

Podezření na pellagru u pacienta léčeného azathioprinem pro Crohnovu chorobu

Pavel Polák¹, Michal Řiháček^{1,2}, Andrea Wagnerová^{2,3}, Alexandr Trunečka⁴, Petra Adamczyk⁴, Dalibor Váhala⁵

¹Hematologicko-transfúzní oddělení, Nemocnice AGEL Prostějov

²AGEL Transfúzní služba, a.s.

³Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice AGEL Prostějov

⁴Interní oddělení, Nemocnice AGEL Prostějov

⁵Laboratoře AGEL, a.s., Nový Jičín

Pellagra je onemocnění způsobené karencí niacinu (vitamin B3). Příčina nedostatku niacinu většinou spočívá v nutričně chudé stravě nebo v poruše intestinální resorbce. Mezi rizikové faktory rozvoje pellagry patří alkoholismus, nespecifický střevní zánět, ale i užívání některých imunosupresiv či antituberkulotik. Typickými projevy jsou dermatitida, diarhoea a demence (3D), neléčené onemocnění může vést až ke smrti. Stanovení diagnózy se opírá především o charakteristické klinické projevy a o jejich rychlé odeznění po suplementaci niacinu. Autoři prezentují případ pacienta dlouhodobě užívajícího azathioprin pro Crohnovu chorobu, který byl akutně hospitalizován pro komunitní pneumonii, pancytopenii a symetrický ostře ohraničený makulózní erytematózní nesvědlivý exantém na končetinách – klinicky suspektní z pellagry. Exantém zcela vymizel do týdne od zahájení parenterální suplementace niacinu. Vyšetřením kostní dřeně byla navíc diagnostikována myelodysplastická neoplázie s nízkým zastoupením blastů (MDS-LB). Je pravděpodobné, že karence niacinu mohla potencovat genotoxické působení azathioprinu. K další léčbě byl pacient předán do hematologického centra.

Klíčová slova: azathioprin, Crohnova nemoc, myelodysplastický syndrom, pellagra.

Suspected pellagra in a patient treated with azathioprine for Crohn's disease

Pellagra is a disease due to nutritional deficiency of niacin (vitamin B3). The main causes include nutritionally poor diet or impaired intestinal absorption. Other risk factors represent alcohol abuse, idiopathic bowel disease and immunosuppressive and antituberculous treatment. Dermatitis, diarrhoea and dementia (3D) are characteristic clinical signs, untreated disease may lead to the death. The diagnosis is based on typical clinical signs which subside quickly after niacin supplementation. The authors present a clinical case of a patient with Crohn's disease treated with azathioprine, who was acutely hospitalized for community-onset pneumonia, pancytopenia and symmetrical sharply bordered maculous erythematous limb exanthema – clinically suspected of pellagra. The exanthema subsided completely within a week of parenteral niacin supplementation. Bone marrow examination led to the diagnosis of myelodysplastic neoplasia with low-blasts (MDS-LB). Niacin deficiency may have potentiated genotoxic effects of azathioprine. The patient was referred to the specialized hematological center.

Key words: azathioprine, Crohn's disease, myelodysplastic syndrome, pellagra.

Úvod

Pellagra (pella agra = hrubá kůže) je potenciálně fatální, ale snadno léčitelné onemocnění způsobené karencí niacinu (vitamin B3, též zvaný kyselina nikotinová či vitamin PP „pellagra preventing“ factor). V některých případech může být současně i karence esenciální aminokyseliny L-tryptofanu. Niacin i tryptofan jsou nezbytné pro správný energetický metabolismus buněk a pro posttranslační modifikaci proteinů. Z niacinu vzniká díky nikotinamidfosforibozyltransferáze a NAD⁺-syntetáze nikotinamiddinukleotid (NAD⁺). Nikotinamiddinukleotid je pak součástí stovek různých metabolických procesů (redukčně-oxidačních, fosforylačních, a jako donor ADP-ribosylové skupiny pro již zmíněnou posttranslační modifikaci proteinů). Za přispění vitaminů B₁, B₆ a B₁₁ pomáhá L-tryptofan konvertovat NAD⁺ v tzv. kynureninové metabolické cestě – tato dráha je mj. úzce spjata s biosyntézou hemu v mitochondriích hepatocytů (1).

