

Versamento pleuropericardico non eosinofilo correlato all'acido valproico

Pleural and pericardial non eosinophilic effusion related to valproic acid



Agnese Fioranelli (foto)
Stefano De Luca*

Riassunto

È descritto un caso di versamento pleurico pericardico, insorto a seguito dell'assunzione di acido valproico, in una giovane donna di 57 anni. La peculiarità del caso è rappresentata dall'assenza di eosinofili nel liquido pleurico (4° caso dei 14 descritti sino ad ora), dalla presenza di versamento pericardico (2° caso) e dalla pronta regressione del quadro clinico e radiologico ottenuto con la sospensione del trattamento. Si ribadisce la necessità di non sottovalutare una possibile tossicità farmacologica sull'apparato respiratorio quando un quadro clinico non trovi una giustificazione eziologica alternativa.

Summary

A case of pleural and pericardial effusion occurred in a young woman of 57 years taking valproic acid. The peculiarity of the case is the absence of eosinophils in the pleural fluid (4 cases including this of 14 cases reported so far), the presence of pericardial effusion (our case is the second) and by the prompt regression of the clinical and radiological signs obtained after treatment discontinuation. It reiterates the need to not underestimate the drug toxicity on the respiratory system when the clinical picture is not explained by an alternative etiological justification.

Caso clinico

Una donna di 57 anni, non fumatrice, impiegata, è giunta alla nostra osservazione per febbre (> 38°C) ad andamento fluttuante da circa un mese, trattata con paracetamolo, resistente alla terapia antibiotica (beta-lattamici) associata a steroidi (metilprednisolone 16 mg/die) e comparsa, negli ultimi giorni, di dolore toracico sinistro associato a decubito obbligato a destra. Il medico curante aveva richiesto una radiografia del torace in regime di urgenza, trovando conferma al suo sospetto clinico: versamento pleurico sinistro (Figura 1). La paziente era ricoverata presso la U.O. di Pneumologia di Osimo; la toracentesi sn dava esito alla fuoriuscita di liquido giallo e l'esame chimico fisico dimostrava trattarsi di essudato. La ricerca del bK, l'esame microbiologico e l'esame citologico del liquido (presenza di granulociti neutrofili, mesoteli attivati e linfociti) non fornivano elementi qualificanti l'eziologia del versamento. A completamento dell'iter diagnostico, si richiedeva una TC del torace (Figura 2), che confermava la presenza di versamento pleurico sinistro ed evidenziava versamento pericardico. Agli esami di laboratorio si rile-

vava modesto rialzo dei leucociti ed aumento della VES; nella norma i test di funzionalità renale ed epatica. Si avanzava l'ipotesi che si trattasse di una pleuropericardite di natura infettiva, ma tutti i test sierologici per i virus pneumotropi risultavano negativi. Le condizioni cliniche della paziente peggioravano per la presenza di febbre continua. Si iniziava terapia con acido acetilsalicilico proseguendo la terapia antibiotica ad ampio spettro, senza miglioramento clinico; anzi, alla radiografia del torace si evidenziava incremento del versamento pleurico sinistro e comparsa di una minima quota a destra. A questo punto, decaduta l'ipotesi infettiva, abbiamo rivisto la storia clinica, analizzando in particolare le informazioni fornite durante la raccolta dell'anamnesi patologica, farmacologica e familiare. Dieci anni prima le era stata posta diagnosi di celiachia, per la quale aveva seguito una dieta priva di glutine, poi esclusa in occasione di una rivalutazione gastroenterologica di controllo con esame istologico di campione biotico duodenale. Recentemente le era stato diagnosticato un disturbo bipolare, in seguito ad una manifestazione depressiva (evidenziatasi nei tre anni precedenti) con perdita dell'iniziativa vi-

U.O.C. Medicina Interna, * U.O.C. Pneumologia, Ospedale di Osimo, Area Vasta 2, Asur Marche

Parole chiave

Acido valproico • Tossicità polmonare da farmaci • Versamento pleurico non eosinofilo • Versamento pericardico • Febbre

Key word

Valproic acid • Drug lung toxicity • Non eosinophilic pleural effusion • Pericardial effusion • Fever

Ricevuto il 6-7-2014.

