiểm tra sự biểu hiện của cytokeratins trong lớp biểu mô của cholesteatoma để xác định xem cholesteatoma có phải là một bệnh có sự tăng sinh biểu mô hay không bằng các kháng thể đơn dòng cho hai cytokeratins 13 và 16. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang cho thấy sự hiện diện của CK 16 trong lớp tế bào dưới biểu mô của cholesteatoma giống như của ống tai ngoài và CK13 có sự biến đổi trong lớp đáy của cholesteatoma [50]. Kết quả này minh chứng cho thấy cholesteatoma là một bệnh có sự tăng sinh biểu mô. Nghiên cứu của Matthias Schonemark và CS (1996) về cơ chế phân tử của tiêu xương trong cholesteatoma cho thấy trong tổn thương cholesteatoma có sự tham gia của các enzyme phân giải protein với sự hiện diện của của MMP- 2 (72 kD collagenase), MMP-9 (92 kD collagenase) và MMP- 3 (stromelysin -1). Chính những yếu tố này đã đóng vai trò quan trọng trong cơ chế phân tử của sự xâm lấn cholesteatoma vào xương con và xương thái dương [51]. Nghiên cứu của Li Y và CS (2012) cho thấy nồng độ của

lipopolysaccharide (LPS) trong cholesteatoma là cao hơn so với các mô ở ngoài tai. Các tác giả kết luận LPS chịu trách nhiệm về sự thoái hóa hoại tử xương trong cholesteatoma tai giữa và MMP-9 có liên quan đến sự phát triển của cholesteatoma [52]. Trong báo cáo về cholesteatoma- một cái nhìn tổng quát của Eugene Son và CS (2013) cho biết sự tích tụ của chuỗi acid béo dẫn tới hậu quả quá sản tế bào biểu mô và gây dị sản vảy; tình trạng thiếu oxy dẫn đến kích thích tăng HIF (Hypoxia inducible factor) tạo ra MMP (Matrix Metalloproteinase), sự gia tăng MMP gây hậu quả xói mòn xương trong cholesteatoma. Đồng thời có sự biến đổi peroxy lipid thành cholesterol deterioration và sự tham gia của các chất trung gian gây viêm như: Cox 2 (Cyclo- oxygenase-2), yếu tố hoại tử u TNF- alpha (tumour necrosis factor α), PGE2 (Prostaglandin E2), các gốc oxy; các cytokin IL1, IL6 (IL- Interleukin). Tất cả các yếu tố trên đều tham gia vào quá trình hủy xương của cholesteatoma [30].

Bên cạnh các yếu tố của mô gây các biến chứng do viêm tai giữa có cholesteatoma kể trên còn phải kể đến một yếu tố khác làm tăng hoạt tính của cholesteatoma chính là vai trò của vi khuẩn gây nhiễm trùng và điều này đã giúp giải thích mối quan hệ chặt chẽ về sự phá hủy mô của cholesteatoma với tình trạng nhiễm khuẩn tái diễn, kéo dài [30]. Do vậy, đã có nhiều nghiên cứu tìm hiểu sự hiện diện và vai trò của vi khuẩn trong tổn thương có cholesteatoma. Một nghiên cứu của Mohammad S Attallah (2000) trên 88 bệnh nhân viêm tai giữa với độ tuổi từ 18-66, có cholesteatoma đủ điều kiện nghiên cứu được nuôi cấy và phân lập vi khuẩn. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 12,5% không tìm thấy vi khuẩn, 48% nuôi cấy có một loại vi khuẩn; có 14% mẫu nhiều loại vi khuẩn kết hợp và 17% kết quả nuôi cấy cho thấy có nấm [53]. Các loại vi khuẩn trên các mẫu nhiễm duy nhất một chủng thường gặp là *Pseudomonas aeruginosa* (51%); *Staphylococcus Aureus*

(31%); các chủng *Proteus* (17%) và chủng *Bacteroides* (12,5%). Trong các mẫu phối hợp nhiều vi khuẩn cho thấy *Hemophilus Influenzae* chiếm 3%, chủng *Prevotella* chiếm 2% và chủng *Klebsiella* chiếm 1%. Trong số 15 chủng nấm, chủng *aspergillus* chiếm 10% và chủng *Candida* chiếm 7% các trường hợp [53]. Một nghiên cứu khác của Ricciardiello F và CS (2009) về tình trạng nhiễm khuẩn trong viêm tai giữa có cholesteatoma ở các bệnh nhân có độ tuổi từ 15-65 bằng việc phân lập vi khuẩn trong nang cholesteatoma cho thấy: Vi khuẩn hiếu khí chiếm nhiều nhất (60,3%) và chủng chủ yếu là *Pseudomonas aeruginosa* (31,1%), tiếp đến là *Staphylococcus Aureus* (19,1%), *Proteus mirabilis* (7,7%), *Escherichia coli* (1,4%) và *Klebsiella pneumoniae* (1%) [54]. Nhóm vi khuẩn yếm khí vi khuẩn được tìm thấy với tỷ lệ khá cao (38,2%), đặc biệt là nhóm cầu khuẩn gram dương yếm khí (*Peptococcus* và *Peptostreptococcus* chiếm 12,4% và 4,8% các trường hợp), *Bacteroides* (12,4%), *Clostridium* (3,8%), *Fusobacterium* (2,9%) và *Propionobacterium* (1,9%) [54]. Nghiên cứu cũng cho thấy có 3 trường hợp (1,4%) vừa có nhiễm nấm (*Aspergillus*) cùng với *Pseudomonas* và *Staphylococcus* [54]. Nghiên cứu cũng đã cảnh báo việc điều trị nhiễm khuẩn trong cholesteatoma tai giữa không chỉ sử dụng các dòng kháng sinh kháng vi khuẩn ái khí mà cần lưu ý điều trị cả nhóm vi khuẩn yếm khí để đạt hiệu quả [54].

1.4.4. Tác hại của cholesteatoma

Một trong những biến chứng nguy hiểm nhất trong quá trình tiến triển của bệnh cholesteatoma tai giữa là sự hủy xương thái dương, chuỗi xương con của tai giữa, tai trong gây điếc hoặc tổn thương thần kinh (liệt mặt), tổn thương nội sọ (viêm màng não, viêm não, áp xe não- màng não, áp xe màng xương...). Các cơ chế gây hủy xương trong cholesteatoma bao gồm:

+ Tăng áp lực tai giữa gây ra hủy xương. Nguyên nhân này được Steinbrugge và Walsh đề xuất năm 1951. Các tác giả ước tính áp lực từ 50-120mmHg trên xương sẽ gây hủy xương vì chúng kích hoạt sự phát triển của các hủy cốt bào.

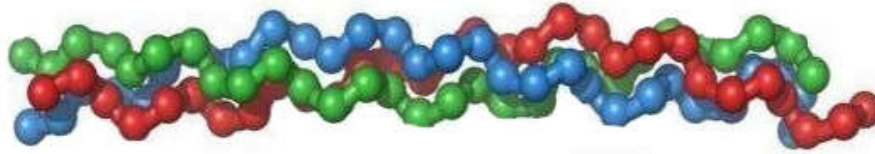
+ Sự phân giải enzyme hủy xương: Đây là nguyên nhân quan trọng nhất. Các enzyme xuất hiện trong mô của cholesteatoma cùng với các cytokin hình thành do phản ứng viêm là yếu tố gây hủy xương đã được chứng minh trên thực tế [55]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Matthias Schonemark và CS từ 1996 đã chứng minh được (bằng hóa mô miễn dịch) trong viêm tai giữa cholesteatoma có sự kích hoạt rất mạnh của gia đình metalloproteinase (MMP) ở lớp đệm biểu mô vảy trong nang cholesteatoma, những enzym này đóng vai trò tích cực trong cơ chế phân tử gây hủy xương thái dương và những phát hiện này đã khơi nguồn cho những phương pháp điều trị mới đó là thuốc ức chế metalloproteinases (TIMPs) có thể hoạt động trong môi trường mô để trung hòa proteinases do đó ngăn cản sự sản xuất metalloproteinase [55]. Kết quả nghiên cứu của Li Y và CS (2012) cho thấy sự hiện diện của MMP-9 trong mô cholesteatoma là 79,3%, cao hơn có ý nghĩa so với sự bộc lộ của MMP-9 ở ống tai ngoài ($p < 0,05$) và không có sự khác biệt có ý nghĩa về sự bộc lộ MMP-9 ở hai nhóm cholesteatoma bẩm sinh và mắc phải ($p > 0,05$) [52]. Ye F và CS (2013) nghiên cứu trên 204 trường hợp cholesteatoma tai giữa cho thấy biến chứng phổ biến nhất là hủy xương con khi xương có tiếp giáp với khối cholesteatoma [56].

+ Mất canxi của xương: Tổn thương viêm tai giữa trong cholesteatoma gây ra sự gia tăng việc cấp máu (hiện tượng sung huyết động trong viêm, tăng tạo mạch do tác động của MMP) cho tai giữa. Chính việc gia tăng cung cấp máu này đã dẫn đến mất canxi của xương khoang tai giữa (quá trình Halisterisis).

1.5. MEN TRONG CHOLESTEATOMA VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN

1.5.1. Collagen:

Collagen là một loại protein được tìm thấy ở động vật, đặc biệt là trong các mô thịt và mô liên kết của động vật có vú. Sản phẩm của collagen là gelatin (là collagen đã được thủy phân một phần) được sử dụng trong thực phẩm và công nghiệp. Chức năng chính của collagen là kết nối các mô trong cơ thể lại với nhau, nếu không có chúng cơ thể người sẽ chỉ là các phần rời rạc. Trong những năm 30 của thế kỷ trước, collagen lần đầu tiên được phát hiện là có cấu trúc phân tử. Những người đoạt giải Nobel Crick, Pauling, Rich, Yonath và những người khác bao gồm Brodsky, Berman, và Ramachandran đã tiến hành nghiên cứu cấu trúc của collagen và những chức năng có thể của chúng. Sau những nghiên cứu về một chuỗi peptide riêng biệt, mô hình cuối cùng đã được phát triển là mô hình Madras. Mô hình này cung cấp một cách chính xác mô hình của cấu trúc bậc bốn của phân tử (dù mô hình này vẫn cần được tiến hành nghiên cứu thêm). Đó là một cấu trúc xoắn ba. Collagen được tập hợp thành các loại collagen sợi theo hình lục giác. Sau khi tập hợp có thể có dạng tấm hoặc dạng sợi siêu nhỏ. Cấu trúc sợi siêu nhỏ của các sợi collagen trong gân, giác mạc và sụn đã được trực tiếp chụp lại bằng kính hiển vi điện tử. Cấu trúc sợi siêu nhỏ của gân người trưởng thành được xác nhận bởi Fraser, Miller và Wess và CS vào năm 2006. Nhìn chung, collagen có kết cấu rất phức tạp. Tropocollagen hay "phân tử Collagen" là một đơn vị lớn hơn của collagen gọi là các sợi. Các sợi dài khoảng 300 nm với đường kính 1,5 nm tạo thành bởi ba chuỗi polypeptit (peptit anfa), mỗi chuỗi đều được sắp xếp theo một đường xoắn ốc phía tay trái.



Cấu trúc chuỗi Collagen

Ba chuỗi xoắn ốc được cuộn cùng nhau chiều thuận tay phải, "đường xoắn ốc đặc biệt" hoặc đường xoắn ốc bộ ba, một cấu trúc bậc bốn được ổn định bởi nhiều liên kết hydro. Một đặc điểm đặc trưng của collagen là sự sắp xếp đều đặn của các amino axit trong mỗi mắt xích của từng chuỗi xoắn ốc collagen này. Thông thường các chuỗi theo mẫu sau:

- Gly-Pro-Y hoặc Gly-X-Hyp, ở đây X và Y là các axit amin còn lại. Proline hoặc hydroxyproline tạo nên khoảng 1/6 tổng số chuỗi.

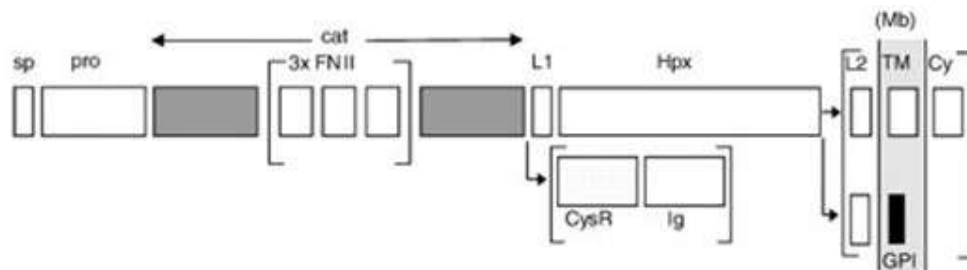
- Glycine chiếm 1/3 số chuỗi, điều này có nghĩa là khoảng nửa chuỗi collagen không chứa glycine, proline hoặc hydroxyproline, các nhóm GXY khác thường trong các chuỗi peptit collagen alpha. Collagen tồn tại ở nhiều bộ phận trong cơ thể. Đã có 29 loại collagen được tìm thấy và thông báo trong các tài liệu khoa học. Trên 90% collagen trong cơ thể là dạng I, II, III và IV.

- *Collagen I: có trong da, gân, mạch máu, các cơ quan, xương (thành phần chính của xương).*
- *Collagen II: có trong sụn xương (thành phần chính của sụn)*
- *Collagen III: có trong gân cơ (thành phần chính của gân), tìm thấy bên cạnh collagen I.*
- *Collagen IV: Thành phần chính cấu tạo màng tế bào*

Trong khối cholesteatoma chúng ta có thể thấy sự hiện diện của cả 4 loại collagen này.

1.5.2. Matrix Metalloproteinases và Collagenase

- Matrix Metalloproteinases: Matrix Metalloproteinases (MMPs) là một họ các enzyme có 1 nhân kim loại kẽm tham gia xúc tác cho phản ứng thủy phân liên kết peptide nội phân tử giúp phân giải các chất nền ngoại bào (Extracellular Matrix - ECM), qua đó làm yếu đi các liên kết giữa tế bào - tế bào; tế bào - ECM [57]. Cho đến nay, các nhà khoa học đã tìm được 25 loại MMP khác nhau ở động vật, trong đó có 24 loại cũng được tìm thấy trong cơ thể con người, chúng được nhận dạng dựa vào các vùng chức năng cơ bản của MMPs và cơ chất của chúng (bảng 1.1) [58].

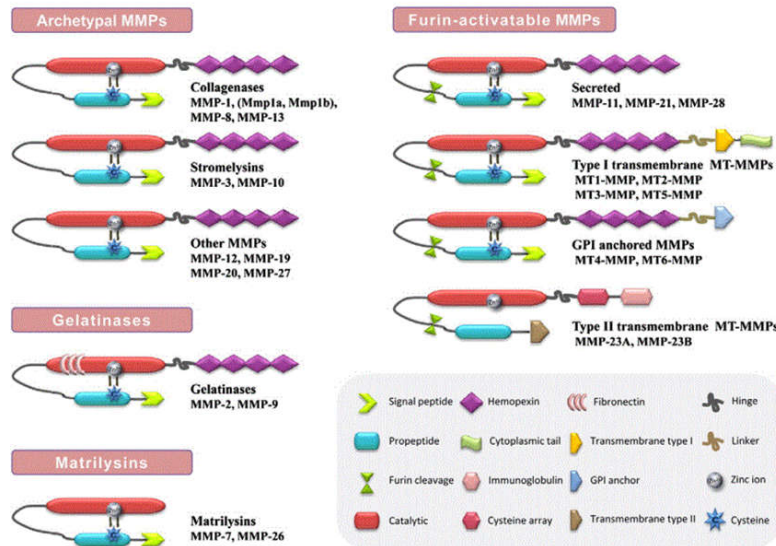


Miền cấu trúc của MMPs

Bảng 1.1. Bảng phân loại các thành viên trong họ MMP theo cơ chất chính [58]

Nhóm	Tên	Cơ chất
Archetypal MMPs	Collagenases: MMP-1, -8, -13	ECM: collagens, gelatin, fibronectin, aggrecan Non-ECM: pro-iL-1 β , pro-iL-8, pro-TNF, MMP khác, PAi, IGFBP
	Stromelysins: MMP-3, -10	ECM: collagens, gelatin, elastin, fbronectin, laminin, aggrecan Non-ECM: pro-iL-1 β , MMPs, MMP/TIMP, fibrinogen, plasminogen, antithrombin III, iGFBP
	Các loại khác: MMP-12, -19, -20, -27	ECM: collagen IV, gelatin, elastin, fbronectin, laminin Non-ECM: fbrin, plasminogen, myelin basic protein
Matrilysins	MMP-7, -26	ECM: collagen IV, gelatin, elastin, fbronectin, laminin, integrins, ... Non - ECM: other MMPs, MMP/TiMP complex, fbrinogen, plasminogen
Gelatinases	MMP-2, -9	ECM: collagens, gelatin, elastin, fbronectin, ... Non-ECM: pro-iL-1 β , plasminogen, other MMPs
Furin - Hoạt hóa MMPs	Tiết: MMP-11, -21, -28	ECM: collagen IV, gelatin, laminin, fbronectin Non-ECM: casein, iGFBP
	Xuyên màng loại 1: MMP-14, -15, -16, -24	ECM: collagens, gelatin, elastin, laminin, vitronectin Non-ECM: các MMP khác
	GPI-anchored: MMP-17, -25	Chưa biết
	Xuyên màng loại 2: MMP-23A, -23B	Chưa biết

Mặc dù có một vài khác biệt giữa MMPs nhưng về cấu trúc protein lại tương đồng khá nhiều (sơ đồ 1.2). Nhìn chung, tại đầu N của chúng đều chứa một đoạn ngắn peptide tín hiệu giúp xác định điểm đến trong quá trình bài tiết, nhưng chuỗi peptide tín hiệu sẽ được loại bỏ khi phân tử đi qua lưới nội chất.



Sơ đồ 1.2. Cấu trúc các vùng của MMPs [57]

Các phần tiếp theo của phân tử MMPs gồm một vùng propeptide với khoảng 80 axit amin (aa) có chứa 1 motif bảo thủ PRCGXPD được biết đến như Switch - cysteine với vai trò khóa trung tâm hoạt động của phân tử và giữ cho chúng ở dạng tiền hoạt động. Phần tiếp theo của MMPs là vùng hoạt động gồm một chuỗi có 160-170 aa cuộn thành hình khối cầu có chứa trình tự bảo thủ khác là HEXXHXXGXXH và 2 phân tử kẽm tạo thành trung tâm hoạt động cho các enzyme. Hầu hết MMPs (trừ MMP-7, -23 và -26) đều có 1 hinge với bản chất là 1 chuỗi chứa 10-30 axit amin với chức năng làm cầu nối cho vùng hoạt động với đầu C của MMPs – vùng giống hemopexin. Vùng này có khoảng 200 aa được xem như vùng gắn chất ức chế của MMPs (TIMPs) [55]. Ngoài các thành phần phổ biến nói trên, một số MMP có chứa một vài

phần độc đáo khác. Ví dụ như fibronectin II giống như chèn vào trong vùng xúc tác chỉ được tìm thấy trong MMP-2 và -9. Cuối cùng, tất cả các MMPs GPI và MMPs tiết (MMP-11, -21 và -28) đều có một motif R(X/R)KR giữa vùng pro và active. Trình tự này được nhận diện và cắt bỏ bởi Furin, các serine proteinase nội bào, trong đó loại bỏ các vùng pro từ phân tử MMPs và dẫn đến kích hoạt nó [59].

- **Vai trò của Collagenase:** Collagenase có mặt trong các typ MMP đóng vai trò quan trọng trong quá trình làm suy thoái chất nền ngoại bào được biết đến như hàng rào bảo vệ tế bào khỏi vi sinh vật, có khả năng tái cấu trúc collagen, gelatin, elastin and casein. Ngoài ra, chúng còn tham gia phân tách thụ thể bề mặt tế bào, giải phóng các phối tử của chết theo chu trình và bắt hoạt chemokine/cytokine [60]. Một số nghiên cứu từ thập niên 60 của thế kỷ trước cho tới gần đây (Abramson M và CS- 1977 [61], Shibosawa và CS – 2000 [62], Carlos Eduardo Borges Rezende và CS- 2012 [63], Erbek S- 2013 [64] và Jacek Kurzepa-2014 [65]) đã chứng minh, các collagenase trong nhiều MMP có mặt tại chất nền ngoại bào của khối cholesteatoma đã tham gia tích cực vào quá trình sinh bệnh học của cholesteatoma. Những quá trình đó bao gồm:

- + Phân giải protein ngoại bào gây suy giảm hàng rào bảo vệ vật lý.
- + Thúc đẩy quá trình di cư, xâm lấn của tế bào vảy từ ống tai ngoài vào tai giữa.
- + Làm giảm phản ứng viêm của cơ thể tại khối cholesteatoma.

Patricia A.M và CS (2005- *BioTechniques* 38:73-83 (January 2005)) đã phân loại nhóm các enzyme trong bệnh cholesteatoma tai giữa thành các typ và thứ typ như sau:

Subgroup	MMP	Name	Substrate
1. Collagenases	MMP-1	Collagenase-1	Col I, II, III, VII, VIII, X, gelatin
	MMP-8	Collagenase-2	Col I, II, III, VII, VIII, X, aggrecan, gelatin
	MMP-13	Collagenase-3	Col I, II, III, IV, IX, X, XIV, gelatin
2. Gelatinases	MMP-2	Gelatinase A	Gelatin, Col I, II, III, IV, VII, X
	MMP-9	Gelatinase B	Gelatin, Col IV, V
3. Stromelysins	MMP-3	Stromelysin-1	Col II, IV, IX, X, XI, gelatin
	MMP-10	Stromelysin-2	Col IV, laminin, fibronectin, elastin
	MMP-11	Stromelysin-3	Col IV, fibronectin, laminin, aggrecan
4. Matrilysins	MMP-7	Matrilysin-1	Fibronectin, laminin, Col IV, gelatin
	MMP-26	Matrilysin-2	Fibrinogen, fibronectin, gelatin
5. MT-MMP	MMP-14	MT1-MMP	Gelatin, fibronectin, laminin
	MMP-15	MT2-MMP	Gelatin, fibronectin, laminin
	MMP-16	MT3-MMP	Gelatin, fibronectin, laminin
	MMP-17	MT4-MMP	Fibrinogen, fibrin
	MMP-24	MT5-MMP	Gelatin, fibronectin, laminin
	MMP-25	MT6-MMP	Gelatin
6. Others	MMP-12	Macrophage metalloelastase	Elastin, fibronectin, Col IV
	MMP-19		Aggrecan, elastin, fibrillin, Col IV, gelatin
	MMP-20	Enamelysin	Aggrecan
	MMP-21	XMMP	Aggrecan
	MMP-23		Gelatin, casein, fibronectin
	MMP-27	CMMP	Unknown
	MMP-28	Epilysin	Unknown

- Một số nghiên cứu về MMP

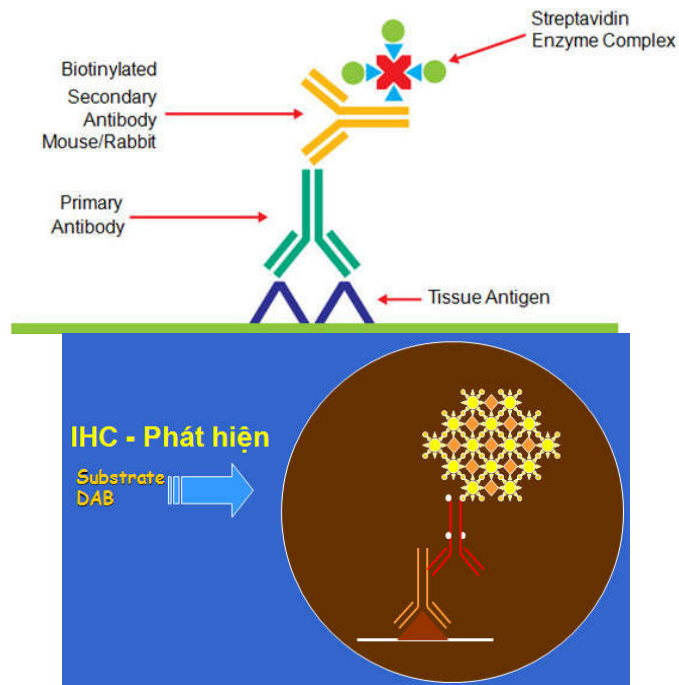
Các nghiên cứu về MMP trên thế giới có khá nhiều song phần lớn các nghiên cứu này là vai trò của các MMP với bệnh ung thư. Năm 2000, Shiozawa và CS nghiên cứu sự biểu hiện của enzyme MMP-1 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng cho thấy MMP-1 không biểu hiện trong 20 mẫu khối u tuyến nhưng lại biểu hiện trong 108/142 mẫu ung thư biểu mô tuyến (76,1%), tỷ lệ di căn hạch lympho tỷ lệ thuận theo mức độ biểu hiện của MMP-1 [66]. Mroczko và CS (2010) đã sử dụng ELISA để định lượng MMP-9 và TIMP-1 trong huyết thanh của 75 bệnh nhân ung thư đại trực tràng, 35 polyp thường và 70 người khỏe mạnh cho thấy mức độ biểu hiện của MMP-9 trong huyết thanh của bệnh nhân ung thư đại trực tràng cao hơn rõ rệt với nhóm khỏe mạnh [67]. Các nghiên cứu về bệnh cholesteatoma tính tới 2016 (trong đó có

ngiên cứu về MMP) đã có khoảng 140 đề tài công bố trên y văn thế giới [68]. Các nghiên cứu này khẳng định, Matrix metalloproteinase 2 và matrix metalloproteinase 9 là nhóm các enzyme phân giải protein có khả năng làm giảm chất nền ngoại bào [69]. Biểu hiện cao hơn của MMP 2 và MMP 9 trong mô cholesteatoma so với mô da bình thường đã được chứng minh bởi nhiều tác giả và bằng việc sử dụng các kỹ thuật khác nhau như xét nghiệm enzyme-linked immunosorbent, zymography, miễn dịch huỳnh quang, hóa mô miễn dịch và real time PCR [70], [71]. Hơn nữa, Juhasz và CS [71] cho thấy rằng biểu hiện tăng của MMP 9 và tenascin tương quan tích cực với sự hung hăng của cholesteatoma. Vì vậy, MMP2 và MMP9 có thể được sử dụng như một yếu tố để đánh giá khả năng phá hủy xương của cholesteatoma. Banerjee và CS nghiên cứu định tính và định lượng về sự có mặt của Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) và Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) trong cholesteatoma cho biết trong 10 mẫu cholesteatoma và 4 mẫu da di cư qua lỗ thông vào tai giữa không cho thấy sự khác biệt giữa nồng độ 2 MMP này ở hai nhóm mô và phương pháp Western blotting thấy sự hiện diện của cả hai MMP-2 và MMP-9 trong phần lớn các mẫu bệnh phẩm bao gồm cả cholesteatoma và da xâm lấn [72]. Nghiên cứu của J Gao (2011) nhằm phân tích sự biểu hiện của yếu tố hoại tử u alpha, matrix metalloproteinase-2 và p16 trong cholesteatoma tai giữa nhằm điều tra mối tương quan giữa biểu hiện của nó và khả năng của sự tiêu hủy xương trong bệnh cholesteatoma. Kết quả cho thấy tỷ lệ bộc lộ của TNF- α , các p16 MMP-2 trong cholesteatoma tai giữa là 70,0%, 60,0%, 63%, so với da ống tai bình thường, điều này có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Sự phá hủy xương tai giữa có liên quan thuận với sự biểu hiện của MMP-2. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về vai trò của MMP trong cholesteatoma chúng tôi chưa thấy báo cáo nào được công bố trên y văn.

1.5.3 Hoá mô miễn dịch phát hiện men trong khối cholesteatoma

Phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch nhằm phát hiện các enzyme thủy phân protein chất căn bản ở bệnh cholesteatoma tai giữa là một phương pháp quan trọng giúp các nhà lâm sàng tai mũi họng hiểu được cơ chế hủy xương và đưa ra các giải pháp ngăn chặn các biến chứng của bệnh. Để xác định sự hiện diện của Collagenase trong mô, người ta sử dụng kỹ thuật hóa mô miễn dịch với kháng thể đơn dòng kháng Collagenase được làm từ chuột [73].

