

# Transplantace pankreatu

Tento článek se věnuje transplantaci slinivky břišní z pohledu diabetologie. Transplantace slinivky či ostrůvků vede u pacientů s diabetes mellitus I. typu, narozdíl od inzulinoterapie, k téměř úplné dlouhodobé normalizaci glykémie bez hypoglykemických stavů. Není však vhodná jako metoda první volby pro všechny pacienty s tímto onemocněním. V současné době zůstává transplantace slinivky břišní jedinou metodou, která bezprostředně po operaci navozuje stav normoglykémie, stabilizuje hodnotu glykovaného hemoglobinu a při dlouhodobě dobré funkci štěpu je schopna stabilizovat či až regredovat mikrovaskulární změny u diabetu.<sup>[1]</sup>

## Historie

### Svět

První pokusy léčit diabetes mellitus I. typu transplantací slinivky proběhly na přelomu 19. a 20. století. Tyto pokusy byly neúspěšné, neboť narážely na technické i imunologické bariéry tehdejší doby. Teprve 17. prosince 1966 na Minnesotské Univerzitě v Minneapolis provedli Kelly a Lillehei první kombinovanou transplantaci ledviny a slinivky u člověka. Program transplantací slinivky byl vždy úzce spjat s transplantacemi ledvin, protože diabetická nefropatie představovala vždy výraznou komplikaci samotného diabetu. Výsledky těchto operací však nebyly příliš uspokojivé. Pacienti často trpěli komplikacemi spojenými s nedokonalě ošetřenou exokrinní sekrecí jako jsou infekce, trombózy, dehiscence a píštěle. Na přelomu 70. a 80. let umožnilo klinické testování Cyklosporinu A akcelarovat rozvoj transplantací slinivky. Neméně důležitou roli hrálo uspořádání několika mezinárodních kongresů věnovaných transplantaci slinivky, které řešily především problémy související s řešením exokrinní sekrece pomocí močové drenáže či Roux-en-Y duodeno-jejuno-stomie. Urologická drenáž se však později ukázala být zatížena větším počtem urologických a metabolických komplikací, a tak po dalším rozvoji imunosupresivní léčby dostala přednost drenážní technika na střevo. Aby se předešlo nefyziologickému zvýšení inzulinu v cévním řečišti po napojení žilního systému štěpu na žíly pánevního systému (a tím k urychlení aterogeneze), dává se i dnes v polovině světových center přednost napojení žilního systému štěpu na portální řečiště. Ve většině případů byl štěp uložen do těla retroperitoneálně, v IKEMu však vyvinuli také metodu extraperitoneálního uložení štěpu.<sup>[1] [2]</sup>

### ČR

V polovině 70. let měli lékaři v IKEMu dostatek zkušeností s transplantacemi ledvin, aby se mohli pokusit spojit tento výkon s transplantací pankreatu. Podobně jako ve světě bylo potřeba vyřešit předně exokrinní drenáž slinivky. V IKEMu zvolili po pokusech na psech techniku časné obliterace vývodu pomocí polymeru. Tato technika má výhodu (oproti podvazu), že nedochází k městnání, následné ruptuře (a nekrotázám/trombózám) a vzniku píštěle ve vývodném systému. Také aciny jsou inhibovány a produkují méně trávicích enzymů. Následné mikroskopické ověřování přineslo poznatek, že pankreas mezi 35. dnem a 10. měsícem fibrotizuje a ze žlázy s vnitřní i vnější sekrecí se stává žláza s převážně vnitřní sekrecí. Nejlepších výsledků bylo dosaženo použitím segmentu autotransplantátu se zásobními cévami. Díky poznatkům získanými pokusy byla roku 1983 v ČR provedena první kombinovaná transplantace pankreatu a ledvin u člověka. Výsledky těchto operací nakonec nenaplnily očekávání, a tak bylo jasné, že bude třeba hledat nové techniky. Dlouhodobé výsledky se zásadně změnily se zavedením transplantace celého pankreatu s drenáží do močového měchýře v roce 1994. Urologické a metabolické komplikace (dehydratace a velké ztráty bikarbonátů a s tím spojená acidóza) kvůli relativní četnosti omezily kolem roku 2000 další rozvoj transplantace celé slinivky s vývodem na střevo, jak tomu bylo v této době ve světě běžné. Transplantace Langerhansových ostrůvků je v IKEMu prováděna od roku 2005.<sup>[1] [3]</sup>

