NỒNG ĐỘ VITAMIN B12 TRONG HUYẾT THANH BỆNH NHÂN MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT

Lê Thái Vân Thanh[1,2], Văn Đặng Hữu Đức[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ vitamin B12 toàn phần và vitamin B12 dạng hoạt động (holotranscobalamin - holoTC) trong huyết thanh của bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát tại khu vực TP. Hồ Chí Minh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 01/2020 đến tháng 6/2020 bằng phương pháp mô tả, cắt ngang có so sánh với nhóm đối chứng. Tổng số có 56 mẫu máu được thu thập từ 45 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát và 11 người khỏe mạnh được định lượng nồng độ vitamin B12 toàn phần và vitamin B12 dạng hoạt động bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA), sử dụng thang điểm UAS4 để đánh giá hoạt độ bệnh trong 4 ngày liên tiếp

Kết quả: Nồng độ vitamin B12 toàn phần trong nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát là 478,4 pmol/L (khoảng tứ phân vị 404 - 579,7) và nhóm người khỏe mạnh là 719,7 pmol/L (khoảng tứ phân vị 615,9 - 815,4). Nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC), trong nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát và nhóm người khỏe mạnh lần lượt là 83,8 pmol/L (khoảng tứ phân vị 64,1 - 156) và 155,3 pmol/L (khoảng tứ phân vị 105,1 - 187). Có mối tương quan âm, mức độ mạnh giữa nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC) và các nhóm điểm hoạt độ mày đay UAS4 (hệ số tương quan Spearman -0,58, $p < 0,001$).

Kết luận: Nồng độ vitamin B12 toàn phần và nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC) ở nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát thấp hơn so với nhóm người khỏe mạnh. Đặc biệt, có mối tương quan âm, mức độ mạnh giữa nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC) và điểm hoạt động mày đay.

Từ khóa: *Mày đay mạn tính tự phát; Vitamin B12; Vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC); Điểm hoạt độ mày đay.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mày đay là bệnh lý thường gặp trong thực hành lâm sàng chuyên ngành Da liễu, có thể gặp ở bất kỳ độ tuổi nào từ trẻ em cho đến người lớn tuổi. Riêng mày đay mạn tính có tỷ lệ hiện mắc trong suốt đời sống trung bình là 4,4%. Tỷ lệ hiện mắc tại một thời điểm (point prevalance) có sự khác biệt lớn giữa các khu vực địa lý trong đó các nghiên cứu được tiến hành ở châu Á lại ghi nhận tỷ lệ lên đến 2,3% [2]. Mày đay mạn tính có rất nhiều nhóm nguyên nhân, có thể chia thành 2 nhóm lớn gồm mày đay mạn tính tự phát (Chronic Spontaneous Urticaria) chiếm 75%

1: Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
2: Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

và mày đay mạn tính có nguyên nhân (Chronic Inducible Urticaria) chiếm phần còn lại. Vào năm 2002, lần đầu tiên tác giả Catherine S. và Gavin S. đã báo cáo một trường hợp bệnh nhân mày đay đi kèm với tình trạng thiếu hụt vitamin B12, sau đó bệnh nhân đã được điều trị bổ sung vitamin B12 và cải thiện tình trạng mày đay [7]. Theo sau đó là các nghiên cứu vào các năm 2004, 2015, 2016 lần lượt của các tác giả khác trên thế giới cũng cho thấy có tình trạng sụt giảm vitamin B12 ở nhóm bệnh nhân này [5, 6, 9]. Cơ thể người không thể tự tổng hợp vitamin B12 mà cần phải bổ sung chúng qua thức ăn, trong khi các nghiên cứu nêu trên đều được tiến hành trên quần thể dân số phương tây, nơi có chế độ ăn uống khác với người Việt Nam chúng ta. Thêm vào đó, bệnh mày đay mạn tính có ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, gây cản trở sinh hoạt ban ngày cũng như ảnh hưởng đến giấc ngủ ban đêm. Trong khi chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu đối với bệnh và điều trị bằng các loại thuốc sinh học có chi phí lớn thì vitamin B12 lại dễ tìm trong các nguồn thực phẩm hoặc các viên bổ sung, giá thành rẻ và dễ cung cấp cho người bệnh. Vì những vấn đề nêu trên, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *"Xác định nồng độ vitamin B12 toàn phần và vitamin B12 dạng hoạt động ở những bệnh nhân mày đay mạn tính và khảo sát các mối liên quan giữa chúng và hoạt độ của bệnh".*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

- Nhóm bệnh: Tất cả bệnh nhân bị mày đay mạn tính tự phát đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh cơ sở 1 từ tháng 01/2020 đến tháng 6/2020.