Accettato il 13-11-2014.



Stefano De Luca
U.O.C. Pneumologia
Ospedale di Osimo
via Leopardi, 15
60027 Osimo (AN)
stefano@stefanodeluca.net

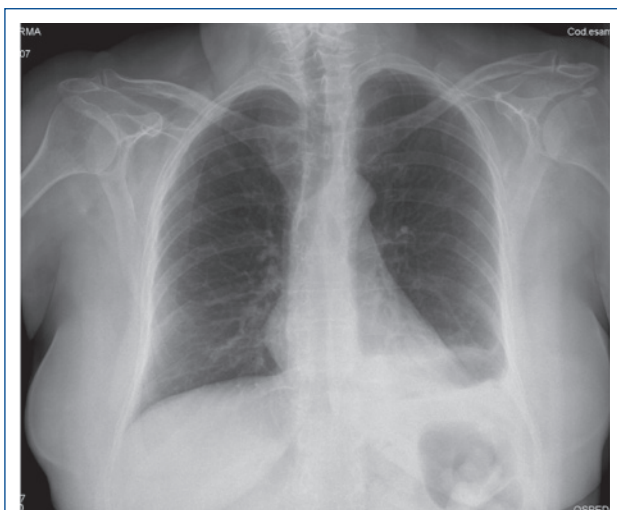


Figura 1. Rx torace che evidenzia la presenza di versamento pleurico sn.

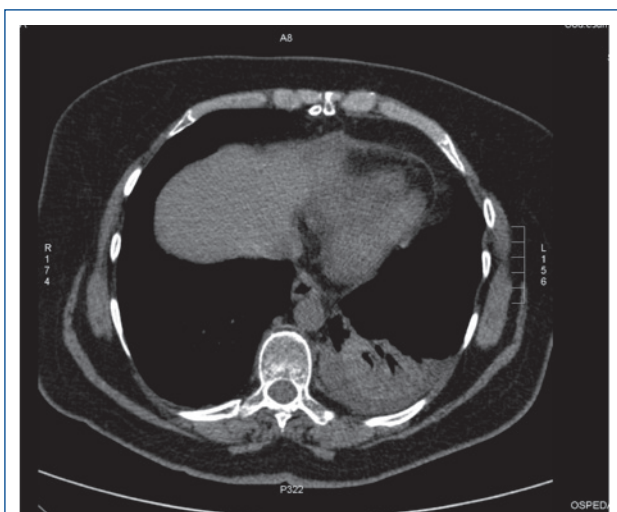


Figura 2. Scansione TC che documenta il versamento pleurico sn e pericardico.

tale associata alla comparsa successiva di un episodio maniacale (l'anno precedente). La paziente aveva riferito che in seguito al trattamento con escitalopram, quetiapina e acido valproico a lento rilascio, quest'ultimo iniziato circa 4 aa prima, la condizione depressiva si era notevolmente ridotta. Poi in seguito all'episodio maniacale, erano state aumentate le dosi dei farmaci. Dopo alcuni mesi, il dosaggio dell'acido valproico era stato portato da 300 mg/die a 150 mg/die, poiché la paziente aveva riferito un importante incremento ponderale. La terapia in atto, al momento del ricovero, consisteva in acido valproico a rilascio prolungato (1/2 cp. da 300) 150 mg/die, escitalopram 10 mg/die, quetiapina 200 mg/die, bupropione 150 mg/die. Dall'anamnesi familiare scaturiva che la madre, affetta da leucemia mieloide cronica, dopo diversi anni di terapia con imatinib mesilato, aveva presentato versamento pleurico bilaterale, risultato negativo agli esami microbiologici, regredito immediatamente alla sospensione del farmaco antineoplastico.

Poiché l'assunzione di acido valproico può causare

in rari casi versamento pleurico, abbiamo sospeso il farmaco e osservato nel giro di 72 ore completa remissione clinica e radiologica, confermata da ulteriore Rx torace dopo 7 gg. (Figura 3). La paziente ha rifiutato il *rechallenge* con acido valproico; è stata pertanto dimessa con la raccomandazione di non assumerlo più.

