

## The history of pellagra

### Historia pelagry

Andrzej K. Jaworek, Agnieszka Łazarczyk, Przemysław Hałubiec, Monika Leończyk, Filip Staszewski, Anna Wojas-Pelc

Department of Dermatology, Medical College of the Jagiellonian University, Krakow, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 554–566

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114610>

---

#### ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:  
Andrzej K. Jaworek  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
Kraków, Polska  
tel.: +48 694 486 112  
e-mail: [andrzej.jaworek@uj.edu.pl](mailto:andrzej.jaworek@uj.edu.pl)

Currently pellagra is usually the subject of dermatological or non-dermatological case reports. Since the first description of the disease, its cause has remained unknown for many years. There were no known methods of prevention and treatment. For two centuries, pellagra was an incurable disease and caused several hundred thousand deaths in Europe and North America. Research by clinicians and scientists has made it possible to refute the common theory of the infectious etiology of the disease and link the disease epidemic to maize, which was then the primary source of food for the poor. Consumption limited to this grain resulted in an extreme deficiency of niacin (vitamin B<sub>3</sub>) and symptoms of pellagra. Niacin supplementation caused the lesions to regress, and became crucial to combat the epidemic. The article presents the first descriptions, the greatest outbreaks of the epidemic and the stormy process of discovering data on the etiology of pellagra, as well as typical clinical features of the diseases.

**Key words:** pellagra, niacin, corn, history of medicine.

#### STRESZCZENIE

We współczesnym piśmiennictwie pelagra stanowi przedmiot doniesień kazuistycznych. Od czasu powstania pierwszego opisu schorzenia jego przyczyna długo pozostawała nieznaną. Nie znano metod zapobiegania i leczenia. Przez dwa wieki pelagra była chorobą niewyleczalną i spowodowała kilkaset tysięcy zgonów mieszkańców Europy oraz Ameryki Północnej. Badania klinicyстів i naukowców umożliwiły obalenie powszechnej teorii o infekcyjnej etiologii choroby oraz powiązanie epidemii choroby z kukurydzą, stanowiącą wówczas dla ubogich podstawowe źródło pożytków. Konsumpcja ograniczona do tego zboża powodowała skrajny niedobór niacyny (witaminy B<sub>3</sub>) i objawy pelagry. Suplementacja niacyną powodowała ustąpienie zmian, a następnie wyeliminowanie epidemii pelagry. W artykule przedstawiono pierwsze opisy, największe ogniska epidemii oraz burzliwy proces odkrywania danych o etiologii pelagry, a także najczęstsze objawy dermatologiczne i pozadermatologiczne tej choroby.

**Słowa kluczowe:** pelagra, niacyna, kukurydza, historia medycyny.

## INTRODUCTION

The symptoms of pellagra develop as a result of a deficiency of niacin (vitamin B<sub>3</sub>; nicotinic acid, niacinamide), also known as vitamin PP (pellagra preventing factor) and L-tryptophan (Trp), an essential amino acid that is converted into niacin by the liver. Currently, in highly developed countries pellagra is a rare disease, diagnosed almost exclusively among patients from risk groups (table 1) [1]. However, pellagra epidemics remain a real problem in developing countries and in areas of ongoing conflicts, because of limited access to adequate sources of nutritious food [2, 3]. The disease manifests itself with numerous symptoms from various organs and systems (table 2). Late diagnosis and incorrect treatment may be fatal [4–7].

Pellagra is often referred to as the “3D disease” – dermatitis, diarrhea and dementia” (sometimes the fourth D – death is added), which perfectly reflects the natural course of the disease, repeatedly described in the 19<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> centuries [3].

The factor contributing to the development of the pellagra epidemic in Europe and North America was the prevalence of corn (*Zea mays*) cultivation and the diet based on its consumption. This plant contains niacin in a non-digestible form (and a small amount of Trp) [8]. A properly carried out process of corn processing (so-called nixtamalization) increases the bioavailability of niacin.

## CORN AS THE CAUSE OF THE PELLAGRA EPIDEMIC

Archaeological evidence shows that maize was grown in what is now Mexico around 7,000 B.C. [8]. Aztec and Maya cultures were strongly associated with the cultivation of this grain, as it was not only the main source of calories, but was also an object of religious worship [9]. Simplicity of cultivation, low soil quality requirements, high yields and durability

## WPROWADZENIE

Objawy pelagry pojawiają się jako rezultat niedoboru niacyny (witaminy B<sub>3</sub>; kwasu nikotynowego, niacynamidu), znanej również jako witamina PP (*pellagra preventing factor*; czynnik zapobiegający pelagrze) oraz L-tryptofanu (Trp), egzogenego aminokwasu ulegającego wątrobowej konwersji do niacyny. Obecnie w krajach o wysokim poziomie rozwoju pelagra jest chorobą rzadką, rozpoznawaną niemal wyłącznie u pacjentów z grup ryzyka (tab. 1.) [1]. Epidemie pelagry są jednak realnym problemem w krajach rozwijających się oraz na terenach tocących się konfliktów zbrojnych z powodu ograniczonego dostępu do odpowiednich źródeł pełnowartościowego pożywienia [2, 3]. Choroba manifestuje się licznymi objawami z różnych narządów i układów (tab. 2.), a późno rozpoznana i nieprawidłowo leczona prowadzi do zgonu pacjenta [4–7].

Wśród określeń pelagry powszechny stał się akronim „choroba 3D – *dermatitis, diarrhea* oraz *dementia* (dodawane jest niekiedy także czwarte D – *death*), który doskonale oddaje przebieg naturalny choroby, wielokrotnie opisywany w XIX i XX wieku [3].

Czynnikiem, który spowodował rozwój epidemii pelagry w Europie i w Ameryce Północnej, było rozpowszechnienie upraw kukurydzy (*Zea mays*) i dieta na niej oparta. Roślina ta zawiera niacynę w nieprzyswajalnej formie (oraz niewielką ilość Trp) [8]. Właściwie przeprowadzony proces obróbki kukurydzy (tzw. nixtamalizacja) zwiększa biodostępność niacyny.

## KUKURYDZA JAKO PRZYCZYNA EPIDEMII PELAGRY

Dowody archeologiczne wskazują, że kukurydza była uprawiana na obszarach obecnego Meksyku około 7000 lat p.n.e. [8]. Kultury Azteków oraz Majów silnie wiązały się z uprawą tego zboża, gdyż stanowiło ono nie tylko główne źródło kalorii, lecz także było obiektem kultu religijnego [9]. Łatwość uprawy,

**Table 1.** Risk factors for the pellagra. They include conditions associated with niacin deficiency or impaired conversion of Trp to niacin [1]

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka rozwoju pelagry. Obejmują stany związane z niedoborem niacyny lub nieprawidłową konwersją Trp do niacyny [1]

Dietetic/Dietetyczne	Drugs/Leki	Other/Inne
Chronic alcohol abuse/Przewlekłe nadużywanie alkoholu	Azathioprine/Azatiopryna	Hartnup's disease/Choroba Hartnupów
Protein and energy deficiencies (e.g., <i>anorexia nervosa</i> )/Niedobory białkowo-energetyczne (np. <i>anorexia nervosa</i> )	6-Mercaptopurine/6-Merkaptopuryna	Carcinoid syndrome (loss of Trp)/Zespół rakowiaka (utrata Trp)
Low supply of vitamins B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> and B <sub>11</sub> and Zn/Niska podaż witamin B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> i B <sub>11</sub> oraz Zn	5-Fluorouracil/5-fluorouracyl	Inflammatory diseases of the digestive tract (malabsorption)/Choroby zapalne przewodu pokarmowego (zaburzenie wchłaniania)
High consumption of Leu (causes functional vitamin B <sub>6</sub> deficiency)/Wysokie spożycie Leu (powoduje funkcjonalny niedobór witaminy B <sub>6</sub> )	Isoniazid/Izoniazyd	HIV infection (chronic diarrhea)/Zakażenie HIV (przewlekłe biegunki)
	Ethionamide/Etionamid	Chronic liver failure/Przewlekła niewydolność wątroby
	Pyrazinamide/Pyrazynamid	
	Anti-epileptic drugs (carbamazepine and phenobarbital)/Leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina oraz fenobarbital)	
	Estrogens (/Estrogeny)	

