

TRANSPLANTAÇÃO PANCREÁTICA

MARGARIDA BASTOS, MARIA VÍTOR CAMPOS, CARLA BAPTISTA, RUI ALVES, CARLOS BASTOS, ALFREDO MOTA, MANUELA CARVALHEIRO, LINHARES FURTADO, ALMEIDA RUAS
Serviço de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo, Nefrologia, Diálise, Urologia e Transplantação.
Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de transplante duplo renal e pancreático em doente diabético tipo 1, com uma evolução de seis anos, com enxertos funcionantes e boa qualidade de vida. Discutem-se as técnicas cirúrgicas actualmente praticadas, as indicações e complicações desta forma de tratamento. Confronta-se a realidade Portuguesa com a Internacional.

Palavras chave: Diabetes mellitus tipo 1, transplante renal, transplante pancreático.

SUMMARY

PANCREAS TRANSPLANTATION

A clinic case of simultaneous pancreas/kidney transplantation on a type 1 diabetic patient is described. A six years follow-up was made with both organs functioning and a good quality of live. Then the authors make a review of the available surgical techniques, indications and complications of this form of treatment. A comparison between the Portuguese and the International experience was discussed.

Key-words: Diabetes mellitus type 1, kidney transplantation, pancreas transplantation.

INTRODUÇÃO

Este caso clínico é paradigmático das deficiências estruturais na Saúde em Portugal.

A nível mundial o primeiro transplante pancreático foi efectuado em 1966 mas só na década de 1980 foram retomados com sucesso.

Em 1994 foi possível, pelo dinamismo de toda uma equipa liderada por Linhares Furtado, realizar a primeira transplantação de pâncreas num doente com diabetes tipo 1 em Portugal^{1,2}. Mais dois transplantes se sucederam. No entanto a logística da transplantação mantinha-se e mantém-se apenas no Serviço de Urologia e Transplantação, com evidentes carências tornando a breve prazo a transplantação de fígado e de rins prioritária.

A transplantação pancreática sequencial (TXPS) ou a transplantação simultânea de rim e pâncreas (TXRP) continua a ser uma realidade na maioria dos países desenvolvidos. Foi olhada inicialmente apenas como um método de melhorar a qualidade de vida dos doentes e um outro

modo de administrar insulina. É por demais evidente, hoje, que os benefícios ultrapassam esta visão simplista. Os trabalhos publicados sugerem que o bom controlo metabólico, conseguido com terapêutica intensiva da diabetes, atrasa a evolução das complicações tardias da diabetes como o DCCT demonstrou³.

No Transplante pancreático, ao fim de dez anos, há uma melhoria das alterações de retinopatia, uma estabilização da neuropatia autonómica, regressão de lesões de nefropatia estabelecida, protecção do enxerto renal e uma diminuição da mortalidade nos doentes diabéticos tipo 1 transplantados de pâncreas em comparação com os só transplantados de rim⁴⁻¹¹.

O transplante simultâneo é o mais aconselhado para os doentes com DM tipo 1 com idades inferiores a 45 anos, com insuficiência renal crónica (TFG < 20ml/min ou diálise) sem complicações cardiovasculares graves. A idade é um factor de risco para o transplante simultâneo ou sequencial¹²⁻¹⁴.

A transplantação de pâncreas isolado em doentes sem nefropatia crónica é controverso devido aos efeitos secundários dos imunossuppressores e pela inexistência de marcadores de complicações. Tem sido efectuado principalmente nos EUA na diabetes de difícil controlo^{14,15}.

Com as recentes notícias sobre a transplantação de ilhéus tornam-se necessários alguns esclarecimentos.

O maior problema da TX de pâncreas reside na dificuldade de preservar o órgão e na modalidade de drenar as secreções exócrinas. Na década de 80 o problema da preservação foi em parte resolvido¹⁶, e é utilizada, na mesma época, a duodenocistostomia com a implantação do pâncreas e da segunda porção do duodeno do dador na bexiga^{15,17,18}. Alguns doentes desenvolveram complicações urológicas como infecções urinárias, hematúria, uretrites e apertos uretrais entre outras e ainda perda de líquidos, e bicarbonatos pela urina, que têm de ser suplementados. Estas alterações têm levado a que ultimamente se tenha desenvolvido a técnica da drenagem entérica da secreção exócrina pela anastomose da ansa de duodeno do dador ao intestino do receptor⁹.

