

# Pleurezie eozinofilică de cauză medicamentoasă

## Raluca Vasilescu

Medic Primar Pneumologie,  
Secția Pneumologie I,  
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase  
și Tropicale „Dr. Victor Babeș”  
București

Correspondență:  
Raluca Vasilescu  
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și  
Tropicale „Dr. Victor Babeș”  
Șos. Mihai Bravu nr. 281,  
sector 3, București,  
e-mail: rdvasilescu@hotmail.com

## Abstract

### **Drug induced eosinophilic pleural effusion**

*The hypersensitivity reactions induced by drugs, some widely used, like central nervous system medication, can have various presentations. The lung is a frequent target for such events.*

*We present the case of 40-year-old male patient, non-smoker, with infant encephalopathy, seizures since age of 6 with polymorphic crisis (mainly absences), with anticonvulsant treatment since 2011 (carbamazepine, sodium valproate, levetiracetam), with no respiratory medical history. Current symptoms started two weeks before, with chest pain, dry cough. He received no antibiotics. Chest X-ray and thoracic CT scan (27 June 2013) showed a left pleural effusion. Left exploratory thoracocentesis extracted 20 ml reddish pleural fluid: eosinophilic exudate (60%) with normal adenosin deaminase. He also presents moderate blood eosinophilia (13.7% - 1780/mm<sup>3</sup>). Pulmonary infarction with secondary pleurisy, thoracic trauma, acute pancreatitis with secondary pleurisy were excluded. No Loeffler transient infiltrates were documented, serology for Toxocara is IgG positive (historical) and not significant for current episode, no symptoms suggestive for toxocarosis (characteristic to young children, patient had no liver enlargement etc.), no hidatidosis or trichinelosis were found. As an exclusion diagnosis, a hypersensitivity reaction to anticonvulsant medication was considered (mentioned in literature) carbamazepine and sodium valproate (even if medication was taken for a longer time), with blood and pleural eosinophilia. Together with the neurologist, the mentioned drugs were stopped and he was started on lamotrigine 2 tb/day and levetiracetam 1 tb/day, well tolerated, no absences were noticed. Total remission of blood eosinophilia and partial remission of pleural effusion were noticed. Subsequent follow-ups confirm favourable evolution, with healing of pleurisy and normal blood cell count, which are stable at 7 months after changing anticonvulsant treatment.*

**Keywords:** pleural effusion, eosinophils, hypersensitivity, anticonvulsant drugs

## Rezumat

*Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente, unele larg utilizate, cum este medicația adresată sistemului nervos central, îmbracă variate forme, plămânul fiind un organ-țintă pentru astfel de evenimente. Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 40 de ani, nefumător, cu encefalopatie infantilă, comițialitate de la 6 ani cu crize polimorfe (predominant de tip absență), cu schemă anticonvulsivantă din 2011 (carbamazepin, valproat de sodiu și levetiracetam), fără APP pulmonare, cu debutul suferinței actuale cu 2 săptămâni anterior cu durere toracică, tuse seacă trenantă. Nu a urmat tratament antibiotic. A efectuat radiografie pulmonară, ulterior CT torace, pe 27 iunie 2013, cu evidențierea pleureziei stângi, pentru care se adresează serviciului nostru. Toracocenteza stângă diagnostică extrage 20 ml lichid pleural hemoragic: exsudat eozinofilic (60%) cu ADA normală. În paralel, este prezentă eozinofilia sangvină moderată: 13,7% (1780/mm<sup>3</sup>). Sub tratamentul corticosteroid, eozinofilia serică și pleurală regresează (la a doua toracocenteză, procentul de eozinofile s-a redus la 32%). S-au exclus: infarctul pulmonar cu pleurezie secundară, traumatismul toracic, pancreatita acută cu pleurezie secundară, neoplazia. Nu s-a documentat infiltrat Loeffler pulmonar tranzitoriu, serologia pentru Toxocara este de tip IgG (anamnestică) și cu valoare nesemnificativă pentru episodul actual, nu a avut simptomatologie sugestivă pentru toxocaroză (aparține micii copilării, nu a avut hepatomegalie etc.), nu are hidatidoză, nici trichineloză. Ca diagnostic de excludere s-a luat în discuție o reacție de hipersensibilitate la medicația anticonvulsivantă (semnalată în literatura de specialitate), carbamazepin și valproat de sodiu (chiar dacă medicația a fost administrată de mai multă vreme), cu eozinofilia serică și pleurezie eozinofilică. În colaborare cu medicul neurolog, s-a sîstat administrarea medicamentelor de mai sus și urmează tratament cu lamotrigină 2 cp./zi și levetiracetam 1 cp./zi, bine tolerate, fără episoade de absență. Se remite complet eozinofilia serică și regresează total pleurezia stângă. Controalele ulterioare confirmă evoluția favorabilă, cu vindecarea pleureziei și normalizarea hemogramei, rezultate stabile la 7 luni de la modificarea schemei anticonvulsivante.*

