

# OUTCOME RENALE DOPO TRAPIANTO DI PANCREAS NEL DIABETE MELLITO INSTABILE

Enrico Minetti, Giacomo Colussi

S.C. Nefrologia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

## Renal outcome after pancreas transplant in patients with unstable diabetes mellitus

*Combined kidney-pancreas transplant is currently the best treatment option for patients with type 1 diabetes associated with chronic renal failure. The favorable results of simultaneous pancreas-kidney transplants (SPK), introduced in the early 1990s, led to the introduction of the pancreas after kidney transplant (PAK) and the pancreas transplant alone (PTA), a good option for patients with uncontrolled diabetes. The superior results of SPK over PAK are partly related to better donor selection and partly to immunological factors. In conclusion, PAK transplant is a good preemptive choice for patients for whom a living kidney donor is available, so that long-term uremia while the patient is waiting for a cadaver pancreas graft can be avoided. Despite a high surgical complication rate in all types of pancreas transplant (SPK, PAK, PTA), patient survival is good and graft survival is improving year by year.*

Conflict of interest: None

Financial support: Authors did not receive financial sponsorship for the preparation of this manuscript

### KEY WORDS:

Kidney-pancreas transplantation, Graft tolerance, Diabetic kidney disease, Pancreas transplantation

### PAROLE CHIAVE:

Trapianto di rene-pancreas, Tolleranza del trapianto, Nefropatia diabetica; Trapianto di pancreas

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Enrico Minetti  
S.C. Nefrologia Trapianti  
A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda  
Piazza Ospedale Maggiore 3  
20162 Milano  
e-mail:  
enrico.minetti@ospedaleniguarda.it

La nefropatia diabetica è causa di ingresso in dialisi nel 19.8% dei casi secondo i dati del Registro Italiano riferiti ai pazienti incidenti nel 2007; sulla stessa percentuale si attestava il Regno Unito mentre la Francia toccava il 22.3% nello stesso anno, definendo questa nefropatia la prima causa singola di uremia terminale (1). Questi dati sono assai inferiori rispetto a Paesi come Stati Uniti o Giappone che riportano tassi superiori al 40% di pazienti che iniziano ogni anno dialisi a causa della nefropatia diabetica.

Il trapianto di rene-pancreas rappresenta oggi la terapia di scelta del paziente con diabete di tipo I, che sviluppa insufficienza renale cronica. Dai dati del registro IPTR (*International Pancreas Transplant Registry*) pubblicati nel 2005, che includevano circa 22400 trapianti, per lo più Americani e in parte Europei, sappiamo che il trapianto combinato rene-pancreas (*Simultaneous Pancreas-Kidney*, SPK) si è andato diffondendo nella prima metà degli anni novanta. Sulla scorta dei risultati favorevoli di tale trapianto si è dif-

fuso successivamente il trapianto di pancreas dopo rene (*Pancreas After Kidney*, PAK) e verso la fine degli anni novanta il trapianto di pancreas isolato (*Pancreas Transplant Alone*, PTA) che rappresenta una opzione per pazienti con diabete di difficile controllo, in particolare con ipoglicemie non avvertite, perché al beneficio dell'ottenere la normoglicemia si contrappone il peso dell'immunosoppressione.

Le complicanze del trapianto di pancreas sono prevalentemente chirurgiche e sono in relazione soprattutto al drenaggio del prodotto esocrino pancreatico. Il pancreas viene trapiantato insieme al duodeno del donatore, si parla infatti di *graft* duodeno-pancreatico, questo consente al chirurgo di manipolare il *graft* senza quasi toccare il pancreas che è molto vulnerabile e di non dover confezionare anastomosi del Wirsung che sono sempre molto delicate. Le prime esperienze di trapianto di pancreas hanno adottato l'anastomosi duodeno-vescicale. Anche nella nostra

esperienza all'Ospedale Niguarda Ca' Granda su 79 SPK, i primi 16 sono stati effettuati con questa metodica. Le complicanze osservate sono state cistiti e uretriti chimiche, in due casi così gravi da determinare necrosi del glande e necessità di amputazione. L'anastomosi duodeno-vescicale è stata quasi abbandonata a favore dell'anastomosi duodeno-enterica. In questo caso il pancreas è trapiantato a testa in su (*head-up*) e il duodeno anastomizzato a una delle prime anse ileali. Anche questa tecnica si associa a numerose complicanze come il volvolo o pancreatiti non immunologiche del *graft* per retrostasi da ileo paralitico.

