

# Pneumonia em organização secundária ao uso do everolimus – relato de caso

## Pneumonia in organization secondary to the use of everolimus - case report

Gabriel Mendonça Diniz Lima<sup>1</sup>. Ana Laís Lacerda Rulim<sup>1</sup>. Gunter Gerson<sup>1</sup>. Lucyara Gomes Catunda<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC/EBSERH), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente que desenvolveu pneumonia em organização (PO) com presumida associação ao uso do everolimus. **Metodologia:** Estudo do tipo relato de caso, tendo os dados sido coletados por meio do prontuário médico e a revisão bibliográfica pesquisada pelo PUBMED. **Resultados:** O relato de caso é de uma paciente de 66 anos que realizou transplante renal, e após, iniciou o uso do tacrolimus e everolimus. Depois de 1 ano e cinco meses do transplante desenvolveu tosse seca e febre. Então internou-se para investigação, sendo excluídas causas infecciosas e autoimunes. Progrediu com piora clínica, foi entubada e permaneceu em leito de terapia intensiva. Foi realizado biópsia pulmonar com resultado compatível para PO. O quadro clínico foi correlacionado ao uso do everolimus, sendo suspenso e iniciado prednisona, evoluindo com melhora clínica. **Conclusão:** Os inibidores da mTOR são medicações com forte associação com o desenvolvimento de doenças pulmonares intersticiais. A temporalidade, na literatura, é variável desde o início do everolimus ao surgimento dos primeiros sintomas. Nesse caso, o everolimus foi a droga relacionada ao desenvolvimento da PO, pelo maior número de casos na literatura quando comparado ao tacrolimus, cujas evidências são mais fracas.

**Palavras-chave:** Pneumonia por bronquiolite obliterante em organização. Everolimo. Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.

### ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a patient who developed organizing pneumonia (OP), presumably associated with the use of everolimus. **Methodology:** Study of the case report type, with data collected through medical records and literature review researched by PUBMED. **Results:** The case report is of a 66-year-old patient who underwent kidney transplantation and then started using tacrolimus and everolimus. One year and five months after the transplant, developed a dry cough and fever. Then she was admitted for investigation, and infectious and autoimmune causes were excluded. She progressed with clinical worsening, was intubated and remained in intensive care bed. Lung biopsy was performed with a result compatible with OP. The clinical picture was correlated with the use of everolimus, being suspended and prednisone started, evolving with clinical improvement. **Conclusion:** mTOR inhibitors are medications with a strong association with the development of interstitial lung diseases. The temporality, in the literature, varies from the onset of everolimus to the onset of the first symptoms. In this case, everolimus was the drug related to the development of OP, due to the largest number of cases in the literature when compared to tacrolimus, whose evidence is weaker.

**Keywords:** Cryptogenic organizing pneumonia. Everolimus. Drug-related side effects and adverse reactions.

**Autor correspondente:** Gabriel Mendonça Diniz Lima, Rua Lauro Maia, 135, Jose Bonifácio, Fortaleza, Ceará. CEP: 60055-210. E-mail: gabrielmendoncamdl@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 31 Jan 2022; Revisado em: 31 Mai 2022; Aceito em: 09 Set 2022.

## INTRODUÇÃO

A pneumonia em organização (PO) tem sido descrita como uma inflamação pulmonar secundária a um mecanismo desencadeante específico como drogas, infecções ou doenças pulmonares primárias, quando a etiologia é indeterminada chamamos de criptogênica.<sup>1</sup>

O padrão histopatológico é definido pela presença de tecidos de granulação dentro dos espaços aéreos pulmonares distais, com infiltração de fibroblastos e deposição de matriz de tecido conjuntivo frouxo. O diagnóstico baseia-se em uma apresentação clínico-radiológica sugestiva, na demonstração do padrão histopatológico e na exclusão de possíveis causas.<sup>2</sup>

O everolimus é um inibidor da mTor que bloqueia a proliferação celular mediada por células T e exerce um potente efeito imunossupressor. Quando comparado a outras classes de imunossupressores, como o micofenolato mofetila, o everolimus apresentou maior incidência de efeitos colaterais, dentre eles a doença pulmonar intersticial.<sup>3</sup>

O diagnóstico pode ser desafiador, requerendo descartar inicialmente causas mais comuns. O objetivo deste relato de caso é mostrar a possível associação do everolimus com o desenvolvimento de PO.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brazil, sob parecer de número 5.209.500.

## RELATO

Paciente de 66 anos, transplantada renal por nefropatia diabética é admitida na enfermaria para esclarecimento diagnóstico com um quadro de tosse seca há 6 meses, evoluindo com dispneia aos esforços e febre há 01 mês.

Admitida em ar ambiente e a ausculta pulmonar apresentava murmúrio vesicular presente com roncospasmos em ambos os hemitórax e crepitações bibasais.

Previamente à admissão, realizou tomografia de tórax evidenciando áreas em vidro fosco, nódulos centrolobulares e padrão de árvore em brotamento e presença de bronquiolite dos segmentos médios e inferiores de ambos os hemitórax, sendo levantada a suspeita de tuberculose pulmonar e iniciado tratamento empírico com esquema RIPE (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida).

Evoluiu com piora da dispneia e necessidade de oxigênio por máscara de reservatório. No entanto, por apresentar piora, precisou ser submetida à intubação orotraqueal, sendo então encaminhada para leito de unidade de terapia intensiva (UTI). Foi iniciado tratamento empírico com meropenem, teicoplanina, ganciclovir, anfotericina B, prednisona, sulfametozaxol-trimetropina, mantido esquema RIPE e suspensão dos imunossupressores.

Foi realizada a broncoscopia, estando os exames microbiológicos negativos para fungos, BAAR, bacterioscopia, *Cryptococcus*

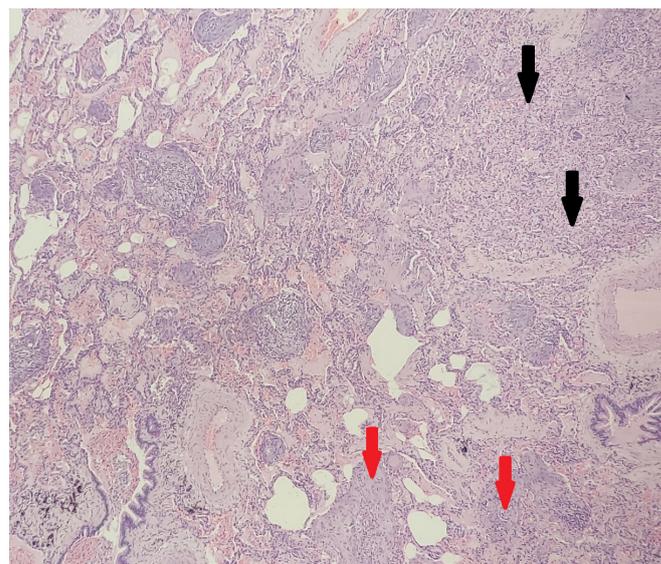
*neoformans* e *Pneumocystis jirovecii*. Resultados negativos para curva de galactomanana sérica e histoplasmose em creme leucocitário. Novas culturas de aspirados traqueais negativas (Quadro 1). Pesquisa negativa para fungos em culturas de sangue e lavado broncoalveolar (LBA). Foi realizada a biopsia pulmonar por videotoracoscopia com resultado que revelou agrupamentos fibroblásticos em sacos e ductos alveolares sugestivos de pneumonia em organização (Figura 1 e Figura 2).

Quadro 1. Tabela dos principais exames laboratoriais realizados e os resultados.

Exames	Resultados
Pesquisa e cultura para fungos (LBA e sangue)	Negativa
Pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistente (BAAR) e Cultura para bacilos de Koch (BK)	Negativa
Pesquisa para <i>Cryptococcus Neoformans</i>	Negativa
Bacterioscopia (LBA)	Negativa
Pesquisa de <i>pneumocystis jirovecii</i>	Negativa
Curva de galactomanana sérica	Negativa
Cultura para germes piogênicos	Negativa
Pesquisa de histoplasmose em creme leucocitário	Negativa
Autoanticorpos (Anti-Jo-1, Anti-scl70, Fator reumatoide, Anti-CCP, FAN).	Negativa

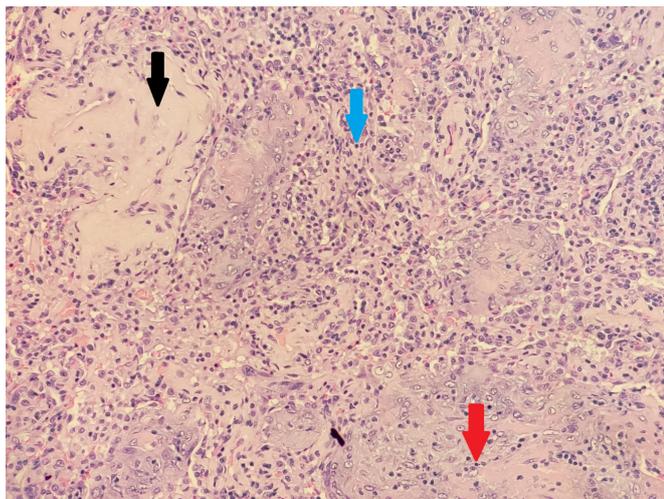
\*Lavado broncoalveolar (LBA).

Figura 1. Fotomicrografia de segmento de pulmão, coloração de H.E, aumento de 10x.



Legenda: O corte histológico mostra arquitetura alveolar preservada, sem evidências de fibrose intersticial densa, destruição arquitetônica ou alteração em favo de mel. Destaca-se o acentuado infiltrado de predomínio linfomononuclear intersticial (setas pretas) e os agregados fibroblásticos alveolares (setas vermelhas).

**Figura 2.** Fotomicrografia de segmento de pulmão, coloração de H.E, aumento de 20x.



Legenda: o corte histológico mostra agrupamentos fibroblásticos em sacos e ductos alveolares formados por fibroblastos fusiformes com produção de matriz colagênica (seta preta). Observa-se ainda infiltrado linfomononuclear intersticial (seta azul) e septos alveolares espessados por linfócitos, células plasmáticas e histiócitos (seta vermelha).

Com o suporte ventilatório, terapia com corticoide e assistência multidisciplinar, houve melhora do quadro clínico, e a paciente tolerou desmame de ventilação mecânica, até que foi traqueostomizada, decanulada, recebendo alta hospitalar.

Nas primeiras consultas ambulatoriais foi suspenso o esquema RIPE, em decorrência dos resultados negativos para tuberculose pulmonar na cultura do LBA, além da suspensão do everolimus pela provável associação com PO, sendo decidida em acordo com a equipe do transplante renal a manutenção imunossupressora em monoterapia com tacrolimus. Foi mantida a corticoterapia com prednisona como adjuvante à imunossupressão e de manutenção para a doença pulmonar adquirida. No seguimento ambulatorial, a dose da prednisona foi desmamada.

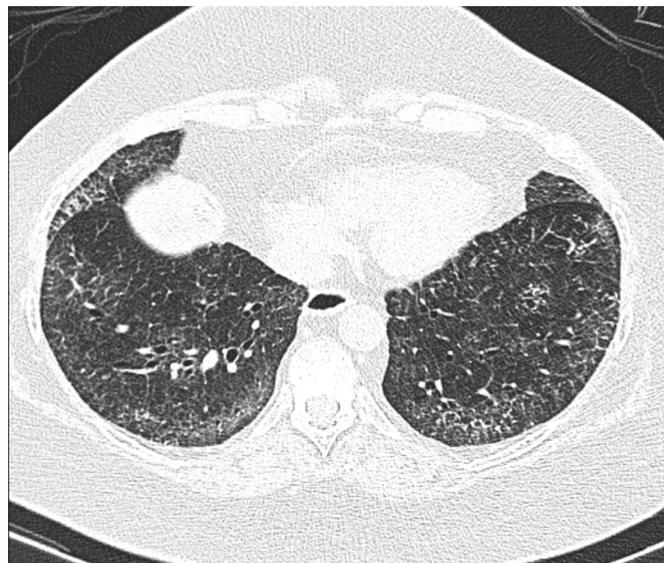
A primeira prova de função pulmonar apresentava-se dentro dos limites de normalidade. Realizou o teste da caminhada de seis minutos (TC6<sup>m</sup>) sem dessaturações ao exame. Foi optado, durante a primeira consulta, por iniciar azatioprina, pelo padrão tomográfico e histopatológico sugestivo de PO e ter apresentado boa resposta após uso do corticoide. Foi realizada investigação adicional, com anti-scl70, anti-Jo1, fator reumatoide, anti-ccp e FAN, com resultados negativos.

Nas primeiras consultas, apresentava dispneia leve com a escala MRC (Medical Research Council) de 1. Porém, ao decorrer de dois anos houve piora tomográfica e clínica. O padrão da dispneia evoluiu para MRC 3/4 com dificuldade em realizar as atividades do cotidiano e nas imagens houve piora do padrão tomográfico (Figura 3).

A paciente apresenta padrão alimentar inadequado associado a ganho de peso e a sintomas relacionados à doença do refluxo gastroesofágico. A piora pode relacionar-se às microaspirações, formando padrão radiológico de bronquiolite respiratória associado a PO.

Em decorrência da piora tomográfica, foi reiniciada prednisona, associado azitromicina pelo efeito imunomodulatório e anti-inflamatório, otimizado a terapêutica para doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) sendo associado pró-cinético ao inibidor de bomba de prótons, mudança do estilo de vida e mantido azatioprina.

**Figura 3.** Imagem de corte transversal da tomografia de tórax.



Legenda: imagem após quatro anos da internação com áreas em vidro fosco, micronódulos em vidro fosco com ramificações e padrão de pneumonia intersticial não específica com bronquiectasias, áreas de fibrose com certa preservação subpleural, sem áreas de faveolamento.

## DISCUSSÃO

Temos uma paciente com diagnóstico de PO confirmado por meio da biópsia cirúrgica. Previamente, foram descartadas infecções e outras causas secundárias. Inicialmente, o gatilho mais provável foi o uso dos imunossupressores, dentre eles o everolimus que fazia uso antes da internação, sendo essa medicação inibidora da mTOR, e de acordo com Bouabdallah et al.<sup>4</sup> (2013), esta classe apresenta forte associação com o desenvolvimento de doenças pulmonares intersticiais.

Como etiologia mais provável, foi aventada a possibilidade de ter sido associada ao uso do everolimus, em decorrência do maior número de relato de casos. Foram encontrados relatos de casos de pacientes que desenvolveram PO durante o tratamento de Macroglobulinemia de Waldenstrom,<sup>5</sup> carcinoma de células renais,<sup>6,7</sup> esclerose tuberosa,<sup>8</sup> insulinomas<sup>9</sup> e em pacientes submetidos a transplante renal.<sup>10,11</sup> Foram encontrados, em menor número, relatos de casos que poderiam estar associados

ao uso do tacrolimus. Em um dos casos publicados por Cunha, Syed e Mickail<sup>12</sup> (2012), os sintomas surgiram após transplante hepático, foi confirmado o diagnóstico de PO por meio da biópsia pulmonar, mas nesse caso, poderia associar-se tanto ao uso do tacrolimus como a infecção pelo herpes vírus simples (HSV) confirmado por LBA, pelos efeitos citopáticos do HSV. Outro relato que mostra uma fraca associação ao tacrolimus é o relato de Bitzan et al.<sup>13</sup> (2010), que teve o diagnóstico por biópsia, porém, sem correlacionar ao uso de uma droga específica, pois os sintomas surgiram logo após transplante hepático, tendo sido usado, além do tacrolimus, globulina antitímico, rituximabe e sirolimus. Em outro caso, após transplante hepático com associação mais forte ao desenvolvimento de PO por tacrolimus, foi mantido o imunossupressor em doses baixas e iniciado prednisona com melhora clínica.<sup>14</sup>

O tempo do início dos sintomas é variável, desde a introdução do everolimus, com relato de surgimento de PO até com 10 anos do início.<sup>8</sup> Em estudo com 13 pacientes, desenvolvido por Baas et al.<sup>10</sup> (2014), ocorreu grande variabilidade de tempo da introdução das drogas ao início dos sintomas, sendo

registrados pacientes que iniciaram sintomas de 7 até 385 dias. Nos demais estudos, o tempo entre o início da droga e os sintomas foram, respectivamente, 3 meses,<sup>11</sup> 5-7 meses,<sup>5</sup> 3.4 até 36.7 semanas com total de 37 pacientes,<sup>6</sup> 3 meses.<sup>7</sup> Em nosso relato, a paciente iniciou o everolimus logo após o transplante, em abril de 2015, com início dos sintomas respiratórios em setembro de 2016 e necessidade de internamento em março de 2017.

Foi optado por suspender o everolimus após revisão bibliográfica, pela maior associação com o desenvolvimento de PO, e mantido tacrolimus após a alta hospitalar. De acordo com White et al.<sup>6</sup> (2010), foram formuladas recomendações quanto ao manejo do uso de everolimus relacionadas a toxicidade pulmonar. Em sua classificação, nossa paciente foi alocada no grau IV (Quadro 2), com necessidade de descontinuar a medicação, iniciar corticoide e não retornar mais o everolimus. Vale ressaltar que essa classificação foi elaborada baseada nos pacientes em tratamento para carcinoma de células renais, sendo citada essa classificação por não haver uma recomendação específica para suspensão em paciente após transplante renal.

**Quadro 2.** Gerenciamento de pneumonite: algoritmo de intervenção.<sup>6</sup>

Gradação	Manifestação clínica	Recomendações e ajuste do everolimus
Grau I (Leve)	Assintomático, apenas achados radiográficos.	Sem intervenções. Manter dose.
Grau II (Moderado)	Sintomático, não interferindo nas atividades de vida diária.	Reduzir dose ou interrupção temporária até resolução dos sintomas. Pode ser iniciado corticoide.
Grau III (Grave)	Sintomático, interferindo nas atividades de vida diária ou necessidade de oxigênio suplementar.	Interromper medicação. Reiniciar em duas semanas se benefício clínico for evidente. Iniciar corticoide.
Grau IV (Risco de vida)	Necessidade de suporte ventilatório invasivo.	Não reiniciar mesmo com a resolução dos sintomas em decorrência da gravidade.

Houve inicialmente boa resposta ao corticoide, porém, após 26 meses do quadro inicial, apresentou piora da dispneia e do padrão tomográfico. Em um estudo com 48 pacientes, a maioria teve recaída ainda no primeiro ano. Esse padrão de evolução clínica é possível e não afeta a morbimortalidade, deve ser considerado como um quadro aceitável e protocolos eficientes devem ser realizados, minimizando os efeitos adversos, pelo uso de corticoide na menor dose e duração.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

Podemos concluir que os inibidores da mTOR são drogas com associação frequente ao desenvolvimento de doenças pulmonares intersticiais, dentre elas, a pneumonia em

organização. Seu diagnóstico é de exclusão, muitas vezes não sendo possível correlacionar com clareza com determinados gatilhos. Nesses casos, após exclusão de causas infecciosas, medicamentosas e autoimunes, a causa é indefinida, sendo considerada de origem criptogênica.

No caso abordado, associamos o uso do everolimus como o possível gatilho para o desenvolvimento de PO pelo maior número de relatos de casos na literatura, quando comparado com o tacrolimus. O diagnóstico e tratamento devem ser iniciados de forma precoce. As recidivas podem acontecer, muitas vezes necessitando retorno da corticoterapia. Outros fatores associados como gatilhos também devem ser tratados.

## REFERÊNCIAS

1. Krupar R, Kümpers C, Haenel A, Perner S, Stellmacher F. Kryptogen organisierende Pneumonie versus sekundäre organisierende Pneumonie. *Pathologe*. 2021; 42(1):55–63.
2. Cottin V, Cordier J-F. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(05):462–75.
3. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in de novo kidney transplants: an analysis from the randomized transform study. *Transplantation*. 2019 ;103(9):1953–63.
4. Bouabdallah K, Ribrag V, Terriou L, Soria J-C, Delarue R. Temsirolimus in the treatment of mantle cell lymphoma: frequency and management of adverse effects. *Current Opinion in Oncology*. 2013; 25(Supplement 2):S1–12.
5. Nishino M, Boswell EN, Hatabu H, Ghobrial IM, Ramaiya NH. Drug-related pneumonitis during mammalian target of rapamycin inhibitor therapy: radiographic pattern-based approach in waldenström macroglobulinemia as a paradigm. *The Oncologist*. 2015; 20(9):1077–83.
6. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(3):396–403.
7. Nazer L, Alnajjar T, Salah S, Khzouz J, Alfaqeer N, Qandeel M. Fatal case of cryptogenic organizing pneumonia associated with Everolimus. *Annals of Saudi Medicine*. 2014; 34(5):437–9.
8. Lanfranco J, Holt A, Montague A, Oza TH, Elballat M, Romero-Legro IH. Everolimus induced organizing pneumonia in a patient with tuberous sclerosis complex. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2021; 32:101347.
9. J. Kim C, McKenzie D, K. Joseph J, Aytaman Y, Luis Lam M, Soni L, et al. Refractory metastatic insulinoma treated with everolimus, complicated by cryptogenic organizing pneumonia. *AJMCR*. 2019; 7(7):125–32
10. Baas MC, Struijk GH, Moes D-JAR, van den Berk IAH, Jonkers RE, de Fijter JW, et al. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2014; 27(5):428–36.
11. Alexandru S, Ortiz A, Baldovi S, Milicua JM, Ruiz-Escribano E, Egido J, et al. Severe everolimus-associated pneumonitis in a renal transplant recipient. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 23(10):3353–5.
12. Cunha BA, Syed U, Mickail N. Renal transplant with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (Boop) attributable to tacrolimus and herpes simplex virus (Hsv) pneumonia. *Heart & Lung*. 2012; 41(3):310–5.
13. Bitzan M, Ouahed JD, Carpineta L, Bernard C, Bell LE. Cryptogenic organizing pneumonia after rituximab therapy for presumed post-kidney transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(6):1163–7.
14. DeAngelo AJ, Ouellette D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in an orthotopic liver transplant patient1: *Transplantation*. 2002; 73(4):544–6.
15. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: a critical review of current concepts and treatment. *Treatments in Respiratory Medicine*. 2006; 5(3):193–206.

### Como citar:

Lima GM, Rulim AL, Gerson G, Catunda LG. Pneumonia em organização secundária ao uso do everolimus – relato de caso. *Rev Med UFC*. 2023;63(1):1-5.