

Polmonite interstiziale secondaria a trattamento con everolimus in un paziente portatore di trapianto renale: un case report

Giuseppina Pessolano, Vincenzo De Biase, Diana Zarantonello, Chiara Caletti, Paola Tomei, Antonio Lupo, Gianluigi Zaza

Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

EVEROLIMUS-ASSOCIATED INTERSTITIAL PNEUMONIA IN A RENAL TRANSPLANT PATIENT: A CASE REPORT

Abstract. The mTOR inhibitors (mTORi, mammalian target of rapamycin; sirolimus and everolimus) have been recently introduced in clinical practice to improve the therapeutic strategies for maintenance of organ transplant and to slow down the progression of chronic renal failure, thanks to their good immunosuppressive properties and absence of renal toxicity. Additionally, mTORi have some anti-neoplastic and cardioprotective effects.

At the same time, mTORi have several collateral effects, often dose dependent and generally reversible after cessation or minimization of the drug dosage. In particular, in the last years, sirolimus-associated pulmonary toxicity has been reported.

We describe a clinical case of a young woman with a renal transplant, followed at our Renal Transplant Center, hospitalized for fever and cough unresponsive to antibiotic therapy that, at the time of admission in our renal unit, showed a chest CT scan diagnosis compatible with a drug-related organizing pneumonia or interstitial infiltrates (BOOP).

Based on the above diagnosis, we decided to significantly reduce the mTORi dosage reaching stable trough level of 2.5-3 ug/L.

After few days, we assisted at an improvement of the clinical status, defervescence and reduction of the pulmonary symptoms. Besides, the microbiological and neoplastic laboratory tests performed on bronchial washing were negative.

At day 15, a new chest CT showed a significant reduction of multiple parenchyma areas of thickening. After 3 months, the medical conditions have improved with stable renal function.

Our case report describes an everolimus-related "lung syndrome" successfully treated with a significant minimization of mTORi dosage. Our experience may be useful to help clinicians treating mTORi-related pulmonary complications.

Key words: Everolimus, Renal transplantation, Organizing pneumonia

Conflict of interest: None.

Ricevuto: 2 Dicembre, 2012; Accettato: 1 Gennaio 2013



Giuseppina Pessolano

Introduzione

Gli inibitori di mTOR (mTORi, mammalian target of rapamycin; sirolimus ed everolimus) sono stati introdotti in clinica nel tentativo di migliorare le strategie terapeutiche in corso di trapianto d'organo, garantendo un adeguato potere immunosoppressivo ed evitando la nefrotossicità propria degli inibitori delle calcineurine.

Introdotta nel 1999, il capostipite di questo gruppo di farmaci è il sirolimus, antibiotico macrolide prodotto dallo *Streptomyces hydropiscus*, con azione immunosoppressiva che inibisce la proliferazione delle cellule T agendo sulla fase ultima dell'attivazione del linfocita (1). Successivamente

è stato introdotto l'everolimus, lattone macrociclico derivato di sintesi della rapamicina, caratterizzato da maggiore polarità ed elevata biodisponibilità rispetto al sirolimus.

L'everolimus garantisce una maggiore protezione nei confronti di patologie virali, soprattutto nei confronti del Citomegalovirus (2).

Gli effetti collaterali del sirolimus ed everolimus sono spesso dose-dipendenti e comprendono ulcere orali, linfocele, infezioni, iperlipidemia e mielosoppressione. L'effetto antiproliferativo e proapoptotico dell'everolimus sulle cellule podocitarie e tubulari predispone in gran parte allo sviluppo della proteinuria in corso di terapia immunosoppressiva (3). La proteinuria, di natura per lo più tubulare, si presenta soprattutto nel primo periodo post-trapianto e tende a ridursi nel tempo senza compromettere drasticamente la funzione renale (4).

Sono stati descritti, inoltre, casi di drug fever in corso di tratta-

mento con mTORi, effetto avverso e inconsueto, la cui natura è tuttora oggetto di dibattito (5, 6).