Hoá mô miễn dịch là kỹ thuật kết hợp của hai chuyên ngành miễn dịch và mô học hay đó là việc ứng dụng các nguyên lý và các kỹ thuật của miễn dịch học vào việc nghiên cứu tế bào và mô. Kỹ thuật hoá mô miễn dịch được sử dụng không chỉ để xác định xem một mô có biểu hiện (hay không biểu hiện) một kháng nguyên riêng biệt, mà còn xác định tình trạng kháng nguyên của các tế bào riêng biệt trong mô đó và vị trí của các kháng nguyên đó trong cấu trúc tế bào. Hoá mô miễn dịch giúp cho việc chẩn đoán phân biệt về bản chất và nguồn gốc của tế bào, bản chất, các chất hiện diện trong một mô thông qua sự hiện diện của một số kháng nguyên đặc hiệu. Hoá mô miễn dịch còn giúp cho việc xác định các dấu hiệu của thành phần tế bào ở mức sinh học phân tử, thông qua đó người ta có thể tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng của tế bào và mô với các rối loạn về quá trình phát triển như quá trình phát sinh, phát triển của mô ung thư, các tổn thương viêm, các bệnh lý tim mạch (các yếu tố phát triển bệnh, di căn...) hoặc các rối loạn khác như rối loạn chuyển hoá, rối loạn do viêm, nhiễm trùng gây ra. Phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch nhằm phát hiện các enzyme thủy phân protein chất căn bản ở bệnh cholesteatoma tai giữa là một phương pháp quan trọng giúp các nhà lâm sàng Tai mũi họng hiểu được cơ chế hủy xương và đưa ra các giải pháp ngăn chặn các biến chứng của bệnh.

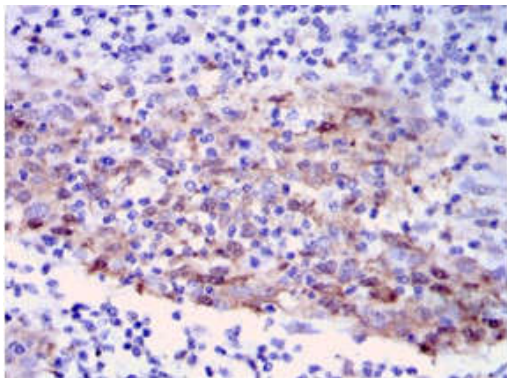


Sơ đồ nguyên lý nhuộm hóa mô miễn dịch.

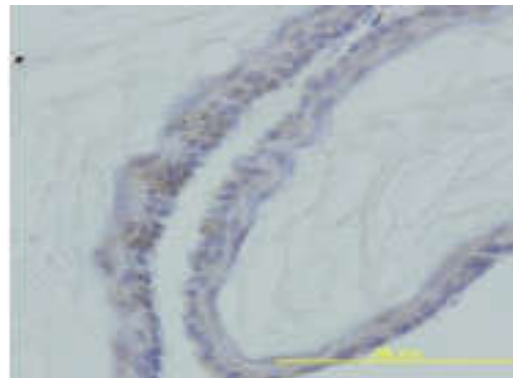
Đánh giá kết quả: (Sử dụng chứng dương của nhà sản xuất).

+ Dương tính: Sự hiện diện của collagenase hoặc các MMP trong mô (chất căn bản) ở mô đệm lớp biểu bì của nang cholesteatoma sẽ được hiển thị bằng màu vàng nâu.

+ Âm tính: Chất căn bản không bắt màu ngoài nhân tế bào của lớp biểu mô vách nang bắt màu xanh tím của Hematoxylin.

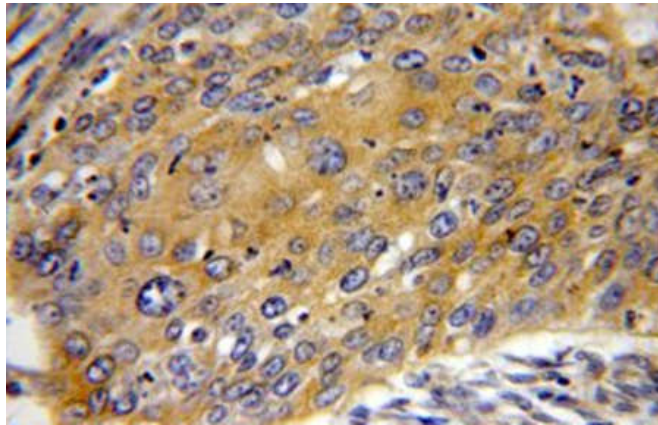


Collagenase dương tính (màu nâu) trong mô đệm biểu mô vách nang cholesteatoma x 100.



Collagenase âm tính (không có màu nâu) trong mô đệm biểu mô vách nang cholesteatoma x 100.

Trong các phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch, phương pháp Avidin-Biotin-Complex (ABC) được dùng phổ biến nhất. Sử dụng phương pháp ABC, kháng thể thứ 2 phải được gắn với biotin. Hệ thống phóng đại và bắt màu gồm một enzyme và chất màu. Enzyme được sử dụng rộng rãi là peroxidase được chiết xuất từ rễ cây cải ngựa hoặc alkaline phosphatase (AP) chiết xuất từ vi khuẩn Ecoli. Enzyme này được gắn với KT thứ 2 (gắn trực tiếp hoặc bằng cầu nối hoá học như gắn enzyme với kháng thể thông qua cầu nối avidin và biotin). Chất hiển thị màu hay được sử dụng là hợp chất diaminobenzidin (DAB) vì nó tạo ra màu nâu khá bền vững. Nếu phản ứng dương tính, vùng có kháng nguyên sẽ bắt màu nâu. Căn cứ vào cường độ bắt màu này, người ta có thể biết sự hiện diện của kháng nguyên cần tìm (hay một chất nào đó cần tìm) là nhiều hay ít [73].



Hình 1.12. MMP 2 dương tính với nhuộm HMMD trong cholesteatoma [74].

1.6. LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ VIÊM TAI XƯƠNG CHŨM CÓ CHOLESTEATOMA

1.6.1. Lâm sàng

1.6.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Nghe kém: thường bệnh nhân nghe kém rõ rệt, do: [4]
- + Khối cholesteatoma làm cản trở dao động của xương con.
- + Tiêu hủy xương con làm gián đoạn dẫn truyền.

Tổn thương xương con gây điếc dẫn truyền trong 30% trường hợp cholesteatoma. Tuy nhiên có trường hợp điếc dẫn truyền nhẹ nếu âm thanh được truyền qua khối cholesteatoma trực tiếp tới xương bàn đạp.

- Chảy mủ tai với các tính chất [28], [75]:

+ Thường mủ mùi thối khẳn

+ Mủ trắng như bã đậu, lỏng nhờn trong có các mảnh óng ánh như xà cừ do mảnh vỏ cholesteatoma vỡ ra.

+ Bơm rửa thấy váng óng ánh như váng mỡ

+ Thả vào dung dịch Aldehyt axetic làm biến thành màu xanh lục.

- Đau tai, đau đầu.

- Chóng mặt: Với biểu hiện chóng mặt xoay không hằng định, động mắt ngang xoay bởi sự phá hủy xương ở ống bán khuyên bên (hiếm khi ở ống bán khuyên sau). Dò tiền đình là biến chứng thường gặp chiếm 10% trong số bệnh nhân đã có cholesteatoma từ lâu.

- Liệt mặt: dây thần kinh mặt thường bị bộc lộ, tổn thương do bệnh tích cholesteatoma phá hủy xương, tuờng dây thần kinh VII gây ra liệt mặt [76].

- Cholesteatoma có thể gây nên các biến chứng nguy hiểm như: biến chứng nội sọ (viêm màng não, áp xe đại não, áp xe tiểu não), biến chứng mạch máu (viêm tắc TMB, viêm tắc TMXH), biến chứng xuất ngoại, viêm mê

nhĩ mũ, thoát vị não, màng não qua khuyết ở trần hòm tai hoặc trần xương chũm, khi đó màng não không những bị bộc lộ mà còn bị tổn thương [3],[4].

1.6.1.2. Triệu chứng thực thể (Nội soi tai)

1.6.1.2.1. Lỗ thủng màng tai

- Lỗ thủng thường ở cao trên màng trũng hoặc ở vùng sau trên của màng căng, sát khung xương [77].

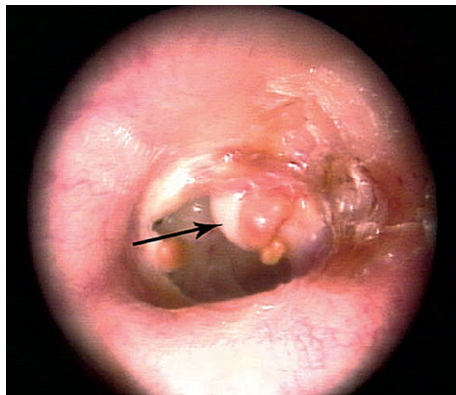
- Trường hợp thủng rộng đôi khi ngoạm cả vào tường thượng nhĩ có thể cho thấy cả cholesteatoma và cấu trúc ở dưới cholesteatoma che phủ [4],[28].

1.6.1.2.2. Một số hình ảnh khác:

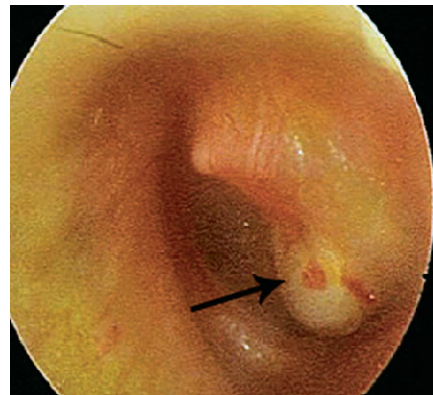
- Túi co lõm: có thể khu trú ở góc sau trên dưới dây chằng nhĩ búa, có thể phối hợp hoặc không phối hợp với sự lõm của màng trũng. Người ta thấy hơn 1/3 các túi này được phát hiện có cholesteatoma.

- Cholesteatoma có thể được che phủ dưới một polyp TN, người ta gọi là “dấu hiệu polyp” của một viêm tai mạn tính cholesteatoma [28].

- Có thấy bọc cholesteatoma mà màng nhĩ đóng kín bị làm phồng lên với một khối màu vàng.



Ảnh 1.1. Cholesteatoma tai giữa sau lỗ thủng MN [78]



Ảnh 1.2. Cholesteatoma bẩm sinh phía trong màng nhĩ kín [78]

- Cholesteatoma không điển hình được phát hiện bởi một lỗ thủng ở góc trước trên dưới dây chằng nhĩ búa hoặc một khối phòng ở một vùng xương của ống tai ngoài.

- Một số trường hợp biểu hiện dưới một màng nhĩ xanh hoặc một viêm tai thanh dịch hoặc một cholesteatoma đơn thuần làm gián đoạn chuỗi xương con mà màng tai đóng kín hoặc cholesteatoma bị bộc lộ trong quá trình chích rạch màng tai ở Bệnh nhân viêm tai giữa thể cholesteatoma [79].

- Cholesteatoma không điển hình được phát hiện bởi một lỗ thủng trước trên dưới dây chằng nhĩ búa hoặc một khối phòng ở một vùng xương của ống tai ngoài [4],[28].

1.6.2. Cận lâm sàng

1.6.2.1. Đo thính lực

Là kỹ thuật phổ cập nhất trong đo thính lực chủ quan. Nó cho các nhận định cơ bản nhất để từ đó đánh giá được tình trạng sức nghe hay mức độ nghe kém và thể loại nghe kém [80].

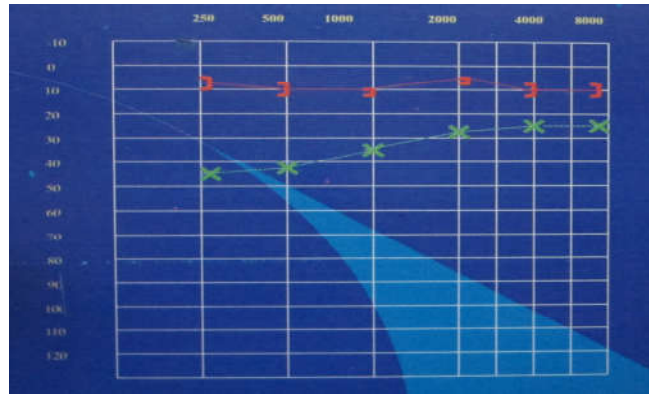
Đo thính lực đơn âm tại ngưỡng là tìm ngưỡng nghe (mức cường độ tối thiểu để nghe được) của âm đơn ở từng tần số, theo đường khí, theo đường xương qua đó lập được thính lực đồ của từng tai [80].

Bình thường đồ thị đường khí và đồ thị đường xương đều dao động quanh trục 0 dB và trên thực tế là trong khoảng - 10 dB ÷ 15 dB, khi thính lực suy giảm thì đồ thị đường khí hoặc cả đường khí và đường xương đều xuống thấp, tùy theo hình dạng của đồ thị mà ta có thể loại nghe kém [81],[82]:

- Nghe kém dẫn truyền:

+ Đồ thị đường xương bình thường, đồ thị đường khí xuống thấp.

+ Ngưỡng nghe đường khí cao hơn 15dB nhưng không bao giờ vượt quá 60-70dB.

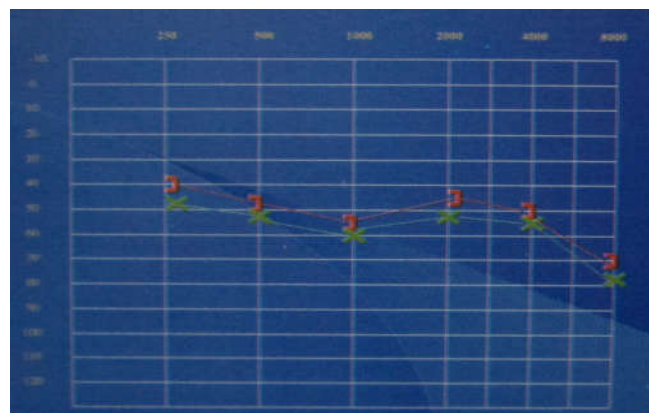


Hình 1.13. Thính lực đồ nghe kém dẫn truyền [83]

- Nghe kém tiếp nhận:

+ Đồ thị đường khí và đường xương đều xuống thấp, luôn song hành, có thể trùng nhau.

+ Ngưỡng nghe đường khí và đường xương đều cao và ở cùng một tần số thì hai ngưỡng nghe không chênh lệch quá 10dB.



Hình 1.14. Thính lực đồ nghe kém tiếp nhận [83]

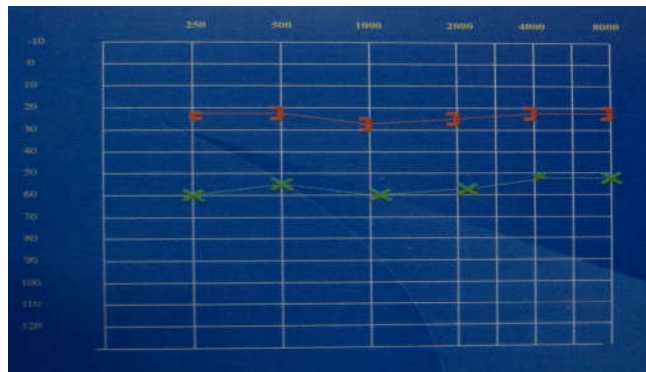
- Nghe kém hỗn hợp:

+ Đồ thị đường khí và đường xương đều xuống thấp nhưng không bao giờ song hành hay trùng nhau.

+ Ngưỡng nghe đường khí và đường xương đều cao nhưng không bằng nhau, ngưỡng nghe đường khí luôn cao hơn đường xương từ 10-60dB.

Nếu đồ thị đường khí thấp cách xa đường xương ở tần số trầm rồi đi chéch lên và gần với đồ thị đường xương ở tần số cao ta có nghe kém hỗn hợp thiên về truyền âm.

Nếu đồ thị đường khí và đường xương xuống thấp ở tần số cao ta có nghe kém hỗn hợp thiên về tiếp âm.



Hình 1.15. Thính lực đồ nghe kém hỗn hợp [83]

- Đặc điểm thính lực đồ của viêm tai Cholesteatoma:

+ Biểu hiện điếc dẫn truyền đặc biệt do bệnh lý chuỗi xương con.

+ Sự thiếu hụt dẫn truyền trung bình thường trên 40dB

+ Trong một số trường hợp có thể điếc hỗn hợp với tụt cả dự trữ cột đạo thậm chí điếc đặc.

1.6.2.2. Chụp CLVT:

Chụp cắt lớp vi tính xương thái dương đúng tiêu chuẩn, cho biết chính xác vị trí của các tổn thương, đánh giá được mức độ lan rộng hay khu trú và các biến chứng do cholesteatoma gây ra [75],[84]:

* Ưu điểm:

- Xác định được chính xác vị trí tổn thương.
- Xác định được mức độ lan rộng của tổn thương.
- Đánh giá được tình trạng chuỗi xương con.
- Giúp chẩn đoán trong trường hợp lâm sàng nghi ngờ, đặc biệt là Cholesteatoma bẩm sinh.

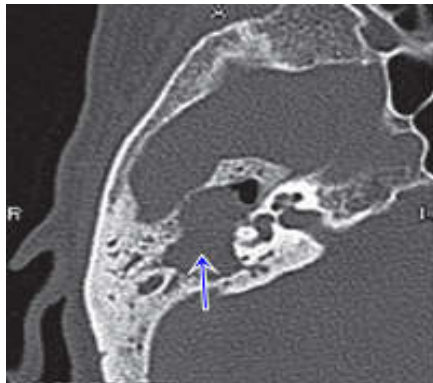
- Đánh giá được những biến chứng: thủng trần thượng nhĩ, dò ống bán khuyên, áp xe não, bộc lộ xoang tĩnh mạch bên, bộc lộ dây VII [85].

- Vai trò trong phẫu thuật:

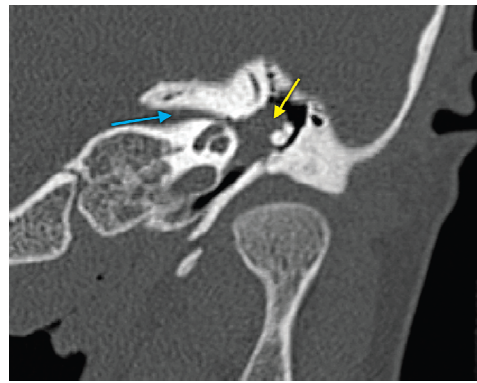
- + Cung cấp bản đồ phẫu thuật cho các phẫu thuật viên.
- + Góp phần tạo kế hoạch trước mổ.
- + Đóng góp đưa ra chỉ định phẫu thuật và lựa chọn PP phẫu thuật.
- + Theo dõi sau mổ: đánh sự tái phát cholesteatoma, đặc biệt là trong các phẫu thuật kín.

* Nhược điểm:

- Khó đánh giá được mô học của tổ chức.
- Khó thực hiện trên trẻ nhỏ, khi đó cần sử dụng an thần hoặc gây mê.



Ảnh 1.3. Lát cắt ngang cho thấy hình ảnh cholesteatoma lấp đầy hốc chũm tai bên phải [78]



Ảnh 1.4. Lát cắt đứng ngang cho thấy cholesteatoma hòm nhĩ tai trái [86]

1.6.2.3. Chụp cộng hưởng từ

Gần đây, những cải tiến trong kỹ thuật chụp CHT đã giúp chúng ta chẩn đoán chính xác hơn về cholesteatoma trong xương thái dương. Với kỹ thuật sử dụng chậm tăng cường độ tương phản hình ảnh T1 và khuếch tán hình ảnh hoặc chụp CHT khuếch tán phẳng không echo. Những chuỗi xung cơ bản thường được dùng là T1W, T2W, CISS và có thể phối hợp với tiêm thuốc đối quang từ hoặc không tiêm [87],[88].

CHT có khả năng phát hiện các tổn thương lớn hơn 2mm, dịch và mô mềm, niêm mạc và tổ chức hạt, thậm chí lượng dịch trong tai giữa, các mạch máu tân tạo của tổ chức, nói chung nó sẽ cho hình ảnh sáng hơn trong các bình diện được cắt qua. Bất cứ sự khác biệt nào trước và sau khi sử dụng chất Gadolinium đều có thể xác định được sự tưới máu của tổ chức [83],[89].

CHT rất có giá trị trong việc chẩn đoán và theo dõi sự tái phát cholesteatoma sau phẫu thuật tympanoplasty, phẫu thuật kín hay đánh giá còn sót bệnh tích sau phẫu thuật, đặc biệt là chẩn đoán Cholesteatoma bẩm sinh sau một màng nhĩ đóng kín [89],[90].

CHT sẽ giúp chúng ta phân biệt cholesteatoma từ mô hạt, chất lỏng và các u hạt cholesterol trong tai giữa. Một tổn thương lan rộng trong đỉnh xương đá rất có thể là một cholesteatoma hoặc u hạt cholesterol và cũng được hiển thị nhưng không phân biệt được bằng CLVT. Hai loại này đều có những đặc điểm khá khác nhau trên giao thức CHT và điều này là quan trọng đối với kế hoạch phẫu thuật [91].

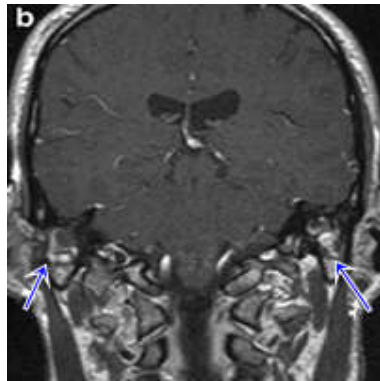
* Ưu điểm:

- CHT đánh giá tốt những biến chứng nội sọ do VTXC có cholesteatoma gây ra như: viêm màng não, áp xe ngoài màng cứng, áp xe não, thoát vị não, màng não, viêm tắc TMB [84],[92].

- Chẩn đoán phân biệt giữa viêm tai không có cholesteatoma và có cholesteatoma bằng cách chụp CHT phối hợp với tiêm thuốc đối quang từ, khi đó những tổn thương viêm tai không có cholesteatoma sẽ ngấm thuốc, còn những tổn thương cholesteatoma sẽ không ngấm thuốc (không tăng sinh mạch) [93].

* Nhược điểm:

- Giá thành đắt, chỉ định chụp chưa rộng rãi.
- Hạn chế đánh giá tình trạng tổn thương xương
- Không đánh giá được tình trạng xương con và những tổn thương nhỏ.



Ảnh 1.5. CHT-T1W cho thấy khối cholesteatoma không tăng tín hiệu 2 bên tai [86]



Ảnh 1.6. CHT-T2W cho thấy hình ảnh khối Cholesteatoma tăng tín hiệu 2 bên tai [86]

1.6.2.4. Mô bệnh học

Chẩn đoán mô bệnh học các tổn thương của viêm tai giữa mạn tính nói chung hay viêm tai xương chũm cholesteatoma nói riêng thì tổn thương viêm ở niêm mạc hòm tai là quan trọng nhất. Tổn thương bắt đầu phát triển ở niêm mạc rồi đến lớp dưới niêm mạc, cuối cùng tổn thương này có thể kết thúc ở lớp đệm. Trong VTXC cholesteatoma, tổn thương hoại tử cả lớp biểu mô, lớp đệm và phá huỷ xương.

* **Niêm mạc:** tổn thương có nhiều hình thái khác nhau, tùy thuộc vào diễn biến của bệnh.

- Diễn biến theo thời gian: Tổn thương niêm mạc do quá trình viêm và kết thúc bằng sẹo xơ.

- Diễn biến theo không gian: Tổn thương viêm không tương ứng ở các phần của tai giữa. Cụ thể là khi quy trình viêm ở tai giữa đã ổn định rồi, nhưng tổn thương ở hòm tai vẫn còn lan rộng ở phần thấp.

- Biểu mô:

+ Thường dày lên, tăng tiết dịch, có vùng thoái hóa bong tróc hoặc có khi quá sản biểu hiện dưới dạng một nụ sùi hoặc polyp. Có 3 loại biến đổi biểu mô ở hòm tai:

Thay đổi về phân bố tế bào: mất cân bằng giữa tế bào chế nhày và tế bào lông chuyển. Kết quả là sự gia tăng của các tế bào biểu mô tuyến.

Thay đổi về sự sắp xếp tế bào biểu mô đôi chỗ tế bào biểu mô bị bong ra để lộ lớp tế bào đáy hoặc được phủ bởi lớp tế bào dẹt.

Dị sản tế bào: Do các tác động của phản ứng viêm mạn tính, lớp biểu mô trụ liên tục bị tổn thương, phải thay thế, tái tạo nên bằng cơ chế phản ứng sửa chữa, các tế bào biểu mô trụ có liên kết lỏng lẻo, dễ tổn thương được thay thế bởi một lớp biểu mô bền vững hơn là các tế bào vảy. Các tế bào vảy có cầu nối gian bào, bào tương đặc, nhiều sợi keratin nên sức chịu đựng với các tác nhân gây phá hủy tốt hơn so với biểu mô trụ, do vậy tổn thương có điều kiện để hàn gắn, sửa chữa. Tuy nhiên, sự thay thế lớp biểu mô tuyến bằng biểu mô vảy dẫn đến tình trạng thay đổi chức năng của lớp biểu mô này, cụ thể là biểu mô trở thành sừng hóa, mất tính chất chế tiết.

+ Mất tế bào biểu mô từng đám làm lộ màng đáy, đây chính là những vị trí dễ hình thành Polyp, u hạt hoặc xơ dính.

- Màng đáy: dày lên, gãy, đứt và có hiện tượng tái sinh tạo nên lớp tế bào đáy kép.

- Lớp đệm: luôn có sự gia tăng khối lượng, chính điều này làm cho niêm mạc dày lên. Sự biến chất xảy ra ở tất cả các thành phần của lớp đệm như: chất căn bản, sợi liên kết, các tế bào và các mạch máu biểu hiện:

- Sự gia tăng các số lượng tế bào

- Hiện tượng xơ hoá: là sự mất tế bào, gia tăng sợi và chất tạo keo, khác nhau ở từng khu vực, đây chính là dấu hiệu của sự ổn định.

- Có thể toàn bộ các lớp của niêm mạc bị hoại tử dẫn tới viêm màng xương và xương.

* *Xương*

- Xương chũm: thường gặp hai hình thái tổn thương sau:

+ Xương chũm thường đặc ngà, các vách thông bào dày làm cho thông bào nhỏ lại, một số thông bào biến mất. Người ta gọi đây là hiện tượng đặc ngà.

+ Viêm xương và tiêu xương: thường gặp ở sào đạo và hang chũm biểu hiện là những ổ tiêu xương, xương bị khoét rỗng, xương mủn.

- Xương con: Xương con có thể bị tiêu huỷ hết, hoặc tiêu huỷ từng phần làm gián đoạn xương con. Cơ chế bệnh học là do lớp màng mái của khối Cholesteatoma tiếp xúc trực tiếp với hệ thống xương con, chính lớp màng mái này phá huỷ xương rất mạnh, hoặc xương con bị vùi trong khối cholesteatoma. Phần xương còn lại thường nham nhở, không đều và các mảnh nhỏ cholesteatoma còn dính ở xương. Màu sắc xương thường biến đổi thành

màu ngà vàng, trắng xốp, màu xám, đôi khi màu loang lổ chỗ trắng xốp chỗ thì xám.

1.6.3. Chẩn đoán

1.6.3.1. Chẩn đoán xác định VTXC cholesteatoma

- Dựa vào tiền sử: Có chảy mủ tai hoặc đang chảy mủ.
- Dựa vào triệu chứng lâm sàng:
 - + Mủ đặc có màu trắng đục như nước vo gạo, óng ánh như váng mỡ hoặc lổn nhổn như bã đậu; có mùi thối khắm.
 - + Nghe kém tăng lên, đau sâu trong tai.
 - + Hình ảnh nội soi: Lỗ thủng màng nhĩ trên màng tròng hoặc ở $\frac{1}{4}$ góc sau trên màng căng, sát khung xương, thủng rộng đôi khi ngoạm cả vào tường thượng nhĩ, có thể cho thấy cả cholesteatoma.
- Dựa vào triệu chứng cận lâm sàng:
 - + Hình ảnh CLVT: Có hình ảnh tổn thương xương như ăn mòn tường thượng nhĩ, trần thượng nhĩ, ăn mòn hoặc tiêu hủy xương con, hình ảnh khoét rỗng chũm, ăn mòn tường dây VII, OBK ngoài, máng TMB...
 - + Hình ảnh CHT: Đánh giá tốt những biến chứng nội sọ do VTXC có cholesteatoma gây ra như: viêm màng não, áp xe ngoài màng cứng, áp xe não, thoát vị não, màng não, viêm tắc TMB...
 - + Thính lực đồ: ABG trung bình trên 40dB.
 - + Xét nghiệm giải phẫu bệnh: lớp vỏ màng mái (matrice) cho thấy tế bào biểu bì ở cạnh tế bào liên kết.
 - + Xét nghiệm phản ứng hóa học: phản ứng với dung dịch Aldehyd acetic chuyển thành màu xanh lục.

