

# Hiperpigmentación cutánea secundaria a déficit de vitamina B12 en un lactante

## *Cutaneous hyperpigmentation secondary to vitamin B12 deficiency in an infant*

Dra. María C. Viada Pelaez<sup>a</sup>, Dra. María M. Buján<sup>a</sup> y Dra. Andrea B. Cervini<sup>a</sup>

### RESUMEN

La hiperpigmentación cutánea es una manifestación clínica poco frecuente del déficit de vitamina B12 (cobalamina). Su causa no se conoce con exactitud, y existen varias teorías en su etiopatogenia.

Se presenta a una niña de 8 meses de edad, con antecedentes de retraso neuromadurativo, hipotonía, anemia y neutropenia, derivada a nuestro Servicio por hiperpigmentación cutánea del dorso de las manos y los pies de 3 meses de evolución. Ante la sospecha clínica de déficit de vitamina B12, se realizó un análisis de laboratorio, en el que se constató una marcada disminución de los niveles séricos de cobalamina, por lo que se indicó tratamiento sustitutivo con esta.

Se destaca la importancia de la presunción diagnóstica de déficit de vitamina B12 como causa de hiperpigmentación cutánea y su resolución luego de la instauración del tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** vitamina B12, deficiencia, hiperpigmentación, hipovitaminosis, niños.

### ABSTRACT

Cutaneous hyperpigmentation is a rare clinical feature of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. The cause is unknown and there are different hypothesis about the pathogenesis of the hyperpigmentation.

We report the case of an 8-month-old girl, with history of neuromaturative delay, hypotonia, anemia and neutropenia, who was referred to our Service by brownish hyperpigmentation on her hands and feet of 3 months of evolution. Based on the clinical suspicion of vitamin B12 deficiency, we performed a laboratory dosage that showed decreased levels of cobalamin, reason for which replacement therapy was indicated.

It highlights the importance of the presumption of vitamin B12 deficiency as a cause of cutaneous hyperpigmentation and its rapid resolution after the establishment of the appropriate treatment.

**Key words:** vitamin B12, deficiency, hyperpigmentation, hypovitaminosis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e63>

a. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María C. Viada Pelaez: [candeviada@hotmail.com](mailto:candeviada@hotmail.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-3-2019

Aceptado: 21-8-2019

**Cómo citar:** Viada Pelaez MC, Buján MM, Cervini AB. Hiperpigmentación cutánea secundaria a déficit de vitamina B12 en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):e63-e66.

### INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 (vit. B12) o cobalamina pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles y es responsable de numerosas funciones metabólicas, ya que es un cofactor esencial en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN).<sup>1</sup> El organismo humano no es capaz de sintetizarla y debe obtenerla de la dieta, principalmente, de alimentos de origen animal (carne, leche, huevos y pescado).

La deficiencia de vit. B12 fue descrita por primera vez por Cook en 1944 y luego por Baker y col., en 1963.<sup>2</sup> Se manifiesta, sobre todo, con compromiso hematológico, neurológico y, rara vez, cutáneo. En cuanto a lo hematológico, la alteración más frecuente es la anemia megaloblástica. El compromiso neurológico es causado por alteraciones en la formación de mielina; clínicamente, pueden presentar apatía, rechazo alimentario, regresión del desarrollo psicomotor o diversas neuropatías.<sup>1</sup> Dentro de las manifestaciones cutáneas, se han descrito hiperpigmentación, glositis, alteraciones ungueales y canicie precoz. La hiperpigmentación suele verse más acentuada en las extremidades, sobre todo, en el dorso de las manos y los pies, las áreas de flexión y, menos frecuentemente, en las uñas, la lengua o la mucosa oral.<sup>3</sup> Su causa no se conoce con exactitud, aunque se atribuye a la depleción de glutatión, implicado en la inhibición de la síntesis de melanina.<sup>4</sup>

Se presenta a una niña de 8 meses de edad con compromiso hematológico, neurológico y manifestaciones cutáneas secundarias al déficit de vit. B12.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 8 meses de edad, nacida a término, con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes familiares

patológicos, internada en nuestro Hospital por anemia megaloblástica (hemoglobina -Hb-: 8,6 g/dl/volumen corpuscular medio -VCM-: 95 fL) y neutropenia (880 neutrófilos totales y 4660 leucocitos). Además, presentaba hipotonía, mala actitud alimentaria y retraso neuromadurativo (no sedestación), por lo que realizaba estimulación temprana.

Fue derivada al Servicio de Dermatología por presentar hiperpigmentación homogénea en el dorso de las manos y en la región distal de los pies de 3 meses de evolución. Según la referencia materna, dichas lesiones habían sido de presentación progresiva, sin fenómenos inflamatorios previos.

