

## EEN WEINIG BEKENDE BIJWERKING VAN LARGACTIL

door J. G. HOFMAN

zenuwarts (Psychiatrische Inrichting „Het Groot Graffel”, Warnsveld. Geneesheer-directeur: J. Westerhuis)

Al in 1962 werden wij getroffen door een merkwaardige, blauwgrijze verkleuring aan het gelaat van een onzer patiënten. Dit was een vrouw, die elke kans aangreep om in de zon te lopen. Zij had daardoor reeds lang en donkerbruin gelaat, zodat de verkleuring pas opviel toen deze vrij sterk ontwikkeld was. Eerst meenden we dat cyanose de oorzaak was; de kleur bleef echter bestaan wanneer druk op de huid uitgeoefend werd. De oxygenatie van het bloed speelde dus geen rol.

Eind 1963 begon een tweede patiënte de afwijking te vertonen. In het eerste geval hadden we ons al afgevraagd of de geneesmiddelen een rol konden spelen. Beide patiënten gebruikten largactil; laatstgenoemde kreeg het echter in voor ons doen excessief hoge dosering, zodat onze verdenking veel sterker werd.

Het duurde tot 1965 eer we een beschrijving van deze huidafwijking vonden.

### LITERATUUROVERZICHT

In 1962 werd op een dermatologische vergadering reeds een patiënte gedemonstreerd (Perrot en Bourjala) wier aandoening beschreven werd als 'visage mauve'. Deze benaming geeft de kleur die het gelaat aanvankelijk heeft heel goed aan. Het betrof een 48-jarige schizofrene, die jarenlang largactil en later melleril gebruikte. Behalve de verkleuring had zij ook leucokeratose van het wangslimvlies en lichenificatie aan de rugzijde van de handen.

In 1964 beschreven Greiner en Berry<sup>1</sup> in Canada 70 gevallen. Zij zagen een verkleuring van alle regelmatig aan het licht blootgestelde huidgedeelten: het gelaat (vooral voorhoofd, neus en wangen) en in mindere mate de handruggen, armen en benen. De kleur varieerde van licht violetachtig tot een metalige, diep purpergrijze tint, die in het geheel niet leek op de normale bruining door de zon. Alle getroffenenen waren blanke vrouwen, die minstens 3 jaar hoge doses largactil (500—1500 mg. per dag) kregen. Van deze 70 patiënten, hadden 49 lichte en 21 ernstige huidafwijkingen. Van de laatsten bleken er 12 cornea- en lenstroebelingen te hebben.

Microscopisch onderzoek van de huid toonde goudbruin, fijnkorrelig pigment. Dit was opgehoopt in cellen van de bovenste dermislaag, hoofdzakelijk rond de capillairen. De boven de zwaarste pigmentophopingen gelegen epidermis leek minder dan de normale pigment-

hoeveelheden te bevatten. Overigens toonde de epidermis geen afwijkingen. Er was geen ontstekingsreactie. De kleuring op melanine (Fontana) was positief, die op ijzer volgens Gomori negatief. De afwijkingen waren in mindere mate ook aanwezig in de op het oog normale huidgedeelten.

Oogheelkundig onderzoek toonde: geelwitte granula in het stroma van de cornea, in de lens zag men geelwitte plekken in het centrum met uitstralende strepen aan de voorzijde onder de kapsel. Het aan het licht blootgestelde deel van de sclera bevatte ook pigment. De auteurs wijzen erop dat er mogelijk een pigmentverschuiving van de epidermis naar de dermis plaatsvindt.

Zelickson en Zeller<sup>4</sup> in de U.S.A. beschrijven dezelfde afwijking bij 8 tot het blanke ras behorende patiënten, onder wie 1 man. Zij wijzen erop dat het gebruikelijke geneesmiddelenerytheem bij zonbestraling ontstaat door stralen met een golflengte van 2968—3025 Angstrom. Ook het veelvuldig door largactil veroorzaakte erythema solare vindt in dit deel van het spectrum zijn oorzaak. De hier bedoelde afwijking komt door stralen met een golflengte van meer dan 3200 Angstrom tot stand. Tenslotte beschreven Greiner en Nicolson<sup>2</sup> 12 patiënten, die een largactildosering van 600—2500 mg. per dag kregen en plotseling stierven. Hiervan hadden er 5 de blauwgrijze huidverkleuring. Eén had vroeger matige hoeveelheden largactil gehad maar kreeg in de laatste tijd melleril.