- Nhóm chứng: Sinh viên, học viên, nhân viên y tế, người dân hiện không mắc mày đay, không có chế độ ăn chay, ăn kiêng.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người dưới 18 tuổi.

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

- Người có uống hoặc tiêm bổ sung vitamin B12 trong 1 tháng gần đây.

2.2. Phương pháp

- Nghiên cứu cắt ngang phân tích với cỡ mẫu được tính dựa trên công thức của tác giả Bernard Rosner so sánh 2 giá trị trung bình với $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,05$. Từ đó số mẫu tối thiểu cần thiết cho nhóm n1 (nhóm bệnh) là 45 mẫu và nhóm n2 (nhóm chứng) là 09 mẫu. Thực tế thu thập được 45 mẫu nhóm bệnh và 11 mẫu nhóm chứng.

- Mẫu máu xét nghiệm được lấy trực tiếp tại Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh tại thời điểm bệnh nhân đến khám (đã nhịn ăn ít nhất 8 giờ).

- Nồng độ vitamin B12 toàn phần và vitamin B12 dạng hoạt động được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA).

- Thuốc thử Elecsys Vitamin B12.

- Máy Elecsys 2010. Khoảng đo 22 - 1476 pmol/L.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm STATA 13.0; dùng phép kiểm Mann-Whitney U (không phải là phân phối chuẩn) để so sánh 2 giá trị trung bình và phép kiểm tương quan Spearman để tìm mối tương quan. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu: Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh cho phép thực hiện tại văn bản số 587/ĐHYD-HĐĐĐ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Các đặc điểm nhóm bệnh trong nghiên cứu (n = 45)

Đặc điểm	Phân nhóm: số trường hợp (%)		
Giới	Nam: 12 (26,7%)	Nữ: 33 (73,3%)	
Tuổi	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	39 (31 - 44)	
Thời điểm khởi phát bệnh	Trước 30 tuổi: 10 (22,2%)	Từ 30 tuổi trở đi: 35 (77,8%)	
Điểm hoạt độ mày đay UAS4	Nhẹ: 9 (20%)	Trung bình: 30 (66,7%)	Nặng: 6 (13,3%)
Số ngày bệnh nhân ăn chay, ăn kiêng trong 1 tháng	0 ngày: 28 (62,2%)	1 - 3 ngày: 11 (24,4%)	Từ 4 ngày trở lên: 6 (13,4%)

Bảng 2. So sánh nồng độ vitamin B12 toàn phần trung bình ở nhóm bệnh và nhóm chứng giữa các nghiên cứu

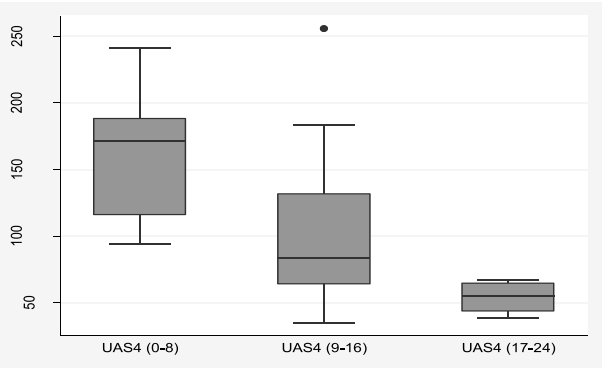
Công trình nghiên cứu	Nồng độ vitamin B12 toàn phần trung bình (pmol/L)	
	Nhóm bệnh	*Nhóm chứng*
Nghiên cứu của chúng tôi*	478,4 pmol/L	719,7 pmol/L
A. Kasperska [5]	203,3 pmol/L	268,6 pmol/L
Cheng-Han Wu [9]	209,6 ± 80 pmol/L	264,9 ± 96,8 pmol/L
N. Mete [6]	207,7 ± 94,1 pmol/L	343,1 ± 103,5 pmol/L

**Phép kiểm Wilcoxon Ranksum, p = 0,0002.*

Bảng 3. Nồng độ holoTC huyết thanh ở nhóm bệnh (n = 45) và nhóm chứng (n = 11)