A imunossupressão continua a ser necessária e novos fármacos, mais potentes, com menos efeitos secundários e esquemas sem a necessidade de corticóides mantêm-se em investigação²⁰.

A transplantação renal de dador vivo compatível, tem melhores resultados do que a transplantação de dador cadáver, atingindo a sobrevivência do enxerto aos cinco anos os 80%²¹ e obvia o tempo de espera.

Em Portugal a Lusotransplante tem uma espera média de cerca de dois anos e meio, e existe falta de órgãos para transplantação.

Nesse caso, o Tx renal prévio ao de pâncreas deverá ser equacionado pelos benefícios evidentes do doente em relação à diálise.

Durante anos, o transplante de ilhéus debateu-se com o problema do número de ilhéus a transplantar, cerca de 500.000 por doente, com a necessidade de vários dadores, a imunossupressão e os resultados modestos em conseguir uma insulino-indepência. Alguns Centros têm vindo a publicitar com sucesso a transplantação de ilhéus, por um processo de purificação das células provenientes de um ou de dois dadores, em poucas horas com técnica de isolamento dos ilhéus por perfusão ductal de colagenase purificada e arrefecida. Os ilhéus são depois digeridos e purificados num meio livre de xenoproteínas e transplantados imediatamente por embolização portal transhepática por via percutânea e utilizando novos imunossuppressores em esquemas sem corticóides (sirolimus, tacrolimus e daclizumab)²². Tem sido obtido êxito também com a trans-

plantação autóloga de ilhéus após pancreatectomia^{23,24}.

O futuro estará provavelmente na capacidade de utilização das *stem cell* e na engenharia genética promovendo um número suficiente de células transplantáveis para os doentes com diabetes. Estes poderiam assim receber infusões periódicas de células se houvesse rejeição^{25,26}.

De momento, e dado o relativo sucesso, a transplantação de órgão mantém-se a única viável a curto prazo e dela devem beneficiar os doentes com diabetes.

Na actualização do Registo Internacional de Transplantes Pancreáticos da Universidade de Minnesota efectuado por David E. R. Sutherland no XVIII International Congress of the Transplantation Society em Agosto de 2000 há registo de mais de 14.000 transplantes, destes, 10.000 foram executados nos USA.

Este registo mostra uma melhoria acentuada no sucesso do transplante e uma redução da mortalidade. A sobrevivência no primeiro ano melhorou, numa década, de 74% para 85% no transplante simultâneo de rim e pâncreas, de 56% para 75% no Tx de pâncreas após Tx renal e de 50% para 69% no Tx de pâncreas isolado. Estes valores são sobreponíveis aos dos outros transplantes de órgãos sólidos e até os ultrapassam nalguns casos²⁶⁻³⁰.

CASO CLÍNICO

À data do transplante, o doente, do sexo masculino, tinha 26 anos, era diabético tipo 1 desde os cinco anos de idade, em insulino-terapia convencional intensiva (0,75U/Kg/dia sc 4 id). Apresentava complicações de retinopatia proliferativa, neuropatia sensorio-motora e nefropatia com insuficiência renal crónica. Estava em programa de hemodiálise periódica desde os 25 anos. O equilíbrio metabólico era instável, com HbA1c média de 9,9% e peptídeo C praticamente indetectável (0,1 ng/ml). O grupo sanguíneo é O Rh - e a tipagem revelou um HLA: A1, B8, W4, W6; - ; Dr3, W52, W53.

O dador dos órgãos transplantados era do sexo masculino, em morte cerebral por traumatismo craneoencefálico na sequência de um acidente de viação. Grupo sanguíneo O Rh + e HLA: A1, B8, W5, W6; Dr 6, 9, W52, W53, DQ1,3. Foi feita colheita multiorgão, com pâncreas, rim e fígado colhidos isoladamente com dissecação hilar e perfundidos em UW.

O doente foi submetido a um transplante duplo renal e pancreático a 26/01/94. Efectuou-se uma pancreático-duodeno-cistostomia intraperitoneal, com pâncreas colocado à direita intraperitoneal, 8 horas de isquemia fria, na altura da desclampagem, função às 2h e 20 m após a desclampagem, com suspensão da perfusão de insulina exógena. O rim foi colocado de seguida, à esquerda e

retroperitoneal com 10 h de isquemia fria à desclampagem. A diurese foi imediata. Ficou com dupla drenagem vesical.

Não houve necessidade de insulina exógena desde as 2h e 20 m após a desclampagem.

Houve duas rejeições agudas, confirmadas por biópsia, aos 8º e 28º dias, manifestadas por mal estar geral, febre e desconforto abdominal, elevação da creatinínemia e diminuição da amilásúria/hora.

De salientar ao 38º dia um episódio de pancreatite que cedeu ao tratamento com sandostatina (50mg/d sc) e uma infecção por CMV ao 42º dia tratada com ganciclovir 250 mg, ev 2id durante 15 dias.

O doente teve alta dois meses depois do transplante (1/4/94) clinicamente bem, com regime alimentar normal e medicado com imunossupressão tripla (CyA, AZA, Prednisolona), profilacticamente com cotrimoxazol e aciclovir durante seis meses e papeis de bicarbonato de sódio.

Houve normalização do equilíbrio metabólico (glicemia em jejum de 87 mg/dl; HbA1C 5,9%) sem necessidade de insulina exógena que se tem mantido ao longo dos anos.

Seis anos decorridos, o doente está bem, com bom estado geral (IMC 27), rim e pâncreas funcionantes.

O doente é seguido regularmente na consulta de Transplantação e Diabetes e é submetido a uma avaliação periódica anual clínica, laboratorial e imagiológica.

Do estudo efectuado salientamos a evolução de amilásúrias, glicemia em jejum, HbA1C (figura 1), PTGIV, prova do Glucagon (figuras 2 e 3), perfis de Peptídeo C e de glicemia (figura 4 e 5) e PTGO (figura 6). Anualmente é feita uma avaliação morfofuncional dos órgãos transplantados com a realização duma RM (figura 1) e de cintigrafia de perfusão (figura 8).

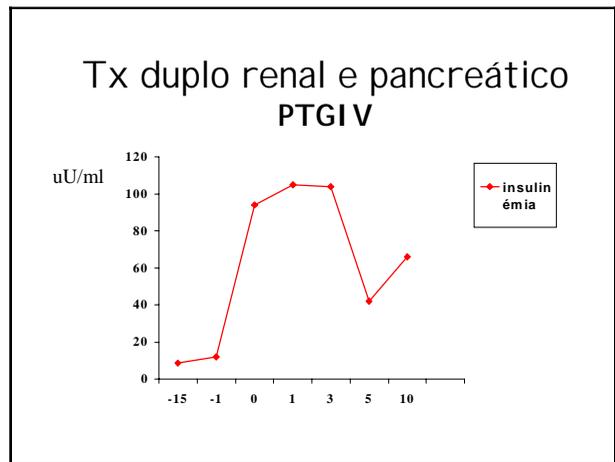


Fig. 2 - Prova da tolerância à glicose endovenosa (PTGIV) realizada no pós transplante (1999)

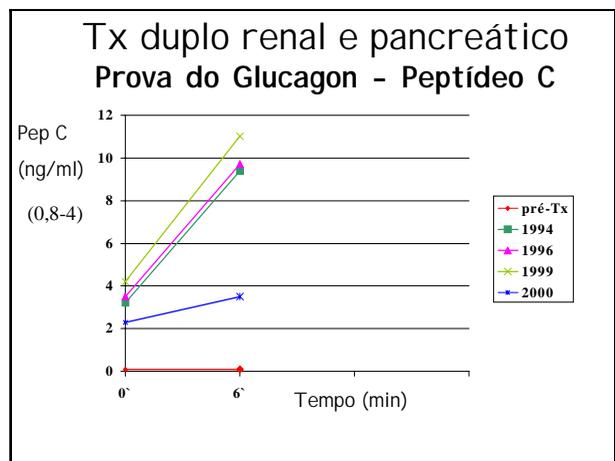


Fig. 3 - Evolução temporal dos valores de Peptídeo C na prova do Glucagon

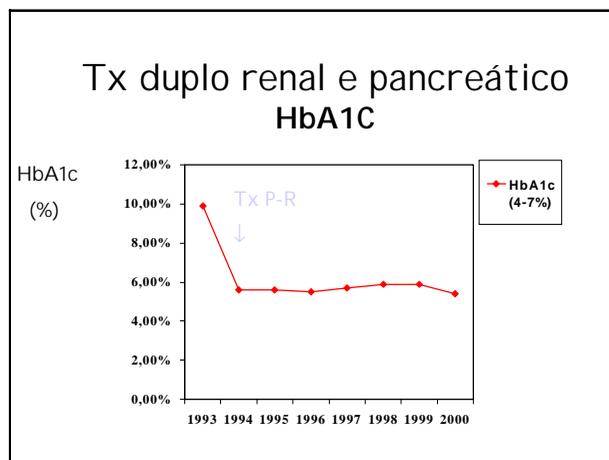


Fig. 1 - Evolução temporal dos valores de HbA1C no ano anterior ao transplante e nos 6 anos que lhe sucederam.

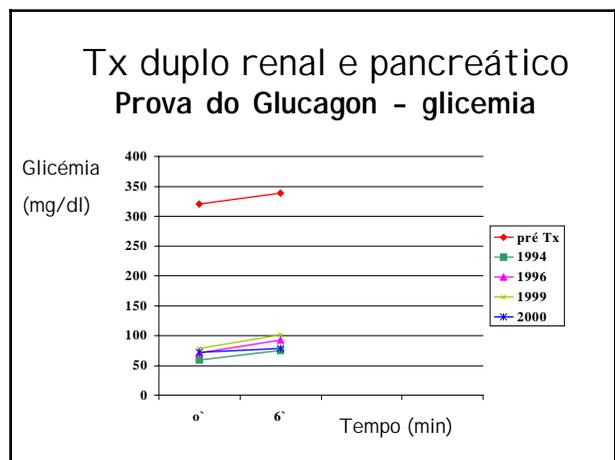


Fig. 4 - Evolução temporal dos valores da glicemia na prova do Glucagon

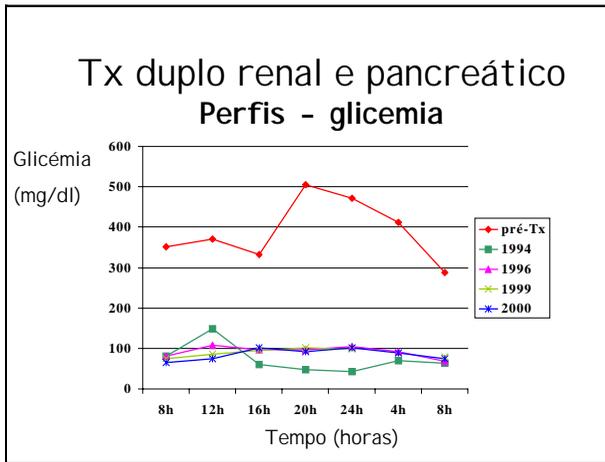


Fig. 5 - Perfis de glicemia antes e após o transplante

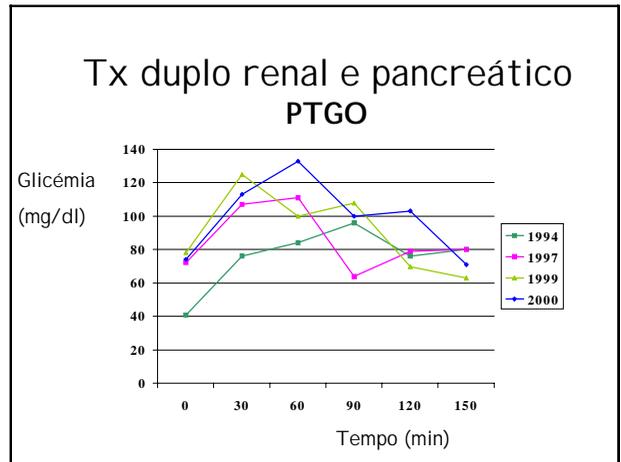


Fig. 6 - PTGO. Evolução após o transplante

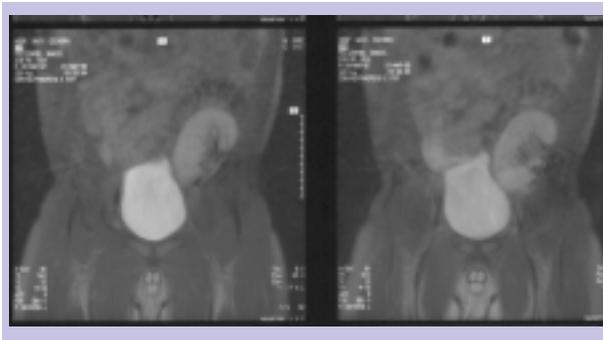


Fig. 7 - RM dos órgãos transplantados não mostra alterações morfológicas dos órgãos transplantados, revela vascularização mantida e de boa qualidade nos mesmos órgãos

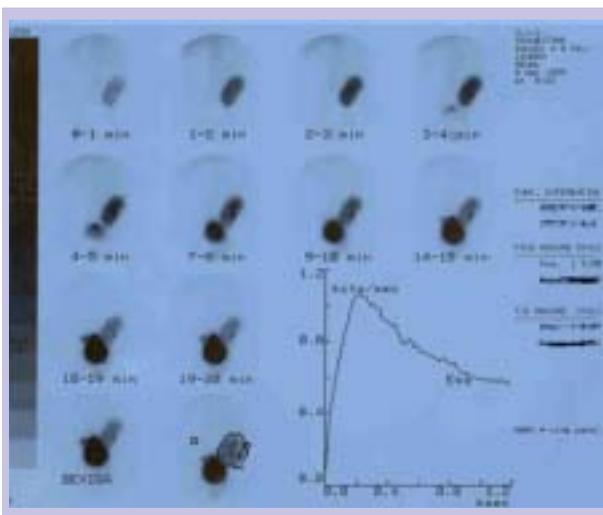


Figura 8 - Cintigrama renal do enxerto mostra boa intensidade de impregnação e normal eliminação do produto de contraste do rim transplantado

O doente aguarda a realização da biópsia do enxerto renal.

As serologias efectuadas de ICA, GAD 65, IAA e IA2 tem-se mantido negativas o que é a favor da não recidiva imunológica no pâncreas transplantado.

Em relação com as complicações tardias da diabetes verificou-se uma estabilização da retinopatia e melhoria da neuropatia periférica confirmada por electromiografia.

Não houve rejeições subagudas ou crónicas dos órgãos transplantados

O doente está clinicamente bem, com um índice de massa corporal de 27, com valores médios de creatinemia de 1,6 mg/dl, glicemia em jejum de 72 mg/dl, HbA1C 5,4% e amilásúria/h de 9199U/h. Está medicado diariamente com 300 mg de ciclosporina A (ciclosporinemia de 195 ng/ml), 50 mg de azatioprina, 5 mg de metilprednisolona, 150 mg de ranitidina, 2g de NAHCO3, 225 mg de dipiridamol e 5 mg de enalapril, 100 mg de ácido acetilssalicílico.

DISCUSSÃO

O caso clínico descrito é um caso de sucesso de transplantação simultânea de rim e pâncreas com seis anos e seis meses de sobrevivência do doente com ambos os enxertos funcionantes.

Há a relatar dois episódios de rejeição aguda, dois de pancreatites de refluxo estando na primeira associada uma infecção a citomegalovirus.

A vigilância da rejeição têm sido efectuada pela clínica, pela creatininemia e amilásúria minutada.

Não teve até ao momento complicações urológicas a não ser a hematúria no pós-operatório.

Foram registados alguns episódios de hipoglicémias ligeiras de predomínio nocturno, sem necessidade de tra-

tamento farmacológico, descritas neste tipo de transplantação.

Analisando a função do enxerto pancreático com as provas de Glucagon, Prova da Tolerância à Glicose Oral (PTGO), Prova da Tolerância à Glicose Intravenosa (PTGIV), Perfil Glicémico e HbA1c, verifica-se que o pâncreas transplantado se mantém funcional permitindo a normalização dos valores da hemoglobina glicada (HbA1c). Na PTGIV demonstra-se a produção de insulina embora com um perfil anómalo. Estas alterações estão relacionadas com a técnica cirúrgica utilizada. O enxerto é transplantado fora da sua localização anatómica, está deservado e a drenagem da insulina é efectuada para a circulação sistémica.

Os anticorpos ICA, GAD65, IAA e IA2 mantêm-se negativos não havendo laboratorialmente evidência de recidiva do processo imunológico da diabetes no enxerto.

O doente aguarda biópsia do enxerto renal para observação em microscopia óptica e electrónica de eventuais lesões quer de nefrotoxicidade à ciclosporina quer de nefropatia diabética.

Em relação às complicações tardias da diabetes verificou-se uma aparente estabilização da retinopatia diabética, da neuropatia autonómica e não agravamento da macroangiopatia.

Como efeitos dos imunossuppressores há a realçar a poliglobulia e a osteoporose.

A qualidade de vida do doente melhorou. Casou entretanto e é pai de duas crianças que nasceram saudáveis. O doente manteve a sua vida profissional, profissão liberal, sem grandes custos adicionais.

Com as taxas de sucesso alcançadas hoje neste tipo de transplantação e relatados na literatura, fica provado que os nossos doentes portadores de diabetes mellitus tipo 1, que reúnem as condições necessárias, deveriam beneficiar de transplantação pancreática e renal simultânea, enquanto a transplantação de ilhéus se desenvolve e venha a permitir a insulino-independência a praticamente todos os diabéticos.

São necessárias equipas pluridisciplinares e apoio da tutela para um programa de transplantação pancreática no nosso País.

BIBLIOGRAFIA

1. LINHARES FURTADO AJ, ALMEIDA RUAS, BASTOS M: Transplantação Pancreática. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1993; 2; 1: 53-60
2. L FURTADO, C BASTOS, M BASTOS, A MOTA, A ROSEIRO, A FAGULHA, I PAIVA, F RODRIGUES, L GOMES, M CARVALHEIRO, MMA RUAS: Transplantação pancreática. *Acta Méd Port II série*, 1995; 8 (suppl 1): 41 - 53
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329; 977-986
4. HATHAWAY DK, ABELL T, CARDOSO S et al: Improvement in autonomic and gastric function following pancreas/kidney vs kidney alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 1994; 57: 816-822
5. SOLDERS G, TYDEN G, PERSSON A et al: Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy: a follow-up study 4 years after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 1992; 41: 946-951
6. ELMER DS, EL-GEBELY S, HATHAWAY D et al: Use of echocardiography to evaluate improvement in cardiac function following pancreas transplantation. *J Trans Coordination* 1995; 4:77-83
7. NAVARRO X, KENNEDY WR, LOEWENSON RB et al: Influences of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990; 39, 802
8. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DER et al: Successful pancreas transplantation alone reverses established lesions of diabetic nephropathy in man. *Am Soc Nephrol* 1997; 8: 111 A
9. BECHSTEIN WO: Pancreas Transplantation: long term outcome of pancreas transplantation. Program and abstracts of the XVIII International Congress of the Transplantation Society; August 27- September1, 2000; Rome, Italy. Single subject Symposium 08; Abstract 0027
10. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DER, GOETZ FC, MAUER M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75
11. HUNSICKER LG, BOZORGZADEH A, ROSENDALE JD et al: Pancreas graft function reduces mortality and renal graft loss in simultaneous pancreas kidney (SPK) transplants beyond 1 year. Program and abstracts of the XVIII International Congress of the Transplantation Society; August 27 - September1, 2000; Rome, Italy. Abstract 0219
12. MAYES TJ, DENNIS VW, HOOGWERF BJ: Pancreas transplantation in type 1 diabetes: Hope vs reality. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2000; 67; 4: 281-86
13. KRONSON JW, GILLIGHAM KJ, SUTHERLAND DER, MATAS AJ: Renal transplantation for type II diabetic patients compared with Type I diabetic patients and patients over 50 years old: a single - center experience. *Clin Transplantation* 2000; 14: 226-234
14. SUTHERLAND DER, GORES PF, FARNEY AC et al: Evolution of kidney, pancreas and islet patients with diabetes at the University of Minnesota. *Am J Surg* 1993;166: 456-490
15. SUTHERLAND DER, DUNN DL, GOETZ FC et al: A 10 - year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1989; 210: 274-288
16. BELZER FQ, SOUTHWORTH JH: Principles of solid organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-676
17. NGHIEM DD, BEUTEL WD, CORRY RJ: Duodenocystostomy for exocrine pancreatic drainage in experimental and clinical pancreatoduodenal transplantation