Dall'introduzione del sirolimus nei protocolli terapeutici in corso di trapianto d'organo, si è assistito ad un aumento di casi di "lung syndromes" (7) correlate all'uso di tali farmaci (8, 9). Sebbene non vi sia una chiara indicazione degli effetti avversi polmonari di tale categoria farmacologica nei molteplici trials controllati e randomizzati, l'esperienza dei singoli centri, mostra, invece, che il 10%-15% dei pazienti portatori di trapianto d'organo in trattamento con sirolimus o everolimus sono a rischio di sviluppare polmoniti non infettive (10). Di seguito riportiamo il caso di una giovane donna nefro-trapiantata in follow-up presso il nostro Centro e ricoverata per un quadro clinico caratterizzato da febbre e tosse persistente verosimilmente inquadrabile come lung syndrome correlata all'uso di everolimus risolta dopo una significativa riduzione della posologia del farmaco immunosoppressore.

Case report

La nostra paziente, di anni 52 e portatrice di trapianto di rene dal novembre 2010, presentava in anamnesi pregressa abitudine tabagica e riscontro di malattia policistica epatorenale dall'età di 19 anni. Pieno benessere fisico fino al 2002, quando ad un controllo bioumorale si riscontrava un valore di creatinemia pari a 2.2 mg/dL. Nel 2007 per la perdita progressiva della funzione renale, la paziente iniziava il trattamento sostitutivo emodialitico attraverso una fistola radio-cefalica allestita a livello del braccio sinistro. Nel 2008 per ripetuti episodi d'infezioni di cisti renali e per l'aumento delle dimensioni morfo-volumetriche dei reni, la paziente veniva sottoposta a nefrectomia bilaterale. Infine il 3 novembre del 2010 è stata sottoposta a trapianto renale da donatore cadavere. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da una ritardata ripresa della funzione renale, avvenuta in 10^a giornata e dopo aver sottoposto la paziente a diverse sedute emodialitiche e terapia con boli di steroide. L'induzione immunosoppressiva è stata ottenuta con basiliximab, acido micofenolico e steroide, con l'aggiunta in 18^a giornata di *everolimus* alla dose di 3.75 mg/die. Alla dimissione, avvenuta in data 13 dicembre la paziente aveva un filtrato glomerulare pari a 35 mL/min, valori di creatinina compresi tra 1.8-2 mg/dL, proteinuria pari a 0.2 g/24 ore e livelli di *everolimus* pari a 8.5 ug/L (con dose somministrata: 3.5 mg/die).

Nel marzo 2011 si registrava un peggioramento della funzione renale (creatinemia di 2.5 mg/dL) secondario a verosimile rigetto acuto e pertanto la paziente veniva trattata empiricamente con boli di steroide e aumento della posologia dell'acido micofenolico (1.440 mg/die). Successivamente la funzione renale si è mantenuta stabile, con valori di creatinina pari a 1.5 mg/dL, GFR di 50 mL/min e proteinuria <0.5 g/24 ore.

A marzo 2012 la paziente è stata ricoverata presso il nostro reparto in seguito alla comparsa di febbre caratterizzata da brivido scuotente da circa 7 giorni, con picchi febbrili (T max 38.5°C) defervescenza per crisi e tosse non produttiva.

All'ingresso, la paziente si presentava febbrile (T 38°C), dispnoica con saturazione O₂ del 96% in aria-ambiente, PA 110/70 mmHg, FC 88 bpm ritmico. All'obiettività toracica si

rilevava FVT apparentemente normotrasmeso ma MV ridotto su tutto l'ambito polmonare, soprattutto alle basi e con presenza di crepiti e sfregamenti bibasali. L'obiettività cardiaca e addominale erano nella norma, il rene trapiantato palpabile in fossa iliaca dx di consistenza duro-elastica, non dolente, né dolorabile.

Gli esami bioumorali evidenziavano: emocromo nella norma (GB $5.3 \times 10^{12}/L$, 24% linfociti, 61% neutrofilo, 14% monociti, 0.5% eosinofili, 0.5% basofili; GR $4.85 \times 10^9/L$, Hb 109 g/L, Ht 35%; PTL $257 \times 10^9/L$), ionemia nella norma (sodio 136 mmol/L, potassio 4 mmol/L), creatinemia stabile con valori di 1.5 mg/dL, con GFR pari a 52 mL/min, esame urine standard nella norma, ipercolesterolemia totale (220 mg/dL), ipertrigliceridemia (280 mg/dL), non alterazioni della funzione epatica, livelli di *everolimus* pari a 6 ug/L e indici di flogosi alterati (PCR 69 mg/L e VES 39 mm/h).

