

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος

Θ. ΚΑΡΑΤΖΑΣ

Τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος παρουσιάζει ιδιαίτερη επιτυχία στην προσπάθεια απελευθέρωσης από την ινσουλίνη ατόμων με τύπου Ι σακχαρώδη διαβήτη. Από το 2000, με την καθιέρωση του «πρωτοκόλλου του Έντμοντον» του Πανεπιστημίου της Αλμπέρτα στο Έντμοντον του Καναδά, τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων νησιδίων παγκρέατος στα διάφορα κέντρα της Ευρώπης και της Αμερικής είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, γεγονός που αποτελεί μεγάλη επιτυχία στην αντιμετώπιση του διαβήτη και στην αποτροπή των σοβαρών και επικίνδυνων επιπλοκών του.

Στην πολυκεντρική μελέτη του πρωτοκόλλου του Έντμοντον συμμετέχουν 9 από τα μεγαλύτερα μεταμοσχευτικά κέντρα νησιδίων παγκρέατος σε Ευρώπη και Αμερική, που ακολουθούν κοινά πρωτόκολλα επεξεργασίας παγκρέατος, απομόνωσης και εμφύτευσης νησιδίων, ποιοτικού και ποσοτικού ελέγχου των μεταμοσχευμένων νησιδίων, του ανοσοκατασταλτικού σχήματος φαρμάκων και του τρόπου αντιμετώπισης των μεταμοσχευμένων ασθενών.

Τα σημαντικότερα στοιχεία του πρωτοκόλλου του Έντμοντον αφορούν: 1) Αλλαγή του συνδυασμού των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, με βασικό στοιχείο την αφαίρεση της κορτιζόνης και την επιλογή ενός θεραπευτικού φαρμακευτικού σχήματος που είναι ελάχιστα τοξικό για τα μεταμοσχευμένα νησίδια. 2) Στην περίπτωση που μία μεταμόσχευση νησιδίων δεν ήταν αρκετή για να απελευθερώσει τον ασθενή από την ινσουλίνη, ακολουθεί και δεύτερη μεταμόσχευση από δότη της ίδιας ομάδος αίματος, σε χρονικό διάστημα 1–3 μηνών. 3) Τροποποιήσεις σε βασικά στάδια απομόνωσης των νησιδίων, όπως π. χ. στη συντήρηση του παγκρεατικού μοσχεύματος (με την εισαγωγή του διαλύματος Perfluorocarbone που σε συνδυασμό με το διάλυμα Belzer συντηρούν καλύτερα το πάγκρεας και διπλασιάζουν το χρόνο «ψυχρής ισχαιμίας»), στην ενζυματική πέψη του

παγκρέατος, που με τη χρήση του ενζύμου Liberase, της καθαρής δηλαδή μορφής τού ως τώρα χρησιμοποιούμενου ενζύμου Collagenase, η απομόνωση των νησιδίων έχει καλύτερα ποσοτικά και ποιοτικά αποτελέσματα.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Έντμοντον, μεταμόσχευση νησιδίων προβλέπεται σε άτομα με σοβαρά προβλήματα ανεπείγνωστων υπογλυκαιμικών επεισοδίων για τα οποία χρειάζονται βοήθεια από τρίτους, σε άτομα με σοβαρά προβλήματα ρύθμισης του σακχάρου και σε άτομα με σοβαρές επιπλοκές αμφιβληστροειδοπάθειας, νευροπάθειας και νεφροπάθειας. Υποψήφιοι ακόμη είναι ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας διαβητικής αιτιολογίας, καθώς και ασθενείς στους οποίους η μεταμόσχευση νησιδίων μπορεί να συνδυασθεί με μεταμόσχευση νεφρού όταν συνυπάρχει διαβητική νεφροπάθεια.

Η τεχνική της μεταμόσχευσης νησιδίων σήμερα αποτελεί μια απλή επεμβατική διαδικασία. Η εμφύτευση των νησιδίων γίνεται στο χώρο της επεμβατικής ακτινολογίας, όπου με τοπική αναισθησία και ξύπνιο τον ασθενή, υπό άσηπτες συνθήκες, γίνεται διαδερμική διηπατική τοποθέτηση ενός λεπτού καθετήρα στην πυλαία φλέβα και ακολουθεί η έγχυση των νησιδίων που διαρκεί 30–40'. Οι επιπλοκές της διαδικασίας έγχυσης των νησιδίων που αναφέρονται διεθνώς είναι ήπιες και αντιμετωπίζονται εύκολα. Δεν έχουν αναφερθεί έως σήμερα θανατηφόρες επιπλοκές, ούτε από τη διαδικασία έγχυσης των νησιδίων και ούτε θάνατοι μακροπρόθεσμα που να σχετίζονται άμεσα με τη μεταμόσχευση των νησιδίων. Οι επιπλοκές που έχουν σχέση με τη χρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στη μεταμόσχευση νησιδίων είναι χωρίς συνέπειες στην πλειονότητα των περιπτώσεων και εύκολα αναστρέψιμες, κυρίως λόγω των χαμηλών δόσεων των χορηγούμενων φαρμάκων που συμπεριλαμβάνονται στο θεραπευτικό συνδυασμό.