Malgrado queste gravi complicanze e la necessità di reintervento chirurgico in un'alta percentuale di casi, la sopravvivenza del paziente a 1 anno è superiore al 95% e la sopravvivenza del pancreas a 1 anno è migliorata negli ultimi anni ed è superiore a 80-85% per tutti i tipi di trapianto: SPK, PAK, PTA (2).

Nel valutare la sopravvivenza del pancreas è importante ricordare le marcate differenze osservate a 5 anni nei riceventi di razza nera (38.9%) rispetto ai bianchi (52.3%) (3) a sottolineare la componente immunogena del pancreas che è verosimilmente superiore a quella del rene.

I primi studi sull'impatto del trapianto di pancreas sull'evoluzione della nefropatia diabetica sono stati eseguiti su pazienti trapiantati di rene. I presupposti per poter utilizzare il trapianto di rene come modello di sviluppo di nefropatia diabetica derivano da studi del gruppo di Minneapolis, che avevano dimostrato come in trapiantati di solo rene in terapia insulinica convenzionale l'ispessimento della membrana basale glomerulare (GBM) sia evidenziabile già dopo 2 anni dal trapianto ed evolva di pari passo all'evoluzione osservata nei reni nativi. Nonostante l'espansione del mesangio compaia solo dopo 5 anni dal trapianto di rene in diabetici tipo I (4), il grado di espansione mesangiale dopo 6-14 anni è sovrapponibile a quello osservato nei reni nativi (5).

Il primo studio pubblicato comprendeva 12 trapiantati di rene che venivano sottoposti a PAK in un periodo variabile tra 1 e 7 anni dopo il trapianto di rene. Una biopsia del rene trapiantato era stata eseguita prima del trapianto di pancreas ed era stata ripetuta dopo almeno due anni. Il confronto tra le due biopsie ha mostrato una sostanziale stabilità dei dati morfometrici renali e il confronto con l'istologia renale di 13 pazienti diabetici trapiantati di solo rene con analogo durata del trapianto ha evidenziato minore ingrandimento dei glomeruli, minore espansione del mesangio per i pazienti sottoposti a PAK, con ispessimento della GBM sovrapponibile. Questo permetteva di concludere che la normoglicemia ottenuta dopo trapianto di pancreas limita la comparsa delle lesioni

caratteristiche della nefropatia diabetica (6).

Il passo successivo fu quello di indagare se il trapianto di pancreas isolato, che iniziava a diffondersi, comportava analoghi effetti benefici nei confronti dei reni nativi. Il primo lavoro pubblicato mostrava apparentemente un insuccesso del trapianto di pancreas nel prevenire l'evoluzione della nefropatia diabetica. I dati morfometrici a 5 anni dal trapianto mostravano una sostanziale espansione del mesangio (7). A rendere più complessa l'analisi erano gli effetti indotti dalla ciclosporina che iniziavano a essere descritti in quegli anni nei trapiantati di rene e che vennero confermati anche in questa casistica nei reni nativi di pazienti trapiantati di pancreas (8).

Proseguendo l'osservazione di questa casistica gli Autori furono in grado di mostrare che gli effetti benefici del trapianto di pancreas si evidenziavano più a lungo termine. La ripetizione della biopsia renale in 8 pazienti a 10 anni dal trapianto di pancreas mostrò una significativa riduzione dello spessore della membrana basale glomerulare e tubulare, una riduzione della espansione mesangiale e infine un minore volume glomerulare medio. Pazienti che all'epoca del trapianto di pancreas presentavano i segni tipici della glomerulopatia diabetica, a 10 anni di distanza mostravano una netta regressione e in certi casi una normalizzazione del quadro istologico renale (9), questo rilievo era in accordo con una stabilizzazione della funzione renale.

