

## Versamento pleurico da acido valproico

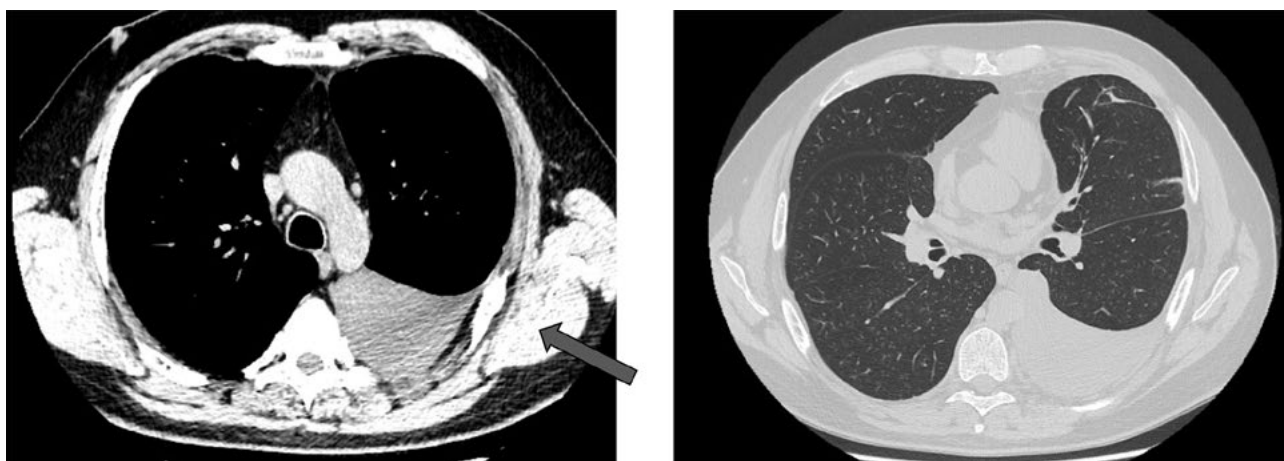
### Valproic acid-induced pleural effusion

Gianfranco Puppo<sup>1</sup>, Federica Novelli<sup>1</sup>, Valentina Pinelli<sup>1</sup>, Massimiliano Sivori<sup>1</sup>, Paolo Dessanti<sup>2</sup>, Michele Moroni<sup>2</sup>, Nader Gorji<sup>2</sup>, Pier Aldo Canessa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SC Pneumologia, ASL 5 Spezzino, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP); <sup>2</sup> SC Anatomia Patologica, ASL 5 Spezzino, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP)

### Caso clinico

Maschio di 53 anni, in anamnesi pregressa abitudine tabagica e storia di abuso di sostanze stupefacenti (cocaina e marijuana), diagnosi di disturbo bipolare con episodi maniacali, seguito da SERT e SPDC, in trattamento con acido valproico 600 mg/die e aripiprazolo 10 mg/die da 4 anni. Dodici mesi prima episodio di politrauma stradale con fratture costali multiple a carico dell'arco posteriore della VII-VIII-XI-X costa sinistra e focolaio contusivo a livello del segmento anteriore del lobo superiore sinistro, in tale occasione era stato brevemente ricoverato per monitoraggio nel reparto di Medicina d'Urgenza del nostro Ospedale, alla dimissione era stato consigliato un *follow-up* clinico e strumentale al quale il paziente non si era sottoposto. Giunge alla nostra attenzione nel maggio 2022 quando viene condotto in Pronto Soccorso per dolore toracico a livello della regione dorsale dell'emitorace sinistro, comparso da alcuni giorni e progressivamente ingravescente associato a dispnea per sforzi moderati e astenia. Esegue una radiografia del torace che mostra ipodiafania basale sinistra compatibile



**Figura 1.** TC del torace. A sinistra finestra per mediastino: presenza di versamento pleurico sinistro ed esiti di fratture costali (freccia grigia); a destra finestra per parenchima: strie disventilatore in sede anteriore.