Για τους παραπάνω λόγους και ιδιαίτερα λόγω του

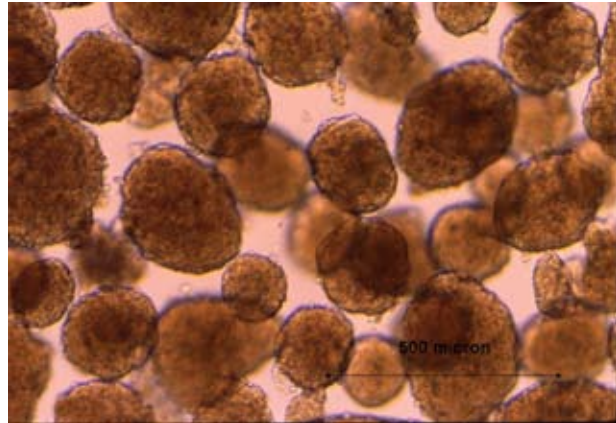
ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΗΣΙΔΙΩΝ



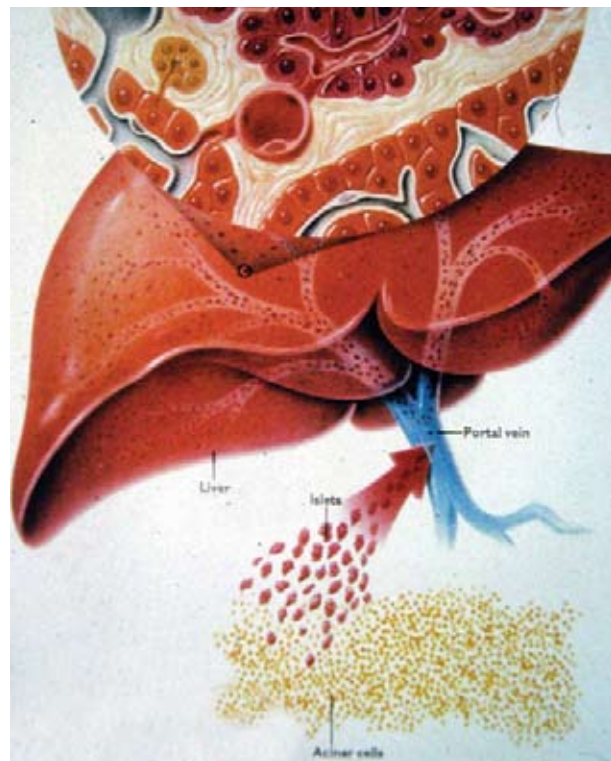
Επεξεργασία παγκρέατος



Έγχυση νησιδίων



Απομόνωση νησιδίων



Εμφύτευση νησιδίων δια της πυλαίας στο ήπαρ

χαμηλού ποσοστού επικινδυνότητας της μεταμοσχευτικής διαδικασίας, όσοι από τους μεταμοσχευμένους δεν είχαν πλήρως απελευθερωθεί από την ινσουλίνη μετά την 1η μεταμόσχευση, υποβάλλονταν σε 2η και ενδεχομένως και σε 3η σε μερικές περιπτώσεις, μέσα σε χρονικό διάστημα 1–3 μηνών. Τελικά, τα νέα στοιχεία του πρωτοκόλλου του Έντμοντον και η αλλαγή διαφόρων παραγόντων άλλαξαν ριζικά τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων νησιδίων του παγκρέατος και οδήγησαν σε πολύ υψηλά ποσοστά λειτουργικότητας των μεταμοσχευμένων νησιδίων και στη μακρόχρονη επιβίωσή τους.

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης του μεταμοσχευτικού κέντρου νησιδίων του Έντμοντον που αφορούσαν σε 65 μεταμοσχευμένους που είχαν 5 χρόνια παρακολούθησης. Η μελέτη κατέγραψε ότι το 82% των μεταμοσχευμένων παρέμειναν ελεύθεροι ινσουλίνης για χρονικό διάστημα άνω του έτους, το 70% έμειναν ελεύθεροι ινσουλίνης για 2 χρόνια και περίπου το 50% για 3 χρόνια. Στα 5 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών φάνηκε ότι παρόλο που ένα χαμηλό ποσοστό (10%)

