

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7944>

Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B₁₂ en una paciente con anemia perniciosa

Hyperpigmentation due to vitamin B₁₂ deficiency in a patient with pernicious anemia.

Mónica Patricia Ceballos-Pérez,¹ Perla Carolina Betancourt-Miranda,¹ Michelle Alcocer-Salas,¹ Sofía Domínguez-Aguilar²

Resumen

ANTECEDENTES: La vitamina B₁₂ es esencial para el funcionamiento celular. Existen diferentes causas que pueden condicionar deficiencia de esta vitamina, como la anemia perniciosa. Las manifestaciones clínicas características de concentraciones bajas de cianocobalamina son las hematológicas y neurológicas; sin embargo, las manifestaciones cutáneas, como la hiperpigmentación, son poco reconocidas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 43 años con hiperpigmentación en el dorso de las manos y los pies de un año de evolución, con manifestaciones de fatiga y palpitaciones previas a su ingreso, secundarias a anemia perniciosa.

CONCLUSIONES: Es importante reconocer a la hiperpigmentación como manifestación de enfermedades sistémicas y relacionar a ésta con deficiencia de vitamina B₁₂ cuando ocurra de manera específica en el dorso de las manos y los pies para proporcionar un tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Hiperpigmentación; deficiencia de vitamina B₁₂; anemia perniciosa.

Abstract

BACKGROUND: Vitamin B₁₂ is essential for cell function. There are different causes that can condition a deficiency of this vitamin, such as pernicious anemia. The characteristic clinical manifestations of low levels of cyanocobalamin are hematological and neurological; however, skin manifestations like hyperpigmentation are poorly recognized.

CLINICAL CASE: A 43-year-old female patient with hyperpigmentation on the back of the hands and feet with one year of evolution, with fatigue and palpitations prior to admission, secondary to pernicious anemia.

CONCLUSIONS: It is important to recognize hyperpigmentation as a manifestation of systemic diseases, and to relate it with vitamin B₁₂ deficiency when it occurs specifically on the back of the hands and feet to provide timely treatment.

KEYWORDS: Hyperpigmentation; Vitamin B₁₂ deficiency; Pernicious anemia.

¹ Residente de primer año de Medicina Interna.

² Médico adscrito de Dermatología. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Yucatán, México.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: octubre 2021

Correspondencia

Sofía Domínguez Aguilar
sofiadominguezderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ceballos-Pérez MP, Betancourt-Miranda PC, Alcocer-Salas M, Domínguez-Aguilar S. Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B₁₂ en una paciente con anemia perniciosa. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 586-591.

ANTECEDENTES

La vitamina B₁₂ (cianocobalamina) es necesaria para el funcionamiento normal de las células y la síntesis de ácidos nucleicos. El cuerpo humano no es capaz de sintetizarla y debe obtenerla de la dieta, a partir de la ingesta de alimentos de origen animal.¹

La prevalencia de la deficiencia de la vitamina B₁₂ en la población general se reporta del 3 al 5% y del 5 al 20% en las personas mayores de 65 años. Las principales causas de concentraciones bajas de cianocobalamina en suero son una ingesta inadecuada, anemia perniciosa, enfermedades en el íleon, aclorhidria, antecedente de gastrectomía y malabsorción secundaria a atrofia gástrica.^{1,2,3}

La depleción de las reservas corporales puede ocurrir de forma subaguda, afectando al sistema nervioso central, la médula ósea y rara vez con manifestaciones cutáneas.^{1,3,4} Los síntomas iniciales son las parestesias y pérdida de la sensibilidad. En cuanto a las manifestaciones hematológicas lo más característico es la anemia megaloblástica.^{4,5}

Los hallazgos cutáneos de la deficiencia de vitamina B₁₂ son los menos frecuentes; la hiperpigmentación es la más común, que suele verse en el dorso de las manos, los pies, áreas de flexión, las uñas y las mucosa oral. También puede manifestarse como vitíligo, estomatitis angular, cambios en el cabello como la canicie temprana y el efluvio telógeno.^{3,4,6,7}