**Table 2.** Signs and symptoms of pellagra. Classification according to the acronym 3D – (dermatitis) skin, (diarrhea) gastroenterological and (dementia) neuropsychiatric manifestations [4–7]

**Tabela 2.** Objawy przedmiotowe i podmiotowe pelagry. Klasyfikacja oparta na akronimie 3D – (dermatitis) objawy skórne, (diarrhea) gastroenterologiczne oraz (dementia) neuropsychiatryczne [4–7]

Dermatitis – dermatological symptoms/ <i>Dermatitis</i> – objawy skórne	Diarrhea – gastrointestinal symptoms/ <i>Biegunka</i> – objawy gastroenterologiczne	Dementia –neuropsychiatric symptoms*/ <i>Otępienie</i> – objawy neuropsychiatryczne*
Well-delimited eruptions located symmetrically on surfaces exposed to sunlight – most often on dorsal surfaces of hands (usually the earliest localization of lesions, affected in ~95% of cases) and feet, face and neck (skin lesions may also appear around bone prominence and on the perineum and scrotum)/Dobrze odgraniczone wykwity zlokalizowane symetrycznie na powierzchniach ekspozowanych na działanie promieni słonecznych – najczęściej na grzbietowych powierzchniach rąk (zwykle najwcześniejsza lokalizacja zmian, zajęte w ~95% przypadków) oraz stóp, twarz oraz szyja (zmiany skórne mogą powstawać również w okolicach wyniosłości kostnych oraz na kroczu i mosznie)	Loss of appetite, abdominal pain, nausea and vomiting, chronic diarrhea (~20% of cases) (malabsorption)/Utrata apetytu, bóle brzucha, nudności i wymioty, przewlekła biegunka (~20% przypadków) (zaburzenia wchłaniania)	Headache, fatigue, nervousness, decreased concentration, disturbances in the rhythm of sleep and wakefulness (insomnia)/Bóle głowy, zmęczenie, nerwowość, obniżenie koncentracji, zaburzenia rytmu snu i czuwania (bezsennność)
Evolution of changes: primary lesions are erythematous spots; then there is swelling, hyperpigmentation (mahogany or cinnamon) and thickening of the epidermis with excessive exfoliation (fine or coarse) and dryness (Italian pella agra, "rough skin"); fissures may form; eruptions are defined as shellac-like, parchment-like or goose skin (in some cases vesicles and blisters are formed, leaving behind erosions – wet pellagra)/Ewolucja zmian: wykwitem pierwotnym są rumieniowe plamy; następnie dochodzi do obrzęku, hiperpigmentacji (barwa mahoniowa bądź cynamonowa) i pogrubienia naskórka z nadmiernym złuszczeniem (drobno bądź grubopłatowym) i suchością (wł. <i>pella agra</i> , „szorstka skóra”); mogą powstawać szczeliny; wykwity określa się jako przypominające szelak ( <i>shellac-like</i> ), pergamin ( <i>parchment-like</i> ) bądź gęsią skórę ( <i>goose skin</i> ) (w niektórych przypadkach powstają pęcherzyki i pęcherze, wtórnie pozostawiające nadżerki – wet pellagra)	Glossitis, inflammation of the oral mucosa and gums (~30–60% of cases), ulceration on the surface of the mucous membranes/Zapalenie języka, zapalenie śluzówki jamy ustnej oraz dziąseł (~30–60% przypadków), owrzodzenia na powierzchni błon śluzowych	Ataxia*, spastic paralysis*, limb tremor, parkinsonism, sensorimotor neuropathy*, inflammation of the retina and the optic nerve* (photophobia)/Ataksja*, porażenie spastyczne*, drżenie kończyn, parkinsonizm, neuropatia czuciowo-ruchowa*, zapalenie siatkówki oraz nerwu wzrokowego* (światłowstręt)
Gauntlet (glove) sign – advanced lesions occupy the dorsal surface of hands and forearms/Objaw rękawicy ( <i>gauntlet (glove) sign</i> ) – zaawansowane zmiany zajmują grzbietową powierzchnię rąk oraz przedramion Boot sign – advanced changes occupy the dorsal surface of the foot and the surface of the shin (it develops only if the patient does not wear shoes during exposure to solar radiation)/Objaw buta ( <i>boot sign</i> ) – zaawansowane zmiany zajmują grzbietową powierzchnię stopy oraz powierzchnię podudzia (rozwijają się wyłącznie, jeżeli pacjent nie nosi obuwia podczas ekspozycji na promieniowanie słoneczne)	Achlorhydria	Depression, anxiety disorders, schizophrenia, dementia syndrome* (memory loss, delirium, hallucinations)/Depresja, zaburzenia lękowe, schizofrenia, zespół otępienny* (utrata pamięci, majaczenie, halucynacje)
Sandal sign – no skin changes on the surface of the feet covered with shoes/Objaw sandała ( <i>sandal sign</i> ) – brak zmian skórnych na powierzchni stóp zakrytej obuwem		Central myelinolysis of the pons – sudden death of the patient/Centralna mielinoliza mostu – nagły zgon pacjenta
Butterfly sign (malar rash) – erythematous rash on the surface of the nose and cheeks, possible involvement of the chin and forehead (rarely the eyelids or auricles)/Objaw motyla ( <i>butterfly sign (malar rash)</i> ) – rumieniowa wysypka na powierzchni nosa i policzków, możliwe zajęcie także okolicy brody i czoła (rzadko zajęcie powiek bądź małżowin usznych)		
Casal collar – erythema in the neck area (level of C3 and C4 dermatomes); lesions may extend down to the sternum area (cravat sign)/Kołnierz Casala – rumień zlokalizowany w okolicy szyi (poziom dermatomów C3 oraz C4); zmiany mogą rozciągać się w dół do okolic mostka ( <i>cravat sign</i> )		
The initial objective symptom is itch, and then a burning pain in the affected areas (increasing on palpation)/Objawem podmiotowym jest początkowo świąd, a następnie palący ból w zmienionych okolicach (nasilający się podczas badania palpacyjnego)		
Impaired wound healing/Upośledzone gojenie ran		

Some of the references explain some neuropsychiatric symptoms of pellagra by overlapping symptoms of deficiencies of other vitamins, especially vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>12</sub> – marked with an asterisk (\*)./Niektóre objawy neuropsychiatryczne pelagry część pozycji piśmiennictwa wyjaśnia nakładaniem się objawów niedoborów innych witamin, szczególnie witaminy B<sub>1</sub> oraz B<sub>12</sub> – zaznaczone (\*) gwiazdką.

during the storage process made it popular among the native inhabitants of America, and after Columbus' second expedition in 1494 – also Europeans (the first European corn crops were established in Spain in 1498) [8].

Corn, along with other crops imported from America, quickly spread throughout the Iberian Peninsula, then Italy and throughout Europe [10] and became the main source of food, especially for the poor. Unfortunately, although it provides significant amounts of high-energy substances, it contains a low concentration of protein and other nutrients (table 3) [11]. Due to the low content of Trp and bioavailable niacin, it has become the cause of the development of pellagra in the areas of the Old World [3]. Symptoms of the disease were also found in people whose diet was based on sorghum (*Sorghum vulgare*), as was the case among the poor people of Hyderabad in India in the 1950s [12, 13].

#### FIRST DESCRIPTIONS OF PELLAGRA

The first known description of the disease was made in 1735 by the Spaniard Don Gaspar Casal, court physician of King Philip V, on the basis of recorded cases among poor peasants in the Spanish region of Asturias. This researcher presented the exact clinical characteristics of the disease, considering it a manifestation of leprosy. At that time, however, he noticed that the patients' diets included mainly corn (and little meat), indicating a relationship between the diet and the occurrence of symptoms [14]. Casal

niewielkie wymagania w zakresie jakości gleby, wysokie plony oraz wytrzymałość w trakcie procesu przechowywania zdecydowały o jej rozpowszechnieniu wśród pierwotnych mieszkańców Ameryki, a po drugiej wyprawie Kolumba w 1494 roku – również Europejczyków (pierwsze europejskie uprawy kukurydzy założono w Hiszpanii w 1498 roku) [8].