První popis pellagry pochází z počátku 17. století od Pedra Casala, dvorního lékaře španělského krále Filipa V. Onemocnění bylo pozorováno především u poutníků žijících se převážně bezmasou stravou s nadbytkem kukuřice. Postupně byl výskyt pellagry v epidemickém měřítku zaznamenáván ve většině evropských zemí, na území Ruska i v Egyptě. Příčina onemocnění zůstávala dlouho neznáma, uvažovalo se převážně o mezilidsky přenosném infekčním onemocnění příbuzném lepre. Teprve v roce 1912 bylo poprvé vyjádřeno podezření na karenci vitaminů (Casimir Funk). V roce 1915 provedl americký lékař maďarského původu Joseph Goldberger pozorování na 11 dobrovolnících-vězních udržovaných v přísné vzájemné izolaci a záměrně vystavených nutričně chudé stravě: u 6 z nich došlo během 8měsíčního pozorování k rozvoji pellagry. Za tuto práci byl Goldberger nařčen z mučení a dlouhá léta zatracován. Patofyziologická podstata pellagry (karence niacinu) byla popsána veterinárním lékařem Dr. Conradem Elvehjemem u psů a u krys. Pellagra sama o sobě vedla k sociální stigmatizaci, k pellagrofobii, v některých zemích k ustanovování pellagrových komisí. I ve 21. století se může pellagra vyskytnout v epidemickém měřítku (např. v oblastech zasažených přírodními katastrofami). Sporadický výskyt pellagry je však průběžně dokumentován i v rozvinutých zemích, a to především u podvyživených jedinců z nižších sociálních vrstev (2, 3, 4).

Projevy pellagry zahrnují typickou kombinaci kožních, gastrointestinálních, neurologických a psychiatrických symptomů (Dermatitis, Diarrhoea, Dementia – 3D). Mezi kožní projevy patří zpravidla symetrické hyperpigmentace v oblastech vystavených slunečnímu svitu, hyperkeratotické plakety, v 95 % případů postihuje dermatóza symetricky dorsa rukou až zápěstí („příznak rukavic“), symetrické hyperpigmentace bérců („příznak holínek“), dále bývá postižena oblast obličeje a krku (tzv. Casalův náhrdelník, „příznak kravaty“), případně též perineum a scrotum. Při pokračující karenci niacinu dochází k hyperpigmentaci, lichenifikaci, případně až k exfoliaci kožních lézí s rozvojem puchýřů, jež snadno podléhají impetiginizaci a následnému jizvení (tzv. vlhká pellagra, pemphigus pellagrosus). Ze zaživacích potíží bývá typicky přítomna nevolnost, zvracení, otoky rtů či sliznic dutiny ústní, cheilitida, hypertrofická glositida s erozemi, gastritida s achlorhydrií, u 20 % nemocných jsou přítomny hlenovité průjmy s příměsí krve, postupně se rozvíjí obraz malasimilačního syndromu (5, 6).

Mezi neurologické projevy patří senzomotorické poruchy, ataxie, spasticita, ale i slabost kosterního svalstva, snížené okosticové reflexy, periferní neuritida, parkinsonský tremor, koma. Mohou se vyskytnout i symptomy psychiatrické (únava, porucha kognitivních funkcí a paměti, halucinace, stupor). Kožní a neurologické projevy zpravidla předcházejí intestinálním potížím (1, 7).

Histologicky bývá v pokožce zaznamenána hyperkeratóza, parakeratóza, mírná spongióza až edém kožních papil, zvýšená přítomnost melaninu v bazálních vrstvách pokožky a snížené zastoupení Langerhansových buněk (1, 2).