Il trapianto di pancreas dopo rene (PAK) si diffuse nei primi anni '90 nonostante i risultati ad un anno fossero meno favorevoli, in termini di funzione renale, rispetto al SPK (10). Il trapianto SPK, a parità di ottimo controllo metabolico del glucosio, offre migliori risultati di outcome renale anche rispetto al trapianto di pancreas isolato (PTA), ma qui il confronto è tra un rene sano, trapiantato in combinazione con il pancreas, rispetto a reni nativi già da tempo esposti al diabete (11). Nello stesso studio è stato notato come i riceventi di PTA mantengano livelli più elevati di immunosoppressore, in questo caso tacrolimus, rispetto ai riceventi di SPK ( $7.9 \pm 2.7$  e  $6.2 \pm 2.0$  ng/mL rispettivamente,  $p=0.01$ ) questo probabilmente perché la mancanza del rene come sentinella di rigetto spinge a mantenere un livello di immunosoppressione maggiore.

Uno studio che bene evidenzia l'effetto del trapianto di pancreas sull'outcome renale è stato condotto su 307 pazienti diabetici, trapiantati di rene da donatore vivente, dei quali 250 giudicati idonei a ricevere un trapianto di pancreas. Di questi 250, analizzando i 175 pazienti che dopo un periodo non superiore a 12 mesi hanno ricevuto un trapianto di pancreas da cadavere, non sono stati osservati effetti negativi del trapianto di pancreas sulla mortalità e dopo 60 mesi

dal trapianto è stato possibile dimostrare una sopravvivenza rene superiore ( $P=0.05$ ) per il PAK rispetto ai 75 pazienti i quali, per qualche ragione, non avevano ricevuto il pancreas (12).

Anche i dati di registro confermano l'effetto favorevole del trapianto di pancreas sulla sopravvivenza del paziente. Da un'analisi di circa 3000 SPK, la sopravvivenza paziente a 1 anno era 97% per i pazienti con entrambi gli organi funzionanti, 92% per chi aveva perso la funzione del pancreas, 83% per chi aveva perso la funzione del rene e 72% per chi aveva perso la funzione di entrambi gli organi (2), come ad indicare che l'insulina prevenga i danni del diabete meglio di quanto la dialisi faccia per i danni dell'uremia.

L'effetto del trapianto di pancreas isolato (PTA) in pazienti non uremici ma già con nefropatia conclamata è stato studiato con il modello di Markov nel quale viene creata una matrice delle probabilità di sviluppo di complicanze del diabete come cecità, vasculopatia e uremia, in base ai dati della letteratura nei diabetici nefropatici trattati con insulina rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di pancreas. Secondo questa analisi possono essere attesi benefici se la sopravvivenza del *graft* non è inferiore a 8 anni (13).

Per avere dati certi sull'*outcome* renale nel trapianto di pancreas isolato dovremo attendere i risultati dello studio PANCREAS (*Pancreas Allograft Transplantation for diabetic Nephropathy and mild Chronic RENal fAilure stage Study*) coordinato dall'Università di Nantes, che in Marzo 2010 ha avviato l'arruolamento dei pazienti (ClinicalTrial.gov identifier: NCT01067950). Secondo il disegno dello studio, pazienti con nefropatia iniziale e funzione renale, solo lievemente ridotta, idonei e con indicazione al trapianto di pancreas, verranno randomizzati a ricevere il trapianto di pancreas o la terapia insulinica intensiva.

## CONCLUSIONI

La normoglicemia che segue un trapianto di pancreas è in grado di prevenire e, solo nel lungo termine, revertire i danni caratteristici della nefropatia diabetica.

Il trapianto combinato rene-pancreas è la terapia di scelta per il diabetico Tipo I che arriva all'uremia.