Bij sectie bleek behalve melanine in de dermis ook melanine in de inwendige organen te zijn afgezet. Het pigment werd gevonden in: lever, nieren, thyreoid, bijniere, myocard, cerebrum en leptomeningen.

Het schijnt dat bij een hogere dosering de pigmentatie sneller ontstaat dan bij een lagere.

Zij stellen de volgende hypothese op: het door het oog gepercipieerde licht verhoogt de melatonineproductie. Het sympathische systeem leidt de hiervoor verantwoordelijke prikkels naar de pijnappelklier. Dit melatonine vermindert de vorming van melanine. Largactil zou deze melatoninevorming blokkeren of althans verminderen. Deze blokkering zou o.a. in het corpus pineale plaatsvinden. In de drie gevallen waarin dit onderzocht kon worden, vonden zij het corpus pineale inderdaad veranderd.

#### NABERICHT

Het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van 23-4-1966 (de dag waarop deze voordracht gehouden werd) bevatte een klinische les van Prof. Dr. H. A. Henkes waarin hij de pigmentafzetting tengevolge van fenothiazine-therapie in cornea, lens en conjunctiva, maar ook in de retina beschrijft. Hoewel bij een eerste onderzoek de gezichtsfunctie bij deze patiënten normaal leek, toonde het electro-oculogram een ernstig gestoorde retinafunctie.

## EIGEN PATIENTEN

(I) Een 63-jarige vrouw. Zij is sinds 1964 bij ons opgenomen wegens schizofrenie. Zij hallucineert sindsdien, heeft waandenkbeelden en spreekt op schreeuwende toon tegen denkbeeldige personen. Zij is 'zerrfahren', soms agressief en verricht vreemde handelingen. Patiënte kreeg tot mei 1957 electro-shocktherapie, serpasil en largactil tot 225 mg. per dag. Vanaf mei 1957 tot juni 1965 kreeg zij largactil stijgend van 150 tot 600 mg. per dag. Sinds 1962 is een toenemende blauw verkleuring van de huid opgetreden. Opgemerkt moet worden dat zij in haar betere perioden zomer en winter urenlang heen en weer wandelt. De verkleuring trad bij haar dan ook op in een huid die reeds jarenlang donkerbruin getaand was. U ziet op het ogenblik het voorhoofd en een vliedervormige figuur op wangen en neus helderblauw-grijs gekleurd, de rest van het gelaat vertoont een moeilijk te beschrijven geel-rose tint, die — zij het minder duidelijk — ook op de handen voorkomt. U ziet dat de kleur niet verdwijnt door druk. De ogen konden tot nog toe door gebrek aan medewerking van patiënte niet onderzocht worden. In 1965 werd in verband met deze complicatie de medicatie veranderd. Eerst probeerden wij een taxilankuur. Deze moest gestaakt worden wegens een acuut genesmiddelen exantheem. Het daarna beproefde melleril gaf na drie weken een ernstige agranulocytose. Tenslotte is het gelukt haar in betrekkelijk goede psychische toestand te houden met 450 mg. truxal per dag. Hoewel truxal niet tot de fenotiazinen behoort, is het natuurlijk allerminst zeker dat deze stof niet een analoge werking op het pigment heeft als largactil.

(II) Een 27-jarige vrouw.

Zij wordt in onze inrichting verpleegd sinds 1956 wegens imbecillitas of een tengevolge van een uitwendige oorzaak in de kleuterjaren opgetreden dementering. Patiënte is bijzonder storend door aanhoudende zeer hevige gilbuien.

Zij kreeg tot 9-1-1956 achtereenvolgens paraldehyde, largactil (betrekkelijk laag gedoseerd), serpasil, nozinan, melleril, serenase en truxal. Al deze middelen hielpen onvoldoende, waarom in januari 1965 werd overgegaan tot largactil in snel stijgende doseringen van 600 tot 1500 mg. per dag, gecombineerd met disipal. Hiermee werd een dragelijke verbetering van de gilbuien bereikt, maar in december 1965 ontstond een pigmentatie van het gelaat die op het ogenblik een donkere violet-loodgrijze tint gekregen heeft.

Ook deze patiënte is veel buiten. Pogingen de largactildoseringen te verlagen moesten voorlopig opgegeven worden.