Kukurydza, wraz z innymi roślinami uprawnymi przywiezionymi z Ameryki, szybko rozpowszechniła się na terenie Półwyspu Iberyjskiego, następnie Włoch oraz całej Europy [10] i stała się głównym źródłem pożywienia, zwłaszcza dla ubogich warstw społecznych. Niestety chociaż dostarcza ona znacznych ilości substancji wysokoenergetycznych, zawiera niskie stężenie białka oraz innych składników odżywczych (tab. 3.) [11]. Z powodu małej zawartości Trp oraz biodostępnej niacyny stała się przyczyną rozwoju pelagry na obszarach Starego Świata [3]. Objawy choroby stwierdzono również u osób, których dieta opierała się na spożyciu sorga (*Sorghum vulgare*), jak miało to miejsce wśród ubogich mieszkańców Hyderabadu w Indiach w latach 50. XX wieku [12, 13].

#### PIERWSZE OPISY PELAGRY

Pierwszy znany opis choroby sporządził w 1735 roku Hiszpan Don Gaspar Casal, nadworny lekarz króla Filipa V, na podstawie stwierdzonych przypadków wśród ubogich chłopów w hiszpańskim regionie Asturia. Badacz ten przedstawił dokładną charakterystykę kliniczną choroby i uznał ją za manifestację trądu. Już wówczas spostrzegł jednak, że dieta

Table 3. Nutritional properties of maize [11]

Tabela 3. Własności odżywcze kukurydzy [11]

Component/Składnik	Content per 100 g dry weight/ Zawartość na 100 g suchej masy
Protein (albumin, globulin, prolamin and other)/Białko (albuminy, globuliny, prolaminy i inne)	8.80 ± 0.55 g
Fats/Tłuszcze	3.77 ± 0.48 g
Monounsaturated fatty acids/Jednonienasycone kwasy tłuszczowe	0.71 ± 0.02 g
Polyunsaturated fatty acids/Wielonienasycone kwasy tłuszczowe	1.61 ± 0.02 g
Total fiber/Całkowity błonnik	12.24 ± 0.93 g
Insoluble fiber fraction/Nierozpuszczalna frakcja błonnika	11.29 ± 0.85 g
Soluble fiber fraction/Rozpuszczalna frakcja błonnika	0.94 ± 0.18 g
Carbohydrates/Węglowodany	64.77 ± 1.58 g
Energy/Energia	1398 ± 25 kJ
L-tryptophan/L-tryptofan	50.1 ± 10.5 mg
L-leucine/L-leucyna	1077.1 ± 50.1 mg
Thiamine (vit. B <sub>1</sub> )/Tiamina (wit. B <sub>1</sub> )	0.35 ± 0.039 mg
Riboflavin (vit. B <sub>2</sub> )/Ryboflawina (wit. B <sub>2</sub> )	0.14 ± 0.014 mg
Niacin (vit. B <sub>3</sub> )/Niacyna (wit. B <sub>3</sub> )	2.10 ± 0.09 mg
Pyridoxin (vit. B <sub>6</sub> )/Pirydoksyna (wit. B <sub>6</sub> )	0.28 ± 0.023 mg
Folates (vit. B <sub>11</sub> )/Foliany (wit. B <sub>11</sub> )	39.42 ± 3.13 μg

described the disease as *mal de la rosa* (Spanish: “rose disease”), which referred to pink-red scars resulting from healing of wounds caused by sunlight on the skin of patients [15].

Casal’s description was not disseminated until his friend Juan Sevillano published it in 1762 (3 years after Casal’s death) in the “Natural and Medical History of the Principality of Asturias”. This was the second published treatise on pellagra. The first, by Francois Thieri, was published in 1755 (it should be emphasized, however, that most of his knowledge Thieri derived from discussions with Casal about pellagra).

To commemorate the role of the Spanish physician in the work on characterization of pellagra, one of the typical skin symptoms of the disease was named after him [3, 16].

Soon, with the spread of corn cultivation, pellagra appeared in other regions of the world. Through southern France and Italy, it found its way to other European countries, eventually reaching Africa (causing the first epidemics in Egypt). It was called a “spring disease” because of the high incidence and severity of symptoms in patients at this time of the year – as corn remained the only grain left in granaries after the previous harvest season [16].

Another description of pellagra cases was made in 1771 in Italy. It was then that the disease got its present name from the words *pella agra*, which means “rough skin”. This name was invented by Francesco Frapolli. The epidemic, which lasted more than a century, developed with significant intensity in the Lombardy region, where 39 thousand cases were recorded in 1862 alone. The total population of that area was 2.5 million. Through the events of that period, another name of the disease became established – “Lombard erythema” [17].

## PELLAGRA EPIDEMICS

The first country commonly affected by pellagra was Italy. The reason is the increase in consumption of corn flour after 1740. The flour was used to prepare the traditional Italian dish of polenta (originally chestnut flour was used for this purpose) [18]. After 1771, epidemics were registered there regularly every spring.

At the end of the 19<sup>th</sup> century, despite the frightening number of patients (100,000), the Italian government did not take effective preventive measures. The situation changed when, after 1902, the Permanent Interprovincial Pellagrological Committee was established, which made it possible to record pellagra cases and ensure hospitalization for patients with the most severe course of the disease. Only the outbreak of World War I had a decisive influence on the de-

chorych obejmowała przede wszystkim kukurydzę (zawierała natomiast niewiele mięsa), wskazując na zależność między sposobem odżywiania a wystąpieniem objawów [14]. Casal określił chorobę mianem *mal de la rosa* (hiszp. „choroba róży”), co odnosiło się do różowoczerwonych blizn, powstających jako efekt gojenia ran powstałych wskutek działania promieni słonecznych na skórę chorych [15].

Opis Casala został rozpowszechniony dopiero, gdy jego przyjaciel, Juan Sevillano, opublikował go w 1762 roku (3 lata po śmierci Casala) w „Natural and Medical History of the Principality of Asturias”. Był to drugi w kolejności opublikowany traktat dotyczący pelagry. Pierwszy, autorstwa Francois Thieri, ukazał się w 1755 roku (należy jednak podkreślić, że większość swojej wiedzy Thieri wywodził z dyskusji prowadzonych na temat pelagry z Casalem).

Dla upamiętnienia roli hiszpańskiego lekarza w pracach nad charakterystyką pelagry jeden z typowych skórnych objawów schorzenia nazwano jego imieniem [3, 16].

Wkrótce, wraz z rozpowszechnieniem upraw kukurydzy, pelagra pojawiła się w kolejnych regionach świata. Poprzez południową Francję oraz Włochy trafiła do innych krajów Europy, docierając ostatecznie do Afryki (wywołując pierwsze epidemie w Egipcie). Nazywana była „chorobą wiosenną” z powodu wysokiej zapadalności i nasilenia objawów u chorych o tej porze roku – kukurydza pozostawała jednym zbożem zachowanym w spichlerzach po poprzednim sezonie zbiorów [16].

Kolejny opis przypadków pelagry powstał w 1771 roku we Włoszech. Wówczas choroba ta otrzymała swoją obecną nazwę pochodzącą od słów *pella agra*, co oznacza „szorstka skóra”, po raz pierwszy sformułowaną przez Francesco Frapolliego. Trwająca ponad wiek epidemia rozwinęła się ze znacznym nasileniem w rejonie Lombardii, gdzie w samym 1862 roku zanotowano 39 tysięcy przypadków na 2,5 miliona mieszkańców tego obszaru. Przez wydarzenia z tego okresu utrwaliła się jeszcze jedna nazwa choroby – rumień lombardzki [17].