των μεταμοσχευμένων εξακολουθούσαν να είναι ελεύθεροι ινσουλίνης, εν τούτοις ένα πολύ μεγάλο ποσοστό (80%) είχαν ικανοποιητική παραγωγή c-πεπτιδίου, πράγμα που αποδεικνύει τη μερική λειτουργικότητα των μεταμοσχευμένων νησιδίων. Η υπολειμματική αυτή λειτουργικότητα των νησιδίων ήταν αρκετή για να εξασφαλίζει στους ασθενείς την προστασία από τις επικίνδυνες επιπλοκές του αρρυθμισμού διαβήτη για τις οποίες χρειάστηκαν

μεταμόσχευση. Η τελευταία μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό "Transplantation" τον Αύγουστο 2005 με τα συνολικά αποτελέσματα όλων των μεταμοσχευτικών κέντρων του πρωτοκόλλου του Έντμοντον σε 471 μεταμοσχευμένους, κατέγραψε τα ίδια ποσοστά επιβίωσης και λειτουργίας των μεταμοσχευμένων νησιδίων, με πολύ μικρές αποκλίσεις μεταξύ των κέντρων. Καταλήγοντας, οι συγγραφείς της μελέτης σημειώνουν ότι το μεγαλύτερο όφελος των αρρώστων αυτών στο διάστημα των 5 χρόνων μετά τη μεταμόσχευση ήταν η απουσία των σοβαρών και επικίνδυνων υπογλυκαιμικών επεισοδίων και η έλλειψη των φαινομένων του αρρυθμισμού διαβήτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Angelico MC, Alejandro R, Nery J, Webb M, Bottino R, Kong SS, Karatzas T, Olson L, Tzakis AG, Ricordi C. Transplantation of islets of Langerhans in patients with insulin-requiring diabetes mellitus undergoing orthotopic liver transplantation - The Miami experience. *J Mol Medicine* 1999; 77:144-147.
- Benhamou PY, Oberholzer J, Toso C, Kessler L, Penfornis A, Bayle F, Thivolet C, Martin X, Ris F, Badet L, Colin C, Morel R on behalf of the GRAGIL group. Human islet transplantation network for the treatment of type I diabetes: first data from the Swiss-French GRAGIL consortium (1999-2000). *Diabetologia* 2001; 44:859-864.
- Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, Socci C, Bertuzzi F, Kashgarian M, Secchi A. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type 1 diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2150-2158.
- Froud T, Ricordi C, Baidal DA, Hafiz MM, Ponte G, Cure P, Pileggi A, Poggioli R, Ichii H, Khan A, Ferreira JV, Pugliese A, Esquenazi VV, Kenyon NS, Alejandro R. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant* 2005; 5:2037-2046.
- Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon JV, Ansite JD, Clemmings SM, Sakai T, Paraskeyas S, Eckman PM, Sageshima J, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Zhang HJ, Sutherland DER, Bluestone JA. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody. *Am J Transplant* 2004; 4:390-402.
- Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Sung-Hee I, Zhang HJ, Parkey J, Hunter DW, Sutherland DER. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 293:830-835.
- Korsgren O, Nilsson B, Berne C, Felldin M, Foss A, Kallen R, Lundgren T, Salmela K, Tibell A, Tufveson G. Current status of clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005; 79:1289-1293.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Shapiro AMJ, Vantuyghem MC. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004; 53:955-962.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfarhli E, Kneteman NM, Lakey JRT, Shapiro AMJ. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54:2060-2069.
- Shapiro AMJ, Ricordi C. Unraveling the secrets of single donor success in islet transplantation. *Am J of Transplantation* 2004; 4:295-298.
- Shapiro AMJ, Lakey JRT, Paty BW, Senior PA, Bigam DL, Ryan EA. Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005; 79:1304-1307.
- Street CN, Lakey JRT, Shapiro AMJ, Imes S, Rajotte RV, Ryan EA, Lyon JG, Kin T, Avila J, Tsujimura T, Korbitt GS. Islet graft assessment in the Edmonton protocol. Implications for predicting long-term clinical outcome. *Diabetes* 2004; 53:3107-3114.
- Tsujimura T, Kuroda Y, Kin T, Avila JG, Rajotte RV, Korbitt GS, Ryan EA, Shapiro AMJ, Lakey JRT. Human islet transplantation from pancreases with prolonged cold ischemia using additional preservation by the two-layer (UW solution/perfluorochemical) cold-storage method. *Transplantation* 2002; 74:1687-1691.
- Venturini M, Angeli E, Maffi P, Fiorina P, Bertuzzi F, Salvioni M, De Cobelli F, Socci C, Aldrighetti L, Losio C, Di Carlo V, Secchi A, Del Maschio A. Technique, complications, and therapeutic efficacy of percutaneous transplantation of human pancreatic islet cells in type 1 diabetes: The role of US. *Radiology* 2005; 234:617-624.