#### Corrispondenza

Pier Aldo Canessa  
SC Pneumologia, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP)  
pialdo1953@gmail.com

#### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Puppo G, Novelli F, Pinelli V, et al. Versamento pleurico da acido valproico. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:53-56. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-N682>

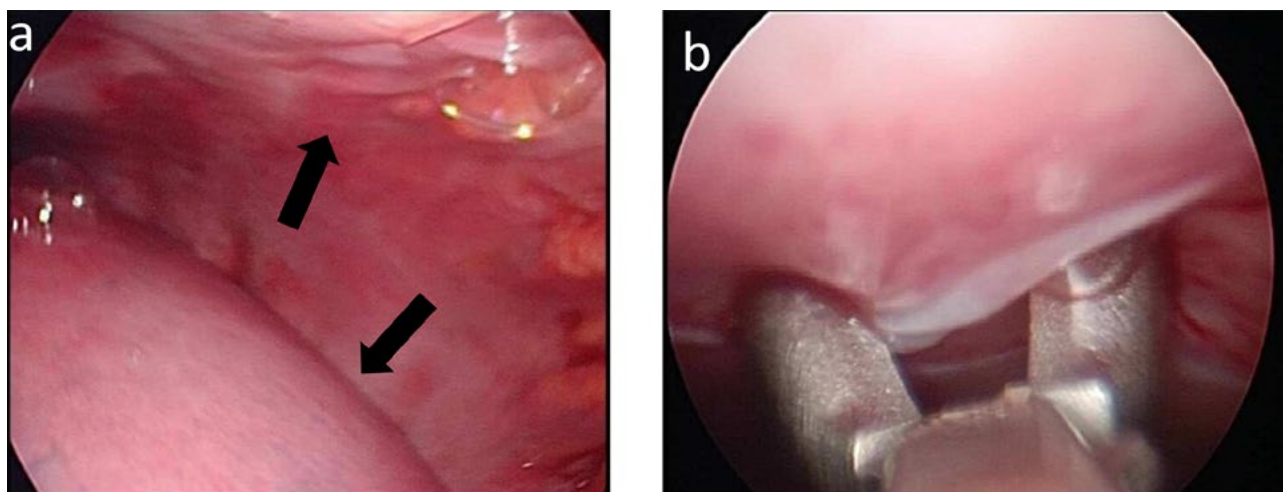
© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



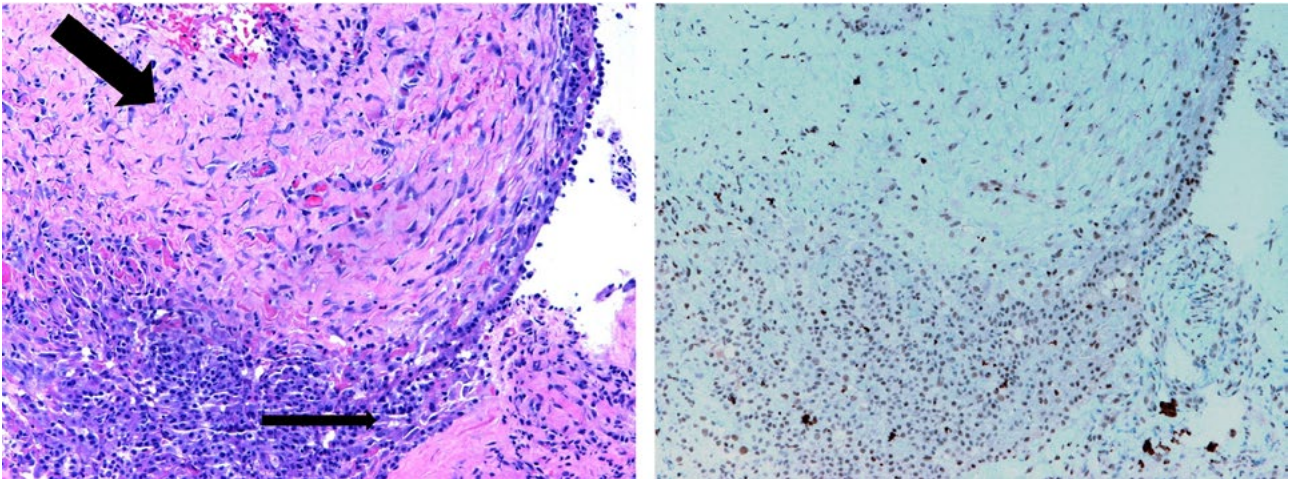
OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