## Indikace

Jako u všech operací je potřeba zvážit rizika a přínos. S ohledem na rizika spojená s dlouhodobou imunosupresí je operace vyhrazena především pro nemocné, kteří čekají na transplantaci ledviny či pro nemocné, kteří transplantaci ledviny již podstoupili. Indikací neimunosuprimovaného pacienta k výkonu může být porušené vnímání hypo/hyperglykemie - tedy tehdy, převažují-li rizika špatně kompenzovatelného diabetu nad riziky dlouhodobé imunosuprese. V takovém případě lze přistoupit k izolované transplantaci pankreatu. Další indikací pro izolovanou transplantaci je diabetes způsobující rychlý rozvoj mikrovaskulárních komplikací. Kombinovaná transplantace ledvin a slinivky je indikována v případě terminální diabetické nefropatie. Asi 95% pacientů je indikováno z příčiny diabetes mellitus I. typu, menšina pak jako diabetes mellitus II. typu. V IKEMu jsou indikováni pacienti s diabetes II. typu ke kombinované transplantaci pouze v případě BMI pod 30kg/m<sup>2</sup>, potřebují-li více než 0,7 j./kg inzulinu a zároveň je-li terapie inzulinem neuspokojivá. V Evropě se využívají výhradně orgány odebrané kadaverózním dárčům. Obecně neexistuje věkový limit v případě indikace k transplantaci, ale zřídka se provádí izolovaná transplantace nad 50 let a kombinovaná nad 60 let věku. Kontraindikací k transplantaci jsou ischemická onemocnění srdce, CNS a dolních končetin zvláště pak s rozvinutým syndromem diabetické nohy.<sup>[1]</sup>

## Chirurgická technika

Výše popsané komplikace urologické drenáže se zasloužily o rozvoj enterální drenáže. Výhodnější než segmentální transplantace je transplantace celého orgánu, což vedlo ke snížení počtu komplikací v podobě trombóz, pankreatitidy štěpu a píštělí. Zároveň je transplantována větší masa Langerhansových ostrůvků. Chirurgický přístup je buď **extraperitoneální** z šikmé incize v pravém dolním kvadrantu břicha, nebo **intrapertoneální** nejčastěji z

podélné laparotomie. První jmenovaný s sebou nese signifikantně zvýšené riziko postoperační peritonitidy a možných dalších infekcí, avšak umožňuje lepší vstřebávání tekutiny v okolí žlázy. Druhý jmenovaný (v ČR provádí IKEM) přináší dobré výsledky zatížené často zhoršeným hojením operační rány. Žilní anastomózu lze provést buďto na pravý pletenec pánevních žil (dáno anatomickými poměry), či v případě intraperitoneální transplantace na portální řečiště. Teoretická výhoda druhého jmenovaného postupu je prevence nefyziologických hladin inzulinu a vzniku tolerance. V praxi se však neprokázal vliv na glycidový metabolismus. Po odběru štěpu je často nutno arteriální řečiště štěpu rekonstruovat. Anastomóza bývá zakládána koncem ke straně na pravou zevní pánevní tepnu. Při reoperaci pak i na společnou pánevní tepnu nebo aortu. Nejčastější technika řešení exokrinní sekrece je enterální drenáž - napojení duodena štěpu na jejunální kličku. Lze použít i Roux-en-Y kličku nebo přímé napojení jinam. Napojení na močový měchýř se kvůli výskytu komplikací již moc nepoužívá.<sup>[1]</sup>

## Komplikace

- chirurgické - trombóza, krvácení, únik pankreatických šťáv, pankreatitida
- hematologické - anémie, erytrocytóza, myelotoxická
- urologické - hematurie, infekce močového měchýře
- metabolické - acidóza, dehydratace
- gastrointestinální - průjem, gingivální hyperplasie, ulcerace v dutině ústní

### Chirurgické komplikace

Asi u 5% pacientů se rozvine **trombóza cév štěpu**, což je také nejčastější chirurgickou komplikací. Žilní uzávěr se vyskytuje častěji než arteriální. Jako prevence lze využít postoperační terapii antikoagulancii a dlouhodobou terapii antiagregancii. V případě uzávěru je nutno použít trombolytika. Další komplikací je **krvácení**. Jeho zdrojem bývají cévní anastomózy a je nutná chirurgická revize. **Únik pankreatické šťávy** je popisován až v 10% případů. Na vině bývá technická chyba a pokud ji nelze zvládnout konzervativně, je nutná chirurgická revize. Obraz je podobný akutní pankreatitidě s horečkou a leukocytózou. **Pankreatitida štěpu** je vzácnou komplikací.<sup>[1]</sup>