Discussione

Nella pratica clinica è fondamentale tener presente che qualsiasi quadro clinico-radiologico toracico inspiegabile e refrattario alle comuni terapie può essere la conseguenza di una reazione avversa da farmaco.

Nella pratica clinica qualsiasi quadro clinico-radiologico toracico inspiegabile e refrattario alle comuni terapie può essere la conseguenza di una reazione avversa da farmaco.

Nella maggior parte dei casi, queste reazioni sono reversibili alla sospensione del farmaco responsabile¹. In particolare, per quanto concerne la patologia pleurica farmaco-indotta, essa può essere l'unica manifestazione di tossicità senza associarsi ad alterazioni del parenchima polmonare. I meccanismi patogenetici chiamati in causa sono: reazioni da ipersensibilità, stress ossidativo delle cellule mesoteliali, effetti tossici dose-dipendenti e induzione di infiammazione chimica². Le classi farmacologiche interessate includono farmaci per l'apparato cardiovascolare (minoxidil, amiodarone -spesso con interessamento polmonare-, beta-bloccanti)³⁻⁵ farmaci biologici (interleukina-2, interleukina 11, inibitori della tirosin kinas) ⁶⁻⁸ e farmaci antineoplastici (bleomicina, metotrexate, ciclofosamide)⁹⁻¹¹.

La risomministrazione del farmaco non è sempre indispensabile per confermare il nesso di causa-effetto: nel nostro caso specifico, la paziente stessa ha rifiutato il *rechallenge* ma la completa regressione

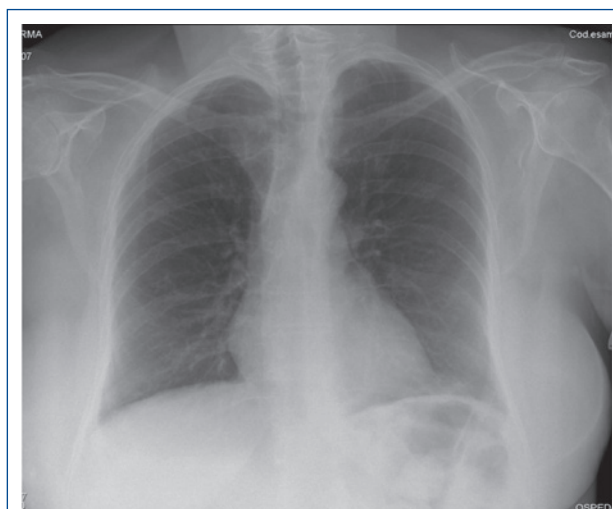


Figura 3. Rx torace 5 giorni dopo la sospensione dell'acido valproico.

clinica radiologica documentata dopo la sospensione del farmaco è di per sé probante. Applicando lo score di Naranjo¹² otteniamo un punteggio di 5, che rende probabile il ruolo eziologico dell'acido valproico.

La risomministrazione del farmaco non è sempre indispensabile per confermare il nesso di causa-effetto.

In letteratura, sono riportati soltanto 13 casi (a tutt'oggi pubblicati, 1 come abstract)¹³ di versamento pleurico associato all'assunzione di acido valproico¹⁴: 10 di questi caratterizzati da versamento di tipo essudatizio, con un'elevata percentuale di eosinofili (in media 50%), con risoluzione della pleuropatia in un tempo variabile dalla sospensione (da un minimo di alcuni giorni ad un massimo di 6 mesi) così come riepilogato nel lavoro di Abdelhamid¹⁴; sempre nella tabella dello stesso articolo è riportato un altro caso di versamento di tipo trasudatizio con prevalenza di neutrofilii (65%) e infine un solo caso di versamento di tipo essudatizio non eosinofilo (con prevalenza di linfociti). La coesistenza di versamento pericardico accanto al versamento pleurico è stato descritto, a nostra conoscenza solo in un altro caso¹³.