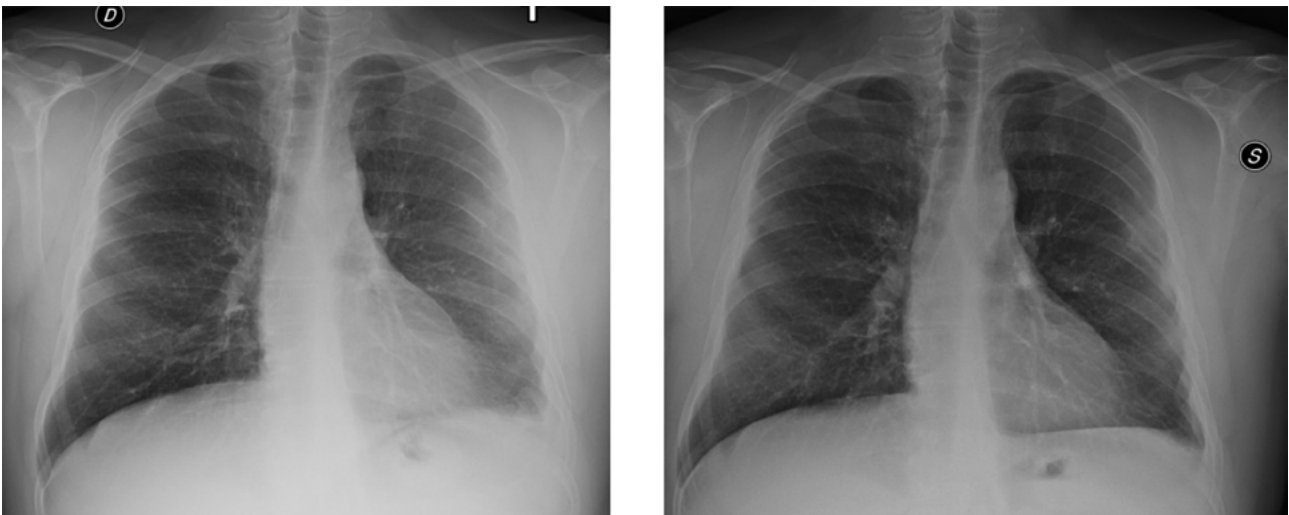
con versamento, gli scambi gassosi sono caratterizzati da alcalosi respiratoria cronica con lieve ipossiemia per età, l'esame obiettivo del torace evidenzia rumore respiratorio assente in campo medio-basale a sinistra con ipofonesi plessica. Alla luce del quadro clinico il paziente viene ricoverato nel nostro reparto dove è sottoposto ad ecografia toracica che evidenzia la presenza di una falda di versamento pleurico sinistro di aspetto anecogeno, libero, di entità moderata con atelectasia passiva del parenchima polmonare. Nel sospetto di embolia polmonare il paziente viene sottoposto, in regime d'urgenza, ad angio-TC polmonare (Fig. 1) che non mostra difetti di riempimento dei rami arteriosi polmonari e conferma una falda di versamento pleurico sinistro con spessore massimo in sede declive di circa 7 cm con strie disventilatorie a livello della regione submantellare del segmento anteriore del lobo superiore. Gli esami ematochimici mostrano lieve innalzamento degli indici di flogosi (VES 68 mm, PCR 2,52 mg/dl) con normalità dei valori dell'emocromo e dei parametri di funzionalità epato-renale, negativa la sierologia per patogeni pneumotropi così come lo *screening* per patologie autoimmuni e l'esame tossicologico delle urine, il dosaggio della valproatemia risulta nel *range* terapeutico (56 mg/dl). Il paziente viene inizialmente sottoposto ad una toracentesi a scopo diagnostico con evacuazione di 100 ml di liquido pleurico di aspetto limpido, colore giallo citrino, l'esame chimico-fisico risulta compatibile con essudato, l'esame microbiologico non evidenzia patogeni, l'esame citologico mostra granulociti neutrofili, cellule mesoteliali con aspetto attivato e linfociti. In considerazione dell'assenza di elementi diagnostici conclusivi il paziente è stato sottoposto a toracosopia medica. L'esame endoscopico è stato eseguito, dopo aver individuato con tecnica ecografica il punto di ingresso nel sesto spazio intercostale sinistro lungo la linea ascellare anteriore, attraverso introduzione del trocar, il cavo pleurico è risultato ben esplorabile dopo l'aspirazione di 800 ml di liquido pleurico siero-ematico, mostrando una superficie pleurica di aspetto diffusamente inspessito con disegno vascolare appannato, in assenza di lesioni evidenti (Fig. 2). Sono state effettuate biopsie random sulla pleura parietale, inviate per esame istologico e microbiologico. Il paziente è stato dimesso dopo due giorni in attesa dei risultati, programmando anche un esame PET/TC con 18-FDG che non ha mostrato significativi iperaccumuli di radiofarmaco a livello dei distretti corporei. L'esame istologico delle biopsie pleuriche mostra frustoli di tessuto pleurico parietale con fibrosclerosi sottoepiteliale ed aspetti di iperplasia del mesotelio con positività per BAP-1, in assenza di focolai di flogosi granulomatosa (Fig. 3). L'esame diretto per BAAR, l'amplificazione genica per BK e NTM e l'esame colturale per micobatteri sono risultati negativi. Alla luce dell'esame deponente per pleurite cronica aspecifica e della recidiva del versamento pleurico evidenziato al controllo post-dimissione, il caso clinico è stato attentamente rivalutato ed è stata valutata come probabile l'ipotesi di pleurite indotta da acido valproico con un punteggio dell'algoritmo di Naranjo pari a 8. È stata decisa, anche in accordo con i colleghi psichiatri, la sospensione del trattamento, ottenendo un rapido e progressivo miglioramento clinico e strumentale al *follow-up* ecografico con risoluzione del versamento pleurico, confermata anche al controllo radiologico effettuato a 3 mesi (Fig. 4). Attualmente il paziente, a nove mesi dalla sospensione del trattamento, non presenta sintomi clinici significativi né segni di recidiva del versamento ai controlli ecografici.