(III) Een 24-jarig imbeciel meisje. Impulsief agressieve handelingen (schoppen en slaan) en auto-mutilatie maakten medicamenteuze therapie noodzakelijk, doch bleken in hoge mate therapie resistent. Met hogere largactildoseringen konden zij enigszins binnen de perken gehouden worden. Zij krijgt vanaf 1959 tot heden largactil; sinds begin 1962 een voor onze kliniek ongewoon hoge dosering (tot 1500 mg. per dag).

Patiënte werkt in de tuin. Als bijverschijnsel van de medicatie traden blikkrampen op die met disipal verminderden.

In oktober 1963 werd de huidverkleuring voor het eerst waargenomen, doch deze bestond toen waarschijnlijk al enige tijd. U ziet nu een zeer donker violet-grijs gelaat. De hals, het onbedekte deel van de borst, de handen en onderarmen zijn minder intensief verkleurd. De huid voelt fluwelig aan. Het wangslimvlies toont geen afwijkingen.

In de cornea ziet men met de spleetlamp bruinige puntjes en vlekjes die vrij dicht opeen onder het epitheel in de laag van Bowman gelegen zijn. In beide lenzen is een dergelijk pigment direct onder de kapsel aan de voorzijde aanwezig, fundus en sclera tonen geen afwijkingen. Het laboratoriumonderzoek levert normale uitkomsten. In verband met de beschreven afwijkingen werd in de loop van deze winter de largactildosering tot 425 mg. per dag teruggebracht.

Met een zeer primitieve conditioneringstherapie kon de weer opgekomen agressie vrij goed beteugeld worden.

De huidafwijkingen bleven na de verlaging van de dosering onveranderd.

(IV) De volgende patiënte is een 21-jarig debiel hebefreen meisje. Zij is sinds 1962 opgenomen in onze inrichting. Paranoidie, inactiviteit, vernielen van de kleding en neiging tot auto-mutilatie noopten ons tot het geven van steeds hogere doseringen largactil (stijgend van 375 tot 1050 mg. per dag). Tijdelijk was de dosering lager en werd deze gecombineerd met serenase en moditen. Patiënte kreeg tevens ritaline, maar geen disipal.

In november 1965 ontdekten wij enige pigmentatie. U ziet bij haar ook nu nog een beginstadium van verkleuring; de onbedekte lichaamsdelen hebben een licht violette naar het geel zwemende kleur. Deze is het sterkst op wangen, voorhoofd en neus. Door de zeer blanke huid is de afwijking in dit vroege stadium al waarneembaar. In de ogen is het pigment als een fijne, bruine korreling — zij het zeer spaarzaam — in de laag van Bowman op de cornea te zien. Het is eveneens aanwezig onder de lenskapsel. Sclera en fundus tonen geen afwijkingen. De visus is normaal. Het wangslimvlies toont evenmin afwijkingen.

Ook hier gaf het laboratorium- en algemeen onderzoek geen enkele aanwijzing voor een beschadiging van de inwendige organen.

(V) Een 22-jarig meisjes met een I.Q. van  $\pm 60$ . Waarschijnlijk is dit defect ontstaan tengevolge van een mazelen-encefalitis op 4-jarige leeftijd. Zij werd in mei 1964 voor de tweede maal bij ons opgenomen. Het trage, kleverige gedrag van patiënte maakte een epileptoïde indruk. Overigens waren er vóórdat met de largactilbehandeling begonnen werd geen aanknopingspunten voor epilepsie. Patiënte had heftige aanvallen van agressief gedrag. Truxal en neuleptil (resp. 400 en 240 mg. per dag) gaven geen verbetering.

Sinds 13-10-1964 kreeg zij largactil in doses die snel stegen tot 2250 mg. per dag. Wegens epileptische insulten werd de largactil verlaagd tot 900 mg. per dag en gecombineerd met tegretol.

Sinds januari 1966 is er een pigmentatie van het gelaat zichtbaar. U ziet op het ogenblik een meisje waarvan het gezicht, de handen en hals wat zwaarder gepigmenteerd zijn dan bij de vorige patiënten. De kleur is violet-grijs. Het wangslimvlies toont geen afwijkingen. In de cornea zien wij weinig fijnkorrelig pigment in de laag van Bowman. De lens toont hetzelfde maar in nog geringere mate. De sclera en fundus tonen geen afwijkingen. Patiënte droeg ook vroeger al een bril, overigens lijkt de visus intact.

