

## Μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος (Πρώτη κλινική εφαρμογή στην Ελλάδα)

Β. Παπανικολάου, Δ. Τακούδας, Π. Μαργάρη\*, Δ. Βροχίδης, Δ. Γάκης, Γ. Ίμβριος,  
Α. Παπαγιάννης, Ι. Φούζας, Μ. Μαντέλας, Γ. Βισβάρδης, Γ. Μυσερλής,  
Γ. Βεργούλας, Δ. Καραμήτσος\*, Α. Αντωνιάδης

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Α.Π.Θ.,

\* Β' Προπ. Παθ. Κλινική, Α.Π.Θ., "Ιπποκράτειο" Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

**Περίληψη.** Η Μεταμόσχευση Νησιδίων Παγκρέατος (ΜΝΠ) είναι πολλά υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας του διαβήτη, γι αυτό και, παρά τις συνεχείς απογοητεύσεις, διατήρησε αμείωτο το ενδιαφέρον των ερευνητών για τις τρεις τουλάχιστο τελευταίες δεκαετίες. Έτσι η εισαγωγή και καθιέρωση της αυτόματης τεχνικής απομόνωσης νησιδίων παγκρέατος από τους Ricordi και συν. (1988) προσέφερε πλέον τη δυνατότητα απομόνωσης όχι μόνο σταθερά επαρκούς αριθμού, αλλά και ικανοποιητικής καθαρότητας και λειτουργικότητας νησίδια από έναν και μόνο πτωματικό Δότη. Στη Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων του Α.Π.Θ, στο "Ιπποκράτειο" Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης υιοθετήθηκε και εφαρμόστηκε η τεχνική αυτή της απομόνωσης και τα τελευταία δύο χρόνια έγιναν επανειλημμένες επιτυχείς απομόνωσεις νησιδίων παγκρέατος από όλους σχεδόν τους πτωματικούς Δότες, που αξιοποιήθηκαν στον Ελλαδικό χώρο. Μετά από το απαραίτητο αυτό στάδιο προετοιμασίας και τυποποίησης της τεχνικής, προχωρήσαμε στις 30 Μαΐου 1999 στην πρώτη ΜΝΠ στην Ελλάδα με Λήπτρια διαβητική τύπου Ι γυναίκα, ηλικίας 32 ετών, η οποία προηγουμένως (1995) είχε υποβληθεί σε πτωματική μεταμόσχευση νεφρού. Περιγράφεται η τεχνική απομόνωσης και το εγχειρητικό πρωτόκολλο της ενδοηπατικής εμφύτευσης των νησιδίων, η μετεγχειρητική αγωγή που ακολουθήθηκε, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μεταβολές που παρατηρήθηκαν στους 16 μήνες μετεγχειρητικής παρακολούθησης της πρώτης αυτής Λήπτριας νησιδίων παγκρέατος.

**Papanikolaou V, Takoudas D, Margari P, Vrochides D, Gakis D, Imvrios G, Papagiannis A, Fouzas J, Mantelas M, Vissardis G, Myserlis G, Vergoulas G, Karamitsos D, Antoniadou A. Pancreatic islet transplantation. First clinical application in Greece.** Organ Transplant Surgical Unit, 2nd Dept. of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. *Organ & Tissue Transplant* 2000, 5: 9 -12.

*Islet transplantation (ITx) is a highly promising therapeutic method for the treatment of type-1 diabetes and despite the continuous disappointments the interest of the investigators maintained undiminished during the last 2-3 decades. Thus the development of the automated method of islet isolation described by Ricordi et al. (1988) resulted in significant progress in both number and purity of the islets that can be obtained from each pancreas. We adopted this method and the last two years repeated successful islet isolations were carried out from pancreata harvested from all almost the Greek cadaver Donors. The islets of one of these successful isolations were used in the first islet transplantation performed in Greece on 30 May 1999. The recipient was a diabetic type-1 woman, 32years old, which had been previously (1995) transplanted with a cadaveric kidney graft. The technical procedure for islet isolation, the surgical method of transplantation, the postoperative treatment and the biochemical and metabolic profile during the 16 months follow up of this islet after kidney recipient is described.*