**Figura 2.** (a) Visione toracoscopica: pleura parietale e viscerale di aspetto diffusamente inspessito con disegno vascolare appannato (freccie). (b) Particolare durante biopsia.



**Figura 3.** Sx: Biopsie pleuriche: campione in ematossilina-eosina con mesotelio reattivo (freccia sottile) e connettivo sottoepiteliale con fibroblasti reattivi ed elementi flogistici linfoplasmacellulari (freccia spessa). Dx: Campione con colorazione immunostochimica per BAP-1.



**Figura 4.** Rx del torace basale (sx) e al controllo a 3 mesi dalla sospensione dell'acido valproico (dx).

## Commento

Nell'ambito delle pneumopatie indotte da farmaci la patologia pleurica rappresenta, rispetto all'interessamento parenchimale, un evento piuttosto raro, sebbene con lo sviluppo di nuove molecole e di classi terapeutiche si prevede che un numero sempre crescente possa essere implicato nello sviluppo di malattia pleurica e/o polmonare. La manifestazione dell'interessamento pleurico può essere molto variabile, andando da un versamento pleurico asintomatico ad una pleurite acuta fino ad un inspessimento pleurico sintomatico. Tranne che in alcuni casi di pleurite lupica indotta da farmaci, i meccanismi patogenetici rimangono indefiniti, chiamando in causa di volta in volta: (1) reazioni di ipersensibilità o allergiche; (2) effetti tossici diretti dose-dipendenti sul mesotelio; (3) aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno; (4) soppressione locale dei meccanismi di difesa antiossidante; (5) infiammazione indotta dai farmaci o dai loro metaboliti <sup>1</sup>.

La diagnosi di versamento pleurico farmaco-indotto è frequentemente una diagnosi di esclusione e come tale richiede una valutazione estremamente meticolosa fin dall'intervista anamnestica e successivamente una sequenza estesa di test diagnostici che comprendono sia esami del liquido pleurico o delle biopsie toracoscopiche che indagini strumentali o sierologiche volte ad escludere eziologie neoplastiche, infettive, vascolari, traumatiche, infiammatorie o autoimmunitarie. Una volta escluse diagnosi alternative è possibile utilizzare l'algoritmo di Naranjo <sup>2</sup>, una scala di probabilità che consiste in una serie di domande, ad ognuna delle quali viene assegnato un punteggio prefissato in cui i vari punteggi contribuiscono a determinare un valore cumulativo che viene poi associato ad un

parametro di causalità. Maggiore è la somma, maggiore è la probabilità che la reazione avversa sia collegata al farmaco ( $\leq 0$  dubbio, da 1 a 4 possibile, da 5 a 8 probabile,  $\geq 9$  molto probabile).