**Cuvinte-cheie:** pleurezie, eozinofile, hipersensibilitate, anticonvulsivante

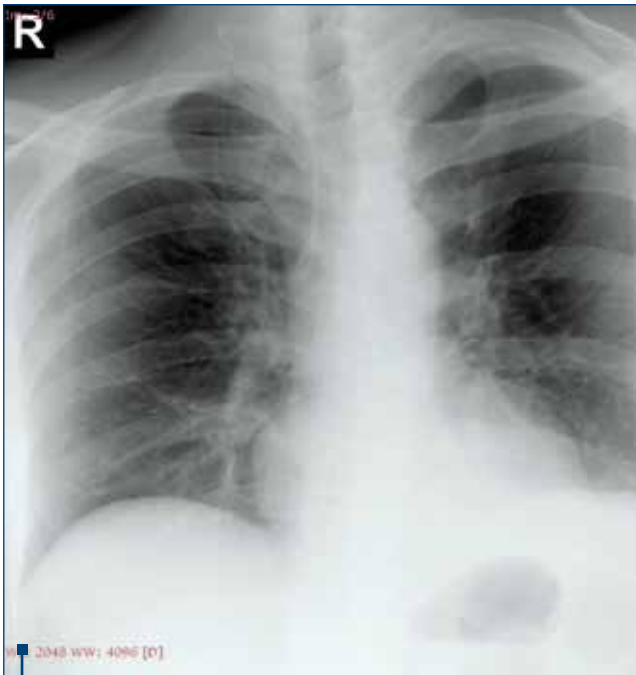
Pleurezia eozinofilică (> 10% eozinofile), uneori asociată cu eozinofilie sangvină, reprezintă 1-9% din exsudatele pleurale. În 30-32% din aceste cazuri, nu se documentează etiologia.

Cele mai frecvente cauze sunt: parazitozile, pleurezia azbestozică benignă, angeita Churg-Strauss, infarctul pulmonar, unele exsudate parapneumonice, uneori tuberculoza. Frecvent, eozinofilia lichidului pleural însoțește hemo- și pneumotoraxul.

Până la 30-35% din pleureziile eozinofilice semnalează prezența unui neoplasm - pulmonar sau limfom

Hodgkin. Probabilitatea etiologiei neoplazice este invers proporțională cu numărul eozinofilelor în lichidul pleural.

Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente, unele larg utilizate, cum este medicația adresată sistemului nervos central (tratamente pentru afecțiuni neurologice și psihiatrice), îmbracă variate forme, plămânul fiind un organ-țintă pentru astfel de evenimente ce apar ca reacții pleurale cu sau fără eozinofile, cu sau fără infiltrate parenchimatoase. Acidul valproic și derivații săi (anticonvulsivante) și Dantrolenul, Tizaniditul (tratamentul spasticității), Trimipramina și Fluoxetina (antidepresive)



**Figura 1.** Radiografie toracică 1 – incidență posteroanterioră – 28.06.2013



**Figura 2.** Radiografie toracică 2 – profil stâng – 28.06.2013

sunt cel mai frecvent incriminate. Alte medicamente semnalate sunt anticoagulantele cumarinice, diltiazemul, simvastatinul, propiltiouracilul, mesalamina și unele antibiotice (nitrofurantoinul, daptomycina și tosufloxacină).

Cu toate acestea, medicamentele determină un număr mic de pleurezii (nici una din seriile mai largi de cazuri ce prezintă etiologia pleureziilor eozinofilice nu a raportat incidența reală a cazurilor induse de medicamente). Implicarea medicamentelor, mai ales în cazul pleureziilor eozinofilice, trebuie avută în vedere.

Simptomatologia este uneori acută, cu febră și frisoane, tuse și dispnee, apărute în ore sau zile de la administrarea medicamentului în cauză. Reacția acută apare, de obicei, ca urmare a unei sensibilizări prealabile (administrare anterioară a aceluiași medicament). Nitrofurantoina și Procarbazina determină astfel de reacții acute. Dacă medicamentul în cauză este administrat în continuare, poate apărea o afectare cronică în decurs de săptămâni și luni.