HoloTC (pmol/L)	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Trung vị (tứ phân vị)	83,8 (64,1 - 156)	155,3 (105,1 - 187)	**0,0266***

**Phép kiểm Wilcoxon Ranksum*



HoloTC	UAS4 (0-8)	UAS4 (9-16)	UAS4 (17-24)	r
Trung vị (tứ phân vị)	171,3 (116,3 - 188,3)	83,5 (64,1 -131,8)	54.9 (43,9 - 64,7)	**-0,58***
n	9	30	6	

**Phép kiểm Spearman, p < 0,0001*

Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa nồng độ HoloTC với các nhóm điểm hoạt độ mày đay (UAS4)

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính có nồng độ vitamin B12 toàn phần thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe mạnh và kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác được tiến hành trên thế giới (Bảng 2) [5, 6, 9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không chỉ tương đồng với các nghiên cứu trước ở điểm nồng độ vitamin B12 toàn phần ở nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng mà còn tương đồng ở điểm hầu hết các bệnh nhân vẫn có nồng độ vitamin B12 toàn phần ở trong giới hạn cho phép của xét nghiệm và không có thay đổi về mặt huyết học như thể tích hồng cầu lẫn không có xuất hiện thiếu máu. Tuy nhiên, có khác biệt ở chỗ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ vitamin B12 toàn phần cao hơn ở cả nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính lẫn nhóm chứng nếu so với các nghiên cứu trước tiến hành ở nước ngoài. Chúng tôi tìm thấy ở nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Tuấn (2017) trên 136 đối tượng chưa có biến chứng đột quỵ não, có độ tuổi trung bình là 64,26 ± 10,53 tuổi ghi nhận nồng độ vitamin B12 toàn phần trung bình của nhóm chứng là 587,98 ± 297,39 pmol/L [1].

Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự sụt giảm vitamin B12 theo tuổi, trong đó có thể kể đến các nguyên nhân như viêm teo dạ dày, rối loạn hấp thu thực phẩm có chứa cobalamin... Như vậy có thể thấy, mặc dù trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn nhóm đối tượng nghiên cứu đều có độ tuổi lớn hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi nhưng nồng độ vitamin B12 toàn phần vẫn cao hơn đáng kể so với các nghiên cứu trên dân số châu Âu. Điều này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và cho thấy thật sự nồng độ vitamin B12 toàn phần ở dân số TP. Hồ Chí Minh cao hơn đáng kể. Chúng tôi cho rằng chế độ ăn có góp phần đáng kể trong việc này.

Một vấn đề khác được đặt ra đó là tâm lý kiêng khem của những bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát có làm ảnh hưởng đến giá trị thông số vitamin B12 được định lượng hay không và chúng tôi nhận thấy rằng không có sự ảnh hưởng này trong nghiên cứu vì tỷ lệ người bệnh không ăn chay, ăn kiêng trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm đến hơn 62% và chỉ có khoảng 13% số người bệnh có chế độ ăn chay, ăn kiêng từ 4 ngày trở lên trong 1 tháng (Bảng 1).

Tương tự, chúng tôi tìm thấy nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động - holoTC giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính có nồng độ holoTC thấp hơn (Bảng 3).

Chúng tôi cũng nhận thấy có sự tương quan nghịch, mức độ mạnh ($r = -0,58$) giữa nồng độ holoTC và nhóm điểm UAS4 ($p < 0,0001$). Trong đó nhóm có điểm UAS4 lớn hơn sẽ có nồng độ holoTC thấp hơn (Biểu đồ 1).

Như vậy có thể thấy, vitamin B12 dạng hoạt động có liên quan đến độ nặng của bệnh lý mày đay mạn tính. Các tác giả nghiên cứu về nồng độ vitamin B12 ở bệnh nhân mày đay trước đây đều chưa đưa ra được cơ chế cụ thể để lý giải cho mối liên hệ này, trong đó có tác giả cho rằng vitamin B12 giảm là do tham gia vào quá trình điều biến miễn dịch thông qua các cytokin để hoạt hóa các tế bào mast ở những bệnh nhân mày đay mạn tính [9].