Al momento del examen físico, se observaba una hiperpigmentación homogénea de coloración negro parduzco, bien delimitada, que comprometía las muñecas y el dorso de ambas manos, de disposición "en guantes" (*Figura 1*). Además, en la región distal de los dedos de los pies, con predominio en el *hallux* derecho, presentaba una discreta hiperpigmentación (*Figura 2*). No se observaban lesiones en el resto del tegumento. Cabe destacar que la niña no presentaba máculas hiperpigmentadas en la lengua y en la cavidad oral ni hiperpigmentación ungueal.

A fin de descartar el déficit de vit. B12, se solicitó un análisis de laboratorio, en el que se constató una marcada disminución de los niveles séricos de esta (dosaje de 84 pg/ml para un valor normal de 227-1508 pg/ml). La paciente recibió tres dosis de vit. B12 a razón de 1 mg/kg/día intramuscular, en días consecutivos y luego tres dosis sustitutivas intramusculares de ácido fólico y complejo de vitaminas B cada 48 horas. En la evaluación ambulatoria, a las tres semanas de haber iniciado el tratamiento, se observó un ligero aclaramiento de las lesiones hiperpigmentadas, así como una franca mejoría de la actitud alimentaria e hipotonía previa. La paciente no regresó a los controles programados en este Hospital.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de la hipovitaminosis B12 varía según el grupo etario y es más alta en los niños, en comparación con la población general. Sin embargo, la deficiencia de dicha vitamina no es de conocimiento común en pediatría.<sup>1</sup>

Las principales causas de deficiencia de vitamina B12 se pueden dividir en tres grupos: bajo aporte exógeno, mala digestión

y malabsorción.<sup>5,6</sup> El bajo aporte se ve, principalmente, en los pacientes con dieta vegetariana. En el caso de nuestra paciente, si bien su madre tenía una alimentación variada y no vegetariana, refería que la niña tenía mala actitud alimentaria, con baja ingesta de alimentos de origen animal y que se alimentaba, sobre todo, con lactancia materna, por lo que la hipovitaminosis podría ser secundaria al bajo aporte exógeno de dicha vitamina.

Dentro de las patologías asociadas con la mala digestión de vit. B12, se encuentran la gastritis atrófica, la aclorhidria y la gastrectomía. Con respecto a las causas de mala absorción, el ejemplo clásico es la anemia perniciosa, en la que las células parietales gástricas son destruidas por autoanticuerpos, por lo que se produce una deficiencia del factor intrínseco que estas secretan. Debido a que, para la absorción de esta vitamina, es indispensable su unión al factor intrínseco, la disminución de este lleva al déficit de vit. B12. Otras causas de malabsorción son las secundarias a resecciones o patologías del íleon y al uso de fármacos que interfieren en la absorción de la vitamina, como omeprazol o metformina.<sup>5</sup>

FIGURA 1. Paciente con fototipo III, con hiperpigmentación homogénea en el dorso de las manos y los dedos. Sin compromiso ungueal



Desde el punto de vista clínico, el déficit de vit. B12 se puede evidenciar a través de alteraciones neurológicas, hematológicas y cutáneas. El compromiso neurológico se manifiesta con diversos síntomas, como rechazo alimentario, apatía, regresión del desarrollo psicomotor, neuropatía motora y desórdenes neuropsiquiátricos, los cuales pueden ser irreversibles.<sup>1</sup> Con respecto al compromiso hematológico, la anemia megaloblástica es la alteración más frecuente y se produce por una asincronía entre la maduración del núcleo del eritrocito y su citoplasma. Dentro de las manifestaciones mucocutáneas, se encuentran la hiperpigmentación y la glositis; esta última, caracterizada por enantema y dolor.<sup>1</sup> La hiperpigmentación se caracteriza por ser de coloración negro parduzco, afectar, principalmente, sitios fotoexpuestos, como el dorso de las manos y los pies, y por ser reversible una vez instaurado el tratamiento.<sup>7,8</sup>

La pigmentación cutánea dependerá de la cantidad de melanina presente, que está regulada, sobre todo, por la actividad enzimática de la tirosinasa.<sup>9</sup> El mecanismo exacto de hiperpigmentación por carencia de vit. B12 es desconocido, y se plantean varias hipótesis.<sup>2</sup>

FIGURA 2. Hiperpigmentación en la región distal de los dedos del pie derecho con predominio en el hallux



Entre ellas, las siguientes: 1) Los pacientes con déficit de vit. B12 tienen niveles bajos de glutatión intracelular. Estos llevan a un aumento en la actividad de la tirosinasa y, en consecuencia, se produce mayor melanogénesis.<sup>2</sup> 2) Otra de las hipótesis planteadas por Grieppe describe la influencia de la biopterina, una sustancia necesaria para la hidroxilación de la fenilalanina. Esta tiene un rol en la síntesis de melanina, por lo que niveles elevados de esta sustancia podrían explicar la hiperpigmentación. 3) Por último, Marks hace referencia a que habría un cambio en la distribución de la melanina y afirma que, en las anemias megaloblásticas, existiría un defecto en el transporte o incorporación de la melanina dentro de los queratinocitos, lo que ocasionaría, en los pacientes, incontinencia pigmentaria.<sup>10,11</sup>

