



# Een zeldzame oorzaak van pellagra

M. Demirbas<sup>1</sup>, A.A. Meesters<sup>2</sup>

**Een vitamine B3-deficiëntie (pellagra) komt vooral in de tropen voor als gevolg van malnutritie. Incidenteel wordt het ook in Nederland gezien. Deze uitzonderlijke casus onthult een zeldzame oorzaak van een vitamine B3-tekort.**

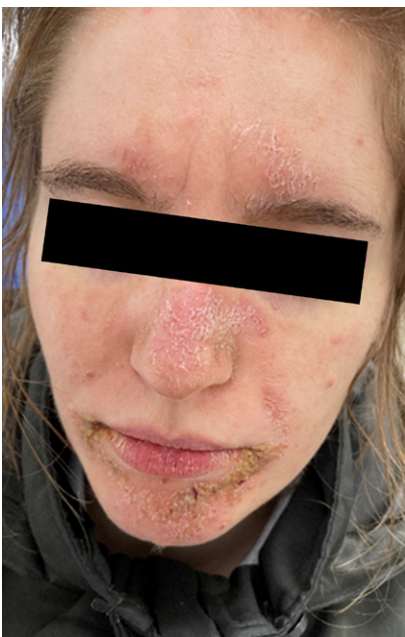
## CASUS

Een 26-jarige patiënte werd opgenomen op de afdeling neurologie van het Amsterdam UMC. Het betrof een overplaatsing vanuit een ander ziekenhuis. Reden van overplaatsing was een progressief neurologisch beeld bestaande uit een bipiramidaal syndroom, (pseudo)bulbaire zwakte, encefalopathie, cognitieve achteruitgang en myoclonus. De eerste neurologische symptomen waren drie maanden geleden opgetreden. Tot op het moment van overplaatsing kon geen sluitende diagnose gesteld worden.

De medische voorgeschiedenis van patiënte bestond uit eczeem, recidiverende urineweginfecties, een endoscopische blaasoperatie in verband met retrograde urineflow en een dysplastische nier links. De medicatie bij eerste presentatie bestond onder andere uit prednisolon en pyridostigmine, die elders opgestart waren bij verdenking op myasthenia gravis, en cotrimoxazol in verband met een gecompliceerde urineweginfectie. Er kwamen

geen spier- of zenuwaandoeningen of soortgelijke klachten voor in de familie. Patiënt volgde een vegetarisch maar verder volledig dieet en suppleerde vitamine B12.

Wij werden in consult gevraagd wegens uitgebreide huidafwijkingen op voornamelijk de handen en in het gelaat. Ten tijde van dermatologische beoordeling bij opname was anamnese met patiënt vanwege het ernstige neurologische beeld niet mogelijk. De huidafwijkingen zouden eerder niet gejeukt hebben en waren ook niet pijnlijk, wel ging de huid gemakkelijk kapot. Heteroanamnestisch zou er geen sprake geweest zijn van diarree. De huidsymptomen zouden ontstaan zijn ongeveer twee à drie dagen na start van prednisolon 30 mg en cotrimoxazol. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij verspreid in het gelaat, met uitzondering van periorbitair en het craniale deel van het narcosekapje, deels onscherp en deels matig scherp begrensde, erythemateuze plaques, met op onderlip en kin hyperkeratose en adherente crustae. Er waren



Figuur 1.



Figuur 2.

<sup>1</sup> Aios dermatologie Amsterdam UMC

<sup>2</sup> Dermatoloog Amsterdam UMC, dermatoloog Noordwest Ziekenhuisgroep

in de mondholte en op de gingiva enkele erosies zichtbaar. Op de handruggen doorlopend tot over de strekzijden van de digiti waren scherp begrensde erythematuze plaques met eveneens bij de digiti adherente crustae te zien. Er werden geen Gottronse papels gezien en op de romp waren geen huidafwijkingen aanwezig. Er leek sprake van een fotodistributie (Figuur 1-4).

De differentiële diagnose was breed en bestond uit pellagra, geïmpetiginiseerd eczeem, scabies crustosa, een variant van pemphigus, drug-induced lupus erythematoses met neuro-lupus, fototoxische/fotosensitieve reactie bij cotrimoxazol, dermatomyositis, acrodermatitis enteropathica of overige deficiënties, variant van Bazex-syndroom en mycose.

Er werd gestart met fusidinezuurzalf tweemaal daags en koelzalf zonder rozenolie. Prednisolon werd gecontinueerd.