Los cambios hematológicos y cutáneos pueden revertir con el diagnóstico y tratamiento adecuado. El daño neurológico puede permanecer si no se realiza una detección oportuna.⁴ La identificación de manifestaciones cutáneas puede orientar al clínico en el diagnóstico temprano de deficiencia de cianocobalamina, por

lo que se describe el caso de una paciente con deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a anemia perniciosa, que inició con hiperpigmentación del dorso de las manos y los pies, lo que contribuyó al diagnóstico final.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años de edad originaria de Mérida, Yucatán, soltera, nulípara, sin antecedentes de consumo de alcohol ni enfermedades crónicas. Inició su padecimiento un año previo a su ingreso con hiperpigmentación de las manos y los pies. Posteriormente se agregó fatiga, somnolencia, disminución del peso corporal y pérdida difusa del cabello con adelgazamiento. Fue valorada en urgencias por taquicardia, disnea de pequeños esfuerzos y palpitaciones.

En el examen físico se encontró con fototipo IV de Fitzpatrick, con hiperpigmentación en el dorso de las palmas y las plantas, particularmente en los nudillos y pliegues de flexión. Tenía máculas hiperpigmentadas con distribución irregular y confluyente en la región facial, de predominio en el área frontal, malar y nasogeniana, sin afectar los párpados; no tenía daño neurológico y el resto de la exploración fue normal. **Figura 1**

En los estudios de laboratorio se encontró anemia macrocítica, concentraciones bajas de vitamina B₁₂, con anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales positivos, así como datos de hemólisis (**Cuadro 1**). Se realizó endoscopia que reportó gastropatía folicular y se tomaron biopsias de la mucosa gástrica, con reporte histopatológico de gastritis crónica folicular con actividad leve y metaplasia intestinal incompleta. Se realizaron exámenes complementarios para el diagnóstico diferencial, que se reportaron normales.

Se realizó biopsia de la zona hiperpigmentada en la palma que reportó hiperqueratosis, acantosis



Figura 1. Área facial (A), manos (B) y pies (C) con máculas hiperocrómicas color marrón con distribución irregular y confluentes.

Cuadro 1. Resultados de los estudios de laboratorio

Parámetro	Pretratamiento	Postratamiento	Valor normal
Hemoglobina (g/dL)	5.0	8.9	12-14
Hematócrito (%)	16.5	32	36-42
Volumen globular medio (fl)	110.0	103.9	78-100
Reticulocitos	1.20	2.60	0.5-1.5
Concentraciones plasmáticas de vitamina B ₁₂ (pg/mL)	122		210-945
Frotis sanguíneo	Anisocitosis ++, microcitosis +, hipocromía ++++, macrocitosis +, plaquetas disminuidas +, macroplaquetas +	Macrocitosis +, hipocromía ++.	
Deshidrogenasa láctica (U/L)	1311	210	135-225
Haptoglobina	< 7.4		30-200
Bilirrubinas totales	2.55	0.5	0-1.2
Bilirrubina indirecta	1.85	0.21	0-1.0
Bilirrubina directa	0.7	0.34	0-0.2
Anticuerpo antifactor intrínseco	> 200		< 20 negativo; > 20 positivo
Anticuerpos anticélulas parietales	Positivo		

regular a moderada, con hiperpigmentación de la capa basal y aumento del número de melanocitos. **Figura 2**

La paciente fue tratada con hidroxicoBALAMINA por vía parenteral durante cinco meses. La respuesta al tratamiento fue evidente con alivio de la fatiga, la anemia y remisión de la hiperpigmentación. **Cuadro 1 y Figura 3**