I risultati migliori di SPK rispetto a PAK sono in parte dovuti alla selezione del donatore e in parte a fattori immunologici. Il ricorso a PAK è giustificato solo nei centri dove si prevedano elevati tempi di attesa per SPK o nel caso in cui sia disponibile un donatore di

rene per donazione da vivente: in questo caso è possibile risolvere precocemente l'uremia (possibilmente prima dell'inizio della dialisi) rimandando il trapianto di pancreas quando sarà disponibile un *graft* da cadavere.

Il trapianto di pancreas (SPK, PAK o PTA) ha un tasso elevato di complicanze chirurgiche, nonostante ciò la sopravvivenza paziente è elevata e la sopravvivenza organo è in continuo miglioramento.

Il trapianto di pancreas isolato (PTA) diventa una terapia vincente, quando si possa prevedere sopravvivenza dell'organo superiore a 8-10 anni.

La motivazione del paziente è fondamentale per intraprendere un progetto di PTA.

## RIASSUNTO

*Il trapianto di rene-pancreas rappresenta oggi la terapia di scelta del paziente con diabete di tipo I che sviluppa insufficienza renale cronica. Il trapianto combinato rene-pancreas (SPK = Simultaneous Pancreas-Kidney) si è diffuso nella prima metà degli anni 90 dello scorso secolo e, sulla scorta dei risultati favorevoli, è stato seguito dal trapianto del pancreas dopo il rene (PAK = Pancreas After Kidney) e quindi, verso la fine del decennio, il trapianto di pancreas isolato (PTA = Pancreas Transplant Alone) che rappresenta una valida opzione per pazienti con diabete di difficile controllo, in particolare con ipoglicemie non avvertite.*

*I risultati migliori di SPK rispetto a PAK sono in parte dovuti alla selezione del donatore e in parte a fattori immunologici. Il ricorso a PAK è giustificato solo nei centri dove si prevedano elevati tempi di attesa per SPK o nel caso in cui sia disponibile un donatore di rene per donazione da vivente: in questo caso è possibile risolvere precocemente l'uremia (possibilmente prima dell'inizio della dialisi) rimandando il trapianto di pancreas quando sarà disponibile un *graft* da cadavere.*

*Nonostante il trapianto di pancreas (SPK, PAK o PTA) abbia un tasso elevato di complicanze chirurgiche, dimostra un'elevata sopravvivenza del paziente ed una sopravvivenza dell'organo in continuo miglioramento.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. "Rapport 2007" Disponible su: <http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm> (accesso del 24 Aprile 2010).
2. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433-55.
3. OPTN data as of May 14, 2010: Kaplan-Meier Graft Survival Rates by race For Transplants Performed: 1997-2004. Disponibile su <http://www.optn.org> (accesso del 24 Aprile 2010).
4. Steffes MW, Bilous RW, Barbosa J, Sutherland DE, Connet JE, Mauer SM. The progression of glomerular lesions in transplanted kidneys followed for five years in diabetic recipients. *Diabetologia* 1986; 29: A596-7. Abstract.
5. Mauer SM, Goetz FC, McHugh LE, et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 516-23.
6. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80-5.
7. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993; 342: 1193-6.
8. Fioretto P, Steffes MW, Mihatsch MJ, Strøm EH, Sutherland DE, Mauer M. Cyclosporine associated lesions in native kidneys of diabetic pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 1995; 48: 489-95.
9. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
10. Larson TS, Bohorquez H, Rea DJ, et al. Pancreas-after-kidney transplantation: an increasingly attractive alternative to simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 838-43.
11. Lauria MW, Figueiró JM, Machado LJ, et al. Metabolic long-term follow-up of functioning simultaneous pancreas-kidney transplantation versus pancreas transplantation alone: insights and limitations. *Transplantation* 2010; 89: 83-7.
12. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant* 2009; 23: 437-46.
13. Kiberd BA, Larson T. Estimating the benefits of solitary pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes mellitus: a theoretical analysis. *Transplantation* 2000; 70: 1121-7.