

Lek. Andrzej Berman

„Wyniki auto- i alloprzeszczenia wysp trzustkowych”

Streszczenie

Izolacja wysp trzustkowych jest metodą oczyszczania aparatu wyspowego z tkanki egzokrynej, co umożliwia przeszczepienie go pacjentowi z zastosowaniem technik małoinwazyjnych. W chwili obecnej metoda ta jest wykorzystywana w dwóch sytuacjach klinicznych: - u pacjentów z powikłaniami cukrzycy, u których wykonanie przeszczepienia trzustki jest niemożliwe w związku z dużym ryzykiem okołoperacyjnych powikłań sercowo-naczyniowych lub trudnościami technicznymi (alotransplantacja wysp trzustkowych) - u pacjentów z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki, u których wykonywane jest całkowite (lub prawie całkowite) usunięcie trzustki, z której izolowane wyspy przeszczepiane są w celu zapobiegania cukrzycy poresekcyjnej (autotransplantacja wysp trzustkowych)

Najczęściej wyspy trzustkowe przeszczepiane są do wątroby drogą żyły wrotnej. Pomimo tego, że jest to metoda leczenia z wyboru, związana jest z licznymi niedogodnościami. Podstawowym problemem w jej stosowaniu jest krótki czas przeżycia wysp wklinowanych w drobne odgałęzienia żyły wrotnej i znaczna utrata wysp trzustkowych związana z nieimmunologiczną natychmiastową, krwiopochodną reakcją zapalną (IBMIR - Instant Blood-Mediated Inflammatory Reaction). W sposób oczywisty rodzi to potrzebę poszukiwania bardziej optymalnych miejsc wszczepienia. W latach 2008-2015 w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) do auto i allotransplantacji wysp trzustkowych zakwalifikowano w sumie 25 pacjentów. Wykonano 18 izolacji oraz 14 przeszczepień z czego 6 stanowiły allotransplantacje, a 8 przeszczepienia w układzie autogenicznym. W grupie pacjentów, u których wykonano przeszczepienia w układzie autogenicznym znaleźli się również dwaj pacjenci, u których wykonano po raz pierwszy na świecie endoskopowe przeszczepienie wysp trzustkowych pod błonę śluzową żołądka.

Autor pracy przyjął hipotezy zakładające, że: - przeszczepienie wysp trzustkowych zmniejsza ilość powikłań cukrzycy w porównaniu do grupy pacjentów, u których nie wykonano przeszczepienia; - pacjenci z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki u których rozpoznano cukrzycę (ale z zachowaniem resztkowej funkcji tego narządu), mogą być bezpiecznie i skutecznie leczeni przy zastosowaniu jednoczesnej resekcji trzustki z autoprzeszczepieniem wysp trzustkowych. - pankreatektomia z jednoczesnym endoskopowym, autogenicznym przeszczepieniem wysp trzustkowych pod błonę śluzową żołądka jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia u pacjentów z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki, u których istnieją przeciwwskazania do przeszczepienia wysp trzustkowych do wątroby drogą żyłą wrotnej. - allogeniczne przeszczepienie wysp trzustkowych pod błonę śluzową żołądka jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym u których istnieją przeciwwskazania do ich przeszczepienia do wątroby drogą żyły wrotnej.

Do szczegółowych celów pracy należała: 1. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności zapobiegania powikłaniom cukrzycy za pomocą procedury przeszczepienia izolowanych wysp trzustkowych w układzie allogenicznym w porównaniu do leczenia konwencjonalnego za pomocą insulinoterapii w grupie pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia, ale nie poddanych leczeniu tą metodą. 2.