DISCUSIÓN

La anemia perniciosa es una enfermedad autoinmunitaria que se debe a la destrucción de las células parietales gástricas inducida por autoanticuerpos, condicionando deficiencia del factor intrínseco. Este último es necesario para la absorción de la vitamina B₁₂ en íleon terminal.^{4,8} La hemólisis ocurre en el 1.5% de los pacientes debido en su mayor parte a una eritropoyesis ineficaz, con Coombs directo negativo, como lo fue en la paciente. No obstante, se han reportado 20 casos con anemia hemolítica autoinmunitaria.⁸

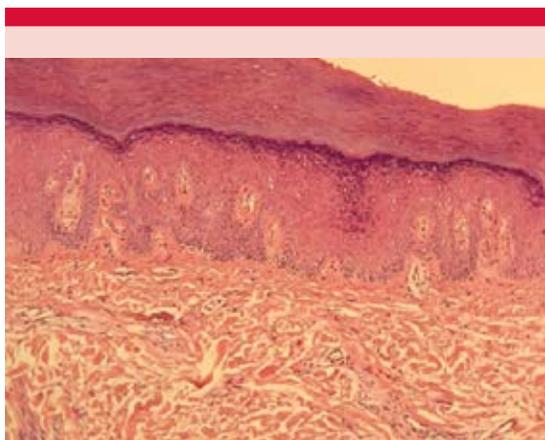


Figura 2. Corte histológico de piel hiperpigmentada: hiperqueratosis, acantosis moderada con hiperpigmentación de la capa basal.

La piel y las mucosas constituyen una parte importante del organismo que pueden verse afectadas en anemias carenciales. En la anemia megaloblástica por deficiencia de cianocobalamina, las manifestaciones dermatológicas se deben a que ésta es necesaria para la formación de tejidos y recambio celular.⁹ En presencia de concentraciones normales de vitamina B₁₂ la glutatión reductasa actúa inhibiendo la acción de la tirosinasa, impidiendo la melanogénesis. Los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ tienen concentraciones bajas de glutatión reductasa, lo que se ha sugerido como uno de los mecanismos causantes de la hiperpigmentación.^{1,3,7} Las interrupciones mediadas por la cianocobalamina en la transferencia de melanina entre los melanocitos y los queratinocitos dan como resultado patrones de pigmento atípicos, explicando el daño de las palmas y la mucosa oral, así como de hiperpigmentación difusa, rara vez reportados. Las manifestaciones cutáneas pueden sobrevenir previo a los síntomas neurológicos y hematológicos, lo que resalta la importancia de la identificación temprana de las mismas, como en el caso comunicado.⁶

En la revisión de la bibliografía se han publicado únicamente reportes de caso y series de casos relacionando la hiperpigmentación con deficiencia de vitamina B₁₂. La evidencia publicada nacional es escasa. En México únicamente encontramos una revisión bibliográfica y en nuestro conocimiento, no hay casos comunicados.¹⁰ La afección confinada al dorso de las manos y los pies la describieron Baker y colaboradores en una serie de casos de 21 pacientes como una manifestación característica de la deficiencia de cianocobalamina;¹¹ no obstante, la manifestación mucocutánea más común es la glositis, reportándose hasta en el 31% de los casos, seguida por la hiperpigmentación en el 19%.¹²

Existen diferentes diagnósticos diferenciales de hiperpigmentación, que deben considerarse,



Figura 3. Área facial (A), manos (B) y pies (C) con disminución de la pigmentación de las máculas posterior a cuatro semanas de tratamiento con hidroxicoBALAMINA.

como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad de Addison, amiloidosis, síndrome de Cushing, melanoma metastásico, depósito de metales pesados, hemocromatosis, medicamentos (minociclina, amiodarona y antimaláricos, entre otros), porfiria cutánea tardía, pelagra (deficiencia de vitamina B₃), hiperpigmentación posinflamatoria, sífilis y diabetes mellitus.^{3,7}