Popis případu

Na interní oddělení Nemocnice AGEL Prostějov byl srpnu 2025 akutně přijat 66letý muž s febrilním stavem a pancytopenií. Osobní anamnéze dominovala Crohnova nemoc – léčená azathioprinem již asi od roku 2010, kdy byla provedena ileocekální resekce; z dalších komorbidit nutno zmínit diabetes mellitus 2. typu, hypertenzní nemoc a stav po cholecystektomii. Již v roce 2023 byla dokumentována epizoda transientního útlumu krvetvorby v souvislosti s užíváním azathioprinu. Při přijetí do nemocnice udával nemocný asi 3 týdny trvající pocit slabosti a výraznou námahovou dušnost při chůzi do prvního patra, současně bylo přítomno nechutenství a váhový úbytek 2–3 kg. V posledních dvou dnech měl zvýšenou teplotu, bez zimnice či třesavky, udával denně 3–4 řídké stolice bez patologických příměsí, současně pozoroval na těle nebolestivou nesvědčivou vyrážku. Podobnou vyrážku měl před 2 lety, kdy měl útlum krvetvorby při užívání azathioprinu (Imasup®) – po přechodném vysazení léku se dle vyjádření pacienta krevní obraz upravil a vyrážka odezněla. Abúzus alkoholu, nikotinu či drog nemocný zcela negoval. Kontakt se zvířaty nebyl. Mimo azathioprinu v kumulativní denní dávce 112,5 mg (0,84 mg/kg hmotnosti; resp. 51,13 mg/m²) užíval dlouhodobě ještě následující léky: atenolol, kombinovaný přípravek losartan/hydrochlorothiazid, metformin a desloratadin. Objektivně se při přijetí jednalo o muže atletické konstituce (výška 185 cm, hmotnost 94,8 kg, BMI 27,7 kg/m², tělesný povrch 2,2 m²), s mírnou arteriální hypotenzí 115/63 mm Hg při mírné supraventrikulární tachykardii 101/min a tělesné teplotě 38,1 °C, celkový performance status ECOQ 1. Výsledky vybraných laboratorních ukazatelů jsou uvedeny v tabulce 1. Nebyla karence vitaminu B12 či folátu. Nejzávažnějším laboratorním nálezem byla pancytopenie s agranulocytózou a těžká trombocytopenie. Mikroskopicky byly v nátěru periferní krve zachyceny výrazně dysplastické granulocyty a ojediněle i buňky blastického vzhledu, imunofenotypizace periferní krve potvrdila přítomnost cca 4 % myeloidních blastů. Vyšetření kostní dřeně muselo být odloženo pro rozvoj těžké pneumonie (etiologie *Acinetobacter baumannii*) s nutností komplexní léčby na monitorovaném lůžku. V rámci této léčby byla od druhého dne podávána i parenterální nutriční podpora včetně multivitaminového přípravku Viant® (obsahující 40 mg nikotinamidu, a dále retinol, cholekalciferol, tokoferol, fytomenadion, kyselinu askorbovou, thiamin, riboflavin, pyridoxin, kyanokobalamin, kyselinu listovou, dexpantenol, biotin) a směsi stopových prvků v přípravku Addaven® (chrom, měď, železo, mangan, jód, fluor, molybden, selen a zinek). Již třetí den této léčby