Een eerdere MRI van de hersenen liet geen afwijkingen zien en de liquorsamenstelling was niet afwijkend. De CT-thorax/abdomen liet geen aanwijzingen voor een maligniteit zien. Een elektromyografie liet geen aanwijzingen zien voor een stoornis van de neuromusculaire overgang. Er waren geen antistoffen tegen de acetylcholinereceptoren en tegen Muscle-specific kinase (Musk) gevonden. Een KOH-preparaat van de hand liet geen hyfen, scabiësmijten of -ova zien. De revisie van een eerder afgenomen huidbiopt van de handrug rechts toonde een vacuolaire grensvlakontsteking in combinatie met een opvallend dikke en compacte parakeratotische hoornlaag. De directe immunofluorescentie toonde een granulaire depositie van C3, waardoor een atypische variant van bulleus pemphigoid niet kon worden uitgesloten. Het histologisch beeld was niet

geheel conclusief, maar zou kunnen passen in het spectrum van lupus erythematoses. Vitamine B1, B6 en zink waren niet afwijkend. De banale kweek liet een *Staphylococcus aureus* zien, die als secundaire bevinding werd geduid.

Ondertussen ging de klinische toestand van patiënte op de dag van overname achteruit en moest patiënte worden overgeplaatst naar de intensive care. Patiënte had op dat moment een EMV-score van 3 en ontwikkelde een trismus.

Vanwege de klinische verdenking op pellagra werd de internist metabole ziekten in consult gevraagd die metabool onderzoek inzette en werd alvast gestart met suppletie van nicotinamide (B3-derivaat) 250 mg driemaal daags. Uit deze screening kwam een zeer hoge uitscheiding van neutrale aminozuren in de urine naar voren. Hiermee werd de diagnose ziekte van Hartnup gesteld. De suppletie van nicotinamide werd hierop gecontinueerd en er werd gestart met een eiwitrijk dieet (1,5 gram/kg/dag) ter compensatie van hyperexcretie van neutrale aminozuren.

Zowel de neurologische klachten als de huidafwijkingen verbeterden binnen zeer korte tijd na instellen van deze behandeling. Na opstarten van nicotinamidesuppletie was patiënte binnen een paar dagen weer volledig aanspreekbaar en namen de huidafwijkingen en neurologische symptomen af. Genetisch onderzoek toonde later een c.517G>A (p.Asp173Asn; klasse 5 variant) in het SLC6A19-gen, waarmee de diagnose ziekte van Hartnup definitief bevestigd werd. Heden is patiënte volledig klachtenvrij onder suppletie van nicotinamide 250 mg eenmaal daags en een eiwitrijk dieet.



Figuur 3.



Figuur 4.

## BESPREKING

De ziekte van Hartnup (Hartnup syndroom, pellagra-cerebellar ataxia-renal aminoaciduria syndrome) is een autosomaal recessief overervende aandoening. De incidentie van deze aandoening wordt geschat op 1:30.000 in de Europese bevolking. [1] Het werd voor het eerst beschreven in 1956 binnen een gezin in Engeland waarin vier kinderen dezelfde symptomen ontwikkelden. [2]

De ziekte ontstaat als gevolg van een mutatie in het SLC6A19-gen. [3] Hierdoor ontstaat een defect in het BoAT1-eiwit. BoAT1 is een transporteiwit voor neutrale aminozuren, waaronder tryptofaan, een precursor van niacine (vitamine B3). Dit transporteiwit bevindt zich aan de apicale zijde van de cellen van de dunne darmmucosa en de tubuli van de nieren. [4]

Als gevolg van de mutatie ontstaat er een verminderde absorptie van aminozuren in de tractus digestivus en een verminderde resorptie van aminozuren in de tubuli van de nieren. Dit heeft uiteindelijk een vitamine B3-deficiëntie tot gevolg. Vitamine B3 is een belangrijke precursor van co-enzymen die onder andere worden gebruikt in de citroenzuurcyclus. [5] Tekort leidt tot een klinisch beeld dat wordt omvat door de term pellagra.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen primaire pellagra en secundaire pellagra. Primaire pellagra ontstaat op basis van een verminderde intake. Vitamine B3 zit met name in vlees, vis, volkoren graanproducten, groente en aardappelen. Secundaire pellagra ontstaat op basis van verminderde absorptie van vitamine B3 en/of de precursors daarvan, bijvoorbeeld bij alcoholisme langdurige diarree en de ziekte van Hartnup (bij die laatste in combinatie met verhoogde renale

excretie), of bij afwijkend metabolisme van precursors van vitamine B3, zoals bij carcinoïdsyndroom en bij gebruik van geneesmiddelen zoals isoniazide.

## KLINIEK ZIEKTE VAN HARTNUP

De ziekte van Hartnup is in een groot deel van de gevallen asymptomatisch. [6] Dit is met name het geval als er gedurende het leven een adequate inname van niacine is. Er kunnen zich bij een tekort aan niacine diarree, neurologische symptomen en huidafwijkingen voordoen. De klinische symptomen komen met tussenpozen voor en worden beïnvloed door omgevingsfactoren, seizoenen, stress en malnutritie. [7]

De huidafwijkingen zoals gezien bij de ziekte van Hartnup komen overeen met die van pellagra. Er is sprake van een fotosensitieve dermatitis. De typische huidafwijkingen die gezien worden, zijn schilfering van de handruggen, de hals (ketting van Casal), gelaat en voetruggen, doorgaans in een typische foto- en seborrhoïsche distributie. Later ontstaan er gebieden met hyperkeratosen en rhagaden. Incidenteel ziet men blaren, hyperpigmentatie en depigmentatie. Soms worden ook slijmvlieslaesies gezien. Het neurologisch beeld laat met name cognitieve stoornissen, krachtsverlies, ataxie, gevoels- en gezichtsstoornissen, hallucinaties en depressie zien.