1.6.3.2. Thẻ lâm sàng VTXC cholesteatoma

- Theo lâm sàng [28]:
- + Thẻ ướt

- + Thở khô
- + Thở chôn vùi
- Theo vị trí [83]:
 - + Cholesteatoma khu trú
 - + Cholesteatoma lan rộng
- Theo lứa tuổi:
 - + Trẻ em
 - + Người lớn
- Theo nguồn gốc [4]:
 - + Tiên phát
 - + Thứ phát

1.6.3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Cholesteatoma nguyên phát: về triệu chứng lâm sàng, mô bệnh học giống như Cholesteatoma thứ phát. Nhưng vị trí cholesteatoma ở trong xương đá hoặc tai giữa trên Bệnh nhân có màng nhĩ đóng kín, không có tiền sử viêm tai, phẫu thuật tai, trích rạch màng nhĩ, đặt OTK, chấn thương tai, dị dạng tật OTN, giò tai cổ [2],[6],[94].

- U hạt Cholesterol (Cholesterol Granuloma): Về triệu chứng lâm sàng và CLVT rất giống với cholesteatoma. Nhưng CHT cho hình ảnh khác biệt [91] và mô bệnh học u hạt cholesterol không có tế bào biểu bì, mà chủ yếu là các tinh thể cholesterol, các tế bào đa nhân khổng lồ [95],[96],[97].

1.6.4. Điều trị

Hiện nay có nhiều kỹ thuật mổ được lựa chọn cho việc điều trị viêm tai xương chũm cholesteatoma nhưng đều nhằm mục đích [83]:

- Điều trị các biến chứng.
- Loại bỏ bệnh tích cholesteatoma.

- Ngăn chặn sự tái phát của cholesteatoma.
- Tạo ra một tai khô, dẫn lưu thông khí tốt.
- Bảo tồn cấu trúc giải phẫu bình thường.
- Cải thiện sức nghe, phục hồi chức năng.

1.6.4.1. Phân loại phẫu thuật theo mục tiêu

- **Phẫu thuật tiết căn:** Gồm các kỹ thuật khoét chũm tiết căn (tương đương với các kỹ thuật hở)

- **Phẫu thuật bảo tồn:** Gồm các kỹ thuật sau:

- + Mở hòm nhĩ lối sau
- + Mở phôi hợp tai
- + Khoét chũm tiết căn cải biên

Các phẫu thuật này được đề xuất năm 1967 bởi Shechy và Patterson, còn được gọi là khoét chũm tiết căn giữ nguyên thành ống tai [98].

- **Phẫu thuật tiết căn – bảo tồn**

Là các phẫu thuật khoét xương chũm kết hợp lấy bỏ cầu xương nhưng các thành phần trong tai giữa như màng nhĩ, xương con được bảo tồn tối đa tạo điều kiện cho phẫu thuật tạo hình tai giữa sau đó.

1.6.4.2. Phân loại phẫu thuật theo hình thái hốc mỏ

- Phẫu thuật hở [99][100]:

+ *Khoét rộng đá chũm bán phần (phẫu thuật Bondy– Sourdille, 1910):* khoét rộng xương chũm, mở sào đạo sào bào, thượng nhĩ, cắt cầu xương, hạ tường dây VII, bỏ xương đe, cắt đầu xương búa [101].

+ *Khoét rộng xương chũm – sào bào – thượng nhĩ:* là phẫu thuật khoét xương chũm – mở sào bào, sào đạo, thượng nhĩ [102].

+ *Khoét rộng đá chũm toàn phần:* là phẫu thuật thông nhất sào đạo, sào bào và thượng nhĩ thành một hốc ăn thông với ống tai ngoài.

+ *Phẫu thuật Khoét rộng xương chũm toàn phần mở rộng*: bao gồm phẫu thuật khoét xương chũm kết hợp với phẫu thuật nhằm giải quyết các tổn thương của khác như: phẫu thuật mở dẫn lưu áp xe não – màng não, phẫu thuật mở dẫn lưu ổ viêm tắc xoang tĩnh mạch, phẫu thuật khoét mê nhĩ...

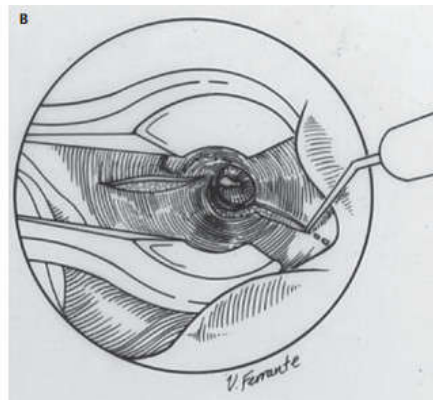
- Phẫu thuật kín [83][103].

Tất cả các phẫu thuật nhằm mục đích tái thông khí lại hốc mỏ chũm đều là các phẫu thuật thuộc kỹ thuật này.

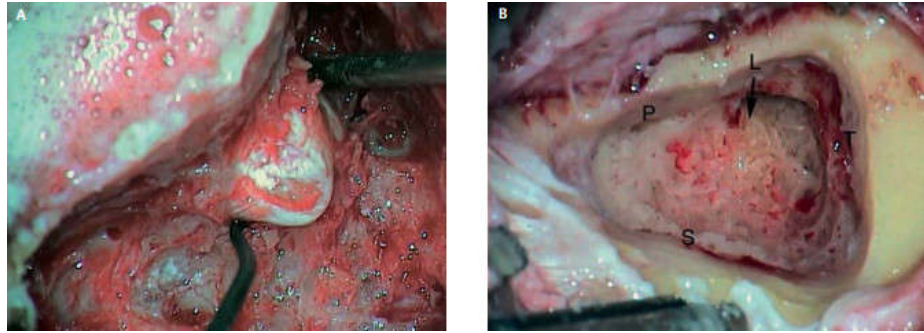
+ *Phẫu thuật khoét xương chũm giữ nguyên thành sau ống tai kinh điển*: phẫu thuật khoét toàn bộ xương chũm có thể kết hợp mở hòm nhĩ lối sau và mở thượng nhĩ – hòm nhĩ trước để tạo con đường thông khí cho hốc mỏ chũm. Thành ống tai được giữ nguyên vẹn và làm mỏng tối đa.

+ *Phẫu thuật khoét xương chũm giữ nguyên thành sau ống tai cải biên*: bao gồm một số kỹ thuật như khoét xương chũm giữ nguyên thành sau ống tai phối hợp với mở thượng nhĩ trước đường xuyên ống tai.

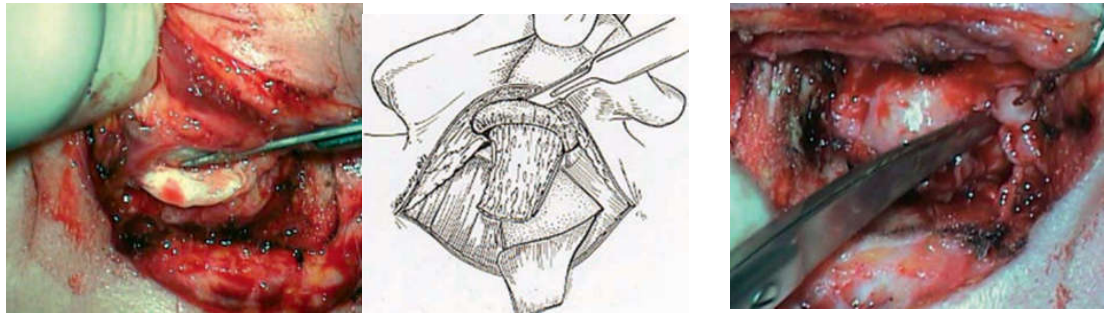
+ *Phẫu thuật khoét xương chũm dịch chuyển hoặc lấy bỏ thành sau ống tai tạm thời*: phẫu thuật khoét xương chũm kết hợp với với mở thành sau ống tai nhằm mục đích kiểm soát bệnh tích, sau đó thành sau ống tai được đặt lại tạo điều kiện cho phẫu thuật tạo hình tai giữa và tái thông khí hốc mỏ chũm.



Hình 1.16. Thực hiện phẫu thuật qua da và sụn theo chiều từ 6g đến 12g.

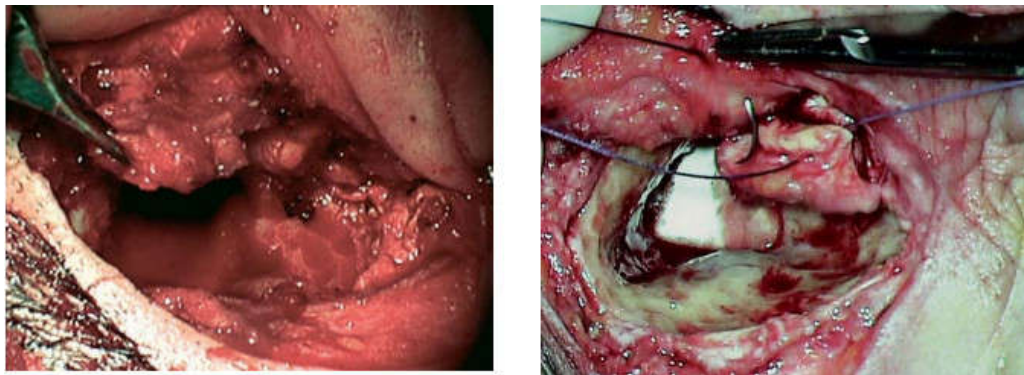


Hình 1.17. Mô khoang chũm, xác định mức độ, vùng tổn thương khi phẫu thuật.



Hình 1.18. Cắt mảnh sụn hình trăng khuyết.

Hình 1.19. Sụn phía dưới được cắt bỏ



Hình 1.20. Khâu bảo tồn mô dưới da.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị viêm tai xương chũm cholesteatoma tại bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương, bệnh viện Tai Mũi Họng – Nhi Đồng thành phố Cần Thơ từ 1/2012 đến 12/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị viêm tai xương chũm cholesteatoma trong thời gian nghiên cứu.
- Có đầy đủ thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Khám lâm sàng, nội soi tai: (chụp ảnh màng nhĩ).
- Đo thính lực đơn âm.
- Có kết quả chẩn đoán hình ảnh trước khi phẫu thuật:
 - + CLVT xương thái dương
 - + CHT trường hợp nghi ngờ cholesteatoma màng nhĩ đóng kín.
- Có bệnh phẩm phẫu thuật đủ để làm xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.
- Bệnh nhân hoặc cha (hoặc mẹ hoặc người giám hộ) đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân không thỏa mãn một trong bất kỳ các điều kiện ở mục tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.
- Những bệnh nhân có thêm các bệnh lý tai khác ngoài cholesteatoma xương chũm hoặc đang điều trị bệnh lý mạn tính khác.
- Bệnh nhân bỏ dở quá trình điều trị, theo dõi.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả từng ca.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

- Chọn mẫu không xác suất, loại mẫu mục đích.
- Cách chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

<i>Mục tiêu</i>	<i>Biến số</i>	<i>Định nghĩa biến số</i>	<i>Phương pháp thu thập</i>
<i>Mô tả các dấu hiệu lâm sàng của viêm tai xương chũm cholesteatoma</i>	- Tuổi	- Tính theo năm	- Hỏi
	- Giới	- Nam/nữ	- Hỏi
	- Địa dư	- Thành thị, nông thôn, miền núi.	- Hỏi
	- Tiền sử bệnh	+ Viêm mũi xoang + Viêm tai + Viêm đường hô hấp trên. + Viêm VA	- Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi
	- Thời gian từ khi VTG đến khi phẫu thuật	+ < 6 tháng + 6-<12 tháng + 1- 2 năm + > 2 năm	- Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi
	- T/C cơ năng		
	* Chảy tai	- Có/không	
	* Nghe kém	- Có/không	- Hỏi
	* Û tai	- Có/không	- Hỏi
	* Chóng mặt	- Có/không	- Hỏi
	* Đau tai	- Có/không	- Khám, hỏi
	* Đau đầu	- Có/không	- Khám, hỏi
	* Liệt mặt	- Có/không	- Khám
	- Thực thể		
	* Mủ tai	- Màu sắc - Tính chất	- Khám - Khám
* Soi tai	- Lỗ thủng (vị trí, hình thái) - Đ/Đ khối Cholesteatoma (lan toả, khu trú)	- Khám	
* Thính lực	- Nghe kém: DT/HH	- Đo thính lực	
- Tái phát	- 6 th - 1 năm; 1-2 năm, > 2 năm	- Khám định kỳ	

<p>Hình ảnh tổn thương trên phim CLVT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vị trí tổn thương cholesteatoma - Tổn thương xương con - Tổn thương OBK ngoài - Bộc lộ dây VII - Các biến chứng nội sọ 	<ul style="list-style-type: none"> - Có/không - Có/không - Có/không - Có/không 	<ul style="list-style-type: none"> - Phim CLVT
<p>Xác định sự hiện diện của biểu mô vảy, collagenase trong khối cholesteatoma bằng kỹ thuật mô bệnh học và hóa mô miễn dịch</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mô bệnh học: <ul style="list-style-type: none"> + Biểu mô + Xương + Hóa mô miễn dịch + Tế bào biểu mô vảy + Collagenase 	<ul style="list-style-type: none"> - Dày lên - Bong tróc - Dị sản vảy - Tiêu hủy xương con - Dày thông bào - Đặc ngà - Có/không - Có/không, mức độ 	<ul style="list-style-type: none"> - Nhận định trên tiêu bản nhuộm HE - Nhận định trên tiêu bản HMMD

2.2.4. Nội dung nghiên cứu

2.2.4.1. Nghiên cứu một số yếu tố dịch tễ, tiền sử, yếu tố nguy cơ

- + Lý do vào viện
 - + Tuổi, giới, nơi cư trú
 - + Tiền sử: Viêm mũi xoang, viêm tai, viêm đường hô hấp trên, viêm VA.
 - + Thời gian từ khi viêm tai đến khi phẫu thuật.
- Thu thập số liệu dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.2.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

- + Triệu chứng cơ năng:
 - * Chảy tai, nghe kém, ù tai, đau tai, đau đầu, chóng mặt, liệt mặt
- + Triệu chứng thực thể:
 - * Chảy mủ tai: Liên tục/ từng đợt.
 - * Tính chất mủ: Màu, mùi của mủ.

2.2.4.3. Nghiên cứu cận lâm sàng

2.2.4.3.1. Nội soi tai:

- Mô tả chi tiết lỗ thủng màng nhĩ :
 - + Vị trí, kích thước, tính chất lỗ thủng (sát xương, không sát xương).
 - + Hòm nhĩ: Tình trạng niêm mạc, cholesteatoma
 - + Tổn thương kèm theo khác.
 - + Chụp lưu lại hình ảnh lỗ thủng màng nhĩ.
- * Thính lực:
 - + Đo thính lực đơn âm
 - + Tính chỉ số ABG trung bình 4 tần số:

- Chỉ số ABG (Air Bone Gap) là khoảng cách giữa đường khí và đường xương ở cùng một lần đo và ở cùng một tần số, thường tính ABG ở các tần số chính là 500, 1000, 2000, 4000Hz [81].

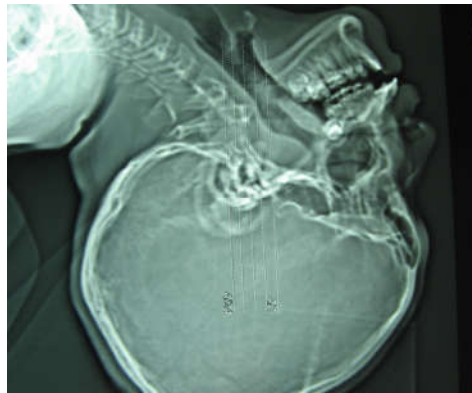
- ABG trung bình là hiệu số của trung bình đường khí và trung bình đường xương ở 4 tần số chính 500, 1000, 2000, 4000Hz [81],[82].

- Đánh giá loại nghe kém: dẫn truyền, hỗn hợp, tiếp nhận.

2.2.4.3.2. Nghiên cứu hình ảnh CLVT

Chụp CLVT xương thái dương

* Chụp đúng theo tiêu chuẩn nghiên cứu : Tiêu chuẩn chụp được tiến hành theo 2 mặt cắt ngang và đứng ngang [84],[104],[105].



**Ảnh 2.1. Mặt cắt đứng ngang
(Coronal) [84]**



**Ảnh 2.2. Mặt cắt ngang
(Axial) [84]**

*** Mặt cắt ngang:**

- Tư thế bệnh nhân:

+ Bệnh nhân nằm ngửa quay đầu vào trong

+ Hai tay để dọc theo thân mình.

+ Đặt đầu bệnh nhân cân đối để 2 tay cân xứng

- Mặt phẳng sử dụng là OM – 15° (OM mặt phẳng lỗ tai – đuôi mắt: orbito- mesatal).

- Cắt từ mỏm chũm cho tới bờ trên xương đá.
- Cắt xoắn ốc với độ dày lát cắt từ 0,7-1mm.

*** Mặt cắt đứng ngang**

- Tư thế bệnh nhân
- + Bệnh nhân nằm sấp quay đầu vào trong, ngửa cổ tối đa có thể
- + Hai tay để dọc theo thân mình.
- + Đặt đầu bệnh nhân cân đối 2 bên.
- Mặt phẳng sử dụng là mặt phẳng vuông góc với mặt phẳng cắt ngang
- Cắt từ bờ sau xương chũm cho tới khớp thái dương hàm
- Cắt xoắn ốc với độ dày lát cắt từ 0,7- 1mm.

*** Cửa sổ:**

- + Độ rộng cửa sổ WW: ≥ 1700 đơn vị Housfiel.
- + Trung tâm cửa sổ WL: 370 đơn vị Housfiel.

*** Đánh giá kết quả chụp CLVT:**

- Vị trí tổn thương:
 - + Khu trú: Thượng nhĩ, hòm nhĩ, sào đạo, đỉnh xương đá.
 - + Lan rộng: Xương chũm – sào bào, xương đá, trung nhĩ – hạ nhĩ.
- Tổn thương xương con: xương búa, xương đe, xương bàn đạp.
- Tổn thương xương thành hòm tai.
- + Tường thượng nhĩ.
- + Trần thượng nhĩ.
- Bờ trước, bờ sau xương đá.
- Tổn thương xương chũm.
- Tình trạng của các ống bán khuyên.
- Tình trạng 3 đoạn của dây thần kinh VII và liên quan với tổn thương
- Các biến chứng do cholesteatoma tai gây ra.

2.2.4.3.3 Chụp CHT xương thái dương, sọ não

- Tiến hành chụp CHT xương thái dương, sọ não trong trường hợp nghi ngờ viêm tai cholesteatoma tiềm ẩn sau màng nhĩ đóng kín hoặc kèm theo các biến chứng nội sọ nguy hiểm [90],[106].

- Kỹ thuật chụp: Chụp CHT xương thái dương, sọ não với các chuỗi xung T2W, Flair, Diffusion theo mặt phẳng Axial, T2W theo mặt phẳng Coronal và T1W theo mặt phẳng Sagital, có tiêm thuốc đối quang từ hoặc không tiêm [88],[92],[107].

2.2.4.3.4. Nghiên cứu mô bệnh học

* Bệnh phẩm sinh thiết hoặc phẫu thuật được cố định ngay trong dung dịch formol trung tính 10% khi vừa lấy ra khỏi cơ thể người bệnh.

* Gửi bệnh phẩm tới Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Tai Mũi Họng trung ương và Bộ môn Giải phẫu bệnh Đại học Y Hà Nội.

* Các bước xử lý bệnh phẩm theo quy trình thông lệ của kỹ thuật vi thể.

* Chẩn đoán mô bệnh học trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 40-400 lần.

* Các yếu tố đánh giá: Tính chất của biểu mô phủ, lớp đệm, các hình thái tổn thương xương.

- Tiêu chuẩn đánh giá mức độ viêm của khối cholesteatoma:

* Không viêm: Khi trong lớp biểu mô và mô đệm không có sự hiện diện của lympho bào, tương bào và bạch cầu đa nhân trung tính.

* Viêm nhẹ: Khi các loại tế bào viêm (chủ yếu là lympho bào, tương bào) xuất hiện rải rác trong khối cholesteatoma, không tập trung thành đám, không tăng sinh xơ thành bè hay dải lớn.

* Viêm vừa: Khi các loại tế bào viêm (chủ yếu là lympho bào, tương bào) xuất hiện thành các ổ nhỏ trong khối cholesteatoma, trong vùng mô xơ thấy các huyết quản tân tạo.

* Viêm nặng: Khi các loại tế bào viêm trong khối cholesteatoma tập trung thành đám lớn, có vùng gợi hình ảnh nang lympho, tăng sinh xơ mạnh thành bè hay dải lớn, nhiều huyết quản tân tạo.

2.2.4.3.5. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

- Tất cả bệnh phẩm của các trường hợp nghiên cứu sẽ được nhuộm với marker AE1/AE3, CK16, và Collagenase của hãng Dako.

- 42 trường hợp là mẫu mô da của ống tai ngoài của cùng bệnh nhân được nhuộm cùng các dấu ấn trên (do chỉ có 42 trường hợp lấy được mô da ống tai ngoài đủ điều kiện nghiên cứu).

- Tất cả các trường hợp này được nhuộm tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học Bạch Mai và Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K Hà nội theo phương pháp ABC.

- Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

+ Về sự bộc lộ dấu ấn của tế bào vảy

Các tế bào biểu mô có màu nâu ở màng bào tương và bào tương tế bào được coi là dương tính.

Về sự bộc lộ của Collagenase

- Âm tính: Mô sinh thiết không có màu nâu.

- *Dương tính +: Khi có nhiều hơn 10% diện tích mảnh sinh thiết bắt màu nâu.*
- *Dương tính ++: Khi có 10-50% mô sinh thiết bắt màu nâu.*
- *Dương tính +++: Khi có >50% mô sinh thiết bắt màu nâu.*

Tất cả các trường hợp nhuộm hóa mô miễn dịch đều có chứng dương và âm.

2.2.5. Phương tiện nghiên cứu

2.2.5.1. Bộ nội soi Karl – Storz của Đức bao gồm:

- Nguồn sáng
- Dây sáng
- Camera
- Màn hình
- Bộ xử lý
- Máy tính
- Ống nội soi cứng 0°
loại 4 mm và 2,7 mm.



Ảnh 2.3. Bộ nội soi TMH



Ảnh 2.4. Optic 0° loại 4 mm



Ảnh 2.5. Optic 0° loại 2,7 mm

2.2.5.2. Máy đo thính lực

Máy đo thính lực OBITER 922.

2.2.5.3. Máy chụp CLVT

Máy chụp CLVT Somato Emotion 2 dây đầu dò của hãng Siemens của Đức tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện TMH trung ương.

2.2.5.4. Máy chụp cộng hưởng từ

Máy chụp CHT Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.5.5. Loại có dung dịch formol trung tính 10%

2.2.6. Xử lý số liệu

- t- test: Tính các biến liên tục.
- Test X^2 cho các biến nhị phân.
- Dùng phần mềm SPSS 15.0 để tính các chỉ số:
- + Các mối tương quan giữa dấu hiệu lâm sàng với hình ảnh CT Scan bằng tỷ suất chênh OR. OR được tính theo công thức sau:

	Có dấu hiệu lâm sàng	Không có dấu hiệu	Tổng
Có dấu hiệu trên CT	a	b	a+b
Không có trên CT	c	d	c + d
	a + c	b + d	n

$$X^2 = \frac{n(a.d - b.c)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

$$OR = \frac{a.d}{c.b}$$

2.2.7. Sai số và khắc phục sai số

+ *Sai số do:*

- Không đủ các dữ kiện lâm sàng
- Sai số do chụp CT Scan
- Chẩn đoán mô bệnh học không đúng, phản ứng hóa mô miễn dịch âm tính giả hoặc dương tính giả.

- Bệnh nhân không đến khám lại theo định kỳ.

+ *Khắc phục:*

- Khai thác các dữ kiện lâm sàng theo đúng trình tự ở bệnh án mẫu do NCS tự làm.

- Mời các chuyên gia của các chuyên ngành hội chẩn các trường hợp khó.

- Loại trừ âm tính giả và dương tính giả của hóa mô miễn dịch bằng nhuộm chứng âm và chứng dương.

- Gọi điện, viết thư hoặc đến nhà bệnh nhân để xác định các biến số về tái phát.

- Sử dụng thuật toán phù hợp.

2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương, Bệnh viện TMH - Nhi Đồng Cần Thơ, Bộ môn Tai Mũi Họng và Khoa sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội.

- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ về bệnh của mình và chấp nhận hợp tác.

- Các bệnh nhân được giữ bí mật về các thông tin cá nhân và liên quan.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh cho bệnh nhân, không sử dụng vào bất kỳ mục đích nào khác.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về tuổi giới

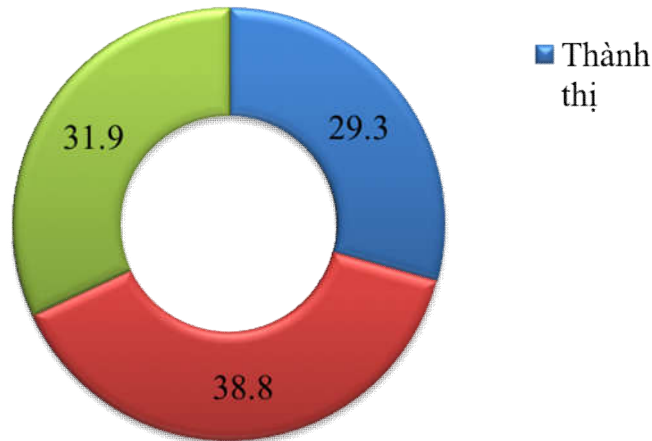
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Tuổi	Giới		n	%
	Nam	Nữ		
< 15	10	8	18	15,5
16-45	38	26	64	55,2
46-60	8	12	20	17,2
< 60	5	9	14	12,1
Tổng (N)	61	55	116	100

Nhận xét:

- Người bệnh ít tuổi nhất là 4 tuổi, cao nhất là 65 tuổi.
- Nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là 16 - 45 là: 64/116 (55,2%).
- Tỷ lệ nam/nữ: 61/55 không có sự khác biệt.