## EPIDEMIE PELAGRY

Pierwszym krajem powszechnie dotkniętym pelagrą były Włochy. Za przyczynę uznaje się wzrost spożycia mąki kukurydzianej po 1740 roku, wykorzystywanej do przyrządzania tradycyjnej włoskiej potrawy *polenty* (pierwotnie w tym celu wykorzystywano mąkę kasztanową) [18]. Po 1771 roku epidemie choroby stwierdzano tam regularnie każdej wiosny.

Pod koniec XIX wieku, pomimo zastraszającej liczby chorych (100 tysięcy), włoski rząd nie podjął skutecznych działań profilaktycznych. Sytuacja uległa zmianie, gdy po 1902 roku powstał Stały Międzyprowincjonalny Komitet Pelagrologiczny, który umożliwił ewidencjonowanie przypadków pelagry oraz zapewnił hospitalizację pacjentom z najcięższym przebiegiem choroby.

crease in the number of pellagra cases. For strategic reasons, the Italian government imported large quantities of wheat and sold it to the people at low prices. As a result, after 1920, pellagra was practically eliminated from the territory of Italy [19].

The pellagra epidemic that hit the southern part of the United States at the beginning of the 20<sup>th</sup> century was particularly important for the understanding of the disease. In the years 1906–1940, about 3 million cases and 100,000 deaths were recorded [16]. Most of the patients were previously healthy women, most often housewives [12]. One of the reasons for the emergence of a large number of cases during this period was the introduction of a corn cleaning process, called degermation. The process consisted in removing the nutrient-rich corn embryos to obtain pure corn flour (which, however, lowered its nutritional value). In the southern part of the country, where cotton used for industrial purposes remained the main crop, corn (growing in fields unsuitable for cotton cultivation) became the main source of food. The fall in cotton prices at the beginning of the 20<sup>th</sup> century affected the financial situation of the inhabitants of these areas, and consequently made access to other types of food even more difficult [16, 20].

The first well-described case of pellagra in the USA was recorded in 1902 in a farmer living in Georgia.

When analyzing the clinical symptoms occurring among soldiers retrospectively, it was found that pellagra appeared among Americans since the Civil War [21].

Since 1912, concerns about the increasing number of cases in the United States have contributed to the intensification of research into its causes and effective treatment [16]. Between 1930 and 1933 there was a significant decrease in the incidence of pellagra, mainly due to the improved economic situation in this country [12].

A significant increase in the number of pellagra cases took place during the Second World War. Cases of the disease were described among the British prisoners in the Far East and among American soldiers who ended up in Japanese POW camps in the Philippines [22]. Estimated data indicate that pellagra was present in about 10% of American soldiers fighting on land (European front) and 50% in the navy [23].

In the 1960s and 1970s, outbreaks of pellagra occurred in the countries of Africa and Asia [12].

At present times, pellagra is most often described in populations inhabiting refugee camps and in the areas of war. Examples from the turn of the 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries include the areas of Malavia (refugees from Mozambique) [12, 24], Nepal (refugees from Bhutan) and Angola (civil war) [2]. Most of the population in West and East Africa today remains at risk of developing the disease, especially during the so-called "hunger season".

Decydujący wpływ na redukcję liczby zachorowań na pelagrę miał dopiero wybuch I wojny światowej. Z przyczyn strategicznych rząd włoski importował wówczas duże ilości pszenicy i sprzedawał ludności po niskich cenach. Wskutek tego po 1920 roku pelagra została praktycznie wyeliminowana z obszaru Włoch [19].

Szczególnie istotna dla poszerzenia wiedzy na temat schorzenia była epidemia pelagry, która dotknęła południową część Stanów Zjednoczonych na początku XX wieku. W latach 1906–1940 zanotowano około 3 miliona zachorowań oraz 100 tysięcy zgonów [16]. Większość chorych stanowiły zdrowe wcześniej kobiety, najczęściej gospodynie domowe [12]. Jedną z przyczyn pojawienia się dużej liczby przypadków właśnie w tym czasie było wprowadzenie procesu oczyszczania kukurydzy, zwanego degermacją. Polegał on na usuwaniu bogatych w substancje odżywcze zarodków kukurydzy w celu otrzymania czystej mąki kukurydzianej (co jednak obniżało jej wartości odżywcze). W południowej części kraju, gdzie główną rośliną uprawną była bawełna wykorzystywana w celach przemysłowych, kukurydza (rosnąca na polach nienadających się pod uprawę bawełny) stała się głównym źródłem pożywienia. Spadek cen bawełny, jaki nastąpił na początku XX wieku, pogorszył sytuację materialną mieszkańców tych terenów, a także jeszcze bardziej utrudnił dostęp do innych rodzajów pożywienia [16, 20].

W 1902 roku po raz pierwszy opisano przypadek pelagry w USA u farmera w stanie Georgia. Analizując retrospektywnie objawy kliniczne występujące wśród żołnierzy, uznano, że pelagra pojawiała się u Amerykanów od czasu wojny secesyjnej [21].

Obawy dotyczące zwiększającej się liczby zachorowań w Stanach Zjednoczonych przyczyniły się od 1912 roku do zintensyfikowania badań nad jej przyczyną i prób skutecznego leczenia [16]. W latach 1930–1933 nastąpiło istotne zmniejszenie zapadalności na pelagrę, głównie dzięki poprawieniu sytuacji ekonomicznej tego kraju [12].

Znaczący wzrost liczby zachorowań na pelagrę miał miejsce podczas II wojny światowej. Opisano przypadki choroby wśród Brytyjczyków więzionych na Dalekim Wschodzie oraz wśród amerykańskich żołnierzy, którzy trafili do japońskich obozów jenieckich na Filipinach [22].

Szacunkowe dane wskazują, że pelagra występowała u około 10% amerykańskich żołnierzy walczących na lądzie (front europejski) i 50% w marynarce wojennej [23].

W latach 60. i 70. XX wieku ogniska epidemiczne pelagry występowały w krajach Afryki i Azji [12].

Współcześnie pelagrę opisuje się najczęściej w populacjach zamieszkujących obozy uchodźców oraz na terenach walk zbrojnych. Przykłady z przełomu XX i XXI wieku obejmują obszary Malawii (uchodźcy z Mozambiku) [12, 24], Nepal (uchodźcy z Bhutanu) oraz Angolę (wojna domowa) [2]. Większość populacji w Zachodniej oraz Wschodniej Afryce również dziś pozostaje w gru-

In Poland, there was no epidemic of pellagra, which is attributed to the high consumption of vegetables, especially potatoes (as a source of calories, they were the equivalent of corn consumed in Italy or the USA) [25]. According to a single report, cases of pellagra were observed in the post-war period, but the scale of the problem was not specified [26].

## HISTORY OF RESEARCH ON PELLAGRA

The first observations linking the development of pellagra with consumption of corn and a small amount of meat in the diet should be attributed to the discoverer of this disease, Gaspar Casal. Already in 1795, the Italian Giuseppe Cerri conducted a 2-year study on a small cohort of farmers (two groups of 10 subjects). The first group remained in the countryside with the existing diet (high consumption of corn), while the second group was given the opportunity to live in the city with access to a relatively more meat-rich diet. Pellagra developed in a few people in the first group, but none in the second group. Some of them developed the disease after one year of living in rural areas [27]. In 1810, the Italian, Giovanni Battista Marzari, put forward the hypothesis that corn lacked a certain vital ingredient, which was denied by most medical authorities.

At the end of the nineteenth century, the theory that pellagra is caused by an infectious factor gained the greatest number of supporters, which was associated with the introduction of Koch's postulates (1892) and the fashion to search for new, unknown microorganisms responsible for development of diseases.

The Italian Cesare Lombroso postulated the existence of a fungus, *Sporisorium maidis*, which infected corn and then produced a pellagra-inducing toxin (analogous to ergotism caused by contamination of rye with alkaloids produced by *Claviceps purpurea*) [16, 28]. Louis Sambon of the London School of Tropical Medicine formulated the hypothesis that pellagra was a disease transmitted by insects (*Simulium reptans*) living in cotton fields. The researcher soon refuted this hypothesis himself after making observations during a trip to India (and the island isolated from the American continent), where he found the endemic occurrence of pellagra, despite the fact that no flies of the *Simulium* species occurred in these areas [28].