L'Rx del torace mostrava addensamento polmonare bibasale con broncogramma aereo.

La paziente assumeva a domicilio la seguente terapia: *everolimus* 3.25 mg/die, acido micofenolico 1440 mg/die, metilprednisolone 4 mg/die, furosemide 50 mg/die, lansoprazolo 30 mg/die e allopurinolo 150 mg a giorni alterni e acido urodesossicolico 300 mg/die. Inoltre, nei giorni precedenti il ricovero, la paziente, su consiglio del medico curante, aveva assunto terapia antibiotica (amoxicillina e acido clavulanico 1 g x2/die) per 7 giorni senza alcun beneficio.

Dopo consulenza infettivologica, veniva avviata terapia antibiotica con levofloxacina (750 mg/die) e piperacillina-tazobactam (2.25 g x4/die). Nei giorni successivi, nonostante la terapia antibiotica, la paziente continuava ad essere febbrile e l'obiettività toracica restava invariata.

In base ai dati in nostro possesso e per meglio valutare il quadro polmonare, la paziente veniva sottoposta ad indagine TC del torace che evidenziava sfumate e disomogenee aree di addensamento parenchimale su sfondo di attenuazione a vetro smerigliato, più evidenti nei settori dorsali e basali, bronchi pervi, con bronchiectasie periferiche, consolidamenti subpleurici dorsali e laterali, versamento pleurico declive basale, modico ispessimento pleurico posterobasale aspecifico controllaterale e minima falda di versamento pericardico (Fig. 1A).

Il quadro radiologico evidenziato poteva essere compatibile con differenti quadri clinici polmonari caratterizzati da un interessamento interstiziale diffuso. In particolare sono stati considerati: polmonite organizzata o infiltrati interstiziali (BOOP), polmonite da ipersensibilità cronica o subacuta, *non specific interstitial pneumonia* (NSIP), graft versus host disease.

Per ottenere maggiori indicazioni diagnostiche era stata effettuata un'indagine broncoscopica e analisi microbiologica del broncolavaggio. La paziente dopo essere stata informata sui rischi e benefici di un'eventuale biopsia, sceglieva di non sottoporsi a tale valutazione.

La tracheobroncoscopia evidenziava trachea e bronchi pervi e scarse secrezioni mucose. È stato eseguito il broncolavaggio per la ricerca di *Pneumocystis carinii*, CMV, l'aspirato per germi aspecifici, miceti, micobatteri ed esame citologico. In contemporanea, è stata eseguita la ricerca dell'antigene *aspergillus* e miceti su siero, dell'antigene *legionella* su siero e su

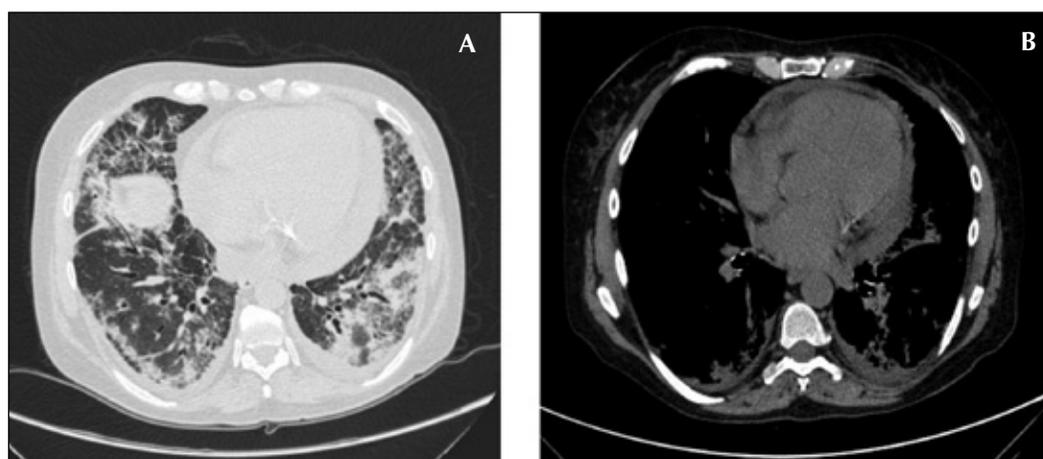


Fig. 1 - Immagini TC pre- (A) e post- (B) minimizzazione della terapia immunosoppressiva. Bilateralmente nei campi polmonari medio-inferiori sono apprezzabili sfumate e disomogenee aree di addensamento parenchimale di aspetto prevalentemente reticolare, su sfondo di attenuazione a vetro smerigliato, più evidenti nei settori dorsali e basali, tendenti alla confluenza, a bronchi pervi, con bronchiectasie periferiche (A). Attenuazione delle aree di addensamento sopra indicato (B).

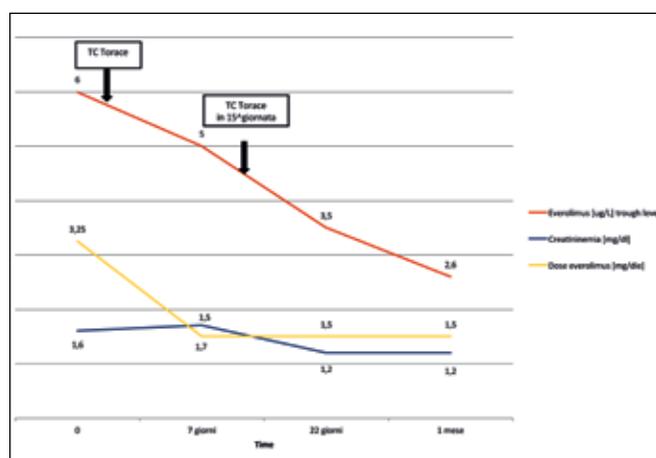


Fig. 2 - Andamento temporale dei livelli ematici dell'everolimus, dei valori di creatininemia e timing-point delle indagini strumentali eseguite durante la degenza della paziente.

urine, degli agenti pneumotropi (es. *Streptococcus pneumoniae*), test Quantiferon e valutazione ematica dell'antigene citomegalico pp65. Inoltre all'indagine spirometrica la paziente presentava un quadro di tipo restrittivo.

Considerando che, dopo 7 giorni di terapia antibiotica il quadro clinico era rimasto sostanzialmente invariato, veniva ipotizzata una genesi iatrogena secondaria all'uso cronico di inibitori di mTOR, e pertanto è stata modificata la terapia immunosoppressiva riducendo significativamente il dosaggio dell'everolimus a 1.5 mg/die (TL in 7^a giornata pari a 5 ug/L) (Fig. 2).

Le modifiche terapeutiche determinavano in 14^a giornata un miglioramento del quadro clinico con la defervescenza della paziente. Inoltre, le ricerche microbiologiche, effettuate su broncoaspirato e su siero e la ricerca di cellule neoplastiche su broncoaspirato risultavano negative. L'analisi del liquido di broncolavaggio mostrava la presenza di granulociti e macrofagi alveolari.

In 15^a giornata, la paziente eseguiva una nuova TC del torace di controllo che evidenziava, dopo confronto con la precedente, notevole attenuazione delle multiple aree di addensamento (Fig. 1B).

In 22^a giornata il nuovo controllo radiografico del torace evidenziava una maggiore espansione dei campi polmonari, con parziale detersione delle alterazioni addensanti bibasali, che avvalorava l'ipotesi diagnostica di un' *Organizing pneumonia* su base iatrogena, indotta dall'uso di farmaci immunosoppressivi e in particolare dall'everolimus e che veniva riconfermata al controllo radiologico seguente, effettuato a distanza di un mese che mostrava un'ulteriore riduzione delle chiazze di addensamento parenchimale. Il dosaggio di everolimus era pari a 1.5 mg/die e il TL era di 3.5 ug/L.

Dopo un mese il TL dell'everolimus era di 2.6 ug/L e la paziente ha continuato ad assumere il medesimo dosaggio di everolimus.

Successivamente, a distanza di 6 mesi, il quadro polmonare appare ulteriormente migliorato e le condizioni cliniche della paziente sono buone con i livelli ematici di everolimus oscillanti intorno a un valore medio di 3.5 ug/L e una dose di everolimus di 2 mg/die. Il dosaggio degli anticorpi donatore-specifici (DSA) sono risultati sempre negativi.

Discussione

I primi casi di polmoniti correlate all'uso di inibitori di mTOR risalgono al 2000, dopo l'introduzione del *sirolimus* nei protocolli terapeutici, avvenuta nel 1999 (11).

Differenti sono i quadri clinico-patologici di danno polmonare indotto dall'uso di *sirolimus* o *everolimus*: polmonite interstiziale, alveolite linfocitaria, bronchiolite obliterante polmonite organizzata (BOOP) e emorragia alveolare diffusa (12).

La sintomatologia clinica è caratterizzata dalla presenza di tosse, dispnea, febbre, malessere generalizzato e perdita di peso, occasionalmente emottisi (13). Il liquido di lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) mostra la presenza di linfociti e occasionali eosinofili alveolari, in un minor numero di casi si segnalano anche emorragie alveolari (13, 14).

Spesso l'ematocrito mostra una spiccata neutrofilia che potrebbe far supporre un quadro ad eziologia infettiva, ma spesso tale ipotesi diagnostica viene smentita dalla predominanza nel BAL di linfociti, da qui l'importanza di eseguire un esame broncoscopico con analisi del BAL.

Il quadro radiologico è compatibile con forme di BOOP, pol-

monite organizzata o infiltrati interstiziali, in assenza di interessamento pleurico o mediastinico. I referti biotici di tessuto polmonare prelevato in questi pazienti mostrano quadri di BOOP caratterizzati da tessuto di granulazione che oblitera i bronchioli invadendo le strutture duttali e alveolari, in altri si possono vedere infiltrati linfocitari interstiziali e in rari casi anche emorragie alveolari, raramente si riscontrano granulomi (13, 14).

I test spirometrici mostrano quadri di tipo restrittivo, con riduzione della capacità vitale e diffusiva; una componente ostruttiva può evidenziarsi nei soggetti con pregressa abitudine tabagica.

Tra i fattori di rischio correlati allo sviluppo di polmoniti indotte dagli mTORi si ritrovano: l'età avanzata, il sesso maschile, la dose e i livelli ematici del farmaco e la ridotta funzionalità renale.

Il meccanismo patogenetico della tossicità polmonare di questi farmaci non è ben compreso. Si suppone che sia dose-dipendente, o dovuto ad una risposta autoimmune, o ad una reazione di ipersensibilità ritardata scatenata dall'esposizione al farmaco in presenza o meno di un antigene polmonare (12).

Il *sirolimus* e l'*everolimus* noti anche come *proliferation signal inhibitors* (PSIs), legano il recettore citosolico *FK binding protein* (FKBP12) e formano un complesso proteico che va ad inibire la serina-treonina chinasi mTOR del complesso multiproteico mTORC1 (15). Questo determina l'inibizione del segnale di proliferazione cellulare, bloccando il ciclo cellulare in fase G1 e impedendo alla cellula di progredire verso la fase S.

Da alcune evidenze cliniche si deduce che la tossicità è direttamente correlata alle elevate dosi e ai livelli ematici del farmaco. Infatti in alcuni casi riducendo il farmaco, il quadro clinico migliora ma non esula il paziente da nuove ricadute (13).

L'altra ipotesi avanzata emerge dall'osservazione che nel BAL in tali quadri polmonari sono presenti elevati livelli di linfociti T CD4 e pertanto il *sirolimus* e l'*everolimus* potrebbero comportarsi da apteni ed indurre una risposta immunomediata, che spiegherebbe tale evidenza.

Infine secondo ancora dati di letteratura il danno deriverebbe da un meccanismo di risposta immediata, da ipersensibilità, considerando la presenza nel BAL di eosinofili e *mast cells*.

La riduzione del farmaco, fino anche alla sua sospensione, o il trattamento steroideo determinano un miglioramento del quadro clinico (12).

Conclusioni

La tossicità polmonare correlata all'uso degli mTOR inibitori è divenuto un problema sempre più frequente nei pazienti portatori di trapianto d'organo (16). Inoltre in letteratura vengono descritti anche casi di polmoniti complicate dall'uso di farmaci come: aziotioprina, anticorpi monoclonali, mofetil micofenolato, i quali sono implicati nell'infiammazione del tessuto polmonare.

Spesso questi quadri polmonari non vengono riconosciuti, considerando eventualmente solo l'aspetto infettivo.

Nel caso della paziente sopra descritto, si può dedurre come sia fondamentale prendere in considerazione di fronte ad un paziente immunodepresso e con un corredo di segni e sintomi di interessamento polmonare, l'eventuale ipotesi di una polmonite organizzata di natura iatrogena.

A confermare tale ipotesi è dirimente l'esecuzione di un'indagine broncoscopica con biopsia polmonare. Eseguire solo l'analisi citologica delle cellule contenute nel liquido di lavaggio bronco-alveolare può essere significativa (13). Infine ad avvalorare l'ipotesi diagnostica è il mancato isolamento di un agente microbico.

A differenza di quanto suggerito in letteratura riguardo alla scelta terapeutica di sospendere il trattamento con mTORi e utilizzare una terapia steroidea ad alte dosi (12), nel caso sopra descritto è stata proseguita la terapia con *everolimus* diminuendo il farmaco gradualmente nel tempo, raggiungendo livelli ematici del farmaco intorno a 2.5-3 µg/L. Infine non è stato modificato il dosaggio dello steroide (terapia proposta spesso dalla letteratura per il trattamento della fibrosi polmonare) perché la paziente ha risposto sufficientemente alle modifiche della terapia immunosoppressiva, considerando anche gli eventuali effetti collaterali secondari a tale terapia (per esempio ipertensione arteriosa, danno gastrico acuto).

Pertanto, il nostro caso clinico potrebbe essere di aiuto ai clinici nella gestione e nella decisione terapeutica da intraprendere nel corso di *lung syndrome* secondaria all'uso di inibitori di mTOR. Infatti, è plausibile che tale complicanza possa aumentare significativamente nel corso dei prossimi anni visto il sempre più frequente utilizzo di questa categoria farmacologica in trapiantologia renale.

Riassunto

Gli inibitori di mTOR (mTORi, *mammalian target of rapamycin*; *sirolimus* ed *everolimus*) sono stati introdotti in clinica nel tentativo di migliorare le strategie terapeutiche in corso di trapianto d'organo, garantendo un adeguato potere immunosoppressivo ed evitando la nefrotossicità propria degli inibitori delle calcineurine. Inoltre, nel corso del tempo, è emerso dalla letteratura un buon potenziale antineoplastico e cardioprotettore di questa categoria farmacologica.

Comunque, come altri immunosoppressori, tali farmaci sono accompagnati da effetti collaterali, spesso dose dipendenti, reversibili dopo minimizzazione o sospensione del farmaco. A tal proposito, sono sempre più evidenti le segnalazioni di quadri polmonari patologici correlati all'uso degli mTORi.

Di seguito viene riportato il caso di una giovane donna nefrotipiantata, in follow-up presso il nostro Centro e ricoverata per un quadro clinico caratterizzato da febbre e tosse persistente non responsivi alla terapia antibiotica. La TC Torace, al momento della ammissione nel nostro reparto, evidenziava un quadro molto suggestivo di polmonite organizzata o infiltrati interstiziali (BOOP), verosimilmente iatrogeno secondario all'uso cronico di *everolimus*.

Sulla base della suddetta diagnosi abbiamo ridotto significativamente la posologia dell'mTORi raggiungendo *trough level* stabili di 2.5-3 µg/L.

Dopo alcuni giorni dalla modifica terapeutica abbiamo assistito al miglioramento del quadro clinico con la defervescenza della paziente e la riduzione della sintomatologia polmonare. Inoltre, le ricerche microbiologiche e neoplastiche effettuate su broncoaspirato sono risultate negative.

In 15^a giornata, la paziente eseguiva una nuova TC Torace di

controllo che evidenziava, dopo confronto con la precedente, notevole attenuazione delle multiple aree di addensamento. A distanza di tre mesi, il quadro polmonare è ulteriormente migliorato, la funzionalità renale è stabile e le condizioni cliniche della paziente sono buone.

Il nostro caso clinico descrive una verosimile *Lung Syndrome* correlata all'uso di *everolimus* risolta soltanto con significativa riduzione della posologia del farmaco. La nostra esperienza potrebbe essere utile per il trattamento delle complicanze polmonari sempre più frequenti nei pazienti nefro-trapiantati trattati con inibitori di mTOR.

Parole chiave: Everolimus, Trapianto renale, Bronchiolite obliterante polmonite organizzata (BOOP)

Dichiarazione di conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Indirizzo degli autori:

Dr. Gianluigi Zaza
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
Piazzale A. Stefani 1
37126 Verona
gianluigi.zaza@univr.it

Bibliografia

- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drug* 2007; 67: 369-91.
- Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation- challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21: 149-58.
- Bertoni E, Bruschi M, Candiano G, et al. Post-transplant proteinuria associated with everolimus. *Transplant Proc* 2009; 41(4): 216-7.
- Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M. Good outcomes with Cyclosporine very low exposure with everolimus high exposure in renal transplant patients. *J Nephrol* 2011.
- Aires I, Carvalho D, Remedio F, et al. Sirolimus induced drug fever in a renal transplant patient: a case report. *Transplantation* 2009; 41: 957-8.
- Dorschner L, Speich R, Ruschitzka F, et al. Everolimus induced drug fever after heart transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 303.
- Alexandru S, Ortiz A, Baldovi S, et al. Severe Everolimus associated pneumonitis in a renal transplantation recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3353.
- Rodriguez-Moreno A, Ridao N, Garcia-Ledesma P, et al. Sirolimus and Everolimus induced pneumonitis in adult renal allograft recipients: experience in a center. *Transplantation* 2009; 41: 2163-5.
- Errasti P, Izquierdo D, Martin P, et al. Pneumonitis associated with mammalian target of rapamycin inhibitors in renal transplant recipients: a single center experience. *Transplantation* 2010; 42: 3053-4.
- Otton J, Hayward CS, Keogh AM, et al. Everolimus associated pneumonitis in 3 heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 104-6.
- Morelonn E, Stern M, Israel-Biet D, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 787.
- Vandewiele B, Vandecasteele SJ, Vanwallegheem L, De Vriese AS. Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. *Chest* 2010; 137: 456-9.
- Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome- a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3631-7.
- Champion L, Stern M, Israel-Biet, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006; 144: 505-9.
- Leogrande D, Teutonico A, Ranieri E, et al. Monitoring biological action of rapamycin in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 314-25.
- Lindenfeld JA, Simon SF, Zamora MR, et al. BOOP is common in cardiac transplant recipients switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Am J Transplant* 2005; 5: 1392-6.

TEST DI VERIFICA

1) L'everolimus agisce principalmente:

- Inibendo selettivamente mTOR (mammalian target of rapamycin)
- Inibendo la sintesi de novo delle purine
- Bloccando le molecole di costimolazione dell'attivazione dei linfociti T
- Nessuna delle precedenti

2) Nel sospetto di polmonite interstiziale da farmaci, quali esami strumentali potrebbero essere utili per un buon inquadramento diagnostico?

- Rx Torace
- TC torace
- Tracheo-broncoscopia ed eventuale esame biptico
- Tutte le precedenti

3) Quale scelta terapeutica è più appropriata nel caso di sospetto di polmonite interstiziale secondaria all'uso cronico di inibitori di mTOR?

- Sospendere immediatamente la terapia immunosoppressiva
- Ridurre immediatamente la posologia degli inibitori di mTOR e introdurre, in associazione, gli inibitori delle calcineurine
- Ridurre, se possibile, la posologia degli inibitori di mTOR e valutare attentamente il decorso clinico
- Nessuna delle precedenti

Le risposte corrette alle domande sono pubblicate su questo numero del *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche* Vol. 25, no. 1, pag. 52.