



Pellagra: de vergeten groente onder de dermatosen

J.G.M. Logger¹, R.G.J. Klein Wolterink², H.J.C. de Vries³, C.J.M. Henquet⁴

Pellagra werd voor het eerst beschreven in 1735 door de Spanjaard Gaspar Casal. De naam pellagra is afgeleid van het Italiaanse *pelle agra*, oftewel ruwe huid en wordt veroorzaakt door een vitamine B3 deficiëntie. Klinische uitingen zijn de 4 D's: Dermatitis, Diarree, Dementie en, indien onbehandeld, Dood. Hieronder presenteren wij een casus waar initieel werd gedacht aan eczeem. Echter, de pijnlijke, exfoliatieve huid en onderliggende malabsorptie waren belangrijke clues om aan een vitamine B3 deficiëntie te denken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 61-jarige Hindoestaans-Surinaamse man lag opgenomen bij afdeling Klinische Immunologie vanwege een auto-immuun IgG4-gemedieerde pancreatitis waarvoor rituximab. Hij was cachectisch door exocriene pancreasinsufficiëntie en forse ascites bij een vena portatrombose. Tevens had patiënt een latente tuberculose. Een poging tot stenting van de geocludeerde vena porta teneinde de ascites te controleren was niet succesvol. Na optimalisatie van behandeling met pancreasenzymen verbeterde het ontlastingspatroon aanvankelijk, maar verslechterde later opnieuw, met tevens een snel progressief huidbeeld.

Wij werden in consult gevraagd vanwege snel ontstane cutane roodheid en branderigheid, begonnen bij de oksels en liezen en daarna uitgebreid naar de buik, met tevens forse ontvelling die bij aanraking zeer pijnlijk was. Bij lichamelijk onderzoek (huidtype 5) zagen wij axillair, op de boven- en onderarmen, het abdomen, het linker onderbeen en beide bovenbenen, matig scherp begrensd erytheem met desquamatie waarin multiple oppervlakkige lenticulaire tot handpalmgrootte erosies (figuur 1+2). Totaal aangedaan lichaamsoppervlak bedroeg <10%. Er waren geen bullae, en mondholte en genitaalstreek waren niet aangedaan. Forse ascites van de buik was zichtbaar. Neurologische symptomen ontbraken. Bloedonderzoek toonde normale levertesten en elektrolyten behoudens een milde hyponatriëmie en ernstige hypoalbuminemie.



Figuur 1. Patiënt foto



Figuur 2. Patiënt foto

- ¹ Aios Dermatologie, MUMC+ Maastricht
- ² Aios Interne Geneeskunde, MUMC+ Maastricht
- ³ Dermatoloog, AMC Amsterdam
- ⁴ Dermatoloog n.p.

Bij de differentiaal diagnose van eczeem, Stevens-Johnson syndroom, staphylococcal scalded skin syndrome, pemfigus vulgaris en pellagra werd een blaardak van het abdomen en een huidbiopt afgenomen. Dit toonde hyper-parakerathose met loslating van het stratum corneum, acanthose, spongiose en uitgebreide infiltratie met neutrofiële granulocyten intra- en subcorneaal. Subepidermaal was er een perivasculair ontstekingsinfiltraat met pigmentincontinentie. PAS kleuring was negatief. Een bacteriële kweek van een erosie toonde geen groei. Met de histopathologische werkdiagnose van geïmpetiginiseerd eczeem met exfoliatie werd gestart met flucloxacilline i.v. gedurende 7 dagen, mometason vetzalf 1dd laesionaal, koelzalf, en wondzorg met Urgotull en flammazine.