In 1892, Osler, in a book entitled "The Principles and Practice of Medicine," linked the occurrence of pellagra with a high consumption of corn, considering fermented or diseased grains to be the cause of the disease [29].

In 1909, Dr. Claude Hervey Lavinder, inspired by the hypothesis of the infectious etiology of pellagra (whose alleged etiological agent was called *Strepto-*

pie ryzyka zachorowania na tę chorobę, przede wszystkim w czasie trwania tak zwanej „pory głodowej”.

W Polsce nie stwierdzano epidemii pelagry, co przypisuje się dużemu spożyciu warzyw, szczególnie ziemniaków w naszym kraju (jako źródło kalorii stanowiły one ekwiwalent kukurydzy spożywanej we Włoszech i USA) [25]. Według jednego zaledwie doniesienia w okresie powojennym obserwowano przypadki pelagry, nie sprecyzowano jednak skali problemu [26].

## HISTORIA BADAŃ NAD PELAGRĄ

Pierwsze obserwacje wiążące rozwój pelagry ze spożyciem kukurydzy oraz niewielką ilością pokarmów mięsnych w diecie należy przypisać odkrywcy tej choroby, Gasparowi Casalowi. Już w 1795 roku Włoch Giuseppe Cerri przeprowadził 2-letnie badanie w niewielkiej kohorcie farmerów (dwie grupy zawierające po 10 badanych). Pierwsza grupa pozostała na wsi z zachowaniem dotychczasowego sposobu odżywiania (duże spożycie kukurydzy), podczas gdy drugiej zapewnił możliwość zamieszkania w mieście wraz z dostępem do diety relatywnie obfitszej w mięso. Pelagra rozwinęła się u kilku osób z pierwszej grupy, lecz u żadnego z badanych w drugiej grupie. U części z nich choroba wystąpiła po roku ponownego zamieszkiwania na obszarach wiejskich [27]. W 1810 roku Włoch Giovanni Battista Marzari wysunął hipotezę, że w kukurydzy brakuje pewnego składnika koniecznego do życia, która była negowana przez większość autorytetów medycznych.

Pod koniec XIX wieku największą liczbę zwolenników uzyskała teoria, że pelagrę wywołuje czynnik infekcyjny, co wiązało się z wprowadzeniem postulatów Kocha (1892 rok) i modą na poszukiwania nowych, nieznanymi mikroorganizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób.

Włoch Cesare Lombroso postulował istnienie grzyba, *Sporisorium maidis*, który zakażał kukurydzę, a następnie produkował toksynę wywołującą pelagrę (analogicznie do ergotyzmu spowodowanego zanieczyszczeniem żyta alkaloidami wytwarzanymi przez *Claviceps purpurea*) [16, 28]. Louis Sambon z Londyńskiej Szkoły Medycyny Tropikalnej sformułował hipotezę, że pelagra była chorobą przenoszoną przez owady (meszki z gatunku *Simulium reptans*) żyjące na polach bawełny, którą wkrótce potem sam obalił na podstawie obserwacji poczynionych podczas podróży do Indii (oraz izolowanej od kontynentu amerykańskiego wyspy), gdzie stwierdził endemiczne występowanie pelagry, pomimo że na tych obszarach nie żyły meszki z gatunku *Simulium* [28].

W 1892 roku Osler, w książce pod tytułem „The Principles and Practice of Medicine”, powiązał występowanie pelagry z dużym spożyciem kukurydzy, uznając za przyczynę choroby sfermentowane lub chore ziarna [29].

W 1909 roku dr Claude Hervey Lavinder, zainspirowany hipotezą o zakaźnej etiologii pelagry (której rze-

*bacillus pellagrae* in Italy) created a small laboratory at the "Hospital for the Insane" (original term) in South Carolina. He conducted intensive research, administering blood, cerebrospinal fluid and spleen extract of sick people to experimental animals. He failed to induce pellagra symptoms in any of the animals [16]. Lavinder's experiments were the first stage of intense research work, culminating in the rejection of the infectious hypothesis.

A biochemist Kazimierz Funk, the son of a Polish dermatologist, made an extremely significant contribution to the research on the pathogenesis of pellagra. Funk distinguished a group of deficiency diseases and classified pellagra as one of them. The researcher introduced the term "vitamin" (from the Latin words *vita*, meaning "life" and *amine*, meaning "nitrogen-containing substance" necessary for life). This concept was declared obligatory in 1912 [30]. The theory of vitamin deficiency postulated by Funk was received positively and supported by, among others representatives of the American Clinical and Climatological Society [8].

In 1912, Stewart Ralph Roberts published the book "Pellagra: History, Distribution, Diagnosis, Prognosis, Treatment, Etiology", based on the observation of patients in Italy. He emphasized that the disease is best treated with a balanced diet based on milk and dairy products, eggs, meat, fruit and vegetables [29].

Significant progress in the research on the pathogenesis of pellagra took place thanks to the Joseph Goldberger's epidemiological studies. Dr Goldberger was born in 1874 in Hungary, in a Jewish family. At the age of 6, he emigrated to the United States with his family [31]. Due to the experience gained in the field of infectious diseases, he began to study pellagra - another epidemic disease considered contagious at that time [32]. In 1914, following the resignation of Claude H. Lavinder, Goldberger was appointed president of the National Association for the Study of Pellagra. One of his closest collaborators was Edgar Sydenstricker, who later published numerous epidemiological studies on pellagra [33]. Goldberger and Sydenstricker proposed the theory that the disease of the poor people of the southern US states was caused by a poor diet. The way to eliminate pellagra was to improve the socio-economic situation of these regions [16]. The suggested solution to the epidemic met with fierce criticism from the authorities, as it hampered the implementation of assumptions regarding the industrial development of the southern states, and was also difficult to implement in the economic and logistical terms.

Goldberger conducted his research in numerous institutions, including hospitals for people suffering from pellagra, orphanages and prisons. There, he made an observation that the personnel, among

komy czynnik etiologiczny uzyskał we Włoszech miano *Streptobacillus pellagrae*, stworzył małe laboratorium przy „Szpitalu dla Obląkanych” (oryginalne określenie) w Karolinie Południowej. Prowadził on intensywne badania, podając krew, płyn mózgowo-rdzeniowy oraz ekstrakt ze śledziony osób chorych zwierzętom doświadczalnym. Nie udało mu się wywołać u żadnego ze zwierząt objawów pelagry [16]. Eksperymenty Lavindera stanowiły pierwszy etap intensywnej pracy badacza, której zwieńczeniem miało być odrzucenie hipotezy zakaźnej.

Niezwykle istotny wkład do badań nad patogenezą pelagry wniósł syn polskiego dermatologa, biochemik Kazimierz Funk, który wyodrębnił grupę chorób niedoborowych, uwzględniając wśród nich pelagrę. Funk wprowadził termin „witamina” (od łacińskich słów *vita*, czyli „życie” oraz *amine*, czyli „substancję zawierającą azot” konieczną do życia). Pojęcie to w 1912 roku zostało uznane za obowiązujące [30]. Teoria niedoboru witamin postulowana przez Funka spotkała się z pozytywnym odbiorem i poparciem m.in. przedstawicieli Amerykańskiego Towarzystwa Klinicznego i Klimatologicznego [8].

W 1912 roku Stewart Ralph Roberts opublikował książkę „Pellagra: History, Distribution, Diagnosis, Prognosis, Treatment, Etiology”, opracowaną na podstawie obserwacji pacjentów we Włoszech. Podkreślił, że chorobę tę najlepiej leczyć zrównoważoną dietą opartą na mleku i jego przetworach, jajach, mięsie, owocach i warzywach [29].