Tab. 1. Vývoj vybraných laboratorních parametrů v čase

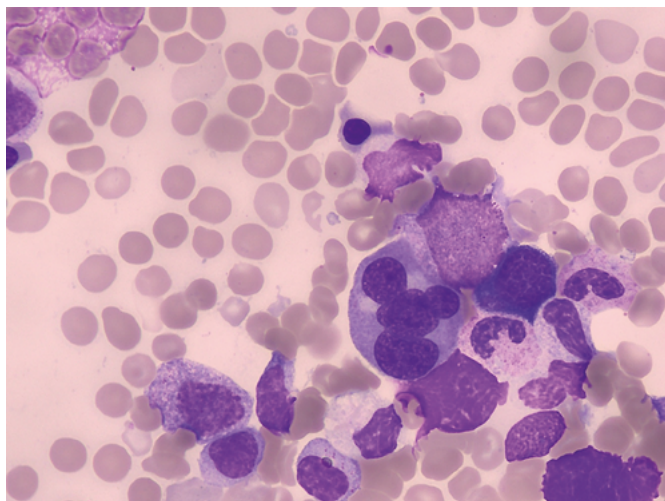
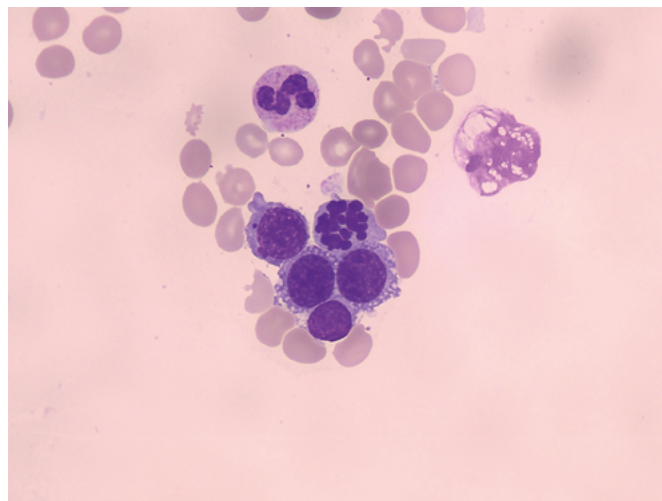
	2. 3. 2023	9. 7. 2025	6. 8. 2025	14. 8. 2025	Referenční meze
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	3,96	2,15	1,42	1,98	4,0–10,0
Neutrofily ($\times 10^9/l$)	2,62	0,71	0,29	0,62	2,0–7,0
Eozinofily ($\times 10^9/l$)	0,36	0,02	0,01	0,02	0,0–0,5
Hemoglobin (g/l)	106,0	113,0	79,0	70,0	135,0–175,0
Hematokrit	0,319	0,332	0,238	0,208	0,40–0,50
MCV (fl)	92,7	94,6	91,9	88,1	82,0–98,0
MCHC	332	340	342	337	320,0–360,0
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	467,0	47,0	43,0	44,0	150,0–400,0
Schistocyty/1000 erytrocytů	—	8	—	—	0–3
C-reaktivní protein (mg/l)	—	0,6	—	137,7	0,0–5,0
Bilirubin celkový ($\mu\text{mol/l}$)	—	—	17,1	29,6	0,0–21,0
Bilirubin konjugovaný ($\mu\text{mol/l}$)	—	—	5,8	13,4	0,0–5,0
Urea (mmol/l)	—	—	6,5	11,5	2,9–8,2
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	—	—	98,0	132,0	59,0–104,0
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	—	—	0,36	0,18	0,17–0,84
AST ($\mu\text{kat/l}$)	—	—	0,28	0,21	0,17–0,85
GGT ($\mu\text{kat/l}$)	—	—	0,96	0,89	0,17–1,19
haptoglobin (g/l)	—	—	—	3,08	0,3–2,0
LD ($\mu\text{kat/l}$)	—	—	—	9,05	2,25–3,75

došlo k nápadnému výbledu exantémových ložisek s náznakem hyperpigmentace (viz Obr. 1 a 2), během dalších 5 dnů exantém vymizel zcela, rovněž se upravila frekvence defekace (1x/den). Po zvládnutí infekčních komplikací bylo při trvajícím pancytopenii doplněno vyšetření kostní dřeně s nálezem trilineární hematopoézy se zmnoženými blasty (7,6 %) a s extrémními dysplastickými změnami v granulopoéze (dysplastických 88 % elementů řady, v nichž pozorováno abnormální

shlukování jaderného chromatinu, jaderné fragmenty, makropolyocyty, nápadná nukleocytoplazmatická asynchronie, prstenčitá jádra, pseudo-Pelger-Hüetova anomálie, hypo- až a-granularita), s dysplastickými změnami v erytropoéze přítomnými u 75 % elementů řady (megaloblastoidní rysy, zcela abnormální vakuolizace cytoplazmy, nukleocytoplazmatická asynchronie, karyorhexe, karyoschíza, bizarní multinukleární formy, fragmenty chromatinu, internukleární můstky) a u 3 ze 30 megakaryocytů (Obr. 3 a 4). Imunofenotypizací kostní dřeně bylo procentuální zastoupení myeloidních blastů v normě (cca 3 %).