En cuanto al tratamiento, debe realizarse la reposición de vitamina B₁₂ por vía parenteral o por vía oral. En el caso comunicado, la paciente fue tratada con hidroxicoBALAMINA 10,000 µg/2 mL por vía parenteral, en dosis semanal durante tres meses. Posteriormente, una dosis mensual con lo que se identificó el alivio de la anemia y de las manifestaciones cutáneas. Gilliam y Cox en 1973 observaron que las células epidérmicas de áreas hiperpigmentadas mostraban núcleos anormalmente grandes, que posterior al tratamiento regresaban a la normalidad.¹³

Con el diagnóstico y tratamiento adecuados, los cambios hematológicos y cutáneos suelen

revertirse, a diferencia del daño neurológico que puede permanecer si el diagnóstico no se establece a tiempo. Por lo que el pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de los síntomas y del tiempo de duración de la hipovitaminosis.⁴

CONCLUSIONES

El caso comunicado revela la importancia del dermatólogo en reconocer manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas, como lo fue en nuestra paciente en quien la identificación de la hiperpigmentación como manifestación inicial permitió un diagnóstico y tratamiento oportunos que evitaron secuelas neurológicas.

Existe muy poca información, limitada a reportes de caso y series de casos, de la relación entre la hiperpigmentación y la deficiencia de vitamina B₁₂; posiblemente, secundario a un subdiagnóstico debido a la falta de reconocimiento de esta asociación. Los diagnósticos diferenciales de hiperpigmentación son amplios; sin embargo, el patrón de distribución cutánea descrito tanto en

este artículo como en la bibliografía internacional, pueden ayudar al clínico a considerar esta posibilidad diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Barboza J, Bravo F, Beltrán G. Hyperpigmentation by vitamin B12 deficiency. *Folia Dermatol Peru* 2006; 17 (3): 145-148.
2. Rao VR. Vitamin B12 deficiency presenting with hyperpigmentation and pancytopenia. *J Family Med Prim Care* 2018; 7 (3): 642-644. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc 347-16.
3. Vera C, Andino R, Navajas L. Vitamin B12 deficiency and its numerous skin manifestations. *Acad Esp Dermatol Venereol* 2015; 762-764.
4. Viada M, Bujan M, Cervini A. Cutaneous hyperpigmentation secondary to vitamin B12 deficiency in an infant. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118 (1): e63-e66.
5. Forrellat M, Gomis I, Gautier Du Défaix H. Vitamina B₁₂: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15 (3).
6. Asokan I, Wheatley R, Lullo J, Yuen M, Smogorzewski J. Reversible acral and mucosal hyperpigmentation in a patient with B12 deficiency secondary to polyglandular autoimmune syndrome type II. *SAGE Open Med Case Rep* 2020; 8: 1-3. doi: 10.1177/2050313X20979207.
7. Agrawala, R, Sahoo S, Choudhury, A, Mohanty B, Baliarsinha A. Pigmentation in vitamin B12 deficiency masquerading Addison's pigmentation: A rare presentation. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (7): 254. doi: 10.4103/2230-8210.119591.
8. Oo TH, Rojas-Hernandez CM. Challenging clinical presentations of pernicious anemia. *Discov Med* 2017; 24 (131): 107-115.
9. Ruiz O, Bardales L, Diaz D, Galarza C, et al. Alteraciones dermatológicas en pacientes con anemias carenciales. *An Fac Med Lima* 2006; 67(1): 19-22.
10. Cervantes A, Mejía I, Hernandez E. Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B12. Revisión bibliográfica. *Hosp Med Clin Manag* 2017; 10: 147-53.
11. Baker S, Ignatius M, Johnson S, Vaish S. Hyperpigmentation of skin a sign of vitamin B12 deficiency. *Br Med J* 1963; 1: 1713-1715. doi: 10.1136/bmj.1.5347.1713.
12. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnanamuthu C. Clinical and laboratory features and responses treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005; 53: 55-8. doi: 10.4103/0028-3886.15057.
13. Gilliam JN, Cox AJ. Epidermal changes in vitamin B12 deficiency. *Arch Dermatol* 1973; 107: 231-6. doi:10.1001/archderm.1973.01620170043012.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