3.2. Phân bố theo địa dư

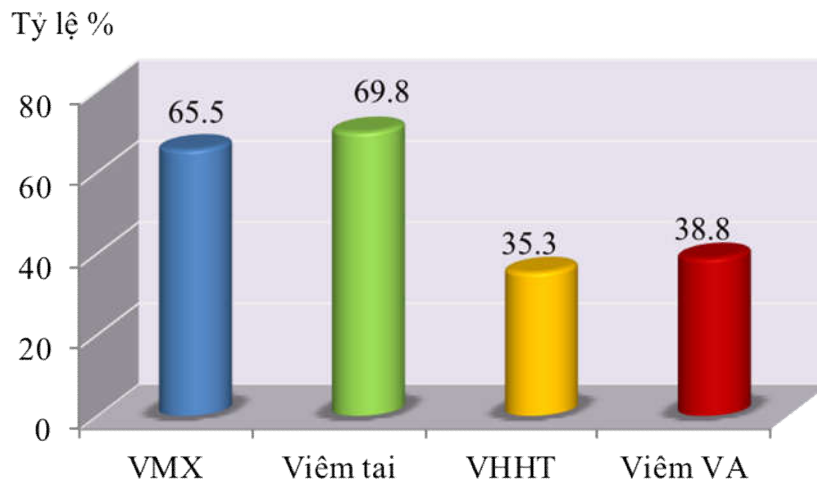


Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo địa dư

Nhận xét:

- Bệnh nhân sống ở nông thôn chiếm tỷ lệ cao nhất là 45/116(38,8%).
- Thành thị thấp nhất 34/116 (29,3%).
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

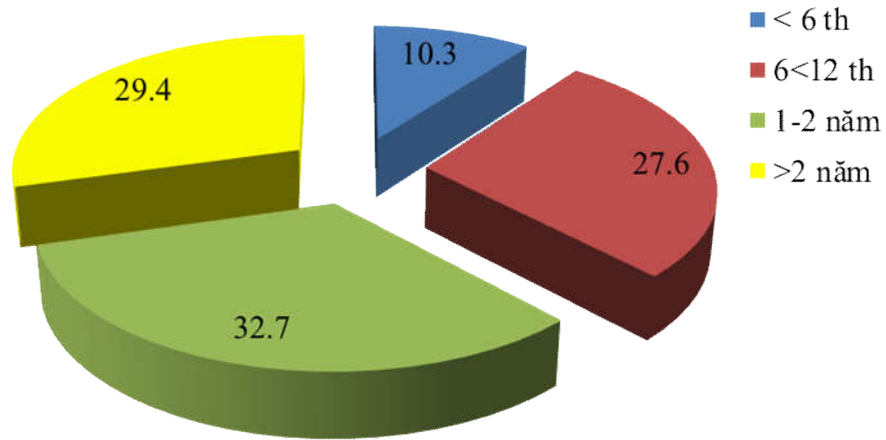
3.3. Phân bố theo tiền sử bệnh tai mũi họng



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử bệnh TMH

Nhận xét: Bệnh nhân cholesteatoma có tiền sử viêm tai chiếm tỷ lệ nhiều nhất 81/116 (69,8%), viêm hô hấp trên là ít nhất 41/116 (35,3%).

3.4. Phân bố theo thời gian từ khi viêm tai đến khi phẫu thuật



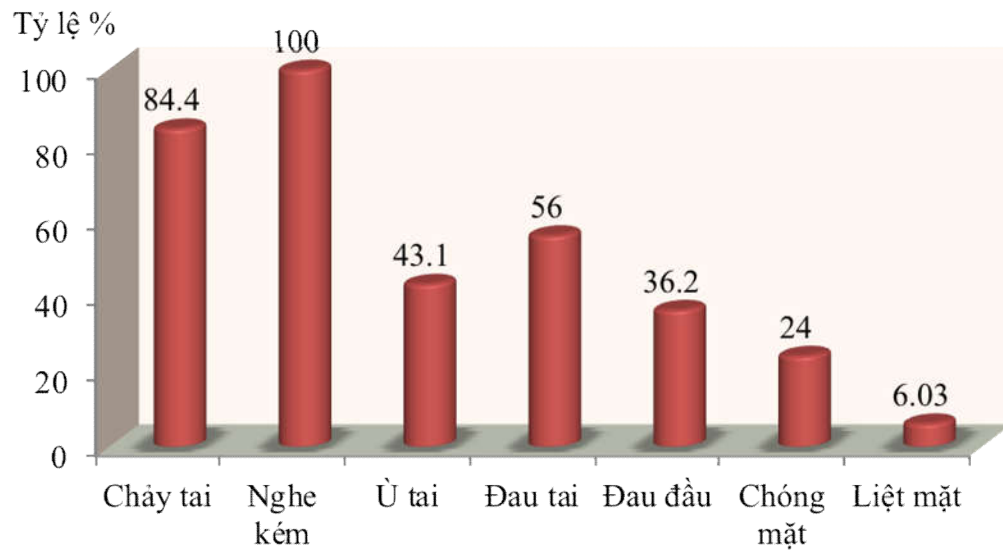
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian viêm tai đến phẫu thuật

Nhận xét:

- Bệnh nhân có thời gian viêm tai đến phẫu thuật từ $1 \geq 2$ năm chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 72/116 (62.1%).

- Bệnh nhân có thời gian biểu hiện bệnh < 6 tháng chiếm tỷ lệ thấp nhất là 12/116 (10,3%).

3.5. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng cơ năng



Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng cơ năng

Nhận xét:

- Triệu chứng nghe kém 116/116 (100%) và chảy tai 98/116 (84,4%) là hai triệu chứng gặp nhiều nhất.

- Tiếp đến là các triệu chứng đau tai 65/116 (56,0%), ù tai 50/116 (43,1%), đau đầu 42/116 (36,2%), chóng mặt 28/116 (24,0%)

- Liệt mặt là ít gặp nhất với tỷ lệ 7/116 (6,03%)

3.6 Phân bố bệnh nhân theo các triệu chứng chảy mủ tai (N=98)

Bảng 3.2. Tính chất chảy mủ theo mùi, màu sắc

Tính chất		n	%
Mùi	Tanh	7	7,2
	Hôi	36	36,7
	Thối khắm	55	56,1
Màu sắc	Trắng đục	49	50,0
	Xanh, vàng	26	26,5
	Lẫn máu	5	5,1
	Có váng óng ánh	18	18,4

Nhận xét:

- Mùi mủ: mủ có mùi thối khắm chiếm tỷ lệ cao nhất 55/98 (56,1%), tiếp theo là mùi hôi 36/98 (36,7%), mùi tanh 7/98 (7,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- Màu mủ: Mủ có màu trắng đục chiếm tỷ lệ cao nhất 49/98 (50%), tiếp theo là màu vàng, xanh 26/98 (26,5%), có váng óng ánh 18/98 (18,4%), lẫn máu 5/98 (5,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Tính chất chảy mủ theo thời gian, hình thái (N = 98)

Tính chất		n	%
Theo thời gian	Từng đợt	71	72,4
	Liên tục	27	27,6
Hình thái	Loãng	10	10,2
	Đặc	52	53,2
	Như bã đậu	36	36,7

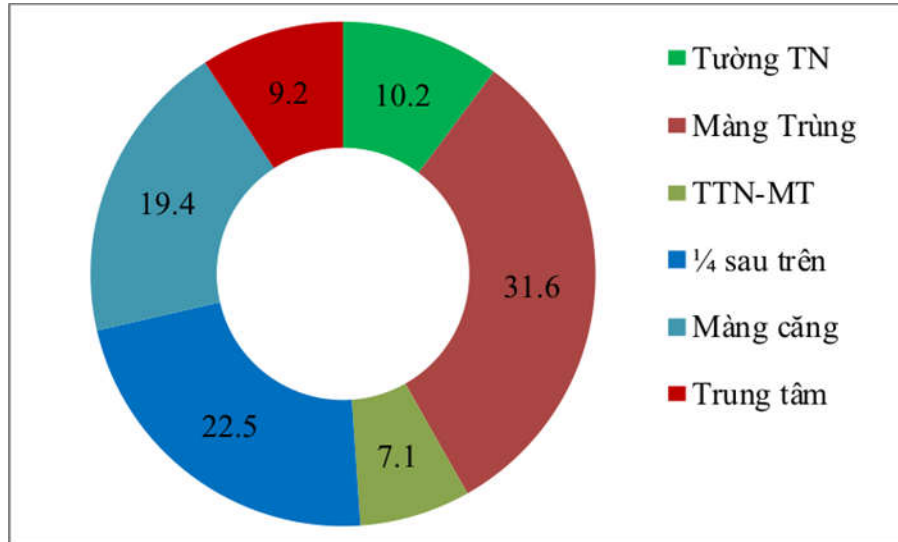
Nhận xét:

- Chảy mủ từng đợt gặp nhiều nhất 71/98 chiếm tỷ lệ 72,4%, chảy mủ liên tục gặp ít hơn 27/98 chiếm tỷ lệ 27,6%; với $p < 0,05$.

- Chảy mủ đặc gặp nhiều nhất 52/98 chiếm tỷ lệ 53,2%, tiếp theo là mủ lỏng nhờn như bã đậu 36/98 (36,7%), mủ loãng ít gặp nhất 10/98 (10,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

3.7. Đặc điểm nội soi

3.7.1 Vị trí lỗ thủng màng nhĩ



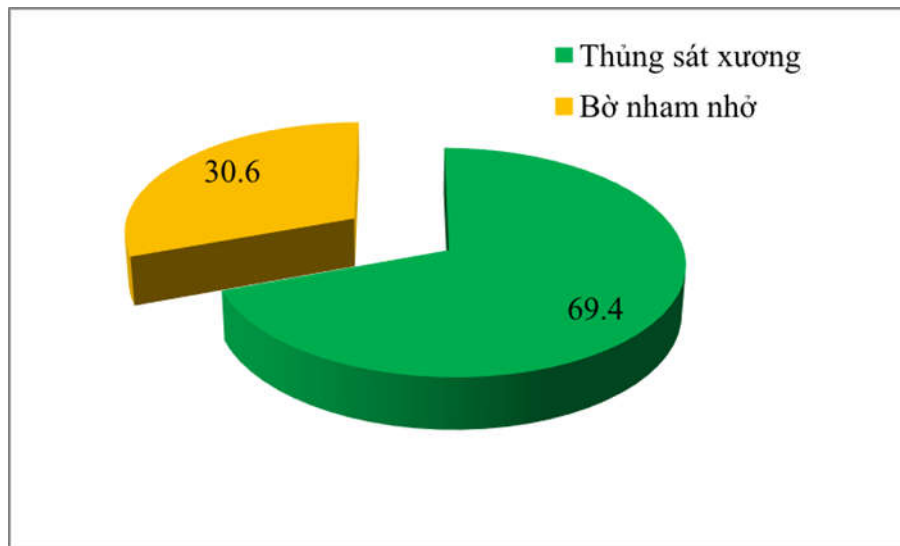
Biểu đồ 3.5. Phân bố theo vị trí lỗ thủng màng nhĩ (N98)

Nhận xét:

- Vị trí lỗ thủng màng nhĩ ở màng trùng gặp nhiều nhất 31/98 (31,6%), 1/4 góc sau trên 22/98 (22,5%), TB màng căng 19/98 (19,4%), tiếp theo là tường thượng nhĩ 10/98 (10,2%), trung tâm 9/98 (9,2%) và TTN- màng trùng 7/98 (7,1%).

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,001 < 0,05$.

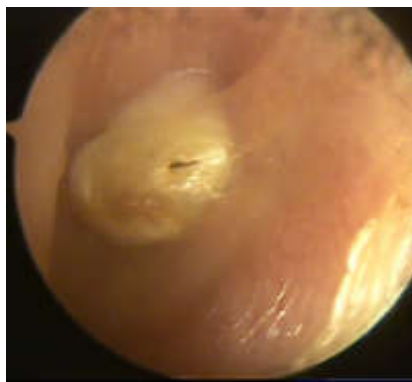
3.7.2. Phân bố theo tính chất lỗ thủng màng nhĩ



Biểu đồ 3.6. Tính chất lỗ thủng (N = 98)

Nhận xét:

- Tính chất lỗ thủng: lỗ thủng bờ sát xương là 68/98 chiếm tỷ lệ 70% cao hơn lỗ thủng bờ không sát xương 30/98 (30,6%).



Ảnh 3.1. cholesteatoma hòm nhĩ tái phát sau phẫu thuật tai phải

Mã HS : 12007304



Ảnh 3.2. Lỗ thủng màng căng bờ không sát xương tai phải

Mã HS : 3859

3.8. Phân bố bệnh nhân theo thời gian tái phát

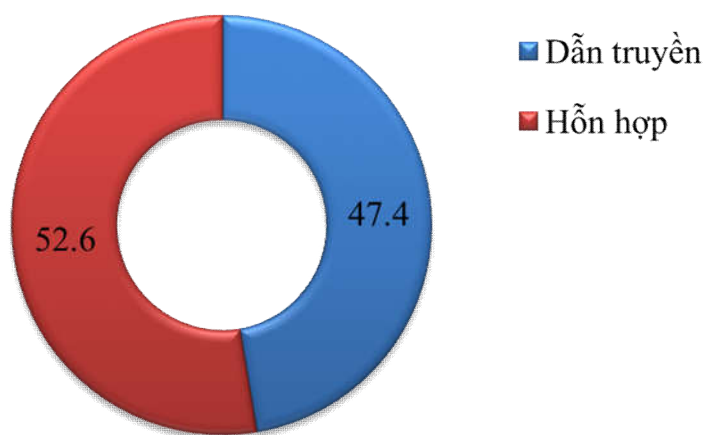
Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian tái phát

	< 12 tháng	1-2 năm	Chưa tái phát
Số lượng	8	20	88
Tỷ lệ %	6,9	17,2	75,9

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái sau 2 năm chiếm 24,1%.
- Số theo dõi sau 2 năm chưa thấy tái phát chiếm 75,9%.

3.9 Thính lực đồ



Biểu đồ 3.7. Phân bố theo loại nghe kém

Nhận xét:

Nghe kém hỗn hợp là 61/116 chiếm tỷ lệ 52,6% gặp nhiều hơn nghe kém dẫn truyền 55/116 chiếm tỷ lệ 47,4%.

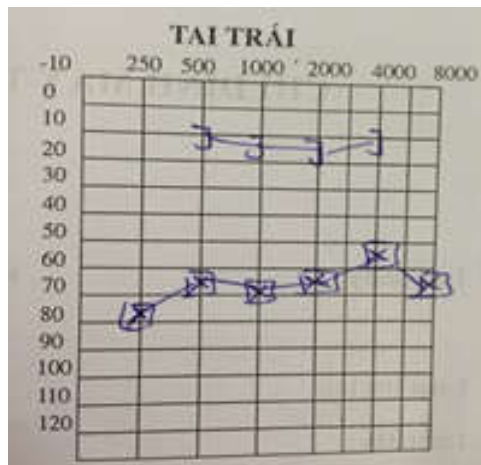
Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 3.5. Phân bố theo chỉ số ABG

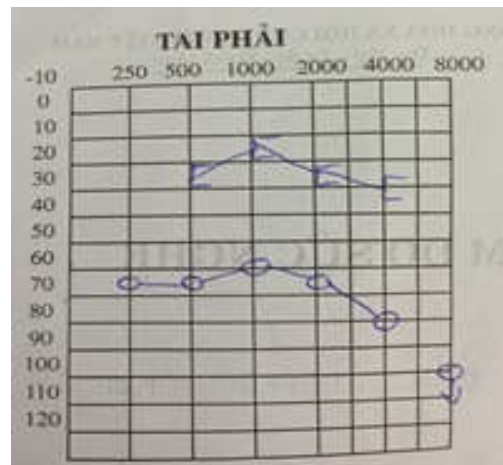
ABG	n	%
<40 dB	24	20,7
≥40 dB	92	79,3
N	116	100,0

Nhận xét:

Theo kết quả NC của chúng tôi thì số BN có chỉ số ABG ≥ 40 dB là 92/116 chiếm tỷ lệ 79,3% cao hơn số BN có chỉ số ABG < 40dB là 24/116 chiếm tỷ lệ 20,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

**Ảnh 3.3. Nghe kém dẫn truyền**

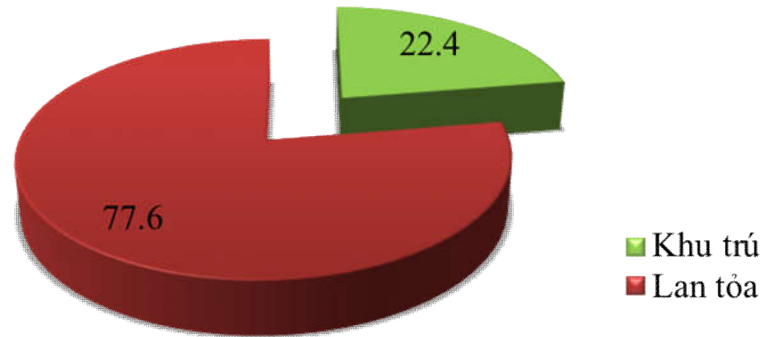
ABG > 40dB
Mã HS : 7750

**Ảnh 3.4. nghe kém hỗn hợp**

ABG > 40dB
Mã HS : 9436

3.10. Đặc điểm tổn thương cholesteatoma trên CDHA

3.10.1. Tổn thương cholesteatoma trên CLVT



Biểu đồ 3.8. Phân bố theo loại tổn thương

Nhận xét:

- Tổn thương lan tỏa gặp nhiều nhất 90/116 chiếm 77,6%, tổn thương khu trú là 26/116 chiếm tỷ lệ 22,4%.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

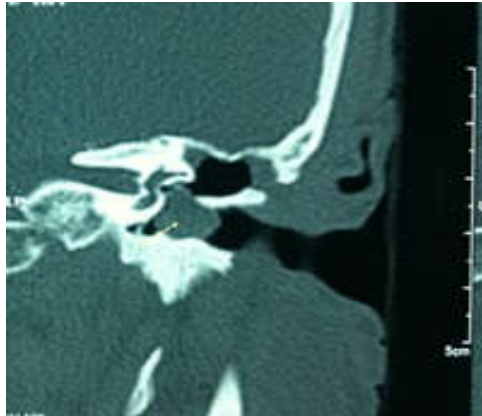
Bảng 3.6. Phân bố vị trí theo tổn thương cholesteatoma khu trú

Vị trí		n	%
Thượng nhĩ	Thượng nhĩ trong	2	7,7
	Thượng nhĩ ngoài	4	15,4
	Toàn bộ thượng nhĩ	11	42,3
Trung nhĩ - Hạ nhĩ	Ngách mặt	2	7,7
	Xoang nhĩ	3	11,5
	Toàn bộ trung nhĩ	4	15,3
N		26	

Nhận xét:

- Vị trí tổn thương khu trú ở thượng nhĩ có 17/26 (65,4%), trong đó tổn thương toàn bộ thượng nhĩ chiếm tỷ lệ cao nhất 11/26 (42,3%).

- Vị trí tổn thương khu trú ở trung nhĩ có 9/26 (34,6%), trong đó tổn thương toàn bộ trung nhĩ nhiều nhất 4/26 (15,3%).



Ảnh 3.5. Lát cắt đứng ngang cho thấy hình ảnh cholesteatoma khu trú trung nhĩ bên trái - Mã HS: 7416



Ảnh 3.6. Lát cắt ngang cho thấy hình ảnh cholesteatoma khu trú thượng nhĩ trong bên tai trái – Mã HS:5421

Bảng 3.7. Phân bố theo vị trí tổn thương cholesteatoma lan tỏa

Vị trí		n	%
Xương chũm	Sào đạo	8	8,9
	Sào đạo, sào bào	20	22,2
Hòm nhĩ	Trung nhĩ	17	18,9
	Trung nhĩ, hạ nhĩ	5	5,6
Xương chũm- Hòm nhĩ	Trung nhĩ, sào đạo, sào bào	30	33,3
	Trung nhĩ, sào đạo, sào bào, TBXC	10	11,1
N		90	

Nhận xét:

- Vị trí tổn thương lan tỏa vào xương chũm - hòm nhĩ chiếm tỷ lệ cao nhất 40/90 (44,4%), tiếp theo là lan tỏa vào xương chũm 28/90 (31,1%) và gặp ít nhất là lan xuống trung nhĩ - hạ nhĩ 22/90 (24,4%).

- Vị trí lan tỏa vào xương chũm gặp nhiều nhất là lan đến sào đạo, sào bào 20/90 (22,2%), lan xuống hòm nhĩ gặp nhiều nhất ở trung nhĩ 17/90

(18,9%). Lan tỏa vào xương chũm – hòm nhĩ gặp nhiều nhất là lan vào trung nhĩ, sào đạo, sào bào 30/90 (33,3%).

3.10.2. Hình ảnh tổn thương cholesteatoma trên CLVT

Bảng 3.8. Tổn thương cholesteatoma trên CLVT

Tổn thương		n	%
Bộc lộ MN		17	14,7
Bộc lộ TMB		7	6,0
Dây VII	Đoạn 2	16	18,9
	Đoạn 3	6	
OBK	Mòn	8	12,1
	Rò	6	
Thượng nhĩ	Tường	72	62,1
	Trần	36	31,0
Xương con	Búa	48	41,4
	Đe	89	76,7
	Đạp	36	31,0
Vỏ xương chũm		3	2,6

Nhận xét:

- Bộc lộ màng não 17/116 (14,7%), bộc lộ máng TMB 7/116 (6,0%)
- Bộc lộ tường dây VII 22/116 (18,9%): đoạn II có 16, đoạn III có 6.
- Tổn thương OBK ngoài 14/116 (12,1%): mòn 8 BN và rò 6 BN.
- Tổn thương thượng nhĩ: gặp nhiều nhất là mòn tường thượng nhĩ 72/116 (62,1%) và mòn trần thượng nhĩ 36/116 (31,0%).

- Tổn thương xương con: gặp nhiều nhất là tổn thương xương đe 89/116 (76,7%), tiếp theo là tổn thương xương búa 48/116 (41,4%) và tổn thương xương bàn đạp 36/116 (31,0%).

- Tổn thương phá hủy thành xương chũm xuất ngoại có 3 BN.



Ảnh 3.7. Lát cắt ngang cho thấy hình ảnh bộc lộ màng não bên trái
Mã HS: 7.416



Ảnh 3.8. Lát cắt đứng ngang cho thấy hình ảnh rò OBK ngoài tai phải
Mã HS: 10.375

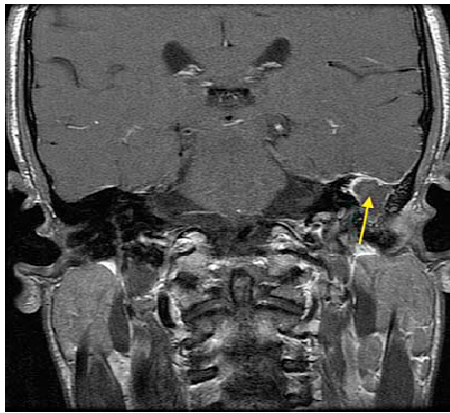
3.11 Phân bố tổn thương biểu hiện trên MRI

Bảng 3.9. Hình ảnh cholesteatoma trên MRI (N=25)

Hình ảnh cholesteatoma	CHT	
	T1W	T2W
Viền tăng sáng	10	
Khối tăng sáng		5

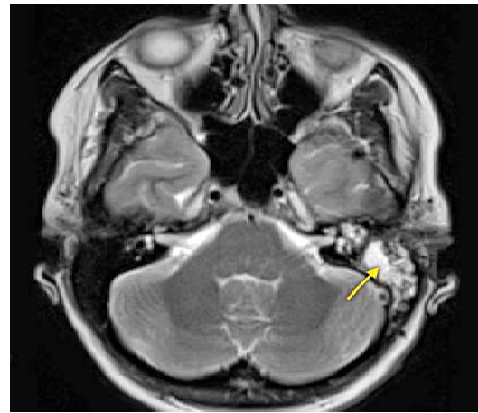
Nhận xét:

MRI phát hiện hình ảnh tổn thương cholesteatoma 15/25 (60%), ở giai đoạn T1W có 10/25 cho hình ảnh viền tăng tín hiệu, có tiêm thuốc đối quang từ; ở giai đoạn T2W cho thấy cả khối tăng tín hiệu, không có thuốc đối quang từ. Có 10/25 BN (40%) không thấy hình ảnh cholesteatoma trên MRI.



Ảnh 3.9. MRI-T1W cho thấy viền tăng tín hiệu xung quanh khối cholesteatoma tai trái

Mã HS: 3737



Ảnh 3.10. MRI-T2W cho thấy hình ảnh cholesteatoma đầy hố chũm tai trái

Mã HS: 3956

3.12 Đặc điểm mô bệnh học

3.12.1 Phân bố bệnh nhân theo các tổn thương trên mô bệnh học

Bảng 3.10. Đặc điểm hình thái biểu mô phủ và mô đệm

Đặc điểm	Số lượng	%
Biểu mô vảy sừng hóa	116	100,0
Hình ảnh nang biểu bì/bề mặt nhiều lá sừng	111	95,7
Biểu mô vảy sừng hóa + Tế bào dị sản vảy	1	0,8
Biểu mô vảy sừng hóa + Tế bào có lông chuyển	1	0,8

Nhận xét:

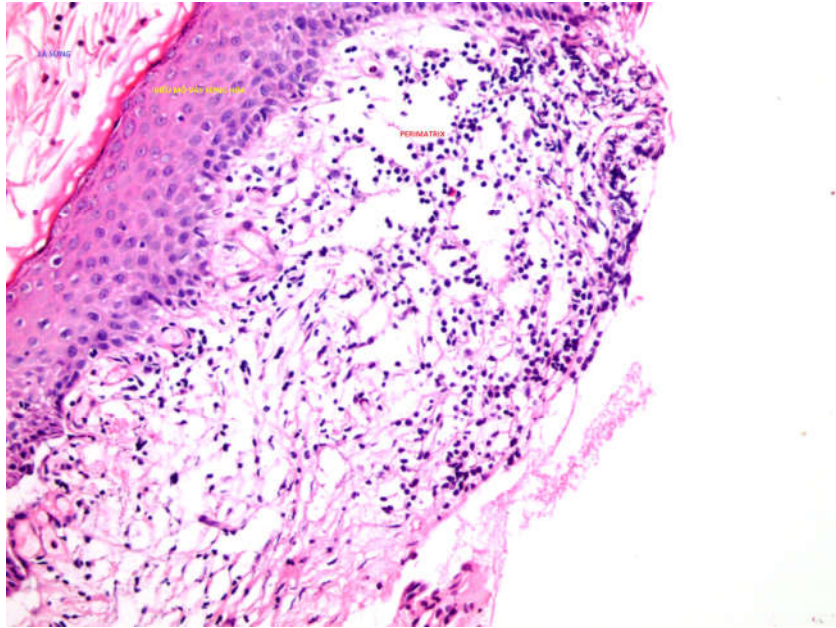
- 116 trường hợp đều có sự hiện diện của biểu mô vảy sừng hóa.
- 95,7% các trường hợp cholesteatoma có hình ảnh nang biểu bì và bề mặt biểu mô vảy nhiều lá sừng thành nhiều lớp.