Vanwege de differentiaal diagnose pellagra werd vitamine B₃ bepaald. Deze bleek verlaagd (16 µmol/l; normaalwaarde 20-50 µmol/l). Patiënt kreeg reeds sondevoeding met vitamine B₃. Dit werd aangevuld met tweemaal daags vitamine B-complex dragees. Twee weken later was de pijn afgenomen. Ook was er significante klinische verbetering en waren geen erosies meer zichtbaar. We zagen nog grove gehyperpigmenteerde loslatende squamae (figuur 3). Na circa zes weken was het huidbeeld volledig in remissie, ook het ontlastingspatroon verbeterde. Vitamine B₃ gehalte herstelde tot een bijna normale waarde (19 µmol/l). Helaas overleed patiënt enkele maanden later.



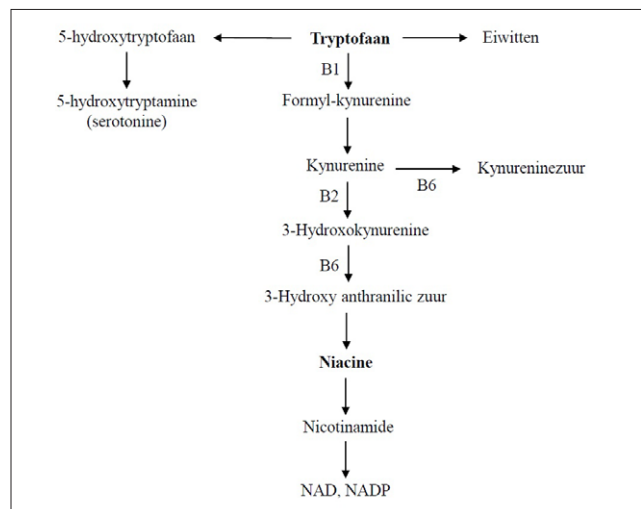
Figuur 3. Patiënt foto

De combinatie van malabsorptie, typerend huidbeeld (behoudens geen typische fotodistributie, echter was patiënt langdurig niet blootgesteld aan zonlicht vanwege zijn opname), vitamine B₃ deficiëntie, histopathologie én klinische verbetering op vitamine B-suppletie leidde tot de waarschijnlijkheidsdiagnose pellagra.

BESPREKING

Vitamine B₃ (niacine) is een essentieel wateroplosbaar vitamine. [1,2] Na opname via de maag vormt het de voorloper van de co-enzymen nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) en nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat (NADP) die een belang-

rijke rol spelen bij celsignalering, DNA herstel, en omzetting van koolhydraten, eiwitten, vetten/cholesterol en alcohol. [2,3] Niacine wordt voor 50% opgenomen uit voedsel, 50% kan ons lichaam zelf produceren door omzetting van het provitamine tryptofaan met hulp van vitamine B₁, B₂, en B₆ (figuur 4). [3,4] Niacine-rijke voedingsmiddelen zijn lever, gevogelte en vlees, vis, eieren, melk, paddenstoelen, avocado, noten en peulvruchten. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is 15-19 mg/dag voor mannen en 12-14 mg/dag voor vrouwen. [5] Een niacinetekort kan resulteren in pellagra.



Figuur 4. Metabolisme van tryptofaan naar niacine. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADP, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; B₁, thiamine; B₂, riboflavine; B₆, pyridoxine.

Pellagra kan primair ontstaan door inadequate niacine-intake, of secundair doordat niacine in het lichaam niet meer beschikbaar is voor metabole functionaliteit (tabel 1). Primaire pellagra is met een incidentie van 5-35% endemisch in Afrika en Oost-Azië door ondermaatse intake of een maisrijk dieet; dit bevat niacine in onbruikbare vorm. [3,6] Uit experimenteel onderzoek blijkt dat cutane pellagra zich gemiddeld 5 maanden na een niacine-arm dieet ontwikkelt. [4,7] In westerse landen zien we pellagra sporadisch in secundaire vorm (tabel 1). [2,8,9] Door tekorten in NAD en NADP worden vooral weefsels met het hoogste celverval (darmen, huid) en de hoogste energiebehoefte (brein) getroffen. [10] De belangrijkste manifestaties zijn de 4 'D's': Dermatitis, Diarree, Dementie, en indien onbehandeld, Dood door centrale pontiene myelinose. Gastro-intestinale en cutane afwijkingen zijn in een vroeg stadium aanwezig, neurologische symptomen soms pas jaren na ontstaan van huidafwijkingen. [8] Bijkomende systemische symptomen kunnen zijn: xerostomie, cheilitis, glossitis, aften, verminderde eetlust, dysfagie, gastro-enteritis, insomnie, hoofdpijn, agitatie, apathie, depressie, hallucinaties, schizofrenie, neuropathie, Parkinsonisme, retinitis, en optische atrofie met fotofobie.