L'acido valproico (acido 2-propilpentanoico) è un derivato dell'acido carbossilico comunemente prescritto per il trattamento di disturbi convulsivi o degli episodi maniacali acuti in corso di disturbo bipolare e talora anche per la profilassi dell'emicrania e di altre condizioni psichiatriche. È un farmaco dotato di una ristretta finestra terapeutica ed è comunemente associato a differenti effetti avversi gastrointestinali quali nausea, vomito, tremori, incremento ponderale, insufficienza epatica, ma anche sedazione ed incremento di eventi teratogeni. Il meccanismo d'azione dell'acido valproico, sebbene non completamente noto, è attribuito sia al blocco dei canali del  $\text{Na}^+$  e del  $\text{Ca}^{++}$  voltaggio-dipendenti con conseguente aumento dei livelli intraneuronali di GABA sia all'inibizione della sua ricapitazione neuronale post-sinaptica da parte degli enzimi deputati alla sua degradazione. 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 mesoteliali<sup>3</sup>. Una revisione di tutta la letteratura pubblicata tra il 1970 e il 2020, anche in formato di abstract, aventi come argomento il versamento pleurico indotto da valproato ha identificato in totale la descrizione di 36 casi, riguardanti nel 64% versamenti pleurici monolaterali, in 5 casi associati anche a danno parenchimale e 2 casi di versamento concomitante pleuro-pericardico<sup>4</sup>. L'analisi dei soli casi riguardanti episodi di versamento pleurico farmaco-indotto hanno riguardato, tra quelli sottoposti a toracentesi evacuative, falde con un volume compreso tra i 350 ed i 1400 ml di liquido e classificato ulteriormente, sulla base delle caratteristiche chimico-fisiche e dell'esame citometrico, in 1) forme essudative eosinofile, 2) forme essudative linfocitiche, 3) forme trasudative e 4) versamento pleurico associato a Lupus Eritematoso Sistemico. Sebbene quest'ultima situazione sia caratterizzata dallo sviluppo peculiare di sintomi infiammatori sistemici (febbre, artriti, astenia) associati a positività di ANA ad alto titolo, le altre condizioni non differiscono significativamente dal punto di vista nosografico e clinico. La comparsa di versamento a seguito dell'assunzione del farmaco può variare in un *range* temporale da poche settimane fino a molti anni (media di 5,6 anni), spesso in stretta continuità ad una variazione della posologia che comporta una modifica del *range* terapeutico, che comunque appare conservato nel 35% dei casi. Le forme essudative eosinofile sono frequentemente associate anche ad eosinofilia periferica sottendendo una probabile patogenesi reattiva legata ad una reazione di ipersensibilità mediata da effettori  $\text{TH}_2$ <sup>5</sup>. La sospensione del farmaco determina nella maggioranza dei casi una rapida e prolungata risoluzione dei sintomi e del versamento evidenziato già in media dopo 5 giorni e solo in due casi è stato necessario il trattamento con farmaci steroidei o immunosoppressori<sup>6</sup>. Nonostante la possibilità di risomministrazione del farmaco sospetto rivesta una valenza anche diagnostica, non sono stati descritti casi di ripresa del trattamento con valproato.

Nel caso particolare descritto in questo articolo, l'esame chimico-fisico e citometrico del liquido pleurico è risultato compatibile con una forma essudativa linfocitica, peraltro descritta in circa il 20% dei report di letteratura.

Data la rarità del caso e l'assenza di *case report* con immagini toracoscopiche di un versamento pleurico indotto da acido valproico, abbiamo ritenuto interessante la pubblicazione di queste immagini.

## Bibliografia

- Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease. Clin Chest Med 2004;25:141-153. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00125-4](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00125-4)
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Abdelhamid MS, Percival M, Sivakumaran P. Sodium valproate - a rare cause of eosinophilic pleural effusion. Intern Med J 2011;41:802-803. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02559.x>
- Tryfon S, Papadopoulou E, Saroglou M, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of valproate-induced pleural effusion. Clin Toxicol (Phila) 2021;59:869-876. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1945081>
- Katayama H, Yokoyama A, Kohno N, et al. Production of eosinophilic chemokines by normal pleural mesothelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2002;26:398-403. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.4.4613>
- Bally C, Martin C, Kraoua S, et al. Une pleurésie à éosinophiles liée à la prise d'acide valproïque. Rev Pneumol Clin 2011;67:363-366. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.11.008>