Analiza wyników leczenia pacjentów z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki za pomocą pankreatektomii z jednoczasowym, autogenicznym przeszczepieniem wysp trzustkowych, u których rozpoznano cukrzycę przed leczeniem operacyjnym w porównaniu do pacjentów, u których przed leczeniem nie obserwowano cukrzycy. 3. Analiza wyników leczenia pacjentki, u której w związku z wystąpieniem nadciśnienia wrotnego odstąpiono od przeszczepienia wysp trzustkowych do żyły wrotnej na rzecz śródoperacyjnego przeszczepienia do ściany żołądka. 4. Analiza wyników leczenia dwóch pacjentów z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki u których z powodu przeciwwskazań związanych ze współistniejącą przewlekłą chorobą wątroby po wykonaniu pankreatektomii i izolacji wysp trzustkowych wykonano endoskopowe, autogeniczne przeszczepienie wysp trzustkowych pod błonę śluzową żołądka. W grupie pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym wysp trzustkowych nie wykazano różnic statystycznych w stosunku do grupy kontrolnej pod względem wieku, płci, średniej wartości wskaźnika BMI (body mass index, indeks masy ciała), średniej dawki dziennej podawanej insuliny, średniego stężenia peptydu C na czczo oraz średniego współczynnika wyspowego (Islet Score - współczynnik obiektywizujący skuteczność przeszczepienia wysp trzustkowych). W grupie kontrolnej zaobserwowano istotną statystycznie większą częstość epizodów hipoglikemii ($p=0.001$), wyższe stężenie hemoglobiny glikowanej ($p=0.001$) oraz przyrost częstości powikłań okulistycznych cukrzycy wyrażonych częstością interwencji zabiegowych ($p<0.01$) w stosunku do pacjentów po transplantacji wysp trzustkowych. Współczynnik Islet Score był istotnie wyższy u pacjentów po przeszczepieniu wysp trzustkowych ($p=0.001$). Wystąpił jeden zgon związany z krwawieniem do okolicy nerki przeszczepionej (pacjent po jednoczasowym przeszczepieniu wysp trzustkowych i nerki). U 2 pacjentów doszło do utraty funkcji przeszczepionych wysp (u jednego pacjenta związane z odrzucaniem zależnym od przeciwciał; u jednego ze zbyt małą liczbą przeszczepionych wysp). U jednego pacjenta obserwowano pierwotny brak funkcji przeszczepionych wysp. Wyniki autogenicznego przeszczepienia wysp trzustkowych w grupie badanej (pacjenci z cukrzycą rozpoznaną przed leczeniem operacyjnym) jak i w grupie kontrolnej nie wykazywały różnic statystycznych pod względem zapotrzebowania na insulinę, poziomu hemoglobiny glikowanej oraz stężenia peptydu C na czczo. W obydwu grupach obserwowano doskonały wynik leczenia przeciwbólowego i nie zaobserwowano zgonów w okresie okołoperacyjnym. U wszystkich pacjentów po autoprzeszczepieniu wysp trzustkowych wykazano dodatni wynik na obecność peptydu C. Jeden pacjent utrzymał insulinoniezależność, pozostali pacjenci wymagali zaś włączenia leczenia hipoglikemizującymi lekami doustnymi i/lub insuliną. U jednego pacjenta pomimo poziomu peptydu C $< 0,3$ ng/ml zaobserwowano wystąpienie cech niestabilności metabolicznej (epizody hipoglikemii, HgbA1c $< 8\%$). W odległym okresie obserwacji (2 lata po zabiegu) wystąpił jeden zgon z powodu udaru ośrodkowego układu nerwowego u pacjentka z prawidłowo funkcjonującym przeszczepem. U jednego pacjenta doszło do nawrotu dolegliwości bólowych brzucha związanych z przepukliną wewnętrzną Petersena będącą następstwem operacji. Dolegliwości ustąpiły po interwencji chirurgicznej. U jednego pacjenta wystąpiła późna niedrożność przewodu pokarmowego wymagająca interwencji chirurgicznej. U jednego pacjenta wystąpiło krwawienie do dróg żółciowych z tętniaka tętnicy żołądkowo-dwunastniczej wymagające interwencji wewnątrznaczyniowej. Opisane wyniki są kolejnym dowodem na ważne miejsce przeszczepienia izolowanych wysp trzustkowych we współczesnej medycynie.

Wnioski:

1. W homogennej grupie pacjentów zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepienia wysp trzustkowych wdrożone leczenie w istotny sposób wpływało na zmniejszenie ryzyka ostrych powikłań insulinoterapii jednocześnie zmniejszając ryzyko powikłań odległych cukrzycy. 2. Pankreatektomia z

jednoczasowym, autogenicznym przeszczepieniem wysp trzustkowych u pacjentów z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki i rozpoznaną wcześniej cukrzycą, ale zachowaną funkcją wydzielniczą wysp trzustkowych daje wyniki porównywalne jak u pacjentów bez cukrzycy. Jest to argument uzasadniający rozszerzenie grupy pacjentów mogących odnieść korzyść z takiej strategii leczenia. 3. Opisane techniki przeszczepienia wysp pod błonę śluzową żołądka z dostępu endoskopowego jak i śródoperacyjnego podania zawiesiny wysp trzustkowych do ściany żołądka są bezpieczną i skuteczną metodą, którą można zastosować w przypadku występowania przeciwwskazań do ich przeszczepienia do wątroby drogą żyły wrotnej.