Renale uitscheiding van neutrale aminozuren is diagnostisch voor de ziekte van Hartnup. [8] Met name een verhoogde excretie van tryptofaan, zoals eerder gesteld een precursor van niacine, wordt gezien bij deze aandoening. De biochemische oorzaak van de fotosensitieve huidafwijkingen bij de ziekte van Hartnup is niet geheel opgehelderd, maar hierover zijn verschillende hypothesen geformuleerd. [9]

### LEERPUNTEN

- Ook patiënten met een normaal dieet kunnen in zeldzame gevallen symptomen van pellagra krijgen. Denk hierbij aan de ziekte van Hartnup.
- Mutaties in het SLC6A19-gen veroorzaken de ziekte van Hartnup.
- Hoge uitscheiding van neutrale aminozuren in de urine is diagnostisch bij de ziekte van Hartnup.
- De ziekte van Hartnup kan zich presenteren met neurologische afwijkingen en huidafwijkingen.
- De huidafwijkingen komen overeen met de huidafwijkingen zoals die gezien worden bij pellagra.

### SAMENVATTING

De ziekte van Hartnup wordt veroorzaakt door mutaties in het SLC6A19-gen. Het resulteert door verhoogde uitscheiding van neutrale aminozuren in een tekort aan met name tryptofaan. Hierdoor ontstaat een vitamine B3-tekort. De aandoening wordt gediagnosticeerd door middel van het meten van neutrale aminozuren in de urine en DNA-diagnostiek. De ziekte presenteert zich met huidafwijkingen en neurologische symptomen, zoals die gezien worden

bij pellagra. Tijdige herkenning is essentieel om ernstige klinische symptomen te voorkomen.

### SUMMARY

Hartnup disease is caused by mutations in the SLC6A19 gene. It results in a deficiency of tryptophan in particular due to increased secretion of neutral amino acids. This causes a vitamin B3 deficiency. The condition is diagnosed by measuring neutral amino acids in the urine and DNA diagnostics. The disease presents with skin abnormalities and neurological symptoms as seen in pellagra. Timely recognition is essential to prevent severe clinical symptoms.

### TREFWOORDEN

Hartnup - pellagra - vitamine B3

### KEYWORDS

Hartnup – pellagra - vitamin B3

### BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Het doel van de behandeling van de ziekte van Hartnup is het voorkomen van symptomatische episoden. De behandeling bestaat uit levenslange suppletie van nicotinamide, dat dezelfde vitaminede functie vervult als niacine maar als supplement minder bijwerkingen (flushing) geeft, en een eiwitrijk dieet. De prognose van de aandoening is goed, mits tijdig herkend en adequaat behandeld. Patiënten hebben een normale levensverwachting en lage morbiditeit.

Deze casus leert ons dat ook bij patiënten met een normaal dieet in sommige gevallen het beeld van pellagra kan optreden. In dit soort gevallen moet dus altijd aan de ziekte van Hartnup worden gedacht als mogelijke oorzaak.

## LITERATUUR

1. Lemieux B, Auray-Blais C, Giguère R, Shapcott D, Scriver CR. Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec Network of Genetic Medicine. *J Inher Metab Dis*. 1988;11(1):45-55.
2. Baron DN, Dent CE, Harris H, Hart EW, Jepson JB. Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features. *Lancet*. 1956 Sep 1;271(6940):421-8.
3. Kravetz Z, Schmidt-Kastner R. New aspects for the brain in Hartnup disease based on mining of high-resolution cellular mRNA expression data for SLC6A19. *IBRO Neurosci Rep*. 2023 Jun;14:393-7.
4. Bröer A, Klingel K, Kowalczyk S, Rasko JE, Cavanaugh J, Bröer S. Molecular cloning of mouse amino acid transport system Bo, a neutral amino acid transporter related to Hartnup disorder. *J Biol Chem*. 2004 Jun 4;279(23):24467-76.
5. Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med*. 1983;6(2):101-97.
6. Bröer S. The role of the neutral amino acid transporter BoAT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. *IUBMB Life*. 2009 Jun;61(6):591-9.
7. Freundlich E, Statter M, Yatziv S. Familial pellagra-like skin rash with neurological manifestations. *Arch Dis Child*. 1981 Feb;56(2):146-8.
8. Cusworth DC, Dent CE. Renal clearances of amino acids in normal adults and in patients with aminoaciduria. *Biochem J*. 1960 Mar;74(3):550-61.
9. Wan P, Moat S, Anstey A. Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1188-200.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Mehmet Demirbas

E-mail: m.demirbas@amsterdamumc.nl