Bảng 3.11. Tỷ lệ và mức độ xâm nhập viêm trong khối cholesteatoma

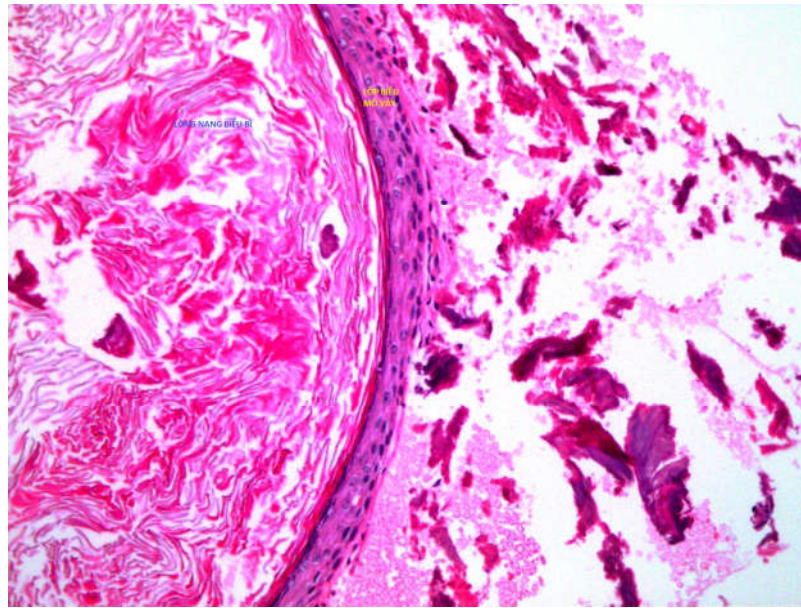
	Không viêm	Viêm nhẹ	Viêm vừa	Viêm nặng
Số lượng	7	42	46	21
%	6,0		57,8	
		94,0		
p	0,0019			
		0,028		

Nhận xét:

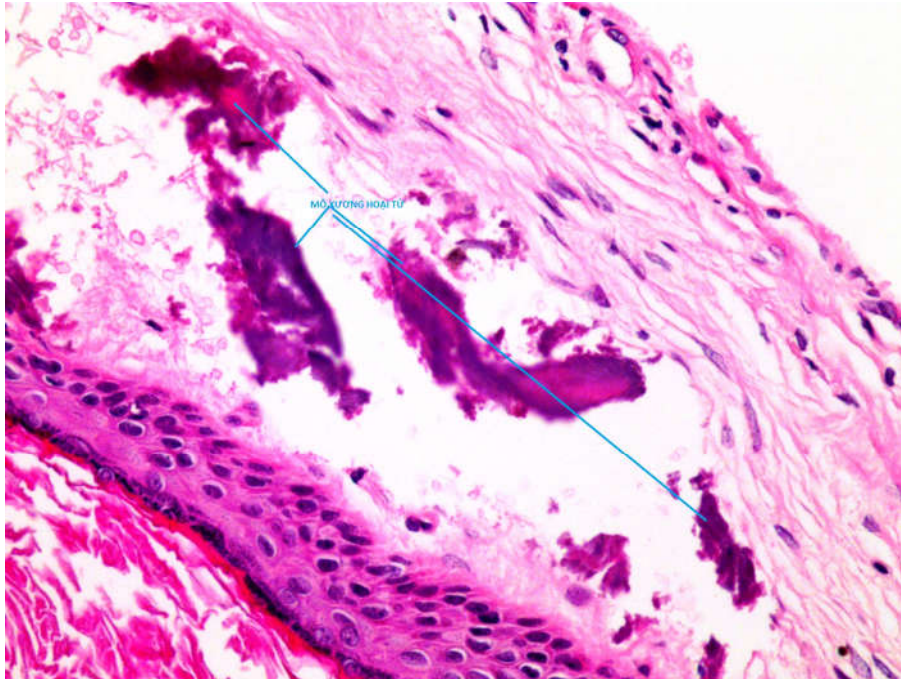
- Tỷ lệ có xâm nhập viêm chiếm 94%, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa có tổn thương viêm và không tổn thương viêm ($p=0,0019$).
- Tỷ lệ viêm vừa và nặng chiếm tới 57,8%.
- Số ca viêm nhẹ và vừa nhiều hơn có ý nghĩa so với số viêm nặng ($p=0.028$)



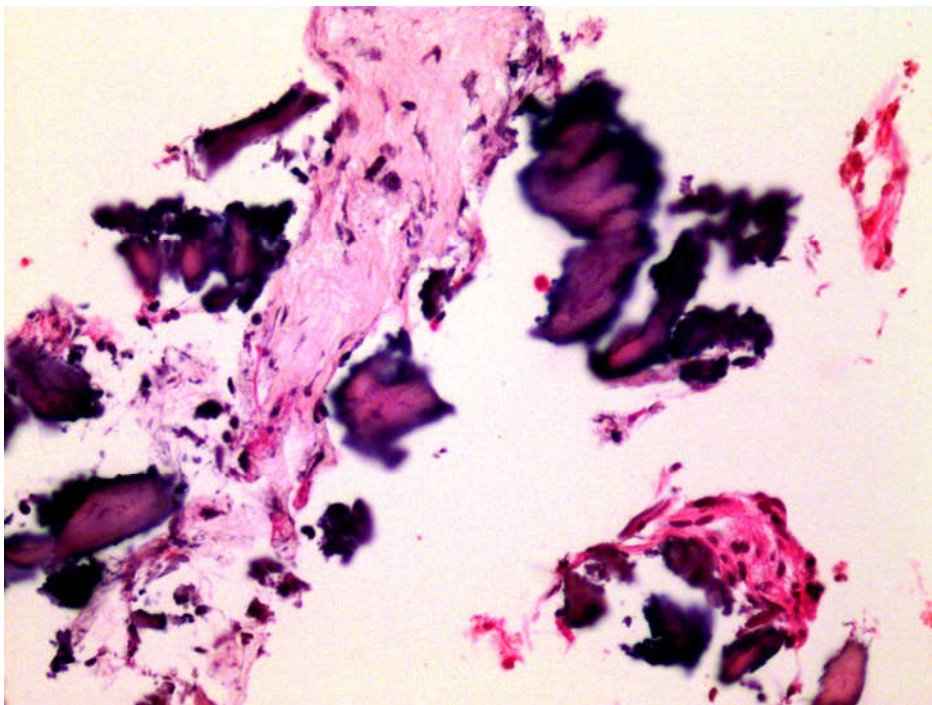
Hình 3.1. Lớp biểu mô vảy trong khối cholesteatoma. HE x 200. Mã số 4228-16



Hình 3.2. Hình ảnh nang biểu bì. HE x 200. Mã số TT 1588



Hình 3.3. Vùng chuôi xương con bị thoái hóa hoại tử. HE x 200. Mã số TT 1588.



Hình 3.4. Vùng chuôi xương con bị hoại tử, ngấm canxi. HE x 400. Mã số TT 973.

3.12.2 Kết quả bậc lộ dấu ấn biểu mô vảy và collagenase

Bảng 3.12. Tỷ lệ bậc lộ dấu ấn biểu mô vảy

	Khối cholesteatoma		Da ống tai ngoài		p
	Số lượng	%	Số lượng	%	
AE1/AE3 (+)	116	<i>100,0</i>	42	<i>100,0</i>	0,00000
CK16 (+)	116	<i>100,0</i>	14	<i>33,3</i>	0,016

Nhận xét:

- Tất cả 116 trường hợp nghiên cứu được nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn AE1/AE3, kết quả cho thấy 100% các trường hợp nghiên cứu đều có lớp biểu mô dương tính với dấu ấn này.

- 42 trường hợp da ống tai ngoài nhuộm dấu ấn CK16 chỉ có 42,8% dương tính trong khi ở khối cholesteatoma dương tính 100%.

- Điều này chứng minh sự hiện diện của tế bào vảy ở cả 116 trường hợp cholesteatoma được nghiên cứu.

- 100% các trường hợp cholesteatoma dương tính với CK16 cho thấy tính tăng sinh mạnh của biểu mô vảy trong khối cholesteatoma, cao hơn có ý nghĩa so với sự tăng sinh ở da ống tai ngoài ($p=0,016$).

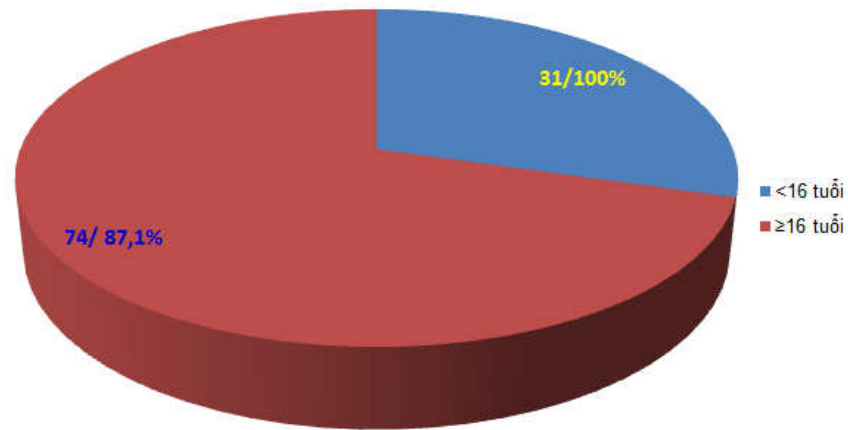
Bảng 3.13. Tỷ lệ bậc lộ dấu ấn collagenase

	Âm tính	Dương tính (+)	Dương tính (++)	Dương tính (+++)
Số lượng	11	26	41	38
Tỷ lệ %	<i>9,5</i>	<i>22,4</i>	<i>35,3</i>	<i>32,8</i>

Nhận xét:

- Tỷ lệ bậc lộ dấu ấn collagenase là 90,5%.

- Tỷ lệ bậc lộ collagenase ở mức độ vừa (++) là cao nhất (35,3%), số trường hợp không bậc lộ là thấp nhất (9,5%).



Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bộc lộ collagenase theo nhóm bệnh nhân trẻ em và người trưởng thành.

Nhận xét: Có 31 bệnh nhân tuổi <16 đều bộc lộ dấu ấn collagenase, trong khi đó ở nhóm bệnh nhân người trưởng thành chỉ có 87,1% bộc lộ dấu ấn collagenase.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

4.1.1. Đặc lâm sàng

4.1.1.1. Tuổi và giới

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 116 bệnh nhân VTXC có cholesteatoma, trong đó BN nhỏ tuổi nhất là 4 tuổi và BN lớn tuổi nhất là 65 tuổi, tuổi trung bình là 34,3. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là từ 16 - 45 tuổi có 64/116 BN chiếm tỷ lệ 55,2%. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Văn Kháng [26] độ tuổi từ 16 – 46 tuổi là 60% và Nguyễn Thu Hương [23] độ tuổi 16 – 45 tuổi là 51,9%. Nhóm > 45 tuổi gặp ít hơn là 34/116 (29,3%) và gặp ít nhất là nhóm ≤ 15 tuổi có 18/116 (15,5%).

Về giới tính nam có 61/116 (52,6%) chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới 55/116 (47,4%), sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này phù hợp với kết quả của tác giả Nguyễn Thu Hương [23] có tỷ lệ nam là 53,92% và nữ là 46,08%.

4.1.1.2. Phân bố theo địa dư

Bệnh nhân phân bố theo địa dư ở nông thôn và miền núi chiếm tỷ lệ cao nhất là 82/116 chiếm tỷ lệ 70,7%, còn ở thành thị gặp ít nhất là 34/116 chiếm tỷ lệ 29,3%, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của tác giả Nguyễn Thu Hương [23] thành thị là 26,6%.

Sự phân bố ở vùng nông thôn và miền núi cao hơn ở thành thị là do nhiều yếu tố khách quan và chủ quan, nhưng nhìn chung về thực tế là do ở

miền núi và nông thôn còn gặp nhiều khó khăn về điều kiện kinh tế, đường xá đi lại khó khăn, xa trung tâm bệnh viện chuyên khoa; mặt khác do sự kém hiểu biết, sự chủ quan của bệnh nhân về bệnh tật cũng như hạn chế về chuyên môn, đặc biệt là lĩnh vực chuyên khoa sâu ở tuyến cơ sở miền núi và nông thôn so với thành thị, mà thực tế đây cũng là một tồn tại.

4.1.1.3. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử bệnh tai mũi họng

Cholesteatoma là bệnh lý xuất phát từ nhiều nguồn gốc khác nhau, trong đó chủ yếu là thứ phát trên bệnh lý của tai giữa và vòm mũi họng gây tắc vòi, hình thành các túi co lõm và ứ đọng biểu bì là cơ chế bệnh sinh chủ yếu. Điều này cũng có thể giải thích cho tỷ lệ viêm mũi xoang và viêm tai trên các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi rất cao. Các tiền sử bệnh như viêm V.A hoặc viêm đường hô hấp trên cũng là những yếu tố rất hay gặp, tuy nhiên, đây là những bệnh lý thường hay gặp ở trẻ em nên tính trên tổng thể mẫu nghiên cứu tỷ lệ này có thể thấp hơn các bệnh lý viêm tai và viêm xoang, là những bệnh lý cố định và đi kèm theo cho đến thời điểm phát hiện và điều trị cholesteatoma.

4.1.1.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian từ khi viêm tai đến khi phẫu thuật

Đa số các bệnh nhân cholesteatoma tai thường được phát hiện khi cholesteatoma có thời gian phát triển đủ lâu gây phá hủy xương hoặc bội nhiễm mới thể hiện triệu chứng khiến bệnh nhân đi điều trị. Chính vì thế, thời gian từ khi bệnh nhân bắt đầu có triệu chứng đến khi được phẫu thuật thường khá lâu, đôi khi bệnh nhân có các biểu hiện nặng như: nghe kém hoặc đau tai trong các đợt hồi viêm hoặc có biểu hiện của các biến chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân có thời gian từ lúc biểu hiện triệu chứng đến khi được phẫu thuật là từ 6 tháng đến 2 năm, điều này cũng phù hợp với các tác giả khác.

4.1.1.5. Triệu chứng cơ năng

- Nghe kém: là triệu chứng hay gặp nhất có 116/116 BN chiếm tỷ lệ 100%. Nghe kém do nhiều nguyên nhân, nhưng trong VTXC có cholesteatoma thường do sự tiêu hủy xương con, làm gián đoạn xương con và thủng màng nhĩ ảnh hưởng trực tiếp đến sự dẫn truyền âm thanh từ màng nhĩ đến cửa sổ bầu dục. Kết quả NC này phù hợp với NC của nhiều tác giả khác như: Cao Minh Thành [108], Lê Hồng Ánh [24], Lê Văn Kháng [26], Nguyễn Xuân Nam [25], nghe kém đều có kết quả là 100%.

- Chảy mủ tai: là triệu chứng cũng thường hay gặp nhất có 98/116 BN chiếm 84,4%. Triệu chứng chảy mủ tai và nghe kém là triệu chứng làm cho BN khó chịu và cũng là lý do để BN đi khám bệnh, chảy mủ tai biểu hiện ở nhiều đặc điểm khác nhau, tuy theo từng thể bệnh mà có thể chảy mủ hoặc không chảy mủ, nhìn chung 100% BN thủng màng nhĩ là có chảy mủ, trường hợp MN đóng kín thì không chảy mủ tai, trong NC của chúng tôi có 8 BN màng nhĩ kín không chảy mủ. Kết quả này phù hợp với kết của tác giả Nguyễn Xuân Nam [25] chảy mủ tai là 90%.

+ Mùi mủ: mủ tai có mùi thối khắm chiếm tỷ lệ cao nhất 55/98 (56,1%), tiếp theo là mùi hôi là 36/98 (36,7%), mùi tanh 7/98 (7,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Kết quả NC này phù hợp với tác giả Nguyễn Thu Hương [23] mủ thối khắm 50,7% và Nguyễn Xuân Nam [25] là 58,6%.

+ Màu mủ: Mủ tai có màu trắng đục chiếm tỷ lệ cao nhất 49/98 (50%), tiếp theo là màu vàng, xanh 26/98 (26,5%), có váng óng ánh 18/98 (18,4%), lẫn máu 5/98 (5,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Kết quả NC này phù hợp với NC của tác giả Cao Minh Thành [75] mủ màu trắng đục là 48%, Lê Hồng Ánh [24] mủ trắng đục 53,3%.

+ Thời gian chảy mủ từng đợt gặp nhiều nhất 71/98 chiếm tỷ lệ 72,4%, chảy mủ liên tục gặp ít hơn 27/98 chiếm tỷ lệ 27,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của tác giả Nguyễn Xuân Nam [25] chảy mủ từng đợt chiếm tỷ lệ 72,41%.

+ Hình thái chảy mủ đặc gặp nhiều nhất 52/98 chiếm tỷ lệ 53,2%, mủ lớn nhón như bã đậu 36/98 (36,7%), mủ loãng 10/98 (10,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của tác giả Nguyễn Xuân Nam [25] chảy mủ đặc 58%.

- ù tai có 50/116 BN chiếm 43,1%, thường là ù tai tiếng trầm và làm cho BN khó chịu và cũng là triệu chứng thường gặp trong VTXC có cholesteatoma. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của tác giả Cao Minh Thành [108] ù tai là 41,7%.

- Đau tai có 65/116 (56%), thường đau sâu trong tai, đây cũng không phải là triệu chứng thường xuyên. Kết quả này phù hợp với NC của tác giả Nguyễn Anh Quỳnh [27] là 53,1%.

- Đau đầu có 42/116 BN (36,2%), đau đầu là triệu chứng không thường xuyên, nhưng nếu đau đầu dữ dội và lan tỏa cần nghĩ đến biến chứng nội sọ, là biến chứng nguy hiểm do VTXC cholesteatoma gây ra. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của Nguyễn Xuân Nam [25] là 34,5%.

- Chóng mặt có 28/116 BN (24%), chóng mặt là triệu chứng thường gợi ý cho thầy thuốc nghĩ đến tổn thương OBK, là cơ quan tiền đình ốc tai, đặc biệt là OBK ngoài dễ bị tổn thương nhất do đặc điểm giải phẫu lồi vào trong hòm tai, thường tiếp xúc trực tiếp với cholesteatoma. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của tác giả Lê Văn Kháng [26] chóng mặt là 25% và cao hơn Lê Hồng Ánh [24] chóng mặt là 4,7%.

- Liệt mặt trong NC của chúng tôi có 7/116 BN chiếm 6,03%. Liệt mặt vừa là triệu chứng và cũng là biến chứng về thần kinh do VTXC

cholesteatoma gây ra, thường do phá hủy, ăn mòn tường của 3 đoạn thần kinh VII. Kết quả NC này phù hợp với Nguyễn Xuân Nam [25] liệt mặt 6,3%.

4.1.1.6. Đặc điểm nội soi

Nội soi là phương pháp khám tai quan trọng, có thể quan sát thấy toàn bộ màng nhĩ, đánh giá được vị trí, tính chất lỗ thủng, tình trạng hòm nhĩ và các tổn thương, bệnh tích kèm theo ở hòm nhĩ; trong các bệnh nhân VTXC có cholesteatoma đa số là thủng màng nhĩ và có mũ ú đọng ở hòm nhĩ và OTN, do đó cần vệ sinh, hút sạch mũ trước khi quan sát, những trường hợp có polyp thường dùng bay hỗ trợ để quan sát phía sau trong, có khi thấy tổn thương cholesteatoma. Hiện nay với các máy nội soi thế hệ mới độ phân giải cao, sắc nét đã giúp các bác sỹ thăm khám và phẫu thuật nội soi đạt hiệu quả cao. Kính hiển vi phẫu thuật hiện nay cũng đang được dùng phổ biến trong phẫu thuật tai và thăm khám, quan sát đánh giá tình trạng lỗ thủng màng nhĩ, hòm nhĩ trong khi phẫu thuật. Do đó có thể kết hợp nội soi và kính hiển vi trong khi phẫu thuật để đánh giá đặc điểm tổn thương màng nhĩ và tình trạng tổn thương bên trong hòm nhĩ.

*** Vị trí lỗ thủng màng nhĩ:**

Theo kết quả NC của chúng tôi vị trí lỗ thủng màng nhĩ gặp nhiều nhất ở màng tròng 31/98 (31,6%), 1/4 góc sau trên 22/98 (22,5%), toàn bộ màng căng 19/98 (19,4%), tiếp theo là thủng tường thượng nhĩ 10/98 (10,2%), thủng trung tâm 9/98 (9,2%), thủng tường TN- màng tròng 7/98 (7,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Vị trí lỗ thủng có thể gặp ở nhiều vị trí khác nhau, nhưng trong NC của chúng tôi thì có 3 vị trí hay gặp nhất là ở màng tròng, 1/4 góc sau trên và toàn bộ màng căng, còn các vị trí khác thì gặp ít hơn. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả NC của Nguyễn Anh Quỳnh [27] thủng màng tròng 34,4%, thủng

1/4 góc sau trên 28,2% và Nguyễn Thu Hương [23] thủng TB màng căng 43,5% cao hơn kết quả NC của chúng tôi.

*** Tính chất lỗ thủng và tình trạng hòm nhĩ**

Về tính chất lỗ thủng trong NC của chúng tôi có lỗ thủng bờ sát xương là 68/98 chiếm tỷ lệ 69,4% cao hơn lỗ thủng không sát xương 30/98 (30,6%). Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của Nguyễn Anh Quỳnh [27] thủng bờ sát xương là 71,9% và Nguyễn Xuân Nam [25] là 76%.

Về đặc tính gây tổn thương của khối cholesteatoma thì 100% trường hợp có gây tổn thương xương và phá hủy xương con, trong đó tỷ lệ khối cholesteatoma lan toả chiếm tỷ lệ cao 90/116 (77,6%).

4.1.2 Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.2.1. Thính lực đồ

Tất cả các bệnh nhân trong NC của chúng tôi đều được đo thính lực trước khi phẫu thuật để đánh giá sức nghe và mức độ tổn thương. Theo kết quả nghiên cứu này, thì nghe kém hỗn hợp là 61/116 chiếm tỷ lệ 52,6% gặp nhiều hơn nghe kém dẫn truyền 55/48 chiếm tỷ lệ 47,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Kết quả NC này phù hợp với kết quả NC của Nguyễn Thu Hương [23] nghe kém hỗn hợp 44,3% và cao hơn Cao Minh Thành [108] là 40%. Không có trường hợp nào nghe kém tiếp nhận, nghe kém dẫn truyền là do khối cholesteatoma cản trở sự dung động màng nhĩ – xương con – cửa sổ bầu dục, hoặc do tiêu hủy gián đoạn xương con, trường hợp ảnh hưởng tai trong thì biểu hiện hỗn hợp hặc tiếp nhận.

Bệnh nhân có chỉ số ABG trung bình ≥ 40 dB là 92/116 chiếm tỷ lệ 79,3% cao hơn số BN có chỉ số ABG < 40 dB là 24/116 chiếm tỷ lệ 20,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với Nguyễn Xuân Nam [25] ABG ≥ 40 dB là 75%. Kết quả NC của chúng tôi trên 2/3 số

BN có chỉ số ABG ≥ 40 dB, chứng tỏ có sự tổn thương xương con nhiều, đặc biệt là gián đoạn xương con [4],[28],[82].

4.1.2.3. Đặc điểm tổn thương trong CDHA

4.1.2.3.1. Vị trí tổn thương trên CLVT

*** Vị trí tổn thương cholesteatoma khu trú và lan tỏa**

Theo kết quả NC của chúng tôi thì vị trí tổn thương cholesteatoma lan tỏa gặp nhiều nhất 90/116 (77,6%), tổn thương khu trú 26/116 (22,4%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $P < 0,05$. Theo kết quả NC của Lê Văn Kháng [26] tổn thương lan rộng là 82,5%, Nguyễn Xuân Nam [25] là 83,3% và Nguyễn Anh Quỳnh [27] là 87,5% cao hơn kết quả NC của chúng tôi. Việc xác định mức độ tổn thương và vị trí tổn thương khu trú hay lan tỏa trước khi phẫu thuật, hiện nay chủ yếu dựa vào CDHA chụp CLVT và CHT phối hợp cho những trường hợp nghi ngờ cholesteatoma sau màng nhĩ đóng kín, đặc biệt là những trường hợp biến chứng nội sọ. Như vậy CDHA sẽ cung cấp cho các Bác sỹ một bản đồ phẫu thuật chi tiết, từ đó sẽ lựa chọn được phương pháp phẫu thuật thích hợp nhất.

- Tổn thương khu trú

*** Vị trí tổn thương khu trú ở thượng nhĩ**

Vị trí tổn thương khu trú ở thượng nhĩ có 17/26 (65,4%), trong đó tổn thương toàn bộ thượng nhĩ chiếm tỷ lệ cao nhất 11/26 (42,3%), thượng nhĩ ngoài 4/12 và thượng nhĩ trong 2/12. Vị trí tổn thương khu trú ở thượng nhĩ ở ngoài có 4 trường hợp khi đánh giá trên CLVT là tổn thương toàn bộ thượng nhĩ, khi phẫu thuật xác định là khu trú ở TN ngoài, thượng nhĩ trong chỉ có ứ đọng dịch mũ.

Tổn thương ở thượng nhĩ thường liên quan đến rối loạn chức năng vòi nhĩ, tắc vòi gây ra áp lực âm ở thượng nhĩ và hòm tai do đó đã hình thành túi

co lõm thượng nhĩ, thường là ở màng tròng. Theo tác giả Nguyễn Tấn Phong, đã đưa ra một giả thuyết về sự hình thành cholesteatoma thượng nhĩ [1].

*** Vị trí tổn thương khu trú ở trung nhĩ**

Vị trí tổn thương khu trú ở trung nhĩ có 9/26 (34,6%), trong đó tổn thương toàn bộ trung nhĩ nhiều nhất 4/26 (15,3%), ở ngách mặt 2/26 và xoang nhĩ 3/26. Tổn thương khu trú ở trung nhĩ toàn bộ, đánh giá trên CLVT chính xác 100%, riêng tổn thương khu trú ở ngách mặt và xoang nhĩ được đánh giá chính xác khi phẫu thuật, còn trên CLVT xác định là toàn bộ trung nhĩ.

Giải thích về cơ chế bệnh sinh hiện nay có 2 thuyết cơ bản là thuyết di sản biểu mô của Von Trolsch và Wendt (1873) do niêm mạc hòm nhĩ viêm mạn tính, biến đổi di sản thành biểu mô lát tầng, sừng hóa [4],[109],[110] và theo huyết di cư của Habermann (1888) do lỗ thủng màng nhĩ, đặc biệt là thủng sát xương, tế bào biểu bì của màng nhĩ và da OTN di cư vào trong hòm tai tạo thành cholesteatoma [2].

- Tổn thương lan tỏa

*** Vị trí tổn thương cholesteatoma lan tỏa**

Vị trí tổn thương lan tỏa vào xương chũm - hòm nhĩ chiếm tỷ lệ cao nhất 40/90 (44,4%), tiếp theo là lan tỏa vào xương chũm 28/90 (31,1%) và gặp ít nhất là lan xuống trung nhĩ - hạ nhĩ 17/90 (24,4%).

Vị trí lan tỏa vào xương chũm gặp nhiều nhất là lan đến sào đạo, sào bào 20/90 (22,2%, lan xuống hòm nhĩ gặp nhiều nhất ở trung nhĩ 17/90 (18,9%). Lan tỏa vào xương chũm – hòm nhĩ gặp nhiều nhất là lan vào trung nhĩ, sào đạo, sào bào 30/90 (33,3%).

Vị trí lan tỏa rộng có 4 trường hợp phá hủy TBXC gây xuất ngoại 1 trường hợp và có 2 trường hợp lan xuống hạ nhĩ. Các trường hợp lan rộng về 2 phía xương chũm – hòm nhĩ thường gây ra những biến chứng nguy hiểm,

đặc biệt là biến chứng nội sọ (áp xe não, viêm màng não), biến chứng thần kinh (liệt VII ngoại biên), viêm tắc TMB [28].

4.1.2.3.2. Hình ảnh tổn thương cholesteatoma trên CDHA

* Hình ảnh tổn thương trên CLVT

Hình ảnh tổn thương phá hủy xương trên CLVT bộc lộ màng não 17/116 (14,7%), bộc lộ máng TMB 7/116 (6,0%), phá hủy thành xương chũm xuất ngoại 3/116.

CLVT đánh giá tốt các tổn thương xương như: tổn thương xương con, phá hủy xương chũm, nền sọ, máng TMB, tường dây VII, OBK. Nhưng hạn chế đánh giá tổn thương trên mô mềm như: viêm tắc mạch, viêm màng não, dịch lỏng, mô mềm [84],[105].

* Tổn thương 3 đoạn thần kinh VII trên CLVT

Tổn thương bộc lộ thần kinh VI 22/116 (18,9%), trong đó gặp nhiều nhất là đoạn II có 16/116, đoạn III gặp ít nhất có 6/116, đoạn I không có trường hợp nào.

Kết quả NC của chúng tôi phù hợp với NC của Mohsen [111] sói mòn tường dây VII là 25% và Lê Văn Kháng [26] bộc lộ đoạn 2 dây VII là 10% và Nguyễn Quang Tú [112] là 11%. Do đoạn 2 dây VII nằm lồi vào trong hòm nhĩ nên dễ bị tổn thương bộc lộ [76]. Trong CDHA đánh giá tổn thương bộc lộ cũng chỉ là tham khảo chứ không chính xác tuyệt đối, mà cần phải xác định chính xác trong phẫu thuật.

* Tổn thương OBK ngoài trên CLVT

Tổn thương OBK ngoài: ăn mòn có 8/116 BN chiếm tỷ lệ 6,9%; dò OBK có 6/116 BN chiếm 5,2%. Kết quả NC này phù hợp với NC của Nguyễn Anh Quỳnh [27] dò OBK ngoài là 9,4% và Lê Văn Kháng [26] là 12,5%. Do đặc điểm giải phẫu OBK ngoài nằm ngoài cùng và lồi vào trong hòm nhĩ, tiếp

xúc trực tiếp với bệnh tích cholesteatoma nên dễ bị tổn thương. Tổn thương OBK ngoài thường liên quan đến triệu chứng chóng mặt.

*** Tổn thương thành thượng nhĩ trên CLVT**

Tổn thương thượng nhĩ có 108/116 (93,1%). Trong đó gặp nhiều nhất là mòn tường thượng nhĩ 72/116 chiếm 62,1%; mòn trần thượng nhĩ 36/116 (31,0%). Theo Lê Văn Kháng [26] mòn tường TN là 77,5% cao hơn kết quả NC của chúng tôi. Mòn trần thượng nhĩ và tường thượng nhĩ có nhiều mức độ khác nhau, đây là tổn thương mà liên quan nhiều đến bệnh tích cholesteatoma thượng nhĩ, nhưng chúng tôi quan tâm nhiều đến tổn thương hở trần thượng nhĩ, bộc lộ màng não rất dễ gây ra biến chứng nội sọ.