### Εισαγωγή

Η Μεταμόσχευση Παγκρέατος (ΜΠ) συνοδεύεται σήμερα από απόλυτα ικανοποιητικά απο-

τελέσματα (86% περίπου ινσουλινοανεξαρτησία). Η μέθοδος όμως αυτή θεραπείας του διαβήτη τύπου 1 δεν παύει να αποτελεί μια μείζονα χειρουργική επέμβαση, η οποία συνοδεύεται από μεγάλη



Εικ. 1. Τα δύο τμήματα του παγκρεατικού μοσχεύματος μετά τη διατομή κατά τον αυχένα του. Α. Καθετηριασμός των κολοβωμάτων του παγκρεατικού πόρου. Β. Διάταση του οργάνου με κολλαγενάση και απομάκρυνση των αγγειακών στοιχείων και του περιπαγκρεατικού λιπώδους ιστού.

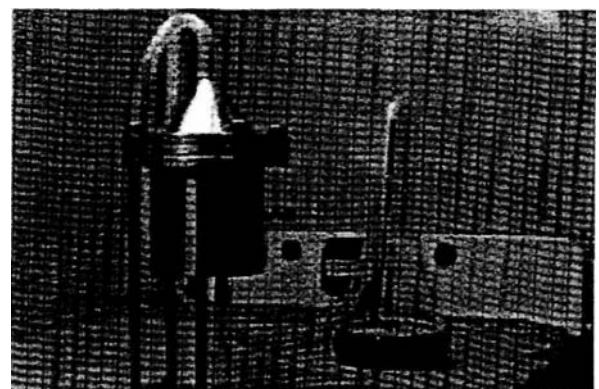
νοσηρότητα, αλλά και σημαντική θνητότητα<sup>1</sup>. Η Μεταμόσχευση Νησιδίων Παγκρέατος (ΜΝΠ), αν και συνοδεύεται από πολύ πιο χαμηλά ποσοστά ινσουλινοανεξαρτησίας, εξακολουθεί να αποτελεί μια πολύ ελκυστική εναλλακτική μέθοδο θεραπείας του διαβήτη, γιατί είναι πολύ πιο απλή και ασφαλής για το Λήπτη επέμβαση.

Τα τελευταία χρόνια έγιναν σημαντικές πρόοδοι στις τεχνικές απομόνωσης νησιδίων από το ανθρώπινο πάγκρεας και η εισαγωγή και καθιέρωση της αυτόματης τεχνικής από τους C Ricordi και συν.<sup>2</sup> προσφέρει πλέον τη δυνατότητα απομόνωσης όχι μόνο επαρκούς αριθμού, αλλά και ικανοποιητικής λειτουργικότητας και καθαρότητας νησίδια. Η τεχνική αυτή, με μικρές τροποποιήσεις, υιοθετήθηκε από το Κέντρο μας και, μετά από επανειλημμένες επιτυχείς απομονώσεις νησιδίων που πραγματοποιήσαμε τα τελευταία δύο χρόνια, προχωρήσαμε στις 30 Μαΐου 1999 στην πρώτη για τον Ελλαδικό χώρο ΜΝΠ.

### Περιγραφή περιπτώσεως

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 34 ετών, με ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη από την ηλικία των 3 ετών. Το 1995 υποβλήθηκε σε πτωματική Μεταμόσχευση νεφρού, λόγω τελικού σταδίου διαβητικής νεφροπάθειας και, λίγους μήνες αργότερα, παρουσίασε ραγδαία επιδείνωση και των άλλων συνοδών βλαβών του διαβήτη με εγκατάσταση τύφλωσης, γαγγραινης στα κάτω άκρα (κνημιαίος ακρωτηριασμός δεξιά και ταρσομετα-τάρσιος αριστερά), βαριάς γαστροπάθειας και περιφερικής νευροπάθειας. Ο διαβήτης παρέμενε δυσρρυθμιστος, παρά το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, και η ασθενής παρουσίαζε συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Στην ηλικία των 32 ετών, τέσσερα χρόνια μετά από τη νεφρική με-