Ook hier vonden wij geen aanwijzingen voor een functiestoornis van de inwendige organen.

(VI) Een 35-jarig hebefreen meisje. Zij werd in totaal viermaal opgenomen. De eerste maal in 1952, de laatste maal in 1960.

Voor 1960 werd zij behandeld met electro-shocks, serpasil en largactil. Largactil werd destijds in niet hogere dosering dan 400 mg per dag aan haar gegeven. Na 1960 kreeg zij largactil (stijgend tot 825 mg. per dag) en tijdelijk truxal. Klachten over erythema dwongen ons de largactil te vervangen door melleril. Sinds 30-4-1963 krijgt zij 900 mg. melleril per dag. Het erythema solare dat 's winters verdwenen was trad nadat het largactil door melleril vervangen was niet meer op, doch in juli 1965 bleek de beschreven pigmentatie te zijn ontstaan. Aanvankelijk was de kleur lichtgrijs, deze kleur is daarna langzaam naar het geel-violet verschoten. De verkleuring is nog steeds zeer licht. Het wangslimvlies is normaal. De sclera vertoont in de lidspleet een gele verkleuring. De cornea bevat in de laag van Bowman duidelijk het beschreven 'stofpigment'. In de lens is dit onder de kapsel eveneens aanwezig. De sclera toont in de lidspleet hetzelfde bruin korrelige pigment dat ook hier onder het epitheel is gelegen. De fundus toont geen afwijkingen, de visus is normaal.

Het laboratoriumonderzoek levert geen aanwijzingen voor verdere orgaanbeschadigingen.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Uit de literatuuropgave blijkt dat langdurige toediening van largactil of melleril kan leiden tot pigmentophoping in de huid, ogen en inwendige organen. Tot dusver werd deze pigmentatie bij 6 van onze patiënten, allen vrouwen, aangetroffen. Bij vier van hen was oogheelkundige controle mogelijk. Deze vier toonden allen pigmentafzettingen in de cornea en lens, een van hen had tevens een pigmentatie in de sclera. In de retina werden met de oogspiegel geen afwijkingen gevonden. Vijf van deze patiënten kregen jarenlang een hoge onderhoudsdosering largactil, die in twee gevallen zelfs ver uitging boven de in onze inrichting gebruikelijke. In één geval waarbij vroeger wel largactil gegeven was, ontwikkelde de complicatie zich nadat al meer dan twee jaar het largactil door melleril vervangen was. De afwijking in de huid is zeer ontsierend en voor zover tot dusver bekend niet reversibel. In hoeverre de pigmentafzettingen elders in het lichaam gevaar opleveren is moeilijk te zeggen. Het lijkt in ieder geval raadzaam largactildoseringen hoger dan 1000 mg. per dag te vermijden en in andere gevallen waar hoge onderhoudsdoseringen gegeven worden steeds te blijven proberen deze te verlagen.

Ik ben dank verschuldigd aan Dr. A. C. Copper die het oogheelkundig onderzoek verrichtte, aan collega G. R. Martens die mij de gegevens over twee patiënten ter beschikking stelde en vooral aan collega G. J. Brouwer van wiens dermatologische kennis ik heb kunnen profiteren. Mevrouw I. Brouwer—Nauwer vervaardigde de foto's waarvoor ik haar hierbij dank zeg.

## SUMMARY

*The clinical finding in six mentally ill female patients, all treated with chlorpromazine or thioridazine are presented. All these patients developed a peculiar purplish pigmentation of the face, neck and hands. They show a granular brownish pigment in the cornea and the lens.*

## LITERATUUR

1. Greiner, A. C. en K. Berry — Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *The Canad. Med. Ass. J.* 90, 663 (1963).
2. Greiner, A. C. en G. Nicolson — Pigmentdeposition in viscera associated with prolonged chlorpromazine therapy. *The Canad. Med. Ass. J.* 91, 627 (1964).
3. Henkes, H. E. — Fenothiazine-retinopathie. *Ned. Tijdschrift voor geneeskunde* 110, 789 (1966).
4. Zelickson A. S. en H. C. Zeller — A new and unusual reaction to chlorpromazine. *JAMA* 144 (1964).