Ante la sospecha clínica de un paciente con deficiencia de vit. B12, la anamnesis debe incluir preguntas acerca de enfermedades digestivas, cirugías intestinales y hábitos dietarios, ya que podrían ser factores de riesgo para presentar la hipovitaminosis.<sup>6</sup> Además, se debe hacer un examen físico minucioso en busca de las manifestaciones clínicas previamente mencionadas.<sup>6</sup> El diagnóstico se realiza mediante la determinación de niveles séricos de vit. B12; esta prueba es accesible y económica.<sup>5</sup> La sensibilidad varía entre un 65 % y un 95 %. Sin embargo, cuando existe discordancia entre el aspecto clínico y el análisis de laboratorio, se pueden realizar pruebas más sensibles, como la cuantificación del ácido metilmalónico y homocisteína. Ambos se encuentran aumentados ante el déficit de vit. B12 y avalan el diagnóstico con contundencia.<sup>5,6</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta ante la presencia de hiperpigmentación en las zonas acrales o flexurales, hiperpigmentación en la mucosa oral o melanoniquia, se encuentran la diabetes *mellitus*, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, depósito de metales pesados, porfirias, alteraciones tiroideas, lesiones residuales posinflamatorias, entre otras, aunque la mayoría de estas entidades presentan hiperpigmentación generalizada.

El tratamiento consiste en la administración de vit. B12, ya sea por vía oral, intravenosa o intramuscular, según la tolerancia del paciente.<sup>10</sup> En general, y debido al rechazo alimentario descrito, como sucedió en nuestra paciente, se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral.<sup>1</sup> En el caso presentado, debido a

la mala actitud alimentaria de la paciente, se medicó, inicialmente, con vit. B12 intramuscular a razón de 1 mg/kg/día por 3 días consecutivos y continuó luego cada 48 horas, con el suplemento con ácido fólico y complejo vitamínico B. Después de la terapéutica adecuada, los cambios hematológicos y cutáneos suelen revertirse; sin embargo, el daño neurológico puede ser permanente.<sup>12</sup> El pronóstico a largo plazo se relaciona con la gravedad y la duración de la hipovitaminosis, por lo que es importante un alto índice de sospecha para un diagnóstico y tratamiento temprano.

Se presenta a una niña con hiperpigmentación acral como manifestación infrecuente del déficit de vit. B12. Se recalca la importancia de la pesquisa vitamínica frente a un paciente con hiperpigmentación acral, que permite un abordaje terapéutico oportuno y evita los daños neurológicos irreversibles que estos pacientes pudiesen presentar. ■

## REFERENCIAS

1. Bravo P, Ibarra J, Paredes M. Compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina B12 en lactante hijo de madre vegetariana. Caso Clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(3):337-43.
2. Barboza J, Bravo F, Beltrán G. Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B12. *Folia Dermatol Peru*. 2006; 17(3):145-8.
3. Marks VJ, Briggaman RA, Wheeler CE Jr. Hiperpigmentación in megaloblastic anemia. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 12(5 Pt 2):914-7.
4. García Villa A, Cabañuz C. Hiperpigmentación cutánea en el déficit de vitamina B12. *Rev Clin Esp*. 2018; 218(2):108-9.
5. Mariño Suárez JE, Monedero Recuero I, Peláez Laguno C. Deficiencia de vitamina B 12 y tratamiento por vía oral. Una opción tan eficaz como (todavía) poco utilizada. *Aten Prim*. 2003; 32(6):382-7.
6. Schrier SI. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Up To Date. [Acceso: 13 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency>.
7. Jithendriya M, Kumaran S, Bhat PI. Addisonian pigmentation and vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a case series and review of the literature. *Cutis*. 2013; 92(2):94-9.
8. Diwan AG, Dave P, Barsode S, Inamdar M, et al. Reversible Cutaneous Hyperpigmentation in Vitamin B12 Deficiency. *J Assoc Physicians India*. 2016; 64(3):74.
9. Takeichi T, Hsu CK, Yang HS, Chen HY, et al. Progressive hyperpigmentation in a Taiwanese child due to an inborn error of vitamin B12 metabolism. *Br J Dermatol*. 2015; 172(4):1111-5.
10. Vera-Kellet C, Andino-Navarrete R, Navajas-Galimany L. Déficit de vitamina B12 y sus diversas manifestaciones dermatológicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(9):762-4.
11. Agrawala R, Sahoo S, Choudhury A, Mohanty BK, et al. Pigmentation in vitamin B12 deficiency masquerading Addison's pigmentation: A rare presentation. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(Suppl1): S254-6.
12. Arora AK, Saini SS, De D, Handa S. Reticulate pigmentation associated with vitamin B12 deficiency. *Indian Dermatol Online J*. 2016; 7(3):215-7.