De huidveranderingen zijn karakteristiek en pathognomonisch. Initieel ontstaat een erythemateuze, symmetrische dermatitis met soms oedeem. De huid jeukt en geeft een

brandend, pijnlijk gevoel dat verergert bij palpatie, en er is fotosensitiviteit. Dit laatste wordt mogelijk veroorzaakt door ultraviolet-gemedieerde cutane stapeling van reactieve oxygen species en kynureninezuur, een fototoxisch bijproduct van de tryptofaan-pathway (figuur 4). [2,3,10] Huidafwijkingen kunnen overal op het lichaam optreden, maar gezien de fotosensitiviteit zijn de voorkeurslokalisaties de handruggen, gelaat, nek ('Casal's necklace'), en extremiteiten ('handschoen' of 'laars' distributie). Ook perineale en scrotale laesies kunnen voorkomen. De bovenste epidermale lagen laten deels los, resulterend in vesikels en bullae ('natte' pellagra) die ruptureren en pijnlijke crusteuzen, oppervlakkige erosies en fissuren achterlaten. In een later stadium treedt exfoliatie, lichenificatie, keratose en hyperpigmentatie op; de huid wordt ruw, hard, droog, met bruine schilfers en zwartbruine crustae.

Differentiaal diagnostisch moet men denken aan: porfyrie, kwashiorkor, chronische fotoallergische reacties, chronische polymorfe lichteruptie, deficiëntie van andere B-vitamines (met name 1, 2 en 12), cutane lupus erythematoses, en atopisch eczeem. [3]

Geen enkele laboratoriumwaarde is sensitief/specifiek genoeg om de diagnose te stellen. Na klinisch vermoeden kan de concentratie vitamine B3 in bloed bepaald worden. [11] Daarnaast kan in 24-uurs urine de metabooliet N-methyl-nicotinamide bepaald worden. Andere voorkomende labafwijkingen zijn macrocytaire anemie, hypoproteïnemie en verhoogde leverenzymen. [12] Het is raadzaam op indicatie aanvullend onderzoek naar onderliggende malabsorptie te verrichten. Histologisch ziet men initieel een eczeemachtig beeld: hyper-parakeratose, acanthose, spongiose, en dermale vasodilatatie met extravasatie van erythrocyten. [3,12,13] Toename van melanineretentie in de basale laag is zichtbaar en het aantal Langerhanscellen is verminderd. Soms ziet men vergrote kera-

Tabel 1. Oorzaken van pellagra.

Primair

- Inadequate intake: malnutritie, dieet, anorexia nervosa

Secundair

- Malabsorptie: M. Crohn, coeliakie, intestinale operaties, gastrectomie, alcoholisme, chronische diarree, levercirrose
- Infectie: HIV, tuberculose
- Medicatie: isoniazide, ethionamide, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracil, pyrazinamide, fenytoïne, azathioprine, fenobarbital
- Metabool: Hartnup's ziekte, carcinoïd syndroom

tinocyten, oedeem van de papillen, een perivascuair lymfocytair infiltraat, en intra-epidermale of sub-epidermale blaren. In een later stadium is juist sprake van epidermale atrofie met vervlakking van de retelijsen en fibrose. Ook wordt soms atrofie van de talgklieren gezien; dit zou de droge huid kunnen verklaren. [3,8]