### Hematologické komplikace

Většina pacientů přichází k transplantaci s již sekundární **anémií**. Přetrvávání této anémie může být důsledkem špatné funkce štěpu případně jako reakce na léčbu azathioprinem či jinými imunosupresivy. Po operaci dochází postupně k normalizaci hodnoty hemoglobinu. Může však být přítomno překročení hematokritu jako reakce na operaci. Tato **erytropoéza** je dána spíše než původně uvažovaným zvýšením EPO v periferní krvi zvýšením IGF (insulin-like growth factor) a jeho vazebného proteinu IGF-BP (insulin-like growth factor binding protein). Zvýšená erytropoéza může pacienta ohrožovat zvýšením rizika plicní embolie. Azathioprin může mít **myelosupresivní efekt**. Dnes bývá nahrazován mycophenolat mofetilem, který by neměl mít na proliferaci myeloidní řady vliv - incidence anémie a leukopenie při léčbě je však obdobná. Také některé antivirové a antibakteriální léky (trimethoprim-sulfamethoxazol, acyclovir, gancyclovir) mohou mít myelotoxický účinek.<sup>[1]</sup>

### Urologické komplikace

**Hematurie** se po operaci objevuje ve třech formách dle závažnosti. Lehká forma spontánně odezní do 2 - 3 dnů po operaci. Těžší forma nebývá život ohrožující, pouze znepříjemňuje hojení a cévkování pacienta. Většinou postačí přerušit farmakoterapii kyselinou acetylsalicylovou, příp. provést výplach. Chronická hematurie se objevuje 4-6 týdnů po operaci a může přetrvávat několik let. Příčinou bývá ulcerózní léze v sliznici segmentu duodena po chronické CMV infekci. Pokud hematurie přetrvává, je nutné chirurgické řešení případně i zřízení trvalé močové drenáže na střevo. **Infekce močového měchýře** pozorujeme nejčastěji u pacientů s tímto typem drenáže - dnes tedy spíše vzácně.<sup>[1]</sup>

### Metabolické komplikace

Drenáž do močového měchýře byla spojena s vysokou ztrátou bikarbonátů a dehydratací. To vedlo k metabolické acidóze a postupnému přechodu k enterální drenáži. Tyto příznaky však mohou provázet i enterální drenáž a to v případě nedostatečné funkce štěpu ledviny.<sup>[1]</sup>

### Infekční komplikace

Imunosuprimovaný pacient je ohrožen vyšším rizikem výskytu oportunních **infekcí**. Z časového hlediska lze odlišit 3 fáze: raná postoperační fáze - první 4 týdny - pacienti jsou ohroženi především infekcemi přítomnými v jejich organismu ještě před operací, infekcemi ze štěpu či zdravotnického materiálu. Střední fáze - v prvním půlroce je pak pacient ohrožen především infekcemi CMV, EBV, VHB a HIV. Pozdní postoperační fáze - cca 50% pacientů má obdobná rizika jako příslušníci běžné populace (tj. především respirační a močové infekce), další je kromě infekcí uvedených u druhé fáze ohrožena navíc *P. carinii*, *Listeria monocytogenes* aj. Vyžadují tedy zvýšenou a dlouhodobou antimikrobiální terapii.<sup>[1]</sup>

### Gastrointestinální komplikace

Častou postoperační komplikací je **průjem** a to bez závislosti na použití imunosupresiv či antibiotik. Další komplikací může být **gingivální hyperplasie** či **ulcerace** v dutině ústní jako reakce na použití specifických imunosupresiv (Cyclosporin A, sirolimus).<sup>[1]</sup>