Celkově byla naplněna kritéria myelodysplastické neoplázie se zvýšeným zastoupením blastů po cytotoxické terapii (MDS-IB-pCT) a pacient byl k další péči předán na specializované hematooonkologické pracoviště.

Obr. 1. Symetrický exantém na horních končetinách**Obr. 2.** Detail exantému na dolní končetině

Obr. 3. Dysplastické elementy erytropoézy a granulopoézy**Obr. 4.** Dysplastické elementy erytropoézy

Diskuze

Denní potřeba niacinu se odhaduje na 15 mg u dospělých a na 4–8 mg u dětí dle věku. U gravidních a kojících je denní potřeba niacinu cca o 20 % vyšší. Potřebná denní koncentrace niacinu a tryptofanu je obsažena přibližně ve 100 g proteinů (maso, mléko, vejce, ječmen, sezamová semínka, slunečnice, soya). Naopak v kukuřici je niacinu velmi málo, a pokud není použit specifický způsob macerace kukuřičných zrn, jenž ovládali např. jihoameričtí Indiáni, tak nedochází k jeho intestinální absorpci.

Nejčastější příčinou pellagry obecně je ethylismus v důsledku sníženého celkového příjmu stravy, porušené intestinální absorpce nutrientů a alkoholem-indukované inhibice kynureninové cesty (1, 2). Druhou nejčastější příčinou je užívání imunosupresiv (5-azathioprin, 6-merkaptopurin, 5-fluorouracyl) nebo antimetabolitů pyridoxinu (antituberkulotik izoniazidu či pyrazinamidu) (2, 8). Pellagrou jsou též ohroženi pacienti s nespecifickým střevním zánětem a pacienti trpící karcinoidem či neuroendokrinním tumorem pankreatu – příčinou je zvýšená tvorba serotoninu z tryptofanu (tzv. metabolický steal). Někteří autoři doporučují u těchto stavů aktivní suplementaci niacinu (1, 2, 9, 10). Rozvoj pellagry byl pozorován též u primárního Sjögrenova syndromu, anorexia nervosa, při užívání antikonvulziv, estrogenů, chloramfenikolu či fenobarbitalu. Vzácně se může vyskytnout autozomálně-recesivní geneticky podmíněná porucha resorbce tryptofanu ze stravy (morbus Hartnup) (1, 2).

Diferenciální diagnostika pellagry zahrnuje: fotosenzitivní reakci, kwashiorkor, karenci ostatních vitamínů skupiny B, kožní lupus erythematoses, polékové kožní reakce, atopický ekzém, porphyria cutanea tarda a porphyria variegata (1, 6).

V českém písemnictví jsou případy pellagry popsány jen zcela výjimečně (11, 12). V předkládaném případě bylo několik predisponujících faktorů pro karenci niacinu: idiopatický střevní zánět, stav po ileocekální resekci a dlouhodobé užívání 5-azathioprinu. Pro hypotézu pellagry svědčí rychlá a kompletní regrese exantému a normalizace frekvence stolice během několika dnů parenterální suplementace vitamínů a stopových prvků. Suspekci na karenci niacinu navíc zvyšuje i anamnéza obdobného exantému při projevech hematotoxicity 5-AZA

před dvěma lety. Pravděpodobnost toxoalergické dermatitidy se v celém kontextu jeví jako minimální – charakter exantému nebyl typický, pacient užíval léky v nezměněném složení dlouhodobě a pravidelně, nebyly přítomny žádné další klinické projevy hypersenzitivity (pruritus, otoky rtů či jazyka apod.), nebyla přítomna eozinofilie (koncentrace IgE v séru nebyla stanovena).

K potvrzení karenci niacinu nevykazuje žádná z dostupných laboratorních metod dostatečnou senzitivitu ani specifitu, proto se běžně neprovádí. Pouze na vysoce specializovaných klinických pracovištích lze stanovit koncentraci tryptofanu, NAD^+ a NADP v séru a v moči (pro pellagru má svědčit koncentrace N1-methylnikotinamidu v moči pod 0,8 mg/24 h). Dle poměru NAD^+/NADP lze vypočítat tzv. niacinové číslo – pro karenci má svědčit poměr pod 130 (1).