Znaczny postęp w badaniach nad patogenezą pelagry miał miejsce dzięki badaniom epidemiologicznym lekarza Josepha Goldbergera. Urodził się on w 1874 roku na Węgrzech w rodzinie żydowskiej. W wieku 6 lat wraz z rodziną wyemigrował do Stanów Zjednoczonych [31]. Ze względu na zdobyte doświadczenie dotyczące chorób zakaźnych zaczął badać pelagrę - kolejną chorobą epidemiczną, uważaną w tamtym czasie za zakaźną [32]. W 1914 roku, po rezygnacji Claude H. Lavindera, Goldberger został mianowany prezesem *National Association for the Study of Pellagra*. Jednym z jego najbliższych współpracowników był Edgar Sydenstricker, późniejszy autor licznych opracowań epidemiologicznych dotyczących pelagry [33]. Goldberger i Sydenstricker zaproponowali teorię, że chorobę ubogich mieszkańców południowych stanów USA wywołuje niewłaściwa dieta. Sposobem na wyeliminowanie pelagry miało być poprawienie sytuacji społeczno-ekonomicznej tych rejonów [16]. Sugerowane rozwiązanie epidemii spotkało się z zacięłą krytyką ze strony władz, gdyż utrudniało realizację założeń dotyczących przemysłowego rozwoju południowych stanów, a ponadto było trudne do zrealizowania w zakresie ekonomicznym i logistycznym.

Goldberger prowadził badania w licznych instytucjach, między innymi w szpitalach dla osób chorych na pelagrę, sierocińcach oraz więzieniach. Dokonał tam obserwacji, że zawsze w pierwszej kolejności posiłki



whom pellagra did not occur, always eat first (they could choose the most valuable components of meals and supplemented their diet outside the facility) [16]. The employees regularly contacted patients, which ruled out the potential contribution of an infectious agent [34]. At one facility ("Georgia State Sanitarium"), patients were given occasional milk, and only the inmates receiving it twice a week were free from pellagra. In orphanages, children between 6 and 12 years old suffered from pellagra, while the disease did not affect infants and older children. Babies received milk regularly, while older children worked and were therefore fed slightly better. Diets of prisoners, very similar to those of the poor inhabitants of the southern states, were abbreviated as 3M: meat (mainly very fatty pork, e.g., lard), meal (most often corn meal) and molasses.

The assessment of the above-mentioned circumstances, strongly predisposing to the development of pellagra, gave Goldberger further evidence that the cause of the disease was not an infection. To confirm his observations, he introduced a more valuable diet containing milk and meat in two orphanages. This resulted in elimination of the disease in these facilities. Unfortunately, when despite the publication of the research results, federal funds allocated to additional nutritional products were withdrawn and the children's diet returned to the previous pattern, the mortality rate among orphans raised there reached 40% [16, 18].

Another stage of Goldberger's research, often criticized for ethical reasons, was an experiment involving an attempt to induce pellagra in previously healthy prisoners using a specially composed diet. The "Rankin Prison Farm" in Mississippi was designated as the trial site because no cases of the disease had previously been registered there. Twelve volunteers (!), who were promised a pardon for participating in the study, were isolated in clean rooms to reduce the risk of exposure to a potential infectious agent. Prisoners took meals consisting of cornbread, rice, groats, gravy, cabbage, yam, biscuits and syrup. The experiment lasted from February 4 to October 31, 1915 [21, 29]. During this period, 6 out of 11 subjects (one of the prisoners fell ill with prostatitis and did not continue to participate in the experiment) developed pellagra. It is noteworthy that some of them pleaded with the doctor to kill them in order to avoid further suffering caused by the disease.

Despite spectacular results of these observations, Goldberger failed to convince numerous supporters of the infectious theory about the deficient etiology of the disease. Therefore, he moved to the next, even more controversial stage of research. He injected himself, his wife and colleagues with blood taken from patients with pellagra. They then wrapped the feces,

spożywają osoby zatrudnione, wśród których pelagra nie występowała (wybierały najbardziej wartościowe składowe posiłków oraz uzupełniały swoją dietę poza ośrodkiem) [16]. Pracownicy regularnie kontaktowali się z chorymi co wykluczało potencjalny udział czynnika zakaźnego [34]. W jednym z ośrodków (*Georgia State Sanitarium*) pacjentom okazjonalnie podawano mleko, przy czym tylko pensjonariusze otrzymujący je dwa razy w tygodniu nie chorowali na pelagrę. W sierocińcach na pelagrę chorowały dzieci pomiędzy 6. a 12. rokiem życia, natomiast choroba nie dotykała niemowląt i starszych dzieci. Niemowlęta dostawały regularnie mleko, natomiast starsze dzieci pracowały i z tego powodu były karmione nieco lepiej. Dieta więźniów, bardzo podobna do diety ubogich mieszkańców stanów południowych, określana była skrótem 3M: mięso (głównie bardzo tłusta wieprzowina, np. słonina), mączka (najczęściej kukurydziana) i melasa.

Ocena wyżej przytoczonych okoliczności, silnie predysponujących do rozwoju pelagry, dała Goldbergerowi kolejny dowód na to, że przyczyną schorzenia nie jest infekcja. Aby potwierdzić obserwacje, wprowadził w dwóch sierocińcach bardziej wartościową dietę zawierającą mleko oraz mięso. Poskutkowało to wyeliminowaniem choroby w tych ośrodkach. Niestety, kiedy pomimo opublikowania wyników badań, środki federalne przeznaczone na dodatkowe produkty żywieniowe zostały wycofane i dieta dzieci powróciła do poprzedniego schematu, śmiertelność wśród wychowywanych tam sierot sięgnęła 40% [16, 18].

Kolejnym, często krytykowanym ze względów etycznych, etapem badań Goldbergera był eksperyment polegający na próbie wywołania pelagry u zdrowych wcześniej więźniów przy zastosowaniu specjalnie skomponowanej diety. Na miejsce przebiegu badania wyznaczono „Rankin Prison Farm” w stanie Missisipi, ponieważ wcześniej nie zarejestrowano tam przypadków choroby. Dwunastu ochotników (!), którym za udział w badaniu obiecano ulaskawienie, izolowano w czystych pomieszczeniach, aby zredukować ryzyko narażenia na potencjalny czynnik infekcyjny. Więźniowie przyjmowali posiłki składające się z chleba kukurydzianego, ryżu, kaszy, sosu pieczeniowego, kapusty, pochrzynu, herbatników i syropu. Eksperyment trwał od 4 lutego do 31 października 1915 roku [21, 29]. W tym czasie 6 spośród 11 badanych (jeden z więźniów zachorował na zapalenie gruczołu krokowego i nie kontynuował udziału w eksperymencie) zachorowało na pelagrę. Warto zaznaczyć, że niektórzy spośród nich błagali lekarza o zadanie im śmierci, by uniknąć dalszych cierpień wywołanych chorobą.

Pomimo spektakularnych wyników obserwacji, Goldberger nie przekonał licznych zwolenników teorii zakaźnej o niedoborowej etiologii choroby. Przeszedł do kolejnego, jeszcze bardziej kontrowersyjnego etapu badań. Wstrzykiwał sobie, swojej żonie

dried urine, and skin scales from those affected by the ailment in cake and consumed them. None of the researchers developed pellagra symptoms, however, the response of the contemporary coryphaeuses of medicine was only the accusation that Goldberger selected for the study people resistant to the hypothetical pathogen [16, 34].

In 1916, Russell Henry Chittenden and Frank Pell Underhill, conducted research on dogs with induced qualitative malnutrition (fed with crackers, boiled peas and cottonseed oil). Animals developed symptoms similar to pellagra. The disease was called the "black tongue". At that time, attention was drawn to the epidemic nature of the "black tongue" - occurring in animals in areas where pellagra epidemics occurred. Autopsies of dead animals in southern states of America confirmed that also there dogs suffered from the "black tongue". Thus, another important discovery was made, consistent with the findings of Goldberger. Test animals were given yeast to stimulate their appetite (they had severe swallowing problems due to oral lesions). This resulted in a reduction in the severity of the symptoms of the disease, but to a disproportionately high degree in relation to the increased food supply. The conclusion that yeast contains a substance that inhibits the development of the "black tongue" (and therefore possibly also pellagra) seemed obvious at the time.