Behandeling bestaat uit orale vitamine B3 suppletie, bijvoorbeeld vitamine B-complex tabletten 300 mg idd gedurende 4 weken. Hierbij heeft de natuurlijke afgeleide van vitamine B3, niacinamide, de voorkeur boven niacine zelf om vasomotorische verstoringen (flushing, hoofdpijn, jeuk) te voorkomen. Ondersteunend zijn topische behandeling met emollientia en 'sunblockers'. Stoppen van medicamenten die pellagra kunnen induceren kan overwogen worden bij inadequate verbetering na vitamine B suppletie alleen. [14] Ook is het zeer belangrijk onderliggende malnutritie te behandelen, bijvoorbeeld met een eiwitrijk dieet. Gastro-intestinale en neuropsychiatrische veranderingen bij pellagra verbeteren binnen circa 48 uur; cutane laesies herstellen binnen ongeveer 4 weken.

SAMENVATTING

Vitamine B3 (niacine) deficiëntie kan resulteren in pellagra. Naast gastro-intestinale symptomen treden hierbij in een vroeg stadium ook huidveranderingen op, namelijk een brandende, pijnlijke, exfoliatieve, fotosensitieve dermatitis. De diagnose kan gesteld worden op basis van typische kliniek, aangevuld met vitamine B3 bepaling in lab, cutane histopathologie en -op indicatie- onderzoek naar onderliggende malabsorptie of verdachte medicatie. Vroegtijdige behandeling met orale vitamine B3 suppletie is belangrijk om neurologische verschijnselen en zelfs plots overlijden te voorkomen.

TREFWOORDEN

pellagra - vitamine B3 - niacine

SUMMARY

Vitamin B3 (niacin) deficiency can result in pellagra. In addition to gastrointestinal symptoms, also skin changes occur at an early stage, namely a burning, painful, exfoliative, photosensitive dermatitis. Diagnosis is made based on typical clinical presentation, determination of vitamin B3 blood levels, histopathology, and -on indication- evaluation of underlying malabsorption or suspected medication. Early treatment by oral vitamin B3 suppletion is important to prevent neurological symptoms and even sudden death.

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Prabhu D, Dawe RS, Mponda K. Pellagra a review exploring causes and mechanisms, including isoniazid-induced pellagra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2021;37:99-104.
2. Wan P, Moat S, Anstey A. Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol.* 2011;164:1188-200.

3. Hołubiec P, Leończyk M, Staszewski F, Łazarczyk A, Jaworek AK, Rojas-Pelc A. Pathophysiology and clinical management of pellagra - a review. *Folia Med Cracov.* 2021;61:125-37.
4. Rajakumar K. Pellagra in the United States: a historical perspective. *South Med J.* 2000;93:272-7.
5. Niacine (vitamine B3): Voedingscentrum; [Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/niacine.aspx>.
6. Cao S, Wang X, Cestodio K. Pellagra, an almost-forgotten differential diagnosis of chronic diarrhea: more prevalent than we think. *Nutr Clin Pract.* 2020;35:860-3.
7. Roberts CS. Goldberger and the Mal de la Rosa. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations.* Boston: 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
8. Karthikeyan K, Thappa DM. Pellagra and skin. *Int J Dermatol.* 2002;41:476-81.
9. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasięka JL, Warner RR. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2307-14.
10. Hendricks WM. Pellagra and pellagralike dermatoses: etiology, differential diagnosis, dermatopathology, and treatment. *Semin Dermatol.* 1991;10:282-92.
11. Vitamine B3: NVKC; [Available from: <https://www.nvkc.nl/zoek-een-test/?id=409>.
12. Piqué-Duran E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle D, Palacios-Llopis S, García-Vázquez O. Pellagra: A clinical, histopathological, and epidemiological study of 7 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).* 2012;103:51-8.
13. Moore RA, Spies TD, Cooper ZK. Histopathology of the skin in pellagra. *Archives of Dermatology and Syphilology.* 1942;46:100-11.
14. Bilgili SG, Karadağ AS, Calka O, Altun F. Isoniazid-induced pellagra. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30:317-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Jade Logger

E-mail: jade.logger@mumc.nl