Quello della nostra paziente rappresenta il 14° caso di versamento pleurico (e secondo pericardico) associato all'assunzione di acido valproico descritto in letteratura; tra tutti i casi riportati, il nostro è il 4° caso di versamento essudatizio non eosinofilo. Altra caratteristica distintiva del nostro caso è il basso dosaggio in uso (150 mg), nei confronti degli altri pazienti descritti, la lunga latenza clinica prima dello sviluppo del versamento pleurico (anche se in 4 dei casi riportati questo dato non è disponibile), la repentina scomparsa (pochi giorni) del reperto radiologico e il drammatico miglioramento clinico. Il meccanismo d'azione dell'acido valproico è attribuito al blocco dei canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti e all'aumento dei livelli cerebrali di GABA, attraverso l'inibizione della ricaptazione neuronale del GABA e degli enzimi deputati alla sua degradazione (GABA-transaminasi, succinico-semialdeide-deidrogenasi). Il meccanismo biochimico con cui si sviluppa il versamento pleurico in seguito all'assunzione di acido valproico non è ancora chiaro: potrebbe trattarsi di una reazione di ipersensibilità al farmaco oppure di un'inflammatione della pleura con danno alle cellule mesoteliali¹⁴.

Il meccanismo biochimico con cui si sviluppa il versamento pleurico in seguito all'assunzione di acido valproico non è ancora chiaro.

Sia la nostra paziente, sia sua madre, hanno sviluppato versamento pleurico in seguito all'assunzione a lungo termine di due farmaci ben distinti, con meccani-

smo d'azione diverso, indicazioni cliniche diverse. Così come l'acido valproico, l'imatinib viene metabolizzato prevalentemente per via epatica, soprattutto attraverso il sistema CYP3A4 ed è quindi controindicato nell'insufficienza epatica latente o manifesta per il potenziale rischio di grave epatotossicità. L'iperammonemia¹⁵ può derivare dal blocco enzimatico a vari livelli del ciclo epatico dell'urea (soprattutto carbamilfosfosintetasi, ornitiltranscarbamilasi e arginasi) che rappresenta la principale via di eliminazione dell'ammonio prodotto nell'organismo o per blocco enzimatico a livello epatico, cerebrale e renale del ciclo dell'acido glutammico (glutaminasi e glutammatodeidrogenasi). Come abbiamo già affermato, l'uso di acido valproico è controindicato in presenza di noti deficit enzimatici del ciclo dell'urea. Concludiamo ribadendo come con la sospensione del farmaco si sia ottenuta una regressione clinica e radiologica nel giro di pochi giorni.

Bibliografia

- Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5 ed. Philadelphia: Saunders 2010.
- Antony VB. *Drug-induced pleural disease*. Clin Chest Med 1998;19:331-40.
- Webb DB, Whale RJ. *Pleuropericardial effusion associated with minoxidil administration*. Postgrad Med J 1982;58:319-20.
- Stein B, Zaatari GS, Pine JR. *Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, cytologic and ultrastructural findings*. Acta Cytol 1987;31:357-61.
- Page RL. *Progressive pleural thickening during oxprenolol therapy*. Br J Dis Chest 1979;73:195-9.
- Vogelzang PJ, Bloom SM, Mier JW, et al. *Chest roentgenographic abnormalities in IL-2 recipients. Incidence and correlation with clinical parameters*. Chest 1992;101:746-52.
- Smith JW 2nd. *Tolerability and side effect profile of rIL-11*. Oncology 2000;14 (9 Suppl 8):41-7.
- Ishii Y, Shoji N, Kimura Y, et al. *Prominent pleura effusion possibly due to imatinib mesylate in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. Intern Med 2006;45:339-40.
- Bauer KA, Skarin AT, Baikian JP, et al. *Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin*. Am J Med 1983;74:557-63.
- Walden PA, Mitchell-Weggs PF, Coppin C, et al. *Pleurisy and methotrexate treatment*. BMJ 1972;2:867.
- Malick SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. *Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns*. Am J Respir Crit Care Med 1996;157:1851-6.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. *A method of estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
- İnanlı I, Tahsin Etili, Eren I, Öztürk HI. *An occurrence pericardial and pleural effusion during use of valproic acid*. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012;22(Suppl. 1):S80.
- Abdelhamid MS, Percival M, Sivakumaran P. *Sodium valproate - a rare case of eosinophilic pleural effusion*. Internal Medicine Journal 2011;41:802-3.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman e Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition 2012. USA: McGraw-Hill 2011.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.