*** Tổn thương xương con trên CLVT**

Tổn thương xương đe gặp nhiều nhất có 89/116 chiếm tỷ lệ 76,7%, tiếp theo là tổn thương xương búa 48/116 (41,4%) và tổn thương xương bàn đạp 36/116 (31,0%). Kết quả NC này phù hợp với NC của Nguyễn Quang Tú [112] tổn thương xương đe là 89,4% và kết quả NC của Lê Văn Kháng [26] tổn thương xương đe là 81%. Nhìn chung ít khi thấy tổn thương một xương đơn thuần, thường hay phối hợp 2 đến 3 xương, nếu tổn thương cả 3 xương thì đa số là bệnh tích lan rộng.

Kết quả NC của chúng tôi thì gián đoạn xương con có 108/116 BN chiếm tỷ lệ cao nhất 93,1%, không gián đoạn có 8/116 (6,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Theo Nguyễn Anh Quỳnh [27] gián đoạn xương con là 84,4%. Kết quả này cũng phù hợp với vị trí tổn thương cholesteatoma chủ yếu xuất phát ở thượng nhĩ và là nơi chứa đựng hệ thống xương con, do đó có sự tiếp xúc trực tiếp, bản chất cholesteatoma là phá hủy xương rất mạnh, do lớp vỏ sinh ra men collagenase, là chất tiêu hủy xương mạnh [28],[113].

*** Vai trò, giá trị, mức độ chính xác của chẩn đoán trên phim CLVT:**

Chúng ta cần xem xét từ bản chất của bệnh, nguyên lý của chẩn đoán CLVT, các đề xuất phân loại tổn thương trên phim CLVT được sử dụng rộng rãi cũng như các yếu tố có thể gây nhiễu.

Như chúng ta biết, về bản chất, cholesteatoma là một tổn thương bao gồm sự tích tụ của lớp sừng biểu mô vảy (keratin) trong tai giữa hoặc bất kỳ phần nào khác trong xương thái dương. Vỏ của cholesteatoma là lớp mô đệm (matrix) và lớp sừng hóa bị phân rã liên tục bởi chính lớp này, chúng tích tụ và thành khối trung tâm của cholesteatoma, tương tự như các lớp của củ hành tây. Trên thực tế, cholesteatoma mắc phải thường xuất hiện từ một túi co kéo sau của màng nhĩ hoặc như là một cholesteatoma vùng thượng nhĩ. Do sự phát triển, cholesteatoma bắt đầu xói mòn các cấu trúc xung quanh như tường thượng nhĩ, trần thượng nhĩ và chuỗi xương con... Điều này xảy ra có lẽ là do sự phóng thích các chất do các tế bào viêm đơn nhân và các hủy cốt bào [114]. Cholesteatoma mở rộng có thể xâm nhập thượng nhĩ và không gian xương chũm, làm xói mòn thêm các cấu trúc. Trong nhiều phương pháp chẩn đoán cholesteatoma, chẩn đoán hình ảnh có ý nghĩa quan trọng cả về lâm sàng và điều trị. Tuy nhiên, việc chẩn đoán xác định tổn thương cholesteatoma mắc phải hay bẩm sinh thông qua các kỹ thuật hình ảnh vẫn luôn là một thách thức khó chịu cho các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh và các bác sĩ tai mũi họng. Trước đây, chẩn đoán hình ảnh chủ yếu dựa vào phim XQ thường quy (nhất là phương pháp chụp Schuller, Stenvers...). Tuy nhiên, vai trò của XQ thường quy trong đánh giá bệnh cholesteatoma rất hạn chế. Mặc dù nhiều quan điểm đã được đưa ra, chẳng hạn như của Schuller, Stenver, Towne, Owen và của Law's. Những điều này chỉ hữu ích trong việc chứng minh một khoang cholesteatoma lớn. Những thay đổi tinh tế của xương con hay xương thái

đương là vô cùng khó khăn để đánh giá bằng cách sử dụng phim chụp XQ thường quy. Chụp CLVT độ phân giải cao của xương thái dương là một trong những phương pháp hình ảnh được sử dụng để đánh giá mức độ tổn thương của cholesteatoma trước khi phẫu thuật. Kỹ thuật này cho phép phát hiện một cách chi tiết và tinh tế các cholesteatoma nhỏ, tổn thương tại các vùng ẩn của tai giữa cũng như các tổn thương của ống tai, xương chũm, xương thái dương hay chuỗi xương con [115]. Các nghiên cứu đánh giá bệnh lý tai trong và tai giữa sử dụng một máy chụp CLVT có độ phân giải cao với độ dày 1 mm/lát cắt. Một số máy mới hiện nay cho phép các lát cắt có độ dày chỉ với 0,1mm [116]. Các tư thế chụp hiện nay được sử dụng là tư thế axial và coronal, các mặt cắt xiên cho chất lượng hình ảnh không thật tốt [116]. Chụp cắt lớp vi tính, đặc biệt chụp cắt lớp có độ phân giải cao cung cấp các hình ảnh giải phẫu chi tiết của xương thái dương và các biến thể của cholesteatoma. Chụp CLVT là giải pháp tốt, có giá trị bổ sung/khẳng định chẩn đoán cholesteatoma mắc phải nguyên phát khi các dấu hiệu lâm sàng chỉ là nghi ngờ. Chẩn đoán trên phim CLVT cũng giúp phân biệt cholesteatoma với các tổn thương khác như xơ hóa, mô hạt và u hạt cholesterol, đánh giá khả năng tổn thương cholesteatoma xâm lấn nội sọ [117],[118].

Một số nghiên cứu khác cho thấy chụp CLVT xương thái dương không phát hiện chính xác được phần cholesteatoma tồn dư sau phẫu thuật hay khi bệnh tái phát [119],[120].

Các nhà Tai mũi họng thừa nhận CLVT cung cấp hình ảnh có độ phân giải cao, cho phép hình dung tốt về giải phẫu xương và tai trong, thấy rõ độ tương phản khác biệt của mô xương, mô mềm và không khí [121], đồng thời được sử dụng để xây dựng kế hoạch phẫu thuật cần thiết cho mỗi bệnh nhân vì CLVT giúp xác định mức độ cholesteatoma; vị trí và kích thước; tình trạng của chuỗi xương con, của các mô kế cận [121].

Các kết quả chụp CLVT trong bệnh cholesteatoma xương thái dương được mô tả là khối mô mềm đồng nhất có tiêu hủy xương và vì cholesteatoma hầu như là biểu hiện như là một biến chứng của viêm tai giữa mạn tính; do đó, không gian giữa tai phát ra nhiều đám đậm độ khác nhau do kết quả của sự hình thành mô hạt, mũ và dịch phù. Liu và Bergeron đã đề xuất những hình ảnh CLVT sau đây trong bệnh cholesteatoma [122]:

- Xói mòn và phá hủy trần và tường thượng nhĩ.
- Mở rộng xoang chũm
- Sự dịch chuyển của chuỗi xương con
- Hủy xương
- Rò mê nhĩ
- Xói mòn ống thần kinh mặt
- Thủng màng nhĩ

CLVT nhạy hơn đáng kể so với chụp X quang thông thường để phát hiện cholesteatoma. Độ nhạy và độ đặc hiệu đối với việc phát hiện cholesteatoma còn sót lại hoặc tái phát bằng CLVT đã được báo cáo là tương ứng là 42% và 48% trong một nghiên cứu của Tierney (1999) [123].

Đặc điểm của khối cholesteatoma, tình trạng hủy xương trên CLVT sau phẫu thuật không có giá trị vì phẫu thuật đã làm thay đổi các mốc giải phẫu của xương. Mô u hạt và niêm mạc tai giữa bị tai biến mạch máu gần như không thể phân biệt được với cholesteatoma. Tuy nhiên, CLVT có giá trị tiên đoán âm tính cao cho các trường hợp tai giữa không có bằng chứng của một mô mềm bất thường [124].

Chẩn đoán CLVT cũng còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, do vậy giá trị của chẩn đoán cũng thay đổi trong một biên độ tương đối rộng. Theo một số tác giả, độ hấp thụ tia X (Hounsfield Unit - HU) trong nhóm bệnh cholesteatoma là $42,68 \pm 24,42$ và $86,07 \pm 26,50$ ở nhóm không phải

cholesteatoma. Bằng cách áp dụng HU, chẩn đoán CLVT cholesteatoma xương thái dương có độ nhạy từ 51,2% -80,5%, độ đặc hiệu từ 80,5% -87,8%, giá trị dự đoán dương tính từ 72,4% -86,8% và giá trị dự báo âm từ 62,3% - 81,8% [125].

Đánh giá tổn thương cholesteatoma trước phẫu thuật trên phim CLVT bằng mật độ mô mềm ở thượng nhĩ, ống tai, xoang hoặc màng nhĩ có độ nhạy 90-94% và độ đặc hiệu từ 60-70% trong các nghiên cứu của Sirigiri và CS (2011) [126], của Mafee và CS (1988) [127], của O'Reilly và CS (1991) [128] và của Shaffer và CS (1980) [129]. Kết quả nghiên cứu của Sandeep và CS (2015) cho thấy chụp CLVT độ phân giải cao có độ nhạy 100% trong cholesteatoma ở các vị trí trung nhĩ, sào đạo, hang chũm và độ nhạy 95,2% với cholesteatoma ở thượng nhĩ [130].

Chẩn đoán CLVT còn hạn chế trong chẩn đoán phân biệt khối cholesteatoma với tổn thương mô hạt và có độ nhạy cao trong việc phát hiện sự phá huỷ xương, hầu hết các tác giả đều đồng ý với phát hiện này [128], [130], [131] và cũng phù hợp với các nghiên cứu của Mafee và CS [127] Garber và CS, Jackler và CS [131].

4.1.2.3.3. Hình ảnh cholesteatoma trên CHT

Trên CHT Phát hiện hình ảnh tổn thương cholesteatoma 15/25 (60%), không thấy 10/25 (40%). So với phẫu thuật có cholesteatoma 25/25 (100%).

Số liệu này chỉ mang tính tham khảo, bởi vì chúng tôi tiến hành chụp CHT chủ yếu là những BN có biến chứng, bệnh tích lan rộng, có 10/10 BN không tiêm thuốc đối quang từ Gadolinium. Do đó có 10 BN không phát hiện được hình ảnh cholesteatoma trước phẫu thuật.

CHT rất có giá trị chẩn đoán cholesteatoma, đặc biệt là những tổn thương cholesteatoma rất nhỏ, nhưng cũng cần có tiêu chuẩn nhất định như: loại máy có độ phân giải cao, tiêu chuẩn kỹ thuật chụp, có đối quang từ hay

không. CHT đánh giá rất tốt các tổn thương mô mềm, tổ chức, mạch máu, thần kinh, khối u, cholesteatoma... nhưng lại hạn chế đánh giá tổn thương, phá hủy xương.

CLVT và CHT hỗ trợ cho nhau rất tốt trong chẩn đoán hình ảnh [89].

4.1.3. Phẫu thuật và tái phát.

Nguyên lý cơ bản của phẫu thuật cholesteatoma là lấy bỏ hoàn toàn biểu mô vảy và hạn chế khả năng tái phát ở mức tối đa. Về mặt nguyên lý, cholesteatoma là một bệnh lý nguy hiểm vì nếu không phẫu thuật nó có thể dẫn đến biến chứng và tử vong. Chính vì vậy, khi cholesteatoma xâm lấn rộng đôi khi chúng ta phải chấp nhận hy sinh các cấu trúc chức năng quan trọng để tập trung giải quyết bệnh tích.

Cho đến hiện nay chúng ta có rất nhiều kỹ thuật phẫu thuật khác nhau để điều trị cholesteatoma [151],[152],[153]. Các kỹ thuật có thể khác nhau từ đường vào cho đến phương thức xử lý hốc mỏ khoét chũm.

Đa số các phẫu thuật viên thích chọn đường rạch da sau tai cho phẫu thuật cholesteatoma. Đường rạch này cho phép chúng ta bộc lộ một phẫu trường rộng rãi và tạo điều kiện thuận lợi cho việc thao tác trên phần xương, đặc biệt là các trường hợp cần bộc lộ rộng và giải quyết bệnh tích ở vùng xương chũm. Đường rạch này còn cho phép chúng ta tạo ra các vạt ghép để bít lấp hốc mỏ chũm như vạt Palva. Mức độ thông khí của xương chũm càng cao, mức độ xâm lấn của cholesteatoma vào xương chũm càng rộng, đường vào sau tai càng trở nên hữu dụng. Đường vào trước tai thường được sử dụng trong các trường hợp xương chũm kém thông bào. Trong những trường hợp bệnh tích lan rộng, đường rạch trước tai có thể mở rộng lên trên và ra sau vòng theo vành tai. Tuy nhiên, thành công của phẫu thuật cũng phụ thuộc rất lớn vào cách thức xử lý hốc mỏ khoét chũm tiết căn để tạo ra một hốc mỏ an

toàn và giảm thiểu tối đa các hạn chế của hốc mổ như: tình trạng chảy tai sau phẫu thuật, sót hoặc tái phát cholesteatoma...

Cách thức xử lý hốc mổ khoét chũm với mục tiêu hàng đầu là tạo ra một hốc mổ dễ dàng kiểm soát sau phẫu thuật và tránh được cholesteatoma tái phát. Phục hồi sức nghe chỉ là mục tiêu thứ yếu. Câu hỏi ở đây là khi nào sử dụng kỹ thuật kín (intact canal wall), khi nào sử dụng kỹ thuật hở (canal wall down). Các yếu tố căn bản ảnh hưởng đến quyết định trên bao gồm [154]: nguyên nhân bệnh sinh và mức độ lan rộng của của cholesteatoma là các yếu tố quan trọng nhất. Xương chũm thông bào tốt, chức năng vòi nhĩ bình thường, bệnh nhân trẻ tuổi (các bệnh nhân cần phải được phẫu thuật hai thì) và tuân thủ điều trị tốt là các tiêu chuẩn để bảo tồn hoặc tái tạo thành sau ống tai. Cholesteatoma tái phát, xương chũm kém thông bào, xoang tĩnh mạch bên lồi về phía trước quá nhiều, rối loạn chức năng vòi tiếp diễn (VD: bệnh nhân bất thường sọ mặt) và có khả năng không tuân thủ tốt sau phẫu thuật là các tiêu chuẩn để chỉ định cho một hốc mổ hở [154], [155].

Điều quan trọng là chúng ta phải xác định được đâu là yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình bệnh lý trên từng bệnh nhân cụ thể, và liệu rằng yếu tố đó vẫn còn tồn tại hay không. Mức độ thông khí của xương chũm và chức năng vòi nhĩ là những yếu tố rất quan trọng trong việc quyết định sử dụng kỹ thuật nào, bên cạnh đó các yếu tố như: tuổi của bệnh nhân và tình trạng của tai đối diện cũng là những yếu tố cần phải xét đến khi quyết định sử dụng kỹ thuật nào. Tuy nhiên, yếu tố quyết định trong việc lựa chọn kỹ thuật vẫn là mức độ lan rộng của bệnh tích và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Nhiều nghiên cứu về hiệu quả của phẫu thuật cho thấy rằng: phẫu thuật cholesteatoma chỉ có thể đạt được hiệu quả cao nhất khi sự đa dạng của kỹ thuật mà phẫu thuật viên làm có thể đáp ứng được sự đa dạng của bệnh tích.

Như vậy, hiệu quả của phẫu thuật cũng như khả năng tái phát là kết quả của một quyết định lựa chọn kỹ thuật đúng đắn và kinh nghiệm của phẫu thuật viên khi tiến hành phẫu thuật.

Đối với phẫu thuật cholesteatoma, việc phẫu thuật lại là chuyện rất thường gặp. Đa số các trường hợp phẫu thuật lại là mở lại hốc mỏ để lấy sạch choleateatoma còn sót. Loại phẫu thuật này thường hay tiến hành ở những bệnh nhân trẻ và phẫu thuật theo kỹ thuật kín. Một chỉ định khác để mở lại hốc mỏ là để phục hồi sức nghe, tuy nhiên đa số phẫu thuật phục hồi sức nghe thường được tiến hành ngay trong thì đầu của phẫu thuật.

Hầu hết các trường hợp mở lại hốc mỏ trong phẫu thuật cholesteatoma là không được dự định trước. Có rất nhiều chỉ định khác nhau trong việc mở lại hốc mỏ và thường trên một bệnh nhân được mở lại hốc mỏ đôi khi cũng có nhiều chỉ định khác nhau. Thời gian từ phẫu thuật lần đầu cho đến lần sau có thể từ vài năm đến vài chục năm, đôi khi có những bệnh nhân được phẫu thuật nhiều lần. Các chỉ định chủ yếu bao gồm: thủng nhĩ, nghe kém dẫn truyền nhiều, nhưng các chỉ định chủ yếu vẫn là cholesteatoma tái phát hoặc các vấn đề của hốc mỏ chũm. Chỉ định hiếm gặp hơn bao gồm các biến chứng sớm hoặc biến chứng muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 28/101 trường hợp phẫu thuật lại đều do cholesteatoma tái phát.

Vấn đề cốt lõi cần phải xác định trong lần phẫu thuật lại là sinh lý bệnh học của tai bệnh và sự phù hợp của việc lựa chọn kỹ thuật phẫu thuật lần đầu cũng như kỹ thuật phẫu thuật trong lần mổ tiếp theo. Chủ yếu là các vấn đề liên quan đến chức năng vòi nhĩ. Các dấu hiệu gợi ý bao gồm: lỗ thủng màng nhĩ nhỏ tái diễn, tình trạng xẹp nhĩ tiến triển nhanh. Trong những trường hợp này, tốt hơn hết phẫu thuật viên nên lựa chọn kỹ thuật hở hoặc bít lấp hốc mỏ chũm. Một số bệnh nhân cũng có thể cải thiện khi đặt ống thông khí vĩnh viễn [156], [157].

Trong những trường hợp cholesteatoma xâm lấn nhiều, chúng ta rất khó để phân biệt được đó là cholesteatoma còn sót lại hoặc cholesteatoma tái phát.

Nguyên nhân chủ yếu của sót cholesteatoma là chúng ta không thể lấy hết lớp biểu mô vảy sừng hóa của vỏ bao cholesteatoma.

Chủ yếu các cholesteatoma sót lại được phát hiện và lấy bỏ trong các phẫu thuật thì 2 được tiến hành sau phẫu thuật thì 1 một năm đối với trẻ em và sau khoảng 2 năm đối với người lớn. Một số trường hợp cholesteatoma được phát hiện khi tiến hành phẫu thuật tạo hình tai giữa để cải thiện sức nghe. Một số ít trường hợp được phẫu thuật lại vì xuất hiện các triệu chứng mới như: chóng mặt, yếu hoặc liệt mặt, trong những trường hợp này khối cholesteatoma đã phát triển và xâm lấn sâu do phát hiện muộn. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thường có giá trị rất hạn chế trong việc phát hiện cholesteatoma còn sót. Các tổn thương nhỏ thường rất khó xác định vì cấu trúc giải phẫu sau mổ đã bị thay đổi. Trong trường hợp này chúng ta có thể sử dụng MRI để giúp xác định các khối mờ của xương chũm là xơ hóa hay cholesteatoma.

Về cơ bản các kỹ thuật dùng trong điều trị cholesteatoma còn sót giống như các kỹ thuật phẫu thuật được sử dụng trong lần mổ đầu. Toàn bộ khoang tai giữa phải được kiểm tra kỹ lưỡng nếu chúng ta xác định là do cholesteatoma sót lại. Với cholesteatoma sót ở trung nhĩ, chúng ta vẫn phải kiểm tra cả thượng nhĩ và xương chũm. Các vị trí thường bị sót cholesteatoma thông thường là: thượng nhĩ (đặc biệt là thượng nhĩ trước), trung nhĩ, đôi khi ở hạ nhĩ và xương chũm. Nhưng những trường hợp khó khăn nhất là những trường hợp cholesteatoma còn sót ở nhóm tế bào quanh mê nhĩ. Trong các trường hợp này, đôi khi chúng ta phải mở rộng các tế bào này để lấy bỏ cholesteatoma sót, thậm chí phải bóc lột cả màng não giữa hoặc màng não sau. Đa số các bệnh nhân có cholesteatoma tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi đều có cholesteatoma nằm trong hang chũm và/ hoặc hòm tai.

4.2. MÔ BỆNH HỌC - BIỂU MÔ VÂY - COLLAGENASE

4.2.1. Đặc điểm giải phẫu bệnh của cholesteatoma

Theo kết quả quan sát trong nghiên cứu của chúng tôi, vật liệu keratin đã chết bao gồm phần lớn các chất cholesteatomat có màu vàng nhạt. Màu sắc của viên dạng ngọc trai với các đặc điểm óng ánh như xà cừ theo như mô tả trong sách giáo khoa kinh điển là khá mờ nhạt. Với hình ảnh tổn thương trên đại thể như vậy, theo chúng tôi vẫn có thể bị nhầm và trong thực tế các điều kiện khác chẳng hạn như u hạt cholesterol, tiết chất nhầy, khối mũ hóa cứng, hoặc thậm chí cả khối u như u cận hạch (paraganglioma). Do đó, có thể một số mô tả của về đại thể của cholesteatoma có thể có cần được xem xét kỹ hơn trong những bối cảnh lâm sàng cụ thể. Phần lớn các mô tả sinh bệnh học của cholesteatoma tìm cách giải thích vị trí lỗ thủng màng nhĩ hay gặp ở phần màng tròng của màng nhĩ [132]. Về vi thể: Dưới kính hiển vi quang học, chất liệu xà cừ giống ngọc trai bao gồm keratin đã chết, hoàn toàn khác biệt với các tế bào vảy phủ biểu mô của cholesteatoma. Về bản chất, cholesteatoma không phải là u mà là tổn thương dạng nang với lớp biểu mô lót vách nang loại vảy sừng hóa và trong lòng nang chứa nhiều chất sừng (keratin), các tinh thể cholesterol. Lớp biểu mô vảy có một lớp tế bào đáy, phía trên lớp đáy gồm 5-6 hàng tế bào vảy với các lớp mỏng của các tế bào hạt, tế bào bóng và sừng hóa. Giống như biểu mô vảy ở các định vị khác, các tế bào vảy ở đây cũng thể hiện có cầu nối gian bào rõ, bào tương thường sừng hóa mạnh. Tuy nhiên, không giống biểu mô vảy của da, lớp biểu mô vảy trong nang cholesteatoma không có các thành phần phụ thuộc da (nang lông, tuyến mồ hôi, tuyến bã) và các nhú chân bì. Trong lớp biểu mô vảy có thể thấy tổn thương viêm hạt và tăng sinh xơ, các tế bào khổng lồ dị vật (dị vật là các mảnh vụn keratin). Một số nghiên cứu gần đây cho thấy biểu mô vảy của nang cholesteatoma có bộc lộ mạnh các dấu ấn cytokeratin 16 và Ki67 (bằng

nhuộm hóa mô miễn dịch) là bằng chứng cho thấy sự tăng sinh mạnh của tế bào vảy trong cholesteatoma. Các xương quanh khối cholesteatoma thoái hóa, hoại tử và xâm nhập viêm là thường gặp. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã xác nhận các trường hợp có tế bào khổng lồ nhiều nhân (tế bào Langerhans) giữa các tế bào của lớp biểu mô vảy. Sự hiện diện của các tế bào này trong biểu mô của cholesteatoma được coi là bằng chứng mà nó đã di chuyển từ bề mặt ngoài của màng nhĩ vào chứ không phải được phát triển tại chỗ. Trên 94% các trường hợp cholesteatoma của chúng tôi thấy có xâm nhập viêm rõ, trong đó tỷ lệ viêm vừa và nặng chiếm tới 57,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Jose Evandro Andrade Prudente de Aquino và CS (2011) [133]. Trong nghiên cứu của Salvinelli F và CS (1999) [134] cho thấy hình ảnh mô bệnh học điển hình của cholesteatoma bao gồm các đám tế bào chết, có đầy đủ hình ảnh về nhân và sự sừng hóa (keratin) của lớp biểu mô phủ bề mặt của tế bào vảy. Tuy nhiên, trong một số trường hợp chỉ thấy có tế bào vảy khi đó hình thành hình ảnh của một nang dạng biểu bì, có đầy đủ các lớp sừng hóa, lớp đáy và mô đệm. Lớp tế bào vảy gồm 5-6 hàng tế bào thể hiện cầu nối gian bào rõ nằm trên lớp tế bào đáy. Trong các trường hợp cholesteatoma, tổn thương xương con là phổ biến, nhẹ nhất là hình ảnh mô hạt quanh xương con (chưa thấy hủy xương, mới chỉ có viêm mạn tính) và không thấy thành phần biểu mô ở đây [134]. Trong một nghiên cứu của Rodrigo Faller Vitale và CS [135] về việc đánh giá trên vi thể lớp biểu mô vảy và mô đệm của cholesteatoma cho thấy tổn thương viêm xuất hiện ở 96,9% các trường hợp với các mức độ khác nhau từ nhẹ đến nặng, tương tự như nhận xét của Pereira (2001) và của Alves và CS (2008), những tác giả cho thấy tình trạng xâm nhập viêm trong cholesteatoma từ 90,6% đến 96% [135]. Những kết quả này phù hợp với diễn tiến lâm sàng của bệnh viêm tai giữa do cholesteatomas, bởi vì nó là một bệnh mà, hầu hết thời gian xảy ra

cùng với một quá trình viêm nhiễm rất mạnh. Phản ứng viêm và nhiễm trùng này có liên quan đến xói mòn xương và các biến chứng do bệnh này gây ra.

Về tổn thương xương: Cholesteatoma thường gây xói mòn xương. Tuy nhiên, việc đánh giá tổn thương xương trên vi thể là không thể đầy đủ và chính xác do việc hiếm có mô xương trong bệnh phẩm phẫu thuật. Nhiều báo cáo trên thế giới cho thấy khi quan sát lúc phẫu thuật có thể thấy tổn thương xương từ 84,4% đến 91,5% [136].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, về hình thái học không đề cập đến các xét nghiệm đặc biệt. Tuy nhiên, theo một số nghiên cứu cho biết các cơ chế phân tử và tế bào trong bệnh viêm tai xương chũm có cholesteatoma vẫn chưa được biết rõ ràng. Các nghiên cứu về bệnh cholesteatoma thường tập trung vào tình trạng miễn dịch của nó. Nghiên cứu của Kuczkowski và CS đã trình bày các kết quả đánh giá miễn dịch học của 31 bệnh nhân bị cholesteatoma, được chia thành 3 nhóm. Trong nhóm đầu tiên có 4 bệnh nhân mắc bệnh cholesteatoma bẩm sinh, trong nhóm thứ hai 19 bệnh nhân cholesteatoma mắc phải nguyên phát và ở nhóm thứ ba 8 bệnh nhân với cholesteatoma mắc phải thứ phát. Kiểm tra miễn dịch học được thực hiện bằng các kháng thể để xác định tenascin, protein S-100, Ki 67, CD 31, FVIII, HLA-DR, các yếu tố tăng trưởng TGFbeta1 và EGFR [135]. Các mức độ hoạt động miễn dịch được đánh giá thành 3 mức và tại mô đệm và lớp biểu mô của cholesteatoma. Biểu hiện cao của tenascin đã được tìm thấy ở mô đệm và protein S-100 biểu hiện cao được thấy trong lớp biểu mô cholesteatoma. Ki 67 bộc lộ thấp và chủ yếu là có mặt trong các tế bào đáy của biểu mô. Sự hiện diện của các tế bào nội mạc đã được chứng minh chủ yếu ở mô liên kết và mạch máu của mô đệm (CD 31, FVIII). Biểu hiện cao của HLA-DR trong mô đệm xác nhận sự có mặt của các tế bào Langerhans. Sự hiện diện của các yếu tố tăng trưởng TGFbeta1 và EGFR được quan sát thấy trong lớp quanh tế bào đáy của biểu

mô và lớp sừng của cholesteatoma. Những bậc lộ các dấu ấn miễn dịch này khẳng định vai trò quan trọng của chúng trong sinh lý bệnh học của viêm tai giữa mạn tính cholesteatoma [137]. Trong một nghiên cứu của Mohammed Bassiouny và CS công bố năm 2012 [137] cho biết: Có 40 bệnh nhân cholesteatoma được phẫu thuật, trong đó có 20 người trưởng thành (7 nam và 13 nữ, tuổi trung bình 34,25 năm) và 20 trẻ em (8 bé trai và 12 bé gái, tuổi trung bình là 13,6 năm) có điểm tương đồng về sức nghe giữa hai nhóm; tất cả bệnh nhân đều được điều trị phẫu thuật, đánh giá mức độ xâm lấn, ăn mòn xương. Khối cholesteatoma được thu thập để nhuộm hóa mô miễn dịch (7 mẫu bị loại do không đủ bệnh phẩm, trong đó có 5 mẫu của người lớn và 2 mẫu của trẻ em). Nghiên cứu cho thấy sự xâm lấn vào xương ở nhóm trẻ em nhiều hơn gấp 2 lần ở người lớn (40% so với 20%), tỷ lệ xâm lấn ra tai ngoài cũng cao hơn (10% so với 0%) [138]. Xét nghiệm vi thể cho thấy lớp biểu mô vảy đôi khi bị phân tách bởi lớp sừng, các tế bào vảy bóng ma (Ghost squames cell- những tế bào vảy sừng hóa mờ đi nhưng vẫn thấy nhân tế bào) luôn hiện diện nhưng không thấy hình ảnh loạn sản, tỷ lệ nhân/bào tương cân đối. Dưới mô đệm có xâm nhập viêm, chủ yếu là lympho bào và tương bào ở các trường hợp cholesteatoma xảy ra ở trẻ em và hình ảnh xơ hóa xảy ra ở người trưởng thành [138]. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy trong lớp biểu mô vảy (matrix), tỷ lệ bậc lộ PCNA/LI (PCNA- expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen; LI- Labeling Index) của người trưởng thành dao động từ 1,0 đến 48,0 với trung bình là $17,75 \pm 12,08$. PCNA/LI của trẻ em dao động từ 8,0 đến 67,0 với mức trung bình là $32,82 \pm 17,09$, sự khác biệt giữa PCNA/LI của người trưởng thành và trẻ em có ý nghĩa thống kê [137]. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ xơ hóa cao hơn đáng kể ở mẫu cholesteatoma của người trưởng thành so với ở trẻ em. Điều này chỉ ra rằng quá trình phục hồi trong tổn thương cholesteatoma người lớn là nhiều hơn và

ít xâm lấn hơn. PCNA biểu hiện cao hơn đáng kể trong lớp biểu mô và mô đệm (perimatrix) của cholesteatoma ở trẻ em so với cholesteatoma người lớn, điều này có thể tương quan với sự tăng gia tăng của cholesteatoma ở trẻ em và bệnh cholesteatoma ở trẻ em có tính nặng nề và xâm lấn hơn so với cholesteatoma ở người trưởng thành [138]. Nghiên cứu về sự bộc lộ của dấu ấn hoại tử u (TNF-R2) của Rodrigo Faller Vitale và CS [135] cho thấy TNF-R2 thường hiện diện trong các biểu mô vảy của cholesteatoma ở tai giữa, nhưng không thấy sự tham gia của TNF-R2 trong tình trạng viêm của cholesteatoma.