In 1926, yeast was started to be administered to people suffering from pellagra, which resulted in disappearance of symptoms of the disease. It was an effective and cheap method, which was particularly important because of the prevalence of the disease in the poorest social groups. The next stage of the research was administering liver extracts - both to sick dogs and people - which led to a quick recovery. Participation in these studies was the latest contribution by Joseph Goldberger to understanding the pathogenesis of pellagra. The researcher died in 1929 of kidney cancer and never found out the exact cause of the disease that he was studying with such great dedication [16]. This extremely inquisitive doctor was nominated for the Nobel Prize in physiology or medicine four times, the last time shortly before his death [35].

In 1937, Dr. Conrad Arnold Elvehjem and his colleagues in a short letter to the editors of the "Journal of the American Chemical Society" described that the cause of the formation of "black tongue" was a deficiency of nicotinic acid [36]. They conducted further studies in which they administered nicotinic acid to sick animals. The result was a quick and complete regression of disease symptoms [36].

In 1938, Tom Spies began giving people suffering from pellagra nicotinic acid, achieving numerous recoveries. This was the definitive proof that niacin de-

oraz współpracownikom krew pobraną od chorych na pelagrę. Następnie zawijali oni w ciasto odchody, wysuszony mocz oraz łuski skóry pochodzące od dotkniętych tą dolegliwością i spożywali je. U żadnego z badaczy nie rozwinęły się objawy pelagry, jednak odpowiedzią ówczesnych koryfeuszy medycyny był wyłącznie zarzut, że Goldberger wybrał do badania osoby odporne na hipotetyczny patogen [16, 34].

W 1916 roku Russell Henry Chittenden oraz Frank Pell Underhill prowadzili badania nad psami, u których eksperymentalnie wywołano stan niedożywienia jakościowego (karmiono je krakersami, gotowanym groszkiem oraz olejem z nasion bawełny). U zwierząt rozwijały się objawy analogiczne do pelagry występującej u ludzi. Chorobę nazwano „czarnym językiem”. Zwrócono wówczas uwagę na epidemiczny charakter „czarnego języka” - występującego u zwierząt na terenach, gdzie trwały epidemie pelagry. Sekcje zwłok zmarłych zwierząt w południowych stanach Ameryki potwierdziły, że tam także psy chorowały na „czarny język”. W ten sposób dokonano kolejnego ważnego odkrycia, spójnego z ustaleniami Goldbergera. Badanym zwierzętom podawano drożdże, aby pobudzić ich apetyt (miały one poważne problemy z połknięciem z powodu zmian w jamie ustnej). Spowodowało to zmniejszenie nasilenia objawów choroby, jednak w stopniu nieproporcjonalnie wysokim w stosunku do zwiększonej podaży pokarmu. Wniosek, że w drożdżach zawarta jest substancja, która powstrzymuje rozwój „czarnego języka” (a zatem prawdopodobnie także pelagry), wydawał się wówczas oczywisty.

W 1926 roku drożdże zaczęto podawać chorym na pelagrę, co skutkowało ustępowaniem objawów choroby. Była to metoda skuteczna oraz tania, co miało szczególne znaczenie ze względu na rozpowszechnienie choroby w najuboższych grupach społecznych. Kolejnym etapem badań było podawanie ekstraktów z wątroby - zarówno chorym psom, jak i ludziom - co prowadziło do szybkiego wyleczenia. Udział w tych badaniach stanowił ostatni wkład Josepha Goldbergera w zrozumienie patogenezы pelagry. Badacz zmarł w 1929 roku z powodu raka nerki i nie poznał nigdy dokładnej przyczyny badanej przez siebie z tak wielkim oddaniem choroby [16]. Ten niezwykle dociekliwy lekarz za swoje dokonania był czterokrotnie nominowany do Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny, ostatni raz krótko przed śmiercią [35].

W 1937 roku dr Conrad Arnold Elvehjem oraz jego współpracownicy w krótkim liście do redakcji „Journal of the American Chemical Society” opisali, że przyczyną powstawania „czarnego języka” jest niedobór kwasu nikotynowego [36]. Przeprowadzili oni dalsze badania, w których podawali kwas nikotynowy chorym zwierzętom. Efektem było szybkie i pełne cofnięcie się objawów chorobowych [36].

**Table 4.** Foods with high niacin content (> 5 mg/100 g or 1 mg per head). The values are given per 100 g or per one item – remarked with an asterisk (\*) [37]

**Tabela 4.** Produkty żywnościowe o dużej zawartości niacyny (> 5 mg/100 g bądź 1 mg na sztukę). Wartości podane w przeliczeniu na 100 g lub na 1 sztukę – oznaczone gwiazdką (\*) [37]

Food product/Produkt	Niacin content/ Zawartość niacyny [mg]	RV – percentage of the daily requirement/RV – procent dobowego zapotrzebowania
Liver (beef)/Wątroba (wołowa)	17.5	124%
Poultry meat/Mięso drobiowe	12.1	85%
Turkey meat/Mięso indyka	11.8	83%
Salmon/tuna/Łosoś/tuńczyk	10.1	72%
Pork/Mięso wieprzowe	7.4	52%
Beef meat/Mięso wołowe	6.8	48%
Brown rice/Ryż brązowy	6.1	39%
Potato (medium size)*/Ziemniak (średniej wielkości)*	2.7	17%
Wholegrain bread (slice)*/Chleb pełnoziarnisty (kromka)*	1.6	11%
White bread (slice)*/Chleb biały (kromka)*	1.5	9%

ficiency was responsible for the etiology of the disease [29]. Knowledge of available sources of niacin (table 4) allowed for effective nutritional prophylaxis, explaining at the same time the specific pattern of epidemics developing only in some regions of the world [37].

Willard Arthur Krehl, Lester Tepley and Conrad A. Elvehjem in 1945 showed that rats could synthesize niacin from tryptophan. It was a result of the fact that a sufficiently high supply of this amino acid reduced the daily dose of niacin that should be taken to avoid the development of pellagra. In addition, they proved that corn consumption was associated with a significant deficiency of this vitamin. The same relationship was also demonstrated for other animals.

In 1949, Richard Vilter confirmed existence of the above-mentioned relationships in humans, which was further confirmed by Grace Goldsmith and Sam Singal. The last step in understanding the disease was to prove that pyridoxine and riboflavin were necessary for the proper metabolism of tryptophan [18]. Subsequent studies also explained the significant disproportions in the diagnosis of the disease in men and women, which was caused by the disturbance of the conversion of tryptophan to niacin by estrogens [38]. This ended the history of research into the etiology of pellagra.

## CONCLUSIONS

Since the first descriptions and reports of pellagra were published, etiology of the disease has been a mystery and a challenge for doctors and scientists. More than a century and a half was necessary to establish the real cause of symptoms observed among patients. Although nowadays pellagra is usually the subject of case reports, it is worth realizing the time

W 1938 roku Tom Spies rozpoczął podawanie ludziom chorującym na pelagrę kwasu nikotynowego, uzyskując liczne wyleczenia. Stanowiło to definitywny dowód, że niedobór niacyny odpowiada za etiologię choroby [29]. Znajomość dostępnych źródeł niacyny (tab. 4.) umożliwiła skuteczną profilaktykę żywieniową, wyjaśniając jednocześnie specyficzny wzorzec epidemii rozwijających się wyłącznie w niektórych regionach świata [37].

Willard Arthur Krehl, Lester Tepley oraz Conrad A. Elvehjem w 1945 roku wykazali, że szczury mogą syntetyzować niacynę z tryptofanu. Wynikało z tego, że odpowiednio wysoka podaż tego aminokwasu zmniejsza dobową dawkę niacyny, jaką należy przyjmując, by uniknąć rozwoju pelagry. Ponadto udowodnili, że spożycie kukurydzy wiąże się z występowaniem istotnego niedoboru tej witaminy. Identyczną zależność potwierdzono również dla innych zwierząt.

W 1949 roku Richard Vilter ustalił istnienie przedstawionych wyżej zależności u człowieka, co zostało potwierdzone przez Grace Goldsmith i Sama Singala. Ostatnim krokiem w zrozumieniu choroby było udowodnienie, że pirydoksyna i ryboflawina są niezbędne do prawidłowego metabolizmu tryptofanu [18]. Kolejne prace wyjaśniły także znaczne dysproporcje w rozpoznawaniu schorzenia u kobiet i mężczyzn, której przyczyną było zaburzenie konwersji tryptofanu do niacyny przez estrogeny [38]. Zakończyło to historię badań nad etiologią pelagry.