Jako vedlejší projev karenci niacinu je pravidelně zaznamenávána makrocytóza erytrocytů, což mj. vyplývá z porušené biosyntézy hemu a dalších proteinů (1). V popsaném případě nebyla makrocytóza erytrocytů přítomna. Naopak byly známky mírné neimunitní hemolýzy (zvýšené zastoupení schistocytů/1000 erytrocytů v nátěrech), přímý antiglobulinový test byl negativní, nebyla přítomna hyperbilirubinémie, koncentrace haptoglobinu v séru byla zvýšena, volný hemoglobin v séru nebyl stanoven. Zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy byla vysvětlitelná těžkou lobární pneumonií. V celkovém kontextu byly tyto nálezy hodnoceny jako projev fragility erytrocytární membrány při sekundárním myelodysplastickém syndromu s možným podílem karenci niacinu.

Azathioprin (AZA) je imunosupresivně působící antimetabolit ze skupiny purinových analogů používaný v léčbě akutních leukemií již od roku 1957 (vyvinut v laboratoři Gertrude Elionové a George Hitchinga, za což byli v roce 1988 honorováni Nobelovou cenou) (13). Po perorálním podání je AZA jako proléčivo rychle absorbován, maximální sérové koncentrace je dosaženo již za 1–2 hodiny; biologický poločas je 3–5 hodin, pouze 30 % léčiva se váže na bílkoviny plazmy. Ještě extracelulárně je AZA neenzymaticky pomocí glutathionu konvertován na aktivní metabolit 6-merkaptopurin, jenž již intracelulárně snižuje syntézu koenzymů mnoha metabolických drah NAD^+ i NADP. Za cytotoxické působení léčiva je zodpovědný jeho další aktivní metabolit 6-thioguaninnukleotid. Během 24 h od podání je přibližně polovina

léčiva eliminována močí, vylučování stolicí je marginální (12,5 %), nebyl potvrzen enterohepatální oběh. Mezi další indikace použití azathioprinu patří prevence nemoci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GvHD) u pacientů po transplantaci ledviny, jater, srdce, plic či pankreatu. Dále je AZA užíván k léčbě revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses, dermato-/poly-myozitidy a v neposlední řadě i k léčbě komplikovaných případů Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Standardně je podáván v denní dávce 1–3 mg/kg hmotnosti. U popsaného případu byla dávka AZA záměrně mírně redukována s přihlédnutím k již dokumentované hematotoxicitě v minulosti. Přehled nežádoucích účinků a jejich frekvence dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) jsou uvedeny v tabulce 2. Toxicita AZA se může časné a výrazně projevit u jedinců s hereditárním deficitem thiopurinmethyltransferázy (TPMT), zvláště pak, pokud probíhá současně léčba aminosalicyláty, allopurinolem, inhibitory angiotenzinkonvertujícího enzymu (ACE-I), cotrimoxazolem nebo indomethacinem. U jedinců s hereditárním deficitem TPMT je též zvýšené riziko rozvoje myelodysplastického syndromu či akutní myeloidní leukémie (13–16). Celkově se nežádoucí účinky AZA projevují u 15–30 % pacientů, jsou závislé na kumulativní denní dávce a ve vyšších věkových kategoriích jsou častější (17).

Dle velké retrospektivní studie amerických autorů u pacientů s autoimunitním onemocněním užívajících AZA ($n = 1403$) predikuje mutační stav genů TPMT a NUDT15 nutnost přerušení léčby AZA pro myelotoxicitu. Ukončení léčby AZA z důvodu myelotoxicity bylo nutné u celkem 70 pacientů, ale jen 13 z nich bylo pomalými metabolizátory. Naopak projevy závažné hematotoxicity byly pozorovány i u osob s nemutovanými geny TPMT a NUDT15. Výsledky mohly být zčásti ovlivněny skutečností, že pacientům se známou sníženou aktivitou genů TPMT či NUDT15 byly od počátku podávány statisticky významně nižší dávky AZA (18). Podobné pozorování potvrzuje i několik dalších studií, z nichž vyplývá, že většina nežádoucích účinků azathioprinu nebyla jednoznačně závislá na genotypových variantách TPMT. Skutečnost, že se na metabolismu AZA podílejí i další geny, pak potvrzuje celogenomové sekvenování a sekvenování celých exonů. Tyto práce dokládají mj. i význam genetických polymorfismů genů kódujících xantindehydrogenázu (XDH). Rozvoj toxicity AZA je tedy multifaktoriální a v tuto chvíli není vyjasněno, zda by paušální vyšetřování všech možných genetických variant zmíněných genů představovalo přínos v poměru náklady/benefit (19). V prezentovaném případě nebylo genetické vyšetření provedeno.