4.2.2. Dấu ấn biểu mô vảy

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 116 trường hợp nghiên cứu được nhuộm hóa mô miễn dịch với 2 dấu ấn AE1/AE3 và CK16, kết quả cho thấy 100% các trường hợp nghiên cứu đều có lớp biểu mô dương tính với hai dấu ấn này. Cả 42 trường hợp da ống tai ngoài cũng có sự bộc lộ tương tự như ở khối cholesteatoma. Ý tưởng nhuộm các dấu ấn cho mô da của ống tai ngoài cùng một bệnh nhân chỉ để xem xét liệu giữa hai biểu mô vảy này có điểm gì giống hay khác nhau.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kháng thể kháng keratin AE1/AE3, đây là nhóm kháng thể này có lẽ là phổ biến nhất được sử dụng để chứng minh các đơn keratins trong giải phẫu bệnh. Lý do là các keratin đơn này được phân bố rộng rãi ở hầu hết các khối u và những kháng thể này đặc biệt hữu ích trong cách tiếp cận ban đầu để xác định các u/ung thư hoặc các mô có nguồn gốc biểu mô [139]. Keratin AE1/AE3 dương tính với hầu hết các loại ung thư biểu mô kể cả nguyên phát và di căn [140]. Vì vậy, AE1/AE3 rất có giá trị trong chẩn đoán các vi di căn ung thư biểu mô tại hạch hoặc tuỷ xương. Keratin AE1 dương tính với nhiều loại ung thư biểu mô ở tất cả các độ biệt hoá, dấu ấn này âm tính trong ung thư hắc tố và các u lympho, do vậy nó

là một dấu ấn có giá trị trong chẩn đoán phân biệt giữa các ung thư biểu mô không biệt hoá với ung thư hắc tố và u lympho ác tính [140].

Cytokeratin 16 (CK16) là một protein ở người được mã hoá bởi gen KRT16, có trọng lượng phân tử 48 kDa [141]. Cytokeratin 16 là một loại cytokeratin loại I, nó được ghép với cytokeratin 6 trong một số các mô biểu mô, bao gồm cả móng tay, thực quản, lưỡi và nang lông. Các đột biến trong gen mã hoá protein này liên quan đến bệnh da di truyền, bệnh nốt ruồi. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò điều tiết của CK16 trong quá trình gia tăng tế bào, gợi ý vai trò của nó như là một điểm đánh dấu sự gia tăng. Người ta phát hiện biểu hiện CK16 mạnh ở các vết thương, điều chỉnh để đáp ứng kích thích sự phát triển của biểu bì và sự biểu hiện quá mức trong các chứng rối loạn tăng sinh, bao gồm bệnh vẩy nến và bệnh viêm da tiếp xúc mạn tính; trong bệnh vẩy nến, mức độ nghiêm trọng của bệnh tương quan thuận với lượng CK16 [141]. Ngoài ra, biểu hiện CK16 đã được mô tả trong khối u của nhiều mô. Sự phong phú và cường độ bộc lộ mạnh CK16 đã được quan sát thấy tương ứng với mức độ ác tính của ung thư cổ tử cung cổ tử cung. Đặc biệt, trong mô lành, nó được coi là dấu ấn quan trọng thể hiện sự tăng sinh của tế bào vảy bình thường [141]. Kết quả này cho thấy sự bộc lộ của dấu ấn AE1/AE3 chứng minh nguồn gốc của tế bào vảy trong khối cholesteatoma đồng thời sự bộc lộ mạnh của CK16 chứng minh tính chất tăng sinh mạnh của lớp biểu mô vảy. Nghiên cứu của Keehyun Park và CS (1994) về lớp biểu mô vảy của cholesteatoma bằng hóa mô miễn dịch với 5 dấu ấn của biểu mô vảy (AE-1, AE-2, AE-3, AE-5, AE-8) cho thấy có sự bộc lộ tương đồng về các dấu ấn trên của biểu mô vảy khối cholesteatoma với biểu mô vảy của ống tai ngoài và các tác giả cho rằng đây là một bằng chứng của sự di cư biểu mô vảy từ tai ngoài vào tai giữa [142].

Nghiên cứu của Daniel Broekaert và CS (1992) về sự bộc lộ các dấu ấn CK của khối cholesteatoma (sử dụng 10 loại CK) cho biết lớp biểu mô màng nhĩ thường biểu hiện các CK5, 10 và 14, CK16 bộc lộ mạnh cho thấy ngay tại vùng màng nhĩ đã có sự tăng sinh mạnh của các tế bào biểu mô vảy [143]. Trong các khối cholesteatoma, ngoài bộc lộ CK 5, 10 và 14, luôn biểu hiện CK 16 trong các lớp cận đáy. Những kết quả này tạo thành các chứng cứ phân tử trực tiếp đầu tiên cho bản chất tăng sinh của biểu mô vảy của cholesteatoma [143]. Tuy nhiên, các tác giả không giải thích được (các) cơ chế mà màng nhĩ hoặc biểu mô nhú có thể xâm nhập vào khoang tai giữa, các dữ liệu này cũng không hỗ trợ ý tưởng về nguồn gốc dị sản vảy từ niêm mạc tai giữa; thay vào đó, họ cho rằng nó đã kích hoạt phần còn lại biểu mô vảy lạc chỗ trong khoang tai giữa [143].

4.2.3 Bộc lộ collagenase trong khối cholesteatoma

Matrix Metalloproteinases (MMPs) là một họ các enzyme có 1 nhân kim loại kẽm tham gia xúc tác cho phản ứng thủy phân liên kết peptide nội phân tử giúp phân giải các chất nền ngoại bào (ECM) qua đó làm yếu đi các liên kết giữa tế bào - tế bào; tế bào – ECM [57]. Cho đến nay, các nhà khoa học đã tìm được 25 loại MMP khác nhau ở động vật không xương sống, trong đó, 24 loại cũng được tìm thấy trong cơ thể con người, chúng được nhận dạng dựa vào các vùng chức năng cơ bản của MMPs và cơ chất của chúng. Mặc dù có một vài khác biệt giữa MMPs nhưng về cấu trúc protein lại tương đồng khá nhiều. Nhìn chung, tại đầu N của chúng đều chứa một đoạn ngắn peptide tín hiệu giúp xác định điểm đến trong quá trình bài tiết, nhưng chuỗi peptide tín hiệu sẽ được loại bỏ khi phân tử đi qua lưới nội chất. Các phần tiếp theo của phân tử MMPs gồm một vùng propeptide với khoảng 80 axit amin (aa) có chứa 1 motif bảo thủ PRGXPĐ được biết đến như Switch - cysteine với vai trò khóa trung tâm hoạt động của phân tử và giữ cho chúng ở dạng tiền hoạt

động. Phần tiếp theo của MMPs là vùng hoạt động gồm một chuỗi có 160-170 aa cuộn thành hình khối cầu có chứa trình tự bảo thủ khác là HEXXHXXGXXH và 2 phân tử kẽm tạo thành trung tâm hoạt động cho các enzyme. Hầu hết MMPs (trừ MMP-7, -23 và -26) đều có 1 hinge với bản chất là 1 chuỗi chứa 10-30 axit amin với chức năng làm cầu nối cho vùng hoạt động với đầu C của MMPs – vùng giống hemopexin. Vùng này có khoảng 200 aa được xem như vùng gắn chất ức chế của MMPs (TIMPs) [72]. Bên cạnh đó, đối với MMPs màng (MT) có thể có thêm vùng bám màng glycosylphosphatidylinositol (GPI) gồm MMP-17 và -25 còn được gọi tương ứng là MT4- và MT6-MMP hoặc xuyên màng loại I với MMP-14, -15, -16, và -24, còn được gọi tương ứng là MT-1, -2, -3, và -5-MMP [144]. Ngoài các thành phần phổ biến nói trên, một số MMP có chứa một vài phần độc đáo khác. Ví dụ như fibronectin II giống như chèn vào trong vùng xúc tác chỉ được tìm thấy trong MMP-2 và -9. Hay vùng hinge của MMP-9 chứa 64 axit amin bị O-glycosyl hóa. Hơn nữa, trong phân tử MMP-23, các peptide tín hiệu được thay thế bởi vùng xuyên màng loại II, trong khi đó vùng giống hemopexin được thay thế bằng một đoạn giàu cysteine, mà tạo thành một vùng giống với immunoglobulin. Cuối cùng, tất cả các MMPs GPI và MMPs tiết (MMP-11, -21 và -28) đều có một motif R(X/R) KR giữa vùng pro và active. Trình tự này được nhận diện và cắt bỏ bởi Furin, các serine proteinase nội bào, trong đó loại bỏ các vùng pro từ phân tử MMPs và dẫn đến kích hoạt nó [59].

Các loại enzyme MMPs đều được tiết ra dưới dạng tiền hoạt động hay còn gọi là zymogen hay là pro-MMPs. Do đó, chúng cần phải được hoạt hóa trước khi thực hiện chức năng phân cắt chất nền ngoại bào. Trong cơ thể, MMPs được hoạt hóa từ dạng tiền hoạt động sang hoạt động nhờ các endoproteinase. Sự hoạt hóa MMPs có thể được thực hiện bởi nhiều

enzyme khác nhau trong chất nền ngoại bào như protease nhóm cysteine, serine và aspartate hoặc MMP khác. Ngoài ra, quá trình hoạt hóa nhiều loại MMP cũng được xử lý ngay trong tế bào bởi furin, các subtilisin như serine proteinase, ở lưới nội chất và thể Golgi. Mặt khác, MMPs có thể được hoạt hóa bởi tác nhân vật lý và hóa học như Amino Phenylmercuric Acetate (APMA), SDS, pH thấp hay xử lý bằng nhiệt. Quá trình hoạt hóa MMPs như sau: vùng pro-peptide của MMPs có Cystein ở vị trí 73 tạo ổn định cho dạng pro-enzyme không hoạt động. Trong vùng xúc tác, Zn^{2+} được liên kết với Cystein ở vị trí 73. Khi liên kết này còn nguyên, MMP không hoạt động. MMPs hoạt động khi liên kết Zn^{2+} với Cystein bị phá vỡ. Cơ chế này được đề cập như là “sự chuyển đổi Cystein”. Một phân tử nước đi vào liên kết với ion Zn^{2+} thay thế Cystein sau khi phân ly khiến enzyme chuyển thành dạng hoạt động. Sau đó, vùng pro-peptide của MMPs được loại bỏ bằng cách tự cắt hay nhờ protease khác, quá trình này làm giảm 8-10 kDa của phân tử để trở thành dạng hoàn chỉnh.

MMPs đóng vai trò quan trọng trong quá trình làm suy thoái chất nền ngoại bào được biết đến như hàng rào bảo vệ tế bào khỏi vi sinh vật, MMPs có khả năng tái cấu trúc collagen, gelatin, elastin and casein. Ngoài ra, chúng còn tham gia phân tách thụ thể bề mặt tế bào, giải phóng các phối tử của chết theo chương trình và bất hoạt chemokine/cytokine. Trong ung thư, MMPs đóng vai trò quan trọng trong các quá trình tăng sinh, xâm lấn, biệt hóa, chết theo chu trình, hình thành mạch và bảo vệ vật chủ [60].

Cholesteatoma ở tai giữa có thể dẫn đến phá hủy cấu trúc tai giữa và tai trong gây ra mất thính giác, rối loạn chức năng tiền đình và liệt mặt cũng như các biến chứng nguy hiểm nội sọ. Các thảo luận về bệnh sinh của bệnh, dịch tễ học, phương pháp điều trị vẫn còn chưa thống nhất. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng một số nhóm enzyme, chẳng hạn như cathepsins và lysosomal

exoglycosidase, đóng một vai trò trong hành vi phá huỷ của cholesteatoma. Sự gia tăng các hoạt động của các enzym này đã được quan sát thấy ở một số các bệnh viêm. Tình trạng, mức độ tổn thương viêm luôn luôn được đánh giá trong chẩn đoán mô bệnh học của cholesteatoma và một quá trình tương tác trong khối cholesteatoma dường như rất quan trọng trong sinh bệnh học và là yếu tố nguy cơ cao cho các biến chứng. Các enzyme có khả năng phân hủy các thành phần biểu mô ngoại bào thuộc về các MMP. Matrix metalloproteinase (MMPs) là một họ các chất kết dính có cấu trúc liên quan đến kẽm, bao gồm collagenase, gelatinase (matrix metalloproteinase, 9 và 2), stromelysins và matrylsins. Tất cả các MMP được tổng hợp dưới dạng các tiền- và pro-enzyme và được tiết ra dưới dạng các MMP-PRO không hoạt động trong hầu hết các trường hợp. Zymogens được kích hoạt bởi sự gián đoạn của tương tác Cys-Zn⁺. MMPs có khả năng phân hủy chất nền và tất cả các thành phần của chất nền ngoại bào (ECM). MMP đóng một vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh học bình thường, các quá trình như sửa chữa xương, chữa lành vết thương, tạo mạch (angiogenesis), chết theo chương trình, sự phát triển phôi thai và hình thái của cơ quan. MMP cũng tham gia vào quá trình bệnh lý (ví dụ: bệnh tim mạch, viêm khớp, bệnh thần kinh, Bệnh Alzheimer, bệnh nha chu và ung thư) (Nagase và Woessner, 1999). Matrixoproteinase chất nền 9 (MMP-9) cũng có khả năng làm suy giảm loại collagen IV, một thành phần chính của màng tế bào và dẫn đến sự di chuyển tế bào, sự hình thành mạch, tăng trưởng khối u và di căn (Vihinen và Kahari, 2002; Murray và cộng sự, 2004). Nó đã được chứng minh rộng rãi rằng sự di cư và tăng sinh tế bào sừng cũng như sự hình thành mạch đã đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của cholesteatoma nguyên phát và thứ phát (Olszewska và cộng sự, 2004). Ngay khi bệnh cholesteatoma bắt đầu đã có hiện tượng tăng sinh và những hoạt động hủy hoại của cholesteatoma

được kích hoạt. Hoạt động tăng sinh của tế bào sừng trong cholesteatoma được chứng minh bởi biểu hiện của cytokeratine, Ki-67 và PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen). Sự tạo mạch trong cholesteatoma được gây ra theo hai cách: đầu tiên bởi bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và bạch cầu có trong lớp đệm của cholesteatoma, những yếu tố này có khả năng tạo ra các yếu tố sinh mạch, chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố chuyển đổi tăng trưởng alpha. Mặt khác, các tế bào sừng tự kích thích sự giải phóng các yếu tố tạo mạch. Tăng sinh mạch máu trong cholesteatoma cũng có thể gây ra sự tăng trưởng liên tục cho khối cholesteatoma. Có đến 811 gen được xác định là tăng lên trong cholesteatoma so với mô da bình thường. Người ta đã chứng minh rằng MMP-1, MMP-9, MMP-10 và MMP-12 đã được điều chỉnh tăng lên trong cholesteatoma. Các biểu hiện mạnh mẽ của MMP-9 và osteopontin 9 đã được chứng minh trong một nhóm bệnh nhân cholesteatomas.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11/116 trường hợp không bộc lộ dấu ấn collagenase, tỷ lệ bộc lộ dấu ấn collagenase là 90,5%, trong đó, tỷ lệ bộc lộ collagenase ở mức độ vừa (++) là cao nhất (35,3%), số trường hợp không bộc lộ là thấp nhất (9,5%). Phân loại tỷ lệ bộc lộ vào hai nhóm tuổi trẻ em và người trưởng thành thấy: Có 31 bệnh nhân tuổi <16 đều bộc lộ dấu ấn collagenase, trong khi đó ở nhóm bệnh nhân người trưởng thành chỉ có 87,1% bộc lộ dấu ấn collagenase. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự hiện diện của collagenase rất cao, điều này đồng nghĩa với môi trường chất nền thuận lợi cho sự phát triển của cholesteatoma và cũng có nghĩa là các bệnh nhân này có nguy cơ xâm lấn, phá hủy mô tai giữa rất cao, nặng nề, đặc biệt là khả năng tiêu hủy xương. Mặt khác sự bộc lộ dấu ấn collagenase ở 100% bệnh nhân <16 tuổi cho thấy ở nhóm tuổi trẻ có nguy cơ tổn thương do cholesteatoma là nặng nề. Tất cả những vấn đề trên đều là các nguy cơ cao

cho sự hình thành các biến chứng của cholesteatoma. Một nghiên cứu tiền cứu của Rezende CE và CS (2012) ở 19 trường hợp bị bệnh cholesteatoma ở các giai đoạn khác nhau, được xét nghiệm xác định sự hiện diện của các collagenase MMP2, MMP3, MMP9, MMP13 và TIMP1 bằng phương pháp phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR), kết quả có 6/19 trường hợp bộc lộ collagenase, trong đó 4 mẫu bộc lộ 1 collagenase (MMP2 hoặc MMP13) và hai mẫu khuếch đại ba gen (MMP2, TIMP1 và MMP3 hoặc MMP13), không có mẫu nào bộc lộ đại khuếch gen MMP9 [145]. Các tác giả cho rằng, biểu hiện gen không liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh [145]. Banerjee A R và CS (1998) trong một nghiên cứu định tính và định lượng về sự có mặt của Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) và Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) trong cholesteatoma được thực hiện. Kết quả cho thấy trong 10 mẫu cholesteatoma và 4 mẫu da di cư qua lỗ thông vào tai giữa không cho thấy sự khác biệt giữa 2 MMP này ở hai nhóm mô và phương pháp Western blotting thấy sự hiện diện của cả hai MMP-2 và MMP-9 trong phần lớn các mẫu bệnh phẩm bao gồm cả cholesteatoma và da xâm lấn [72]. Trong nghiên cứu của Sadri Yulius và CS (2017), biểu hiện của MMP-9 và TIMP-1 đã được chứng minh trong cả biểu mô và mô đệm cholesteatoma, biểu hiện của MMP-9 và TIMP-1 cao hơn đáng kể trong lớp mô đệm của cholesteatoma [146]. Biểu hiện của MMP-2 và MMP-9 chỉ được quan sát trong màng đáy và lớp tế bào đáy, biểu hiện không rõ ràng trong mô đệm. Không có biểu hiện của MMP-2, 3, 8, 9, và TIMP-1 trong niêm mạc hoặc trong màng nhĩ tai giữa. Trong y văn chúng ta có thể tìm thấy các ấn phẩm cho thấy rằng MMP-9 và TIMP-1 có thể có ảnh hưởng đến sự phát triển của cholesteatoma và tình trạng hủy diệt xương (Schmidt M và Cs 2001 [147]; Jesionek D và CS 2008 [148]; Juha'sz A và CS 2009 [71] và Olszewska E và CS 2016 [149]) Mức độ nghiêm trọng của bệnh cảnh lâm sàng có liên quan

đến hoạt động của cholesteatoma và vị trí của nó, mức độ hoạt động và phá hủy của cholesteatoma ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác, cho thấy MMP-9 và TIMP-1 có thể có tác động đến sự phát triển của cholesteatoma và hậu quả hủy xương. Nghiên cứu của Ewa Olszewska và CS (2016) [150] cho thấy sự bộc lộ MMP9 càng cao thì mức độ viêm trong khối cholesteatoma càng mạnh, điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 116 trường hợp viêm tai xương chũm cholesteatoma từ tháng 1/2012 đến tháng 12/2016 tại bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương, bệnh viện TMH – Nhi Đồng thành phố Cần Thơ về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, xác định các thành phần trong khối cholesteatoma như biểu mô vảy, collagenase bằng kỹ thuật mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Về các đặc điểm lâm sàng, thính lực, CLVT của viêm tai xương chũm cholesteatoma:

1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 16-45: 64/116 (55,2%); tỷ lệ nam/nữ là 61/55 không có sự khác biệt; tỷ lệ bệnh nhân ở vùng nông thôn và miền núi rất cao 82/116 (70,7

- Bệnh nhân có tiền sử viêm tai chiếm nhiều nhất (69,8%); bệnh có thời gian biểu hiện viêm tai đến khi phẫu thuật từ 1 >2 năm chiếm tỷ lệ cao 72/116 (62,1%).

- Nghe kém 116/116 (100%) và chảy mủ tai 98/116 (84,4%) gặp nhiều nhất.

- Tính chất mủ thối khắm, trắng đục hoặc vàng mỡ hay lỏng nhờn như bã đậu và thường chảy từng đợt 71/116 (72,4%).

- Lỗ thủng màng tròng 31/98 (31,6%), 1/4 góc sau trên 22/98 (22,5%), TB màng căng 19/98 (19,4%).

- Đặc điểm lỗ thủng bờ sát xương 68/98 (69,4%) gặp nhiều nhất

- Tỷ lệ cholesteatoma lan toả là rất cao 90/116 (77,6%) so với cholesteatoma 26/116 (22,4) khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

- 116/116 (100%) trường hợp cholesteatoma có gây tổn thương xương con.

1.2. Đặc điểm thính lực

- Nghe kém hỗn hợp 61/116, dẫn truyền 55/116.
- ABG \geq 40 dB là 92/116 (79,3%), ABG < 40dB là 24/116 (20,7%).

1.3. Đặc điểm tổn thương trên CLVT :

- Vị trí khu trú 16/116 (22,4%): ở thượng nhĩ 17/26, ở trung nhĩ 9/26.
- Vị trí lan tỏa 90/116 (77,6%): vào xương chũm - hòm nhĩ 40/90, vào xương chũm 28/90; xuống hòm nhĩ 22/90.
- Đặc điểm tổn thương trên CLVT:
 - + Bộc lộ màng não 17/116 (14,7%), bộc lộ máng TMB 7/116 (6,0%).
 - + Bộc lộ dây VII 22/116 (18,9%); tổn thương OBK 14/116 (12,1%),
 - + Mòn tường TN 77/116 (62,1%); mòn trần TN 36/116 (31,0%).
 - + Tổn thương xương đe 89/116, xương búa 48/116, XBD 36/116.

2. Về đặc điểm thành phần biểu mô vảy và collagenase trong khối cholesteatoma:

- Cả 116 trường hợp đều có sự hiện diện của biểu mô vảy sừng hóa ở tai giữa; 95,7% các trường hợp cholesteatoma có hình ảnh nang biểu bì và bề mặt biểu mô vảy nhiều lá sừng thành nhiều lớp.
- Số có xâm nhập viêm chiếm 94%.
- 100% các trường hợp nghiên cứu đều có lớp biểu mô dương tính với dấu ấn AE1/AE3.
- 42 trường hợp da ống tai ngoài nhuộm dấu ấn CK16 chỉ có 42,8% dương tính trong khi ở khối cholesteatoma dương tính 100%.
- Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn collagenase là 90,5%; trong đó bộc lộ collagenase ở mức độ vừa (++) là cao nhất (35,3%), số trường hợp không bộc lộ là thấp nhất (9,5%).

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu của 116 trường hợp viêm tai xương chũm cholesteatoma, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Tỷ lệ phát hiện thấy khối cholesteatoma trên CLVT rất cao, do đó:

- Tất cả bệnh nhân VTXC cần được khám nội soi, đo thính lực, và chụp cắt lớp vi tính, để chẩn đoán thường quy.

- Những bệnh nhân VTXC có biến chứng hoặc nghi ngờ biến chứng, những bệnh nhân nghi ngờ cholesteatoma có màng nhĩ đóng kín, hoặc theo dõi sau phẫu thuật kín cần có chỉ định chụp CHT kết hợp với CLVT.

2. Nên nhuộm hóa mô miễn dịch dấu ấn p16 để tiên lượng mức độ xâm lấn của cholesteatoma.

3. Nguyên nhân của việc hủy xương đã được nghiên cứu chứng minh do sự hiện diện của các enzyme protein thủy phân chất căn bản (collagenase và các MMP) có mặt tại vách nang cholesteatoma. Cần có thêm nghiên cứu về các thuốc ức chế quá trình hình thành các enzyme (Tissue inhibitors of metalloproteinases -TIMPs). Để dự phòng và đánh sử dụng thuốc TIMP cần có nghiên cứu sâu hơn với số lượng người bệnh lớn hơn và thêm nhiều loại collagenase khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tấn Phong (2000), Một giả thuyết về Cholesteatoma. *Tạp chí thông tin y dược*, (10), tr. 30-33.
2. Akimoto R., et al. (2000), Acquired and congenital cholesteatoma: determination of tumor necrosis factor-alpha, intercellular adhesion molecule-1, interleukin-1-alpha and lymphocyte functional antigen-1 in the inflammatory process. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, **62**(5): p. 257-65.
3. Tước, T.H. (1960), Cholesteatoma ở tai. *Bài giảng bệnh học Tai mũi Họng*, tập 1. Nhà xuất bản giáo dục Hà Nội, Tr. 155-160.
4. Ngô Ngọc Liên (1996), Cholesteatoma. *Giản yếu Tai Mũi Họng tập 1*, tai xương chũm. Nhà xuất bản y học, Tr. 102 - 108.
5. Persaud R., et al.(2007), Evidence-based review of aetiopathogenic theories of congenital and acquired cholesteatoma. *J Laryngol Otol*, **121**(11): p. 1013-9.
6. Tos M. (2000), A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope*, 110(11): p. 1890-7.
7. Kemppainen H.O., et al. (1999), Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*, **119**(5): p. 568-72.
8. Bernstein JM (1976), Biological mediators of inflammation in middle ear effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 85: 90.
9. Bylander A, Tjenstrom O (1983), Changes in eustachian tube function with age in children with normal ears. A longitudinal study. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 96: 467.