# Transplantace Langerhansových ostrůvků

Výhody transplantace slinivky poněkud zastiňují pozdní mikrovaskulární komplikace. Cílem terapie pomocí transplantace inzulín produkující tkáně z alternativních zdrojů je zlepšit kvalitu života pacientů stejně jako snaha předejít pozdním komplikacím a možným nežádoucím účinkům farmakoterapie. Transplantace Langerhansových ostrůvků je v současné době jedinou klinicky použitelnou alternativou k orgánové transplantaci, kterou však doplňuje, protože mohou být využívány především ostrůvky obězních a starších dárců nevhodných k orgánové transplantaci. Nevýhodou oproti transplantaci orgánu je nižší výtěžnost ostrůvků, které jsou izolovány postupně a část dříve izolovaných tak podléhá hypoxii a mechanické degradaci. Výtěžnost ostrůvků z jednoho dárce nepokryje metabolické nároky jednoho příjemce. Obvykle je třeba na jednoho příjemce použít slinivku od 2-3 dárců. Náklady orgánové a ostrůvkové transplantace jsou srovnatelné, dlouhodobá úspěšnost transplantace ostrůvků se postupně blíží orgánové transplantaci, ale prozatím se blíží 80% dlouhodobé úspěšnosti. Transplantace slinivky má dlouhodobou úspěšnost mezi 80-90%. Indikace k operaci jsou podobné jako u orgánové transplantace - především tedy diabetici I. typu s opakovanou nerozpoznanou život ohrožující hypoglykemií či těžce zvládnutelnou glykemickou dekompenzací. Kontraindikováni jsou pacienti s diabetickou nefropatií (kvůli toxicitě imunosupresiv) a leckdy také obězní pacienti - množství ostrůvků se totiž injektuje jako IEQ/kg, kde IEQ je ostrůvkový ekvivalent (množství tkáně odpovídající ostrůvku o průměru 150um).<sup>[1]</sup>

## Historie

První nápad transplantovat ostrůvky se přisuzuje ruskému vědci Sobolevovi někdy kolem roku 1902. Teprve až ke konci 60. let 20. století byl proveden klinický výzkum transplantace ostrůvků v Minneapolis. Zprvu velmi nadějná léčba měla zcela nahradit orgánovou transplantaci. Později se ukázalo, že přestože je tato metoda zatížena menším množstvím komplikací, extrahovat ostrůvky je těžší. Během extrakce jich spousta podlehně hypoxii a mechanickým vlivům, následně postimplantační hypoxii (než si vytvoří cévy), navíc imunogenita ostrůvků je srovnatelná s celým orgánem. Také je třeba extrahovat pro jednoho příjemce ostrůvky z více než 1 dárcovské slinivky. První úspěšná transplantace byla provedena Largiaderem a spol. v Curychu roku 1978. Vysoký podíl na zvyšování úspěšnosti léčby transplantací pomocí ostrůvků má definování a přijetí Edmontského protokolu společně se zdokonalením technik buněčné separace (Ricordi 1988) a vývojem nových imunosupresiv.<sup>[1]</sup>

## Izolace ostrůvků

Samotné izolaci předchází odběr orgánu, který vzhledem k nákladnosti celé operace zajišťují zkušené a specializované týmy. V roce 2000 přijala přední světová pracoviště (včetně IKEM) zásady jednotného postupu tzv. Edmontský protokol. Orgán je nutno dostatečně chladit. Po preparaci vývodu následuje intraduktální vstříknutí roztoku kolagenázy a mechanické rozrušení třepáním ve speciální komoře. Rychlost rozpadu tkáně závisí na tkáni, aktivitě a kvalitě enzymů aj. Následná tkáňová suspenze se dále zpracovává a čistí v buněčném separátoru na základě rozdílné hmotnosti buněk po navázání separačního roztoku. Tento krok je velmi důležitý, protože vyvolává menší imunitní odpověď a také snižuje riziko komplikací jako portální hypertenze či DIC.<sup>[1]</sup>

## Transplantace ostrůvků

Jedinou klinicky využívanou metodou je injekce do portálního řečiště. Transhepatálně, kanylací kožním vpichem či po malé laparotomii punkcí mezenterické žíly. Transhepatální přístup je méně invazivní, ale je spojen s vyšším rizikem krvácení a nutností použít heparin. Kožní vpich se provádí v lokální anestezii pomocí Seldingerovy metody přímo do portální žíly. Ostrůvky se nejprve resuspendují ve směsi albuminu a heparinu. Před samotnou injekcí ostrůvků je nutnost ověřit lokalizaci vpichu kontrastní látkou. Samotná aplikace trvá asi 5-10 min. Periferní větev užitou ke kanylaci lze embolizovat jako prevenci postoperačního krvácení. Po transplantaci je nutné pokračovat v terapii inzulínem, aby nově implantované ostrůvky nebyly poškozeny vysokou hladinou glukózy. Pacienti jsou stejně jako u orgánové transplantace dále léčeni imunosupresivy.<sup>[1]</sup>