V literatuře je též v souvislosti s léčbou AZA uváděno zvýšené riziko nádorů pokožky (maligního melanomu i nádorů nemelanomového typu), sarkomu a karcinomu děložního hrdla. Souhrn údajů o přípravku uvádí mezi kontraindikacemi AZA vážné poškození kostní dřeně – ovšem bez bližší specifikace (14). Myelotoxicita azathioprinu může dle některých pramenů kulminovat již za 9–14 dnů od zahájení léčby a je závislá na dávce (17). U popsaného případu je současný výskyt závažné hematotoxicity AZA a karence niacinu zvláště zajímavý – karence niacinu vede mj. k poruše reparativních procesů při syntéze ribonukleové (RNA)

Tab. 2. Přehled nežádoucích účinků AZA – upraveno dle Souhrnu údajů o přípravku, SPC (14)

Velmi časté ($\geq 1/10$)	útlum kostní dřeně leukopenie
Časté ($\geq 1/100$)	trombocytopenie
Méně časté ($\geq 1/1000$)	anémie cholestáza pankreatitida hypersenzitivita
Vzácné ($\geq 1/10\,000$)	sekundární neoplázie (vč. AML/MDS) agranulocytóza pancytopenie aplastická anémie závažná hepatopatie
Velmi vzácné	syndrom toxické epidermální nekrolýzy (Stevens-Johnson) progresivní multifokální leukoencefalopatie pneumonitida tromboembolická nemoc

i deoxyribonukleové kyseliny (DNA) s následnými nezvratnými změnami genomu. Retrospektivně hodnoceno byla již po první epizodě útlumu kostní dřeně v minulosti další terapie purinovými analogy relativně kontraindikována.

Mezi další kontraindikace AZA patří hypersenzitivita, těžká aktivní infekce, vážné poškození jater, pankreatitida, gravidita a kojení (14).

Projevy hyperseitivity během léčby azathioprinem podrobně popsali Hessels s kolegy u 290 pacientů s pozitivními protilátkami proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA). Ve studovaném souboru došlo u 9 % pacientů k alergickým projevům bez závislosti na dávce. Většinou byly provázeny horečnatým stavem, artralgiemi, nevolností, vomitem, bolestmi břicha a s kožním exantémem; laboratorně byla zpravidla neutrofilní leukocytóza bez eozinofilie a zvýšená koncentrace C-reaktivního proteinu, což komplikovalo odlišení od septického stavu. Medián doby rozvoje hypersenzitivity byl 14 dnů od zahájení léčby. Při podrobnějším zkoumání byl u pacientů s projevy hypersenzitivity nečastěji potvrzen deficit TPMT (20).

Terapeuticky se při karenci niacinu doporučuje podávat 300 mg niacinamidu denně ve 3–4 rozdělených dávkách po dobu 3–4 týdnů, současně suplementovat ostatní vitamíny skupiny B a případně i zinek. Léčba tryptofanem by měla být podána pouze při absenci jiných terapeutických možností pro riziko rozvoje eozinofilní myozitidy (1).