10. Bluestone CD (2003), Definitions, Terminology and Classification, Evidence-Bases Otitis Media, 2nd Ed. BC Decker, Canada, 163-179.
11. Isaacson G (2007), Diagnosis of pediatric cholesteatoma. *Pediatrics*, Vol. 120, no. 3, pp. 603–608.
12. Semaan M.T and Megerian C.A (2006), The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*, Vol. 39, no. 6, pp. 1143–1159.
13. Robinson J.M (1997), Cholesteatoma: skin in the wrong place. *Journal of the Royal Society of Medicine*, Vol. 90, no. 2, pp. 93–96.
14. Sie K.C.Y (1996), Cholesteatoma in children. *Pediatric Clinics of North America*, Vol. 43, no. 6, pp. 1245–1252.
15. Lương Sĩ Cần, Nguyễn Hoàng Sơn (1996), Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên cấp tính ở trẻ em Việt Nam. Đề tài cấp Bộ.
16. Bluestone Charles D. (1978), Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube, *Laryngoscope*, Vol 87, 1163-1993.
17. Bluestone C D, Stewart R Rood, Douglas Swarts J (1993) Anatomy and physiology of the Eustachian tube, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Mostby Year Book; IV: 2548-65.
18. Chee N. W. C., Tan T. Y. (2001), The Value of Pre - operative High Resolution CT Scans in Cholesteatoma Surgery, *Singapore Med J* 2001 Vol 42(4), 155-159.
19. Gaurano J. L. & Joharjy I. A., (2004), Middle ear cholesteatoma: characteristic CT findings in 64 patients, *Ann Saudi Med* 24(6), 442-447.
20. Armentano N, Malgosa A, Martínez B, Abelló P, de Juan Delago et al (2014), Unilateral cholesteatoma in the first millennium BC. *Otol Neurotol*, 35(3): 561-4.

21. Hanne H Owen, Michael Gaihede, Jørn Rosborg (2009), Cholesteatoma of the external ear canal: etiological factors, symptoms and clinical findings in a series of 48 cases. *Ear, Nose and Throat Disorders*, Vol 6, 1186/1472-6815-6-16.
22. Nguyễn Năng Kỳ (1957), *Nhận xét về những dấu hiệu điện quang của cholesteatoma ở bệnh tai người Việt Nam chụp kiểu Schuller*. Luận án tốt nghiệp bác sĩ Tai mũi Họng, Trường ĐH Y Hà Nội.
23. Nguyễn Thu Hương (1996), *Bước đầu tìm hiểu về cholesteatoma trong viêm tai xương chũm mạn tính, ứng dụng trong chẩn đoán*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội.
24. Lê Hồng Ánh (2003), *Nghiên cứu hình thái lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị viêm thượng nhĩ*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội.
25. Nguyễn Xuân Nam (2005), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh CLVT của cholesteatoma tai*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
26. Lê Văn Kháng (2006), *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính của viêm tai giữa mạn có cholesteatoma*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
27. Nguyễn Anh Quỳnh (2011), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi và chụp CLVT của viêm tai cholesteatoma ở trẻ em*. Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
28. Tấn, V. (1991), *Bệnh về tai. Tai Mũi họng thực hành tập II*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, Tr. 5 - 16.

29. Nguyễn Quang Quyền, P.Đ.D. (2012), Tai ngoài và hòm nhĩ. *ATLAS giải phẫu người tái bản lần thứ 5*. Nhà xuất bản Y học, Tr. 92-94.
30. Eugene Son, Dayton Young (2013). Cholesteatoma, an Overview. Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. The University of Texas Medical Branch. Grand Rounds Presentation. May 22, 2013.
31. Levenson MJ, Michaels L, Parisier SC (1989). Congenital cholesteatomas of the middle ear in children: origin and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989 Oct;22(5):941-54.
32. Karmody CS, Northrop C (2012). The pathogenesis of acquired cholesteatoma of the human middle ear: support for the migration hypothesis. *Otol Neurotol* 2012 Jan;33(1):42-7.
33. Michaels L (1988), Origin of congenital cholesteatoma from a normally occurring epidermoid rest in the developing middle ear. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988 Feb;15(1):51-65.
34. Sadé J., Avraham S., Brown M. (1981), Atelectasis, retraction pockets and cholesteatoma, *Acta Otolaryngol*, Vol 92, 501-512.
35. Buckingham Richard A. (1981), Cholesteatoma and chronic otitis media following middle ear intubation, *Laryngoscope*; 91 :1450-1456.
36. Sadé J. (1980), Retraction pockets and attic cholesteatoma", *Acta Otorhinolaryngol Belg*; 34 (1), 62-84.
37. Jansen C. (1986), Retraction pocket as a potential for cholesteatoma recurrence, *Laryngol Rhinol Otol (Stuttgart)*; 65(9), 499-501.
38. Friedman RA, Doyle WJ, Cassenbrant ML, et al (1983), Immunologic-mediated eustachian tube obstruction: a double-blind crossover study. *J Allergy Clin Immunol*, 71:442.

39. Peter J. Koltai, Marc Nelson, Roberto J. Castellon, Erea-Noel Garabedian, Jean-Michel Triglia, Stephane Roman, Gilles Roger (2002). The Natural History of Congenital Cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128(7): 804-809.
40. Derlacki EL, Clemis JD (1965). Congenital cholesteatoma of the middle ear and mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1965 Sep;74(3):706-27.
41. Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF (2002). A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 128(9): 1009-12.
42. Nelson M, Roger G, Koltai PJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Castellon RJ, Hammel JP (2002). Congenital cholesteatoma: Classification, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 128(7):810-4.
43. Jaisinghani JV, Paparella MM, Chap TL (1999), Tympanic Membrane/Middle Ear Pathologic Correlates in Chronic Otitis Media, *Laryngoscope*, Vol 109, N^o5, Lippincott William& Wilkins Philadelphia, 712-716.
44. Ng SK, Yip WWL, Suen M, Abdullah VJ, van Hasselt CA (2003), Autograft ossiculoplasty in cholesteatoma surgery: is it feasible? *Laryngoscope*; 113(5):843–847.
45. Nikolopoulos TP, Gerbesiotis P (2009), Surgical management of cholesteatoma: the two main options and the third way-atticotomy/limited mastoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 73(9):1222–1227.
46. Roth TN, Haeusler R (2009), Inside-out technique cholesteatoma surgery: a retrospective long-term analysis of 604 operated ears between 1992 and 2006. *Otol Neurotol*; 30(1):59–63.

47. Mehrdad Rogha, Sayyed Mostafa Hashemi, Farhad Mokhtarinejad, Afroz Eshaghian, and Alireza Dadgostar (2014), Comparison of Preoperative Temporal Bone CT with Intraoperative Findings in Patients with Cholesteatoma. *Iran J Otorhinolaryngol*; 26(74): 7–12.
48. Eric E Smouha, Denis I Bojrab (2012). Cholesteatoma. *Thieme Medical Publishers, Inc.* 333 Seventh Ave. New York, NY 10001. 1-15.
49. Salvinelli F, Trivelli M, Greco F, Linthicum FH (1999), Cholesteatomatous otitis media: Histopathological changes post mortem study on temporal bones. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 3: 183-187.
50. Hiroyuki Sasaki, Cheng Chun Huang (1994). Expression of Cytokeratins 13 and 16 in Middle Ear Cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg March*; Vol. 110 no. 3 310-317.
51. Matthias Schonermack, Birte Mester, Hans-Georg Kempf, Jörg Blaser, Harald Tschesche and Thomas Lenarz (1996). Expression of Matrix-Metalloproteinases and their Inhibitors in Human Cholesteatomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 116, No. 3, Pages 451-456.
52. Li Y, Xu Z, Zhang L, Quan C, Lin X (2012). Detection and correlation of lipopolysaccharide, vitamin D receptor and matrix metalloproteinase-9 in the middle ear cholesteatoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012 Aug;26(16):739-41, 746.
53. Mohammad S Attallah (2000). Microbiology of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma. *Saudi Medical Journal* 2000; Vol. 21 (10): 924-927.
54. Ricciardiello F, Cavaliere M, Mesolella M, Iengo M (2009). Notes on the microbiology of cholesteatoma: clinical findings and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 Aug;29 (4):197-202.
55. Nagase H., Visse R., Murphy G. (2006), Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs, *Cardiovasc Res*, 69(3), pp. 562–573.

56. Ye F, Zhao K, Chen B, Gao P, Wang X (2013). The relationship between ossicular status and conductive hearing loss in cholesteatoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2013 Jul;27(13):701-3.
57. Gialeli C., Theocharis A. D., Karamanos N. K. (2011), Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting, *FEBS J*, 278(1), pp. 16–27.
58. Krejner A., Litwiniuk M., Grzela T. (2016), Matrix metalloproteinases in the wound microenvironment: therapeutic perspectives, *Dove Med Press*, 2016(3), pp. 29-39.
59. Fanjul-Fernández M., Folgueras A. R., Cabrera S., López-Otín C. (2010), Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models, *Biochim Biophys Acta*, 1803(1), pp. 3–19.
60. Sankari S. L., Krupaa R. J., Kumar G. M. K., Balachander N. (2016), MMP-Matrix Metalloproteinase, *Biomed Pharmacol J*, 9(2), pp. 885–888.
61. Abramson M, Huang CC (1977), Localization of collagenase in human middle ear cholesteatoma. *Laryngoscope*; 87(5 Pt 1):771-91.
62. Shibosawa, Eriko; Tsutsumi, Kouichiro; Takakuwa, Toshifumi; Takahashi, Sugata (2000). Stromal Expression of Matrix Metalloprotease-9 in Middle Ear Cholesteatomas. *American Journal of Otology*:September 2000- Volume 21; Issue 5- pp 621-624.
63. Carlos Eduardo Borges Rezende, Ricardo Peres do Souto, Priscila Bogar Rapoport, Laís de Campos, Marcela Bovo Generato (2012), Cholesteatoma gene expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors by RT-PCR. *Brazilian Journal Otorhinolaryngology*. 4307 - Vol. 78 /Ed 3/in 2012, 116-121.

64. Erbek S, Erinanc H, Hizal E and Ozluoglu LN (2013), Expression of disintegrin and metalloproteinase family proteins 10, 12 and 17 in cholesteatoma. *The Journal of Laryngology & Otology*. Volume 127/Issue 02/ February 2013, pp 153-158.
65. Jacek Kurzepa, Marcin Baran, Slawomir Watroba, Malgorzata Barud, Daniel Babula (2014), Collagenases and gelatinases in bone healing. The focus on mandibular fractures. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, Vol. 27, No. 2, Pages 121-126.
66. Shiozawa J., Ito M., Nakayama T., Nakashima M., Kohno S., Sekine I. (2000), Expression of matrix metalloproteinase-1 in human colorectal carcinoma, *Mod Pathol*, 13(9), pp. 925–933.
67. Mroczko B., Groblewska M., Okulczyk B., Kędra B., Szmitkowski M. (2010), The diagnostic value of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) determination in the sera of colorectal adenoma and cancer patients, *Int J Colorectal Dis*, 25(10), pp. 1177–1184.
68. Mahmood A. Hamed, Seiichi Nakata, Ramadan H. Sayed, Hiromi Ueda et al (2016), Pathogenesis and Bone Resorption in Acquired Cholesteatoma: Current Knowledge and Future Prospectives. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2016; 9(4): 298-308.
69. Sun J, Hemler ME (2001), Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions. *Cancer Res*. 61(5):2276–81.
70. Morales DS, Penido Nde O, da Silva ID, Stavale JN, Guilherme A, Fukuda Y (2007), Matrix metalloproteinase 2: an important genetic marker for cholesteatomas. *Braz J Otorhinolaryngol*; 73(1):51–7.

71. Juhasz A, Sziklai I, Rakosy Z, Ecsedi S, Adany R, Balazs M (2009), Elevated level of tenascin and matrix metalloproteinase 9 correlates with the bone destruction capacity of cholesteatomas. *Otol Neurotol*; 30(4):559–65.
72. Banerjee A R, James R, Narula A A (1998), Matrix metalloproteinase-2 and Matrix metalloproteinase-9 in cholesteatoma and deep meatal skin. *Clinical Otolaryngology*. Volume 23, Issue 4. Pages 345–347.
73. Lê Trung Thọ (2008), Hóa mô miễn dịch và ứng dụng trong chẩn đoán bệnh, Tài liệu tập huấn Giải phẫu bệnh, 8-35.
74. Kucera E, Tangl S, Klem I, König F, Grossschmidt K, Kainz C, Sliutz G (2000), Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 (MMP-1 and MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) in ruptured and non-ruptured tubal ectopic pregnancies. *Wien Klin Wochenschr*. 15;112(17):749-53.
75. Cao Minh Thành (2012), *Phẫu thuật tạo hình hệ thống màng nhĩ - xương con*. Nhà xuất bản y học.
76. Sơn, N.T. (2008), Biến chứng nội sọ do tai; liệt thần kinh VII do tai. *Tai Mũi họng nhập môn*. Nhà xuất bản Y Học. Tr. 157 - 163.
77. Tấn V. (1982), Triệu chứng viêm tai. *Tai Mũi họng thực hành tập II*, Tr. 101-110.
78. Eric E. Smouha M., FACS (2012), Cholesteatoma. Book. Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Ave. New York, NY 10001.
79. Nogueira J.F., et al. (2013), Endoscopic anatomy of the retrotympanum. *Otolaryngol Clin North Am*, 46(2): p. 179-88.
80. Khôi, N.H. (2007), Phân loại Nghe kém và thính lực đơn âm. *Bài giảng bệnh học Tai mũi Họng*. Nhà xuất bản Y Học. Tr. 46-52, 95-100.

81. Ngô Ngọc Liên (2001), *Thính học ứng dụng*. Nhà xuất bản y học, Tr. 122 - 128.
82. Hùng Đ.X. (2010), *Thính học lâm sàng chẩn đoán*. Nhà xuất bản y học, Tr. 193 - 260.
83. Nguyễn Tấn Phong (2009), *Phẫu thuật nội soi chức năng tai*. Nhà xuất bản y học, Tr. 64-70.
84. Nguyễn Tấn Phong (2005), *Điện quang chẩn đoán trong tai mũi họng*. Nhà xuất bản Y Học, Tr. 55-143.
85. Johnson D.W., et al. (1985), Computed tomography of local complications of temporal bone cholesteatomas. *J Comput Assist Tomogr*, **9**(3): p. 519-23.
86. Sunita Bhuta MD, Q.G.(2013), *Fundamental Otology Pediatric and Adult Practice*. Book, 2013. Jaypee Brathers Medical Publishers (P) LTD New Delhi. Panama City. London. Dhaka. Kathmandu. p. 157-142; 130-135.
87. Vercruyssen J.P., et al. (2009), *Magnetic resonance imaging of cholesteatoma: an update*. *B-ENT*, **5**(4): p. 233-40.
88. Heran F., M. Williams, and D. Ayache (2006), *MRI of the temporal bone*. *J Radiol*, **87**(11 Pt 2): p. 1783-94.
89. Mateos-Fernandez M., et al. (2012), The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cholesteatoma diagnosis and follow-up. Study with the diffusion PROPELLER technique. *Acta Otorrinolaringol Esp*, **63**(6): p. 436-42.

90. Jeunen G., et al. (2008), The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of residual or recurrent acquired cholesteatoma after canal wall-up tympanoplasty. *Otol Neurotol*, **29**(1): p. 16-8.
91. Phelps P.D. and A. Wright (1990), Imaging cholesteatoma. *Clin Radiol*, **41**(3): p. 156-62.
92. Mafee M.F.(1993), MRI and CT in the evaluation of acquired and congenital cholesteatomas of the temporal bone. *J Otolaryngol*, **22**(4): p. 239-48.
93. De Foer B.(2013), The value of magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation and the postoperative follow-up of middle ear cholesteatoma. *JBR-BTR*, **96**(2): p. 106-7.
94. Bartnik W., A. Bartnik-Krystalska, and M. Szewczyk (1998), Congenital cholesteatoma of temporal bone. *Otolaryngol Pol*, **52**(5): p. 619-23.
95. Maeta M., et al. (2003), Surgical intervention in middle-ear cholesterol granuloma. *J Laryngol Otol*, **117**(5): p. 344-8.
96. Nikolaidis V., et al. (2010), Cholesterol granuloma presenting as a mass obstructing the external ear canal. *BMC Ear Nose Throat Disord*, **10**: p. 4.
97. Pfister M.H., R.K. Jackler, and L. Kunda (2007), Aggressiveness in cholesterol granuloma of the temporal bone may be determined by the vigor of its blood source. *Otol Neurotol*, **28**(2): p. 232-5.
98. Khujadze M., et al. (2008), The results of surgical treatment of middle ear cholesteatoma by using open and closed techniques. *Georgian Med News*, (163): p. 21-4.

99. Chang C.C. and M.K. Chen (2000), Canal-wall-down tympanoplasty with mastoidectomy for advanced cholesteatoma. *J Otolaryngol*, **29**(5): p. 270-3.
100. Wang L., R. Zhang, D. Zhang (2012), Canal-wall-down mastoidectomy and tympanoplasty surgery preserving chorda tympani nerve integrity. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, **26**(16): p. 742-3.
101. Farrior, J.B., *The radical mastoidectomy; anatomical considerations in surgical technique*. Surg Gynecol Obstet, 1949. **89**(3): p. 328-34.
102. Shirazi M.A., et al. (2006), Surgical treatment of pediatric cholesteatomas. *Laryngoscope*, **116**(9): p. 1603-7.
103. Gaillardin L., et al.(2012), Canal wall up tympanoplasty for middle ear cholesteatoma in adults: modeling cartilage. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, **129**(2): p. 82-6.
104. Zelikovich E.I. (2004), Computed tomography (CT) of the temporal bone in diagnosis of acquired cholesteatoma of the middle ear. *Vestn Otorinolaringol*, (5): p. 28-32.
105. Ishii K., et al. (1991), Middle ear cholesteatoma extending into the petrous apex: evaluation by CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, **12**(4): p. 719-24.
106. Vercruyse J.P., et al. (2006), The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. *Eur Radiol*, **16**(7): p. 1461-7.

107. Ganaha A., et al. (2011), Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of middle ear cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx*, **38**(3): p. 329-34.
108. Cao Minh Thành (2001) , *Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm tai giữa mạn có tổn thương xương con tại viện Tai mũi Họng TW*. Luận văn thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
109. McDonald, T.J., D.T. Cody, and R.E. Ryan, Jr., *Congenital cholesteatoma of the ear*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1984. **93**(6 Pt 1): p. 637-40.
110. Zechner, G., [*Origin of acquired middle ear cholesteatoma*]. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg), 1985. **64**(2): p. 67-72.
111. Mohsen, A.M. and Y.M. El-Kashif., *The role of high resolution computed tomography (HRCT) in evaluation of cholesteatoma, radiosurgical correlation*. *EL-MINIA MED., BULL., VOL. 16, NO. 1, JAN., 2005, 2005*.
112. Nguyễn Quang Tú, N.T.N.D., Nguyễn Thành lợi, *Khảo sát tương quan hình ảnh Schuller, CT scan với bệnh tích trong phẫu thuật viêm tai giữa mạn tính Cholesteatoma*. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 2009(13): p. Tr. 194-200.
113. Abramson, M., H. Moriyama, and C.C. Huang, *Pathogenic factors in bone resorption in cholesteatoma*. *Acta Otolaryngol*, 1984. **97**(5-6): p. 437-42.
114. Lemmerling M, De Foer B (2004). Imaging of cholesteatomatous and non-cholesteatomatous middle ear disease. In: Lemmerling M, Kollais S, editors. *Radiology of the Petrous Bone*. Berlin: Springer. p. 31-47.
115. Harnsberger R (2004). Diagnostic Imaging: Head and Neck. *Salt Lake City, UT: Amirsys*. p. 25-6.

116. Valvassori GE, Hemmati MA (2010). Imaging of the temporal bone. In: Gulya J, Minor LB, Poe DS, editors. *Surgery of the Ear Glasscock - Shambaugh*. 6th ed. USA: PMPH. p. 255-7.
117. Baráth K, Huber AM, Stämpfli P, Varga Z, Kollias S (2011). Neuroradiology of cholesteatomas. *AJNR Am J Neuroradiol*; 32:221-9.
118. De Foer B, Vercruyse JP, Offeciers E, Casselman E (2008). MR of cholesteatoma. In: Keir J, Moffat D, Sudhoff H, eds. Recent advantages in Otolaryngology. *The Royal society of Medicine Press*, London; 1-23.
119. Tierney PA, Pracy P, Blaney SP, Bowdler DA (1999). An assessment of the value of the preoperative computed tomography scans prior to otoendoscopic 'second look' in intact canal wall mastoid surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 24:274- 276.
120. Blaney SP, Tierney P, Oyarazabal M, Bowdler DA (2000). CT scanning in "second look" combined approach tympanoplasty. *Rev Laryngol Otol Rhinol* (Bord). 121:79-81.
121. Jindal M, Doshi J, Srivastav M, Wilcock D, Irving R, De R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Feb. 267(2):181-5.
122. Liu DP, Bergeron RT. Contemporary radiologic imaging in the evaluation of middle ear-attic-antral complex cholesteatomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989 Oct. 22(5):897-909.
123. Tierney PA, Pracy P, Blaney SP, Bowdler DA. An assessment of the value of the preoperative computed tomography scans prior to otoendoscopic 'second look' in intact canal wall mastoid surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999 Aug. 24(4):274-6.

124. Lemmerling MM, De Foer B, VandeVyver V, Vercruyssen JP, Verstraete KL. Imaging of the opacified middle ear. *Eur J Radiol*. 2008 Jun. 66(3):363-71.
125. Park MH, Rah YC, Kim YH, Kim JH (2011). Usefulness of computed tomography Hounsfield unit density in preoperative detection of cholesteatoma in mastoid ad antrum. *Am J Otolaryngol*; 32(3):194-7.
126. Sirigiri RR, Dwaraknath K (2011). Correlative study of HRCT in attic-antral disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*; 63:155-8.
127. Mafee MF, Levin BC, Applebaum EL, Campos M, James CF(1988). Cholesteatoma of the middle ear and mastoid. A comparison of CT scan and operative findings. *Otolaryngol Clin North Am*; 21:265-93.
128. O'Reilly BJ, Chevretton EB, Wylie I, Thakkar C, Butler P, Sathanathan N, et al (1991). The value of CT scanning in chronic suppurative otitis media. *J Laryngol Otol*; 105:990-4.
129. Shaffer KA, Haughton VM, Wilson CR (1980). High resolution computed tomography of the temporal bone. *Radiology*; 134:409-14.
130. Sandeep Sreedhar, Kailesh Pujary, Ashish Chandra Agarwal, R Balakrishnan (2015). Role of high-resolution computed tomography scan in the evaluation of cholesteatoma: A correlation of high-resolution computed tomography with intra-operative findings. *Indian Journal of Otology*. Volume 21, Issue 2, Page : 103-106.
131. Jackler RK, Dillon WP, Schindler RA (1984). Computed tomography in suppurative ear disease: A correlation of surgical and radiographic findings. *Laryngoscope*; 94:746-52.
132. Abramson M & Huang C (1977) In: Cholesteatoma First International Conference. Ed. B F McCabe et al. Aesculapius Publishing Company, Birmingham, Alabama; pp 162-166

133. Jose Evandro Andrade Prudente de Aquino, Nelson Alvares Cruz Filho, Julia Negro Prudente de Aquino (2011). Epidemiology of middle ear and mastoid cholesteatomas. Study of 1146 cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 77(3):341-7.
134. Salvinelli F, Trivelli M, Greco F, and Linthicum JR FH (1999). Cholesteatomatous otitis media: histopathological changes A post mortem study on temporal bones . *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 3: 183-187.
135. Rodrigo Faller Vitale; Celina Siqueira Barbosa Pereira; Adriana Leal Alves; Jose Humberto Tavares Guerreiro Fregnani; Fernando Quintanilha Ribeiro (2011). TNF-R2 expression in acquired middle ear cholesteatoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* Vol.77, No.4; 78-81.
136. Amar MS; Wishahi HF; Zakhary MM. Clinical and biochemical studies of bone destruction in cholesteatoma. *J Laryngol Otol.* 1996;110(6):534-9.
137. Kuczkowski J, Bakowska A, Mikaszewski B (2004). Immunomorphological evaluation of cholesteatoma. *Otolaryngol Pol;* 58(2):289-95.
138. Mohammed Bassiouny, Nahed Badour, Ahmed Omran and Hani Osama (2012). Histopathological and immunohistochemical characteristics of acquired cholesteatoma in children and adults. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences.* Vol 13; 7-12.
139. David J. Dabbs (2010). Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. Copyright © 2010, 2006, 2002 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Third Edition. ISBN: 978-1-4160-5766-6; 256- 269.

140. David J. Dabbs (2014). Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. Copyright © 2014, 2010, 2006, 2002 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 4th Edition. ISBN: 978-1-4160-5766-6; 212- 216.
141. Wato M, Chen Y, Fang Y-R, He Z-X, Wu L-Y, Bamba Y, Hida T, Hayashi H, Ueda M and Tanaka A (2006). Immunohistochemical expression of various cytokeratins in ameloblastomas. *Oral Med Pathol*; 11: 67-74, ISSN 1342-0984.
142. Keehyun Park, Young-Myoung Chun, and Hong-Joon Park (1994). Cytokeratin Immunohistochemistry of Acquired Cholesteatoma in Middle Ear. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 1994;37(1): 5-13.
143. Daniel Broekaert, Sabine Leperque, Dirk Boedts et al (1992). Immunohistochemical Analysis of the Cytokeratin Expression in Middle Ear Cholesteatoma and Related Epithelial Tissues. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. Vol 101, Issue 11, 92-96.
144. Sela-Passwell N., Rosenblum G., Shoham T., Sagi I. (2010). Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition? *Biochim Biophys Acta*, 1803(1), pp. 29–38.
145. Braz J *Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;78(3):116-21.
146. Sadri Yulius, Harry Agustaf Asroel, Askaroellah Aboet, Fotarisman Zaluchu. Correlation of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and bone destruction in Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM) patients with cholesteatoma at Adam Malik General Hospital Medan – Indonesia. *Bali Medical Journal (Bali Med J)* 2018, Volume 7, Number 1: 195-200 P-ISSN.2089-1180, E-ISSN.2302-2914

147. Schmidt M, Grunsfelder P, Hoppe F. Up-regulation of matrix metalloprotease-9 in middle ear cholesteatoma– correlations with growth factor expression in vivo?, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258:472–76.
148. Jesionek D, Szyman´ski M, Kurzepa J, GołEbek W, Stryjecka-Zimmer M. Gelatinolytic Activity of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Middle Ear Cholesteatoma. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2008; 37(4):1-6.
149. Olszewska E, Matulka M, Mroczko B, Pryczynicz A, Kemon A, Zmitkowski M, Mierzwinski J Pietrewicz T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 in cholesteatoma. *Histol Histopathol.* 2016; 31:307-15.
150. Ewa Olszewska, Marlena Matulka, Barbara Mroczko, Anna Pryczynicz, Andrzej Kemon, Maciej Szmitkowski, Jozef Mierzwinski and Tymoteusz Pietrewicz. Diagnostic value of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 in cholesteatoma. *Histol Histopathol* (201 6) 31: 307-315.
151. Tos, Helms, Plester et al (1993), Tos M. Manual of Middle Ear Surgery, Vol. 1. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag.
152. Helms J. (1996), Sanierende und rekonstruktive Operationen an Gehörgang, Mittelohr und Felsenbein. In: Kopf- und Halschirurgie Bd.Stuttgart: Thieme Verlag, 1996: 67–129.
153. Plester D, Hildmann H, Steinbach E. (1989), Atlas der Ohrchirurgie. Stuttgart: Kohlhammer.
154. Jahnke K, Khatib M, Rau U. (1985), Langzeitergebnisse nach Choles- teatomchirurgie. *Lar Rhinol Otol*; 64: 238–242.
155. Jahnke K. (1987), Fortschritte der Mikrochirurgie des Mittelohres. *HNO* 1987; 35: 1–13.

156. Steinbach E. (1991), Zur Einlage eines Tubenimplantates bei Belüftungsstörungen des Mittelohres. *Arch Otorhinolaryngol*; Suppl. II: 271–272.
157. Lieberum B, Jahnke K. (1996), Der goldene Tubendraht zur temporären oder permanenten Implantation. *HNO*; 44: 140-142.
158. Mehrdad Rogha, Sayyed Mostafa Hashemi, Farhad Mokhtarinejad, Afroz Eshaghian, and Alireza Dadgostar (2014), Comparison of Preoperative Temporal Bone CT with Intraoperative Findings in Patients with Cholesteatoma. *Iran J Otorhinolaryngol*; 26(74): 7–12.