## Budoucnost

Vzhledem k nedostatku dárců nebude transplantace orgánu nejspíše nikdy široce rozšířenou metodou léčby diabetu. Jen v ČR se ročně odebere asi 25 pankreatů. Podle odhadu by bylo možné získat jen asi 40 pankreatů pro izolaci ostrůvků ročně. Toto množství je nutné pro transplantaci 10-15 příjemcům. Jisté naděje se vkládají do transplantace zvířecích Langerhansových ostrůvků či geneticky upravených inzulín produkujících buněk s navozenou imunologickou tolerancí. Díky tomu by se mohla tato forma léčby uplatnit i v léčbě diabetu II. typu.<sup>[1]</sup>

## Alternativní zdroje

V současné době lze teoreticky uvažovat pouze nad tkání prasečí či vývojem vlastních geneticky modifikovaných inzulín produkujících buněčných linií. Odhlédneme-li od nejasné výše rizika přenosu prasečích endogenních retrovirů, stále zůstává imunologická bariéra xenogenní tkáně vyšší než u alogenní. Modifikované buněčné linie musí splňovat spoustu kritérií:

- efektivní růst s možností následné inhibice
- dostatečná produkce inzulínu
- kontrolovaná sekrece inzulínu v závislosti na potřebách organismu
- nízká či žádná imunogenita

V úvahu tak připadají geneticky modifikované inzulární či neinzulární buňky, transformované linie B-buněk, embryonální kmenové buňky, tkáňové specifické kmenové buňky. Na zvířecích modelech byla úspěšně popsána technika diferenciací kmenových buněk v buňky připomínající B-buňky pankreatu, které reagovaly na koncentraci glukózy produkcí inzulínu. U člověka byla prokázána celoživotní obměna B-buněk pankreatu. Postupně byla objevena řada signálních genů a jejich produktů, které řídí diferenciaci tkáňově specifických kmenových buněk. Znalosti diferenciačních mechanismů nebo umělé modifikace buněk by mohly v budoucnu položit základy hromadné produkci B-buněk jako alternativního zdroje inzulínu produkující tkáně.<sup>[1]</sup>

## BioHub

BioHub je bioinženýrský projekt DRI (Diabetes Research Institute), který má za úkol napodobit fyziologickou funkci slinivky. Jedná se o miniaturní zařízení implantované do těla mezi vrstvy omenta, obsahující inzulín produkující buňky, které jsou schopny reagovat na koncentraci glukózy v krevním řečišti a uvolňovat tak pouze potřebné množství inzulínu. Někteří pacienti mohou profitovat až desetiletí. Oproti transplantaci ostrůvků má tato metoda vyšší univerzálnost: nemělo by docházet k destrukci imunitním systémem; lepší okysličení buněk uvnitř BioHubu do doby než si vytvoří vlastní cévy; lepší výživa buněk. BioHub se snaží co nejvěrněji napodobit fyziologické prostředí slinivky. Navíc poskytuje možnost přídatné oxygenace či pomocných buněk, které zlepšují dlouhodobou životnost inzulín produkujících buněk, snižují zánětlivou reakci a nežádoucí imunitní reakci. BioHub jako takový lze osídlit i jiným typem buněk. Existuje možnost aplikovat imunosupresivní látky lokálně přímo do preparátu - nedochází tak k systémovému ovlivnění.<sup>[3]</sup> <sup>[4]</sup>

## Odkazy

### Související články

- Slinivka břišní
- Diabetes mellitus 1. typu (endokrinologie)
- Imunosupresiva
- Langerhansův ostrůvek (SFLT)
- Chronické komplikace diabetu
- Transplantace v diabetologii

### Zdroj

- ADAMEC, Miloš a František SAUDEK. Transplantace slinivky břišní a diabetes mellitus. 1. vydání. Praha : Karolinum : Galén, 2005. ISBN 80-246-1166-X.
- Abstract: The history of pancreas transplantation: past, present and future. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE; Acta Chir Belg. 2008 May-Jan; 108(3):367-78
- HOLUBOVÁ, Anna. *Výzkum a technologie budoucnosti* [přednáška k předmětu Pokročilé technologie v diabetologii, obor Všeobecné lékařství, 1. Lékařská fakulta Univerzita Karlova]. Praha. 07.12.2016. Dostupné také z <<http://www.albertov.cz/wp-content/uploads/2018/03/Výzkum-a-technologie-budoucnosti-Holubová.pdf>>
- <https://www.diabetesresearch.org/biohub>