## PODSUMOWANIE

Od czasu, gdy opublikowano pierwsze opisy i doniesienia dotyczące pelagry, etiologia choroby stanowiła zagadkę i wyzwanie dla lekarzy oraz naukowców. Ponad półtora wieku było niezbędne, by ustalić

and commitment of researchers necessary to understand the basics of the pathophysiology of the disease and its effective treatment. The history of pellagra in the world is unfortunately a still-open topic – especially where war, poverty and hunger reign.

rzeczywistą przyczynę dolegliwości obserwowanych u pacjentów. Chociaż obecnie pelagra stanowi zwykle przedmiot opisów kazuistycznych, warto uświadomić sobie czas i zaangażowanie badaczy konieczne do zrozumienia podstaw patofizjologii choroby i jej skutecznego leczenia. Historia pelagry na świecie jest niestety wciąż tematem niezamkniętym, zwłaszcza tam, gdzie panują wojna, bieda i głód.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### References

##### Piśmiennictwo

1. Piqué-Duran E., Pérez-Cejudo J.A., Cameselle D., Palacios-Llopis S., García-Vázquez O.: Pellagra: a clinical, histopathological, and epidemiological study of 7 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012, 103, 51-58.
2. Seal A.J., Creeke P.I., Dibari F., Cheung E., Kyrroussis E., Semedo P., et al.: Low and deficient niacin status and pellagra are endemic in postwar Angola. *Am J Clin Nutr* 2007, 85, 218-224.
3. Matapandeu G., Dunn S.H., Pagels P.: An outbreak of pellagra in the Kasese Catchment Area, Dowa, Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2017, 16, 0423.
4. Bolognia J.L., Schaffer J.V., Duncan K.O., Ko C.J.: *Dermatology Essentials*. Elsevier, 2014.
5. Mousa T.Y., Mousa O.Y.: *Nicotinic Acid Deficiency*. StatPearls Publishing, Treasure Island 2020.
6. Karthikeyan K., Thappa D.M.: Pellagra and skin. *Int J Dermatol* 2002, 41, 476-481.
7. Hegyi J., Schwartz R.A., Hegyi V.: Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. *Int J Dermatol* 2004, 43, 1-5.
8. Berdanier C.D.: Corn, niacin, and the history of pellagra. *Nutr Today* 2019, 54, 283-288.
9. Hobhouse H.: *Ziarna zmian. Sześć roślin, które zmieniły oblicze świata* (wydanie polskie). Muza, Warszawa 2010.
10. Earle R.: *The Body of the Conquistador. Food, Race and the Colonial Experience in Spanish America, 1492-1700*. Cambridge University Press, Cambridge 2012, 19-53.
11. Bathla S., Jaidka M., Kaur R.: Nutritive Value. In: *Maize - Production and Use*. IntechOpen, London, 2019 [Online]. Available: <https://www.intechopen.com/chapters/70668> doi: 10.5772/intechopen.88963.
12. Prinzo Z.W.: Pellagra and its prevention and control in major emergencies. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-00.10>. Available 14.01.2021.
13. Gopalan C., Srikantia S.G.: Leucine and pellagra. *Lancet* 1960, 275, 954-957.
14. Casado M.: *Diccionario manual e ilustrado de la lengua española*. Espasa-Calpe, Madryt, 1989, 164-166.
15. Sampedro A., Barbón J.J.: Del mal de la rosa y la queratoconjuntivitis pelagrosa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010, 85, 190-192.
16. Bollet A.J.: Politics and pellagra: the epidemic of pellagra in the U.S. in the early twentieth century. *Yale J Biol Med* 1992, 65, 211-221.
17. Carpenter K.J.: Effects of different methods of processing maize on its pellagragen activity. *Fed Proc* 1981, 40, 1531-1535.
18. Sydenstricker V.P.: The history of pellagra, its recognition as a disorder of nutrition and its conquest. *Am J Clin Nutr* 1958, 6, 409-414.
19. Gentilcore D.: Louis Sambon and the Clash of pellagra etiologies in Italy and the United States, 1905-14. *J Hist Med Allied Sci* 2015, 71, 19-42.
20. Roth J.: Goldberger's war: the life and work of a public health crusader. *J Clin Invest* 2004, 113, 650-650.
21. Lanska D.J.: Stages in the recognition of epidemic pellagra in the United States: 1865-1960. *Neurology* 1996, 47, 829-834.
22. Creamer D.: Malnutrition and skin disease in Far East prisoners-of-war in World War II. *Clin Exp Dermatol* 2018, 43, 766-769.
23. Hunt S.C., Orsborn M., Checkoway H., Biggs M.L., McFall M., Takaro T.K.: Later life disability status following incarceration as a prisoner of war. *Mil Med* 2008, 173, 613-618.
24. Malfait P., Moren A., Dillon J.C., Brodel A., Begkoyian G., Etchegorry M.G., et al.: An outbreak of pellagra related to changes in dietary niacin among Mozambican refugees in Malawi. *Int J Epidemiol* 1993, 22, 504-511.
25. Kon S.K., Klein A.: The value of whole potato in human nutrition. *Biochem J* 1928, 22, 258-260.
26. Szczygieł A.: Nutritional status assessment – a basis for improving the quality of nutrition in Poland. In: *Assessment of Nutritional Status and Food Consumption Surveys*. Forum Nutr 1974, 20, 10-23.
27. Bean W.B.: Personal reflections on clinical investigations. *Annu Rev Nutr* 1982, 2, 1-21.
28. Bryan C.S., Mull S.R.: Pellagra pre-goldberger: rupert blue, fleming sandwich, and the "vitamine hypothesis". *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2015, 126, 20-45.
29. Roberts W.C.: From the Editor Pellagra, Osler, Roberts, Goldberger, the Atherosclerotic Diet, Niacin, the Beginning of the Atherosclerotic Epidemic, and the First Lipid-Altering Drug. *Am J Cardiol* 2019, 123, 697-700.
30. Piro A., Tagarelli G., Lagonia P., Tagarelli A., Quattrone A.: Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab* 2010, 57, 85-88.
31. YIVO Institute for Jewish Research: <https://www.yivo.org/> (Available at: 1 January 2021).

32. **Jayakumar K.L., Micheletti R.G.:** Joseph Goldberger – public health champion and investigator of pellagra. *JAMA Dermatol* 2017, 153, 1262.
33. **Marks H.M.:** Epidemiologists explain pellagra: gender, race, and political economy in the work of Edgar Sydenstricker. *J Hist Med Allied Sci* 2003, 58, 34-55.
34. **Klevay L.M.:** And so spake Goldberger in 1916: pellagra is not infectious! *J Am Coll Nutr* 1997, 16, 290-292.
35. **The Nobel Prize Nomination Archive:** [https://www.nobelprize.org/nomination/archive/show\\_people.php?id=3507](https://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=3507) (Available at: 1 January 2021).
36. **Elvehjem C.A., Madden R.J., Strong F.M., Wolley D.W.:** The isolation and identification of the anti-black tongue factor. 1937. *J Biol Chem* 2002, 277, e22.
37. **Niacin. Fact Sheet for Health Professionals:** <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-HealthProfessional/> (Available at: 1 January 2021).
38. **Brenton B.P.:** Pellagra, sex and gender: biocultural perspectives on differential diets and health. *Nutr Antrop* 2000, 23, 20-24.

**Received:** 14.01.2021

**Accepted:** 30.12.2021

**Otrzymano:** 14.01.2021 r.

**Zaakceptowano:** 30.12.2021 r.

---

#### How to cite this article

Jaworek A.K., Łazarczyk A., Hałubiec P., Leończyk M., Staszewski F., Wojas-Pelc A.: The history of pellagra. *Dermatol Rev/Przeł Dermatol* 2021, 108, 554–566. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114610>.