Methysergida și Practololul (scoase din uz), Dantrolenul par a produce modificări pleurale cronice (pleurezii și/sau fibroză). Uneori, afectarea pleurală apare chiar după 2 până la 3 ani de la administrarea inițială a medicamentului incriminat. Modificările pleurale pot fi uni- sau bilaterale.

După oprirea administrării, ameliorarea manifestărilor pleurale apare la majoritatea pacienților, rapid sau mai lent, în decurs de până la 6 luni, cu toate că, rar, se pot solda cu o fibroză reziduală.

Mecanismele apariției reacțiilor pleurale eozinofilice iatrogene sunt suspectate a fi imune sau/și alergice.

Evident, recurența exsudatului la reintroducerea medicamentului incriminat ar fi un argument puternic pentru diagnosticul de certitudine, dar astfel de cazuri nu au fost raportate, în principal din motive etice.

Trebuie subliniat că datele privind pleureziile eozinofilice provocate de medicamente provin aproape exclusiv din raportări de cazuri, deci observații clinice.

Prezentăm cazul unui pacient din provincie, în vârstă de 40 de ani, nefumător, cu encefalopatie infantilă, comițialitate de la 6 ani cu crize polimorfe (predominant tip absență), cu ultima schemă anticonvulsivantă (de 2 ani, din 2011): carbamazepin 400 mg, valproat de sodiu 600 mg și levetiracetam 500 mg, fără APP pulmonare.

Debutul suferinței actuale: aparent, cu două săptămâni anterior, cu dureri HT stâng-posterioare, tuse seacă trenantă, evoluție în afebrilitate. Nu a urmat tratament antibiotic.

A efectuat radiografie pulmonară, ulterior CT torace, cu substanță de contrast (SC) pe 27 iunie 2011, la Spitalul Județean de Urgență, cu evidențierea pleureziei stângi pentru care este ulterior adresat serviciului nostru. Nu se semnalează adenopatii hilare sau medias-tinale, nici afectarea parenchimului pulmonar - doar scolioza coloanei vertebrale dorsale.

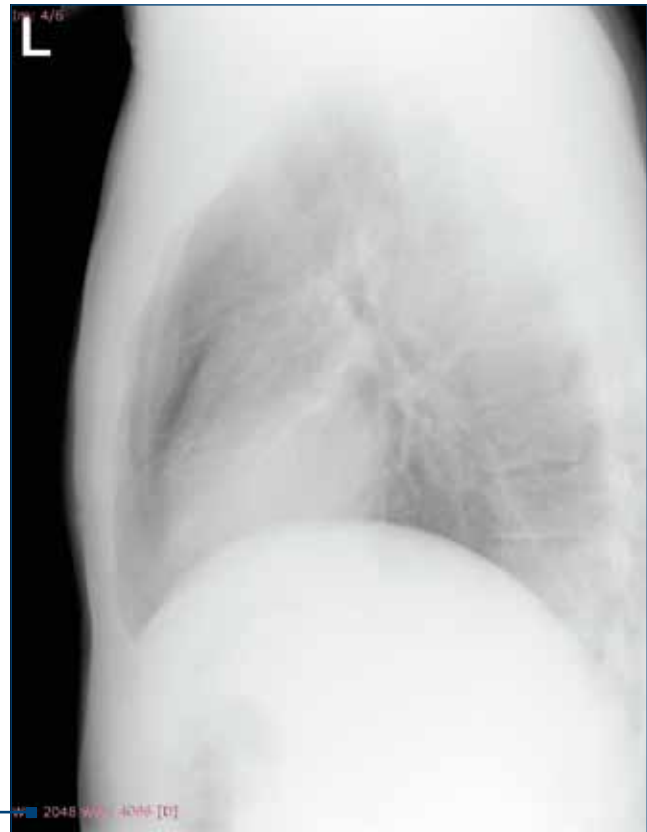
La internare: afebril, stare generală mediocră, tegumente cu tentă palid teroasă, transpirat profuz, SaO<sub>2</sub>=98% în AA, torace cu matitate la percuție în treimea bazală stângă cu reducerea MV la acest nivel. Echilibrat cardiovascular - TA 120/70 mm Hg, AV 75/min RS. Radiografiile pulmonare postero-anterioară și profil stâng (figurile 1 și 2) - la internare:

**Tabelul I** Investigațiile paraclinice prezentate în dinamică

	Citologie L. Pl (Eozinofile %)	ADA/Prot/LDH	Leucocite sangv./mm <sup>3</sup>	Eozinofile (%)
28.06.2013 (internare)			13000	1780 (13.7%)
1.07.2013 (puncția I)	75% PMN (60%)	34,1 / 4,6 / 653		
4.07.2013			11900	700 (6,1%)
8.07.2013 (puncția a II-a)	39% PMN (32%)	- / 4,5 / 363		
9.07.2013			11700	1500 (12,8%)
15.07.2013			16700	100 (0,6%)



**Figura 3.** Radiografie toracică 3 – incidență posteroanterioră – 12.07.2013



**Figura 4.** Radiografie toracică 4 – profil stâng – 12.07.2013

Toracocenteza stângă diagnostică extrage 20 ml lichid pleural hemoragic = exsudat eozinofilic (60%) cu ADA normală.

În paralel, este prezentă eozinofilia sangvină moderată: 13,7% (1780/mm<sup>3</sup>).

VSH – valori normale.

În evoluție, HLG și datele lichidului pleural sunt ilustrate în tabelul I.

- Ac anti-Echinococcus (IgG), anti-Trichinella = negativi
- Toxocara IgG 2.07 S/CO = titru anamnestic, valoare nesemnificativă. Nu s-au documentat infiltrate pulmonare tranzitorii, nu a avut simptomatologie sugestivă pentru toxocaroză (boala aparține miciei copilăriei, nu a avut hepatomegalie etc.)
- Fibrobronhoscopia (efectuată cu cooperare dificilă pe 2.07.2013) – mucoasă congestivă cu capilaritate bine vizibilă de la nivel traheal (împreună cu examinarea CT toraco-abdominală – excludere malignitate, limfom cu determinare mediastino-pulmonară)

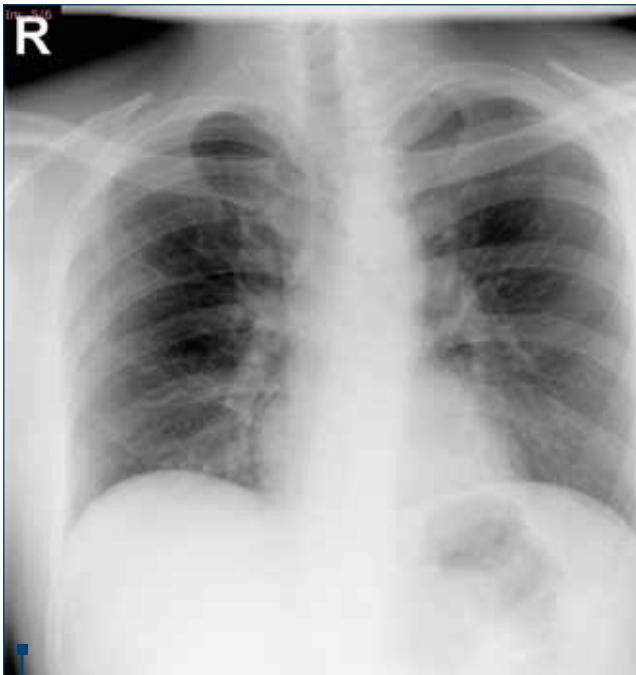
■ CT torace cu SC – excludere TEP

■ Nu a avut pancreatită acută cu pleurezie secundară, pneumonie, TBC, traumatism toracic care să determine hemo- sau pneumotorax.

Pacientul a fost internat vineri la prânz (28.06.2013), familia, hiperprotectivă, a solicitat temporizarea toracocentezei diagnostice și încercarea unui tratament conservator, ținând cont de bolile de fond – encefalopatia cu debut infantil cu retard mintal și comițialitate. Prima toracocenteză s-a efectuat pe 1.07.2013.

Astfel, s-a administrat tratament antibiotic cu Ceftriaxonă 2 g (oprit după o săptămână), corticosteroid (Dexametazonă 8 mg), antialgic (Paracetamol 1 g), sub care eozinofilia pleurală regresează (la a doua toracocenteză, procentul de eozinofile s-a redus la 32%).