ταμόσχευση και με καλή λειτουργία του μοσχεύματος (κρεατινίνη ορού 0,9 mg%), η ασθενής υποβλήθηκε σε ΜΝΠ. Δότης του παγκρεατικού μοσχεύματος ήταν άνδρας ηλικίας 35 ετών, μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση και νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για 3 ημέρες. Η έκπλυση του μοσχεύματος έγινε με διάλυμα UW-1 και ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (μέχρι την έναρξη της διαδικασίας απομόνωσης των νησιδίων) ήταν 3 ώρες. Η απομόνωση των νησιδίων έγινε στο Εργαστήριο Απομόνωσης Νησιδίων Παγκρέατος, που λειτουργεί στο Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης (το μοναδικό στον Ελλαδικό χώρο). Η τεχνική συνίσταται στη διάταση του παγκρέατος με κολλαγενάση (Εικ. 1), η οποία στη συνέχεια ενεργοποιείται στους 37°C και προκαλεί την ενζυματική διάσπαση του παγκρεατικού ιστού μέσα στην ειδική συσκευή του κλειστού κυκλώματος κυκλοφορίας του ενζύμου (Εικ. 2). Υπήρξε συμβατότης ως προς την ομάδα αίματος, η διασταυρούμενη αντίδραση



Εικ. 2. Το κλειστό κύκλωμα κυκλοφορίας της ενεργοποιημένης στους 37°C κολλαγενάσης, η οποία προκαλεί προοδευτική απελευθέρωση των νησιδίων από το παγκρεατικό μόσχευμα μέσα στην ειδική συσκευή ενζυματικής διάσπασης του οργάνου.

Πίνακας 1. Ιστική τυποποίηση του ασθενούς και των δυο Δοτών (νεφρικού και παγκρεατικού μοσχεύματος)

Ασθενής	A 2, 9(24)	B 5(51), 16(39)	DR 3, 5
Νεφρικό μόσχευμα	A 1, 24	B 37, 51	DR 2, X
Παγκρεατικό μόσχευμα	A 3,11	B 7, 34	DR 3, 7

(Cross-match) ήταν αρνητική και δεν υπήρχε επανάληψη των ιστικών αντιγόνων (HLA) του νεφρικού μοσχεύματος (Πίν. 1).

Η εμφύτευση των νησιδίων έγινε στο ήπαρ. Με τοπική αναισθησία και μικρή (3-4 εκ.) μέση υπομάλια λαπαροτομία έγινε αποκάλυψη ενός ελκείνου κλάδου του συστήματος της πυλαίας κυκλοφορίας και προωθήθηκε φλεβικός καθετήρας στο στέλεχος της πυλαίας φλέβας κάτω από ακτινοσκοπικό έλεγχο. Η έγχυση του διαλύματος των νησιδίων, συνολικού όγκου 120 ml, διήρκεσε 30 min και έγινε χωρίς να παρατηρηθεί καμιά μεταβολή στις επανειλημμένες μετρήσεις των πιέσεων στο σύστημα της πυλαίας.

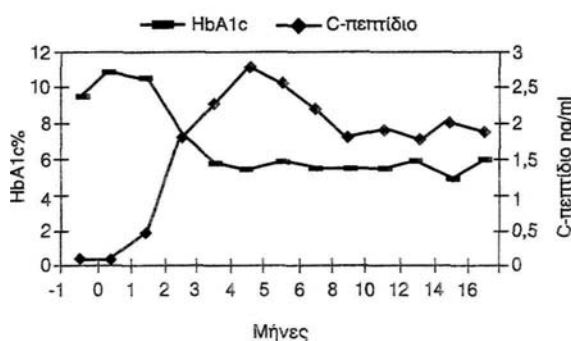
Το σωματικό βάρος της ασθενούς πριν τη ΜΝΠ ήταν 51 kg και οι ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη 70 IU. Χορηγήθηκαν 340000 ΙΕ (αριθμός νησιδίων με διάμετρο 150 μm) αμέσως μετά την απομόνωση τους με καθαρότητα 60%. Η ασθενής βρισκόταν ήδη σε χρόνια ανοσοκαταστολή (κορτιζόνη, MMF και κυκλοσπορίνη) για το νεφρικό μόσχευμα, η οποία και διατηρήθηκε με την προσθήκη μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 (Simulect<sup>β</sup>). Η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης συνεχίστηκε ενδοφλέβια για μία εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων του σακχάρου αίματος μέσα στα φυσιολογικά όρια. Μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο συνεχίστηκε η συμπληρωματική χορήγηση ινσουλίνης, η οποία γινόταν υ-

ποδόρια και οι ημερήσιες ανάγκες έφταναν το 20% περίπου των προ εγχειρητικών αναγκών σε ινσουλίνη. Οι μετρήσεις του C-πεπτιδίου σε συνθήκες νηστείας γίνονταν σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά τη μεταμόσχευση και οι μεταβολές των επιπέδων του στον ορό, μαζί με τις μεταβολές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) στους 16 μήνες της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, φαίνονται στην εικόνα 3.