Závěr

V předkládaném případě byl diagnostikován sekundární myelodysplastický syndrom s periferní pancytopenií v souvislosti s dlouhodobou cytotoxickou medikací azathioprinem. Zaznamenaný transientní exantém a diarhoea byly s velkou pravděpodobností projevy nutriční karence niacinu. Kombinace karence niacinu a cytotoxické terapie může výrazně zvyšovat riziko závažných získaných abnormalit genomu (především v rychle proliferujících tkáních) se všemi důsledky včetně hemato-/onkologických onemocnění.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Hałubiec P, Leończyk M, Staszewski F, et al. Pathophysiology and clinical management of pellagra – a review. *Folia Med Cracov*. 2021; 61:125-137. doi: 10.24425/fmc.2021.138956.
2. Prabhu D, Dawe RS, Mponda K. Pellagra a review exploring causes and mechanisms, including isoniazid- induced pellagra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021; 37:99–104. doi: 10.1111/phpp.12659.
3. Rivadeneira A, Moyer P, Saliccioli JD. Pellagra in the USA: unusual manifestations of a rare entity. *BMJ Case Rep*. 2019; 12:e230972. doi:10.1136/bcr-2019-230972.
4. Mugabe VA, Mahumane A, Baltazar CS, et al. Cyclone Idai as a trigger for pellagra outbreak in Nhamatanda, Mozambique: A case control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2021; 104(6):2233-2237. doi:10.4269/ajtmh.20-1321.
5. Portale S, Sculati M, Stanford FC, et al. Pellagra and anorexia nervosa: a case report. *Eat Weight Disord*. 2020; 25(5):1493-1496. doi:10.1007/s40519-019-00781-x.
6. Madhyastha SP, Shetty GV, Shetty VM, et al. The classic pellagra dermatitis. *BMJ Case Rep*. 2020; 13:e239741. doi:10.1136/bcr-2020-239741.
7. Tew JC, Harrington L, Elsayed H, et al. Pellagra as a differential diagnosis in the confused patient on the acute medical unit. *BMC Case Rep*. 2022; 15:e249405. doi:10.1136/bcr-2022-249405.
8. Wang J, Yu J, Huang X. Pellagra and peripheral neuropathy secondary to tuberculosis treatment. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2023; 696–698. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad077>.
9. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(3):185-191. doi: 10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3.PMID: 16534419.
10. Hui R Ch-Y, Kuo K-L, Yang T-W. A rare skin complication associated with Crohn's disease. *Dermatol Online J*. 2021; 160(3):669-670. doi: 10.1053/j.gastro.2020. 09. 047
11. Dastychová E. Pelagra jako důsledek parciální resekce žaludku a chronického ethylismu. *Prakt Lék*. 1986; 66(17):634-635.
12. Daniš M, Turček M. Pelarga jako komplikácia nadužívania alkoholu. *Alkoholismus a drogové závislosti*. 2017; 52(4):183-192.
13. Crouwel F, Buijter HJC, de Boer NK. The thiopurine tale: an unexpected journey. *J Crohn's Colitis*. 2022; 16:1177-1183. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac004>
14. Souhrn údajů o přípravku Imasup 50 mg. Sp. zn. suks34300/2025. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0249258.
15. Abtahi-Naeini B, Rajabi P, Dehghani S. Azathioprine-induced pellagra in a child with autoimmune hepatitis: a case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2021; 9:e04975. doi: 10.1002/ccr3.4975.
16. Wroński K, Holecki MT, Boguszewska N, et al. Bone marrow aplasia and neutropenic fever following azathioprine dose escalation in a TPMT-deficient patient with Crohn's disease and psoriatic arthritis – a CARE-compliant case. *Clin Pract*. 2025; 15(114):1-9. <https://doi.org/10.3390/clinpract15060114>.
17. De Boer NKH, Mulder CJJ, van Bodegraven AA. Myelotoxicity and hepatotoxicity during azathioprine therapy. *Neth J Med*. 2005; 63(11):444-446.
18. Dickson AL, Daniel LL, Zanussi J, et al. TPMT and NUDT15 variants predict discontinuation of azathioprine for myelotoxicity in patients with inflammatory disease: real-world clinical results. *Clin Pharmacol Ther*. 2022; 111(1):263-271. doi:10.1002/cpt.2428.
19. Tanaka Y, Saito Y. Importance of NUDT15 polymorphisms in thiopurine treatments. *J Pers Med*. 2021; 11(778):1-10. doi:10.330/jpm11080778.
20. Hessels AC, Sanders JSF, van de Ven AAJM, et al. Azathioprine hypersensitivity syndrome in a cohort of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(3):1004-1009. doi:10.1016/j.jaip.2018. 10. 018.