Chúng tôi tìm thấy y văn có ghi nhận vai trò điều biến miễn dịch của vitamin B12 thông qua tế bào giết tự nhiên (NK cells), các tế bào lympho CD4+, CD8+ và cũng đang được xem là một trong những liệu pháp miễn dịch đầy hứa hẹn trong tương lai. [8] Hơn thế nữa tác giả Ulala Funada và cộng sự còn tìm thấy bằng chứng

vitamin B12 có tác động đến phản ứng dị ứng trên chuột, cụ thể họ tìm thấy nồng độ kháng thể IgE, histamin, IL-2 và IL-4 đều tăng cao ở những con chuột có thiếu hụt vitamin B12 và sau khi được bổ sung vitamin B12 các trường hợp này đều có IgE, histamin, IL-2, IL-4 giảm một cách rõ rệt [3]. Ngoài ra một số tác giả còn tìm thấy bằng chứng thiếu hụt vitamin B12 dẫn đến sự chuyển dịch số lượng các tế bào Th1 sang tế bào Th2, nguyên nhân gây gia tăng kháng thể IgE - một nhân tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự phát [4].

KẾT LUẬN

Bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát tại TP. Hồ Chí Minh có nồng độ vitamin B12 toàn phần và nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC) đều thấp hơn so với nhóm người khỏe mạnh. Đặc biệt, có mối tương quan âm, mức độ mạnh giữa nồng độ vitamin B12 dạng hoạt động (holoTC) và điểm hoạt độ mày đay, gợi ý về vai trò của vitamin B12 trong cơ chế bệnh sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Tuấn, Phạm Văn Trân (2017). Nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B12 huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não. Tạp chí Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y, tập 5 (6), tr. 36 - 42.

2. Fricke J. et al (2020). Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. Allergy. 75 (2), pp. 423-432.

3. Funada U. et al (2001). Vitamin B-12-deficiency affects immunoglobulin production and cytokine levels in mice. International journal for vitamin and nutrition research. 71 (1), pp. 60-65.

4. Funada U. et al (2000). Effect of cobalamin on the allergic response in mice. Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 64 (10), pp. 2053-2058.

5. Kasperska-Zając A. et al.(2017). Lower serum B12 vitamin concentrations are not accompanied by hyperhomocysteinaemia in chronic spontaneous urticaria. Clinical and experimental dermatology. 42 (1), pp. 36-40.

6. Mete N. et al (2004). Low B12 levels in chronic idiopathic urticaria. Journal of investigational allergology clinical immunology. 14 (4), pp. 292-299.

7. Stroud C. et al (2002). Vitamin B12 injections and resolution of urticaria. CPD Bulletin Immunology and Allergy. pp. 92-93.

8. Todorova T. T. et al (2017). Vitamin B12: Could It Be a Promising Immunotherapy?. Immunotherapy: Myths, Reality, Ideas, Future. pp. 85.

9. Wu C.-H. et al (2015). Association between micronutrient levels and chronic spontaneous urticaria. BioMed research international, pp. 1-3.

SUMMARY

SERUM B12 VITAMIN CONCENTRATIONS IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA PATIENTS

Objectives: The study aimed to determine both the serum total B12 vitamin concentration and the serum active form of B12 vitamin (holotranscobalamin - holoTC) concentration in CSU patients in Ho Chi Minh City.

Subjects and methods: This study was carried out at the University Medical Center Ho Chi Minh City from January 2020 to June 2020. A cross-sectional study was conducted. Blood samples were collected

to measure both the serum total B12 vitamin concentration and the serum holoTC concentration by Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) from 45 CSU patients and 11 healthy people. We used the Urticaria Activity Score for the CSU patients to assess the disease activity in 4 consecutive days (UAS4).

Results: The results showed that the median serum total B12 vitamin concentration in the CSU group was 478.4 (25^{th} - 75^{th} percentile range, 404 - 579.7) pmol/L and in the healthy group was 719.7 (25^{th} - 75^{th} percentile range, 615.9 - 815.4) pmol/L. About the serum holoTC concentration, the CSU group had the median at 83.8 (25^{th} - 75^{th} percentile range, 64.1 - 156 pmol/L) which was also lower than the healthy group - 155.3 (25^{th} - 75^{th} percentile range, 105.1 - 187 pmol/L). Especially, a strong negative relationship was found between the serum holoTC concentration and the UAS4 groups (Spearman's correlation coefficient -0.58, $p < 0.001$).

Conclusions: Our results showed that the CSU patients in Ho Chi Minh City have lower in both the serum total B12 vitamin concentration and the serum holoTC concentration than the healthy people and there is a negative relationship between serum holoTC concentration and the UAS4 groups.

Keywords: *CSU; B12 vitamin; HoloTC, UAS.*