Deși ca diagnostic de excludere, s-a luat în discuție o reacție de hipersensibilitate la medicația anticonvulsivantă = Carbamazepina (poate determina pleurezii nespecifice) și valproatul de sodiu (eozinofilie pleurală), chiar



**Figura 5.** Radiografie toracică 5 – incidență posteroanterioră – 28.08.2013



**Figura 6.** Radiografie toracică 6 – profil stâng – 28.08.2013

dacă medicația a fost administrată de mai multă vreme (2 ani) dar cu variații ale dozelor și necesitatea triplei asocieri (+ Levetiracetam), fără un control satisfăcător al crizelor. Medicamentul incriminat a fost valproatul de sodiu, care a fost citat în literatură (inclusiv pe site-ul pneumotox.com) ca a induce, posibil, pleurezii eozinofilice +/- eozinofilie sangvină. În colaborare cu medicul neurolog, s-a redus progresiv și ulterior s-a sistat administrarea medicamentelor de mai sus și a urmat tratament cu Lamictal (lamotrigină) 50 mg /zi (crescut progresiv, pentru a rămâne în monoterapie) și Levetiracetam 500 mg / zi (scăzut progresiv și oprit), bine tolerate, fără episoade de absență.

Luând în considerare beneficiul corticoterapiei asupra reacțiilor eozinofilice, cu regresia procentului eozinofilelor pleurale, dar cu un rebound al celei serice, pe 9.07.2013 (tabelul I), menționăm că valproatul de sodiu a dispărut din schema anticonvulsivantă din 9.07.2013.

Ulterior, se remite complet eozinofilia serică și regresează total pleurezia stângă (figurile 3 și 4 – control radiologic pulmonar: 12.07.2013).

Pacientul a fost internat între 28.06.2013 și 15.07.2013.

Controalele ulterioare (28.08.2013 - figurile 5 și 6) confirmă evoluția favorabilă, cu vindecarea pleureziei și normalizarea hemogramei, rezultate stabile la 7 luni de la modificarea schemei anticonvulsivante (monoterapie cu lamotrigină = Lamictal 100 mg).

Colaborarea interdisciplinară pneumolog - neurolog - alergolog a permis suspectarea, urmărirea și rezolvarea unei probabile reacții de hipersensibilitate, rare, la administra-

rea valproatului de sodiu și inițierea unui nou tratament anticonvulsivant foarte bine tolerat, cu remiterea crizelor de absență. Nu s-a considerat oportună, ținând cont de patologia de fond a pacientului, reintroducerea valproatului pentru a provoca reapariția unei reacții pleurale în scop de certitudine diagnostică.

Deși rare, acest tip de reacții adverse medicamentoase trebuie avute în vedere, având o sancțiune terapeutică simplă: oprirea medicației cu *restitutio ad integrum*, în majoritatea cazurilor. ■

## Bibliografie

1. Kaufman J, O'Shaughnessy IM - Eosinophilic pleural effusion associated with valproic acid administration, *South Med J.* 1995 Aug; 88(8):881-2.
2. Kravetz JD, Federman DG - Valproic acid - induced eosinophilic pleural effusion, *South Med J.* 2003 Aug; 96(8): 803-6
3. Kamenetsky Z, Da'as N, Esayag Y, Kleinman Y, Samuels N - Valproic acid - induced eosinophilic pleural effusion: a case report and review of the literature, *Neurologist* 2012 Jan. 18(1): 39-40.
4. Bally C, Martin C, Kraoua S, Kanaan R, Lacronique J, Dusser D, Burgel PR - Eosinophilic pleural effusion related to taking valproic acid, *Rev Pneumol Clin.* 2011 Dec; 67(6): 363-6.
5. Bullington W, Sahn SA, Judson MA - Valproic acid - induced eosinophilic pleural effusion: a case report and review of the literature, *Am J Med Sci.* 2007 May; 333(5): 290-2.
6. Joshi P, Kasmani R, Hollingsworth J, Fernandes K, Mahajan K - Divalproex sodium - induced eosinophilic pleural effusion, *Am J Ther.* 2009 Nov-Dec; 16(6):593-5.
7. Alagha K, Tummino C, Sofalvi T, Chanez P - Iatrogenic eosinophilic pleural effusion, *Eur Respir Rev* 2011; 20:120, 118-122.
8. Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders, 2002 - Pleural effusion from drug reactions, p. 498.
9. Pneumologie (sub redacția M A Bogdan) 2008 - Macri A, Stoicescu IPS - Pleureziile sero-fibrinoase.
10. www.pneumotox.com.