

7. Farah RE, Shay MD. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1446–8.
8. Cathcart S, Sami N, Elewski B. Sarcoidosis as an adverse effect of tumor necrosis factor inhibitors. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:609–12.
9. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:34–8.
10. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504–9.

L. Padilla-España*, S. Habicheyn-Hiar y M. de Troya

Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laupadesp@gmail.com
(L. Padilla-España).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.011>

Déficit de vitamina B12 y sus diversas manifestaciones dermatológicas



Vitamin B12 Deficiency and its Numerous Skin Manifestations

Sr. Director:

Mujer de 59 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y gota, en tratamiento con metformina, valsartán, enalapril y alopurinol. Consultó en dermatología por un cuadro de un mes de evolución de máculas hiperpigmentadas, inicialmente palmo-plantares, con posterior compromiso cutáneo generalizado de predominio flexural (figs. 1 y 2). Destacaban además máculas hiperpigmentadas en labios y melanoniquia longitudinal en manos (fig. 3). Se planteó diagnóstico de liquen plano pigmentoso inverso versus reacción adversa a medicamentos de tipo liquenoide. Se realizaron dos biopsias cutáneas que demostraron una dermatitis perivasculare superficial espongiótica psoriasiforme con eosinófilos, compatible con reacción adversa a medicamentos. A los seis meses de seguimiento la paciente presentó ictericia mucocutánea, astenia y disnea de reposo, por lo que se solicitaron exámenes, revelando una anemia megaloblástica severa (tabla 1). Dentro del estudio etiológico se encontraron títulos altos de anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco, asociados a endoscopia digestiva alta con inflamación atrófica crónica en mucosa gástrica. Los siguientes exámenes resultaron dentro de rangos normales: perfil de hierro, folatos, cortisol, TSH, T4L, RPR, serologías VIH, hepatitis B y C. Se inició tratamiento con vitamina B12 intravenosa. La paciente evolucionó de forma satisfactoria con regresión parcial de lesiones cutáneas y remisión hematológica completa a los cinco meses de seguimiento (tabla 1).

La vitamina B12 cumple un rol relevante en la síntesis de ADN y ARN celular, actuando como un cofactor enzimático¹. Su deficiencia suele manifestarse de forma subaguda a partir de la extinción de las reservas corporales. Puede deberse a un problema nutricional, ausencia de factor intrínseco, aclorhidria, enfermedad ileal, malnutrición, síndromes malabsortivos, entre otros². Tanto el diagnóstico como el tratamiento resultan de gran relevancia clínica,

principalmente por el progresivo compromiso hematológico y neurológico.

Dentro de las manifestaciones cutáneas se han descrito: hiperpigmentación generalizada, glositis, alteraciones ungueales y canicie precoz. La hiperpigmentación suele verse más acentuada en extremidades, principalmente dorso de las manos y pies, áreas flexurales y, menos frecuentemente, en las uñas, lengua o mucosa oral³. Dado el carácter inespecífico de la hiperpigmentación, se debe considerar una amplia serie de diagnósticos diferenciales: diabetes mellitus, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, lesiones postinflamatorias, amiloidosis, melanosis cutis, depósito de metales pesados, enfermedad tiroidea, neoplasias, reacciones medicamentosa, porfiria cutánea tarda, entre otros⁴.

Aún existe controversia en relación a la fisiopatología de la hiperpigmentación. La primera hipótesis fue reportada por Gilliam y Cox⁵, quienes afirmaron que los pacientes con déficit de vitamina B12 tienen niveles bajos de glutatión reducido. Es sabido que el glutatión reducido inhibe la acción tirosinasa, impidiendo, a través de ese mecanismo, la melanogénesis. Al existir niveles bajos de glutatión aumentaría la actividad tirosinasa y, en consecuencia, mayor melanogénesis. Griep⁶ planteó la influencia de la biopterina, una sustancia necesaria para la hidroxilación de la fenilalanina. La fenilalanina tiene un rol en la síntesis de melanina, por lo que niveles elevados de esta sustancia podrían explicar la hiperpigmentación. Marks³ plantea que habría un cambio en la distribución de la melanina, afirmando que en las anemias megaloblásticas existe un defecto en el transporte o incorporación de la melanina dentro de los queratinocitos.

Para establecer el diagnóstico se requiere de un correcto reconocimiento de las manifestaciones cutáneas y del eventual compromiso sistémico concomitante. La analítica sanguínea puede presentar macrocitosis, núcleos inmaduros y granulocitos hipersegmentados, pudiendo existir un alza de los niveles plasmáticos de lactato deshidrogenasa y bilirrubina, tal como en el caso presentado. Niveles bajos de vitamina B12 (< 200 µg/ml) tienen una sensibilidad que fluctúa entre 65 y 95%¹, por lo que resulta necesario complementar con exámenes de mayor sensibilidad. Niveles de ácido metilmalónico >400 nmol/lit y homocisteinemia >21 µmol/lit presentan sensibilidades de 98 y 96% respectivamente¹. Una vez confirmado el diagnóstico, es recomendable indagar en la causa del déficit. En casos



Figura 1 Máculas hiperpigmentadas múltiples en zona palmar de mano izquierda.



Figura 2 Hiperpigmentación extensa de distribución flexural con compromiso genital, perineal e inguinal.

graves hay que recordar que la causa más frecuente será la gastritis autoinmune⁷.

En nuestra paciente, se encontraron títulos altos de anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco e inflamación atrófica crónica en mucosa gástrica, apoyando el diagnóstico de gastritis autoinmune. Sin embargo, cabe destacar que la paciente se encontraba en tratamiento con metformina, medicamento que se ha asociado a la disminución de niveles séricos de vitamina B12. Un reciente metaanálisis al respecto concluyó que el tratamiento con metformina está significativamente asociado con un incremento en la incidencia de deficiencia de vitamina B12 y de sus niveles séricos⁸, por lo que en nuestro caso podría existir una doble etiología del déficit.

La histología puede revelar adelgazamiento epidérmico, cambios vacuolares y alargamiento nuclear de queratinocitos, aumento del número de melanocitos en

capas basales y presencia de numerosos melanófagos en dermis papilar^{3,9}. La microscopia electrónica presentará desmosomas intracitoplasmáticos, numerosos haces agregados de tonofilamentos en el citoplasma de queratinocitos y gránulos queratohialinos altamente condensados¹⁰. En el caso presentado, los dos estudios histológicos realizados no demostraron los hallazgos previamente descritos, siendo compatibles con una reacción adversa a medicamentos. Un eventual rol etiológico complementario de alguno de los fármacos consumidos por la paciente podría explicar estos hallazgos, y haber enmascarado los cambios histológicos más frecuentes encontrados en deficiencias de vitamina B12.

La terapia recomendada se basa en la administración de vitamina B12 ya sea oral, intravenosa o intramuscular,



Figura 3 a) Imagen izquierda, máculas hiperpigmentadas en cara, labio superior e inferior. b) Imagen derecha, melanoniquia en mano, visión dermatoscópica.

Tabla 1 Cuadro resumen de resultados de laboratorio al diagnóstico y cinco meses postratamiento

Parámetro	Pretratamiento	Postratamiento	Valor normal
Recuento eritrocitario (x10 ⁶ /mm ³)	1,52	5,5	4,0-5,2
Hemoglobina (g/dl)	6,0	13,0	12-16
Hematocrito (%)	17,4	41,5	36-46
Volumen corpuscular medio (fl)	114,5	75,5	80-100
Reticulocitos (%)	3,06	1,12	0,5-1,5
Niveles B12 plasmático (pg/ml)	105	559	200 - 900
Frotis sanguíneo	Anisocitosis, policromasia, macrocitosis, dacriocitos, neutrófilos hipersegmentados	Hipocromía, policromasia, microcitosis	

existiendo varios protocolos de manejo. Un estudio clínico aleatorizado comparó la terapia oral con la parenteral, donde ambos grupos demostraron similares reducciones de volumen corpuscular medio y alzas de hematocrito a cuatro meses¹¹.

El presente caso resalta la relación causal entre el déficit de vitamina B12 y cuadros de hiperpigmentación cutánea generalizada, presentando una amplia variedad de manifestaciones dermatológicas. En el proceso diagnóstico, la sospecha clínica cumple un rol fundamental, siendo mayor en aquellos pacientes de riesgo, tales como: vegetarianos, desnutridos, ancianos, síndromes malabsortivos, gastrectomizados o cirugías de obesidad.

Bibliografía

1. Stabler S. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149-60.
2. Fathman EM, Geisel EB, Salmo A. Nutritional diseases. En: Odom RB, James WD, Berger TG, editores. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 9. th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2000. p. 606-15.
3. Marks VJ, Briggaman RA, Wheeler CE Jr. Hyperpigmentation in megaloblastic anemia. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:914-7.
4. Hoffman CF, Palmer DM, Papadopoulos D. Vitamin B12 deficiency: a case report of ongoing cutaneous hyperpigmentation. *Cutis*. 2003;71:127-30.
5. Gilliam JN, Cox AJ. Epidermal changes in vitamin B12 deficiency. *Arch Dermatol*. 1973;107:231-6.
6. Griep PR. Hyperpigmentation syndromes (diffuse hypermelanosis). *Arch Intern Med*. 1978;138:356-7.
7. Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:269-78.
8. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015;10:93-102.
9. Noppakun N, Swasdikul D. Reversible hyperpigmentation of skin and nails with white hair due to vitamin B12 deficiency. *Arch Dermatol*. 1986;122:896-9.
10. Lee SH, Lee WS, Whang KC, Lee SJ, Chung JB. Hyperpigmentation in megaloblastic anemia. *Int J Dermatol*. 1988;27:571-5.
11. Kuzminski AM, del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92:1191-8.

C. Vera-Kellet^a, R. Andino-Navarrete^{a,*}
y L. Navajas-Galimany^b

^a *Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile*

^b *Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rominaandino@gmail.com
(R. Andino-Navarrete).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.012>

Censo de los centros que realizan cirugía de Mohs en España y descripción de su actividad: estudio de factibilidad para el registro de cirugía de Mohs de la FAEDV



Census of Centers That Perform Mohs' Micrographic Surgery in Spain and Description

of Their Activity: A Feasibility Study for the Mohs' Micrographic Surgery Registry of the Foundation of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology

Sr. Director:

Desde la década de los 40 en que se describió la cirugía de Mohs¹, esta técnica se ha implantado de forma generalizada en países como EE.UU. y Australia²⁻⁶. Su implantación en