### Συζήτηση

Η μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος είναι τόσο ελκυστική μέθοδος θεραπείας του διαβήτη, ώστε, παρά τις συνεχείς απογοητεύσεις, διατήρησε αμείωτο το ενδιαφέρον των ερευνητών για τις τρεις τουλάχιστον τελευταίες δεκαετίες. Σύμφωνα με το Διεθνές Αρχείο Μεταμόσχευσης Νησιδίων Παγκρέατος (ΠΤΡ)<sup>3</sup> από το 1974 πραγματοποιήθηκαν 335 ΜΝΠ (269 μεταμοσχεύσεις έγιναν μεταξύ 1990 και 1999). Η επιβίωση ασθενών και νησιδίων (C-πεπτίδιο >0,5 ng/ml) ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση ήταν 96% και 37% αντίστοιχα, ενώ μόνο στο 10% των ληπτών δεν ήταν απαραίτητη η συμπληρωματική χορήγηση ινσουλίνης για διάστημα > 1 έτους. Το 55% των ΜΝΠ έγιναν στην Ευρώπη, το 44% στη Β. Αμερική και το 1% στη Ν. Αμερική. Η περίπτωση που παρουσιάζεται αποτελεί την πρώτη ΜΝΠ που έγινε στη Ελλάδα (30 Μαΐου 1999) και αφορά διαβητική γυναίκα, η οποία πριν από 4 χρόνια (13 Μαΐου 1995) είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Η πρώτη αυτή Λήπτρια νησιδίων εξακολουθεί σήμερα (16 μήνες μετά τη μεταμόσχευση) να έχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία, φυσιολογική παραγωγή C-πεπτιδίου και φυσιολογικά επίπεδα HbA<sub>1c</sub>, με μεγάλη βελτίωση της αυτόνομης και περιφερικής νευροπάθειας, βελτίωση της περιφερικής μικροαγγειοπάθειας και επανάκτηση της ικανότητας αναγνώρισης των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ενώ οι ημερήσιες ανάγκες σε εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης έχουν ελαττωθεί κατά 80%.

Η απώλεια σημαντικού αριθμού νησιδίων από μη ανοσολογικούς παράγοντες στη θέση εμφύτευ-



Εικ. 3. Μεταβολές των τιμών του C-πεπτιδίου και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) στους 16 μήνες μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

σης τους (κολπώδη τριχοειδή ήπατος), η αδυναμία έγκαιρης διάγνωσης της απόρριψης του μοσχεύματος και η χρησιμοποίηση τοξικών για τα νησίδα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων αποτελούν τους βασικούς λόγους αποτυχίας εγκατάστασης ινσουλινοανεξαρτησίας σε ικανοποιητικό αριθμό ληπτών νησιδίων παγκρέατος. Η πρόσφατη όμως εφαρμογή από την ομάδα του Edmonton στον Καναδά ενός νέου ανοσοκατασταλτικού πρωτοκόλλου (χωρίς κορτιζόνη) και η χρησιμοποίηση δύο τουλάχιστο Δοτών (για την κάλυψη των αναγκών ενός Λήπτη) αποτελεί νέο, πολύ σημαντικό, σταθμό στην εξέλιξη της ΜΝΠ. Η πρόδρομη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής του πρωτοκόλλου αυτού με επίτευξη ινσουλινοανεξαρτησίας στο 100% (7/7) των αρρώστων για χρονικό διάστημα παρακολούθησης από 4-14 μήνες<sup>4</sup>, θέτει νέες βάσεις και προοπτικές στις ενδείξεις της ΜΝΠ με

άμεσο επακόλουθο την ευρεία αποδοχή και κλινική εφαρμογή της θεραπευτικής αυτής μεθόδου.

### Βιβλιογραφία

1. *Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DER* Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000, 231: 269-75.
2. *Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW.* Automated method for the isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988; 37: 413-20.
3. *Brendel M.* Islet Transplantation Registry. XVIII International Congress of the Transplantation Society. Single Subject Symposium 16. Rome, 27/8-1/9/ 2000.
4. *Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Wamock GL, Kneteman NM, Rajotte RV.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Eng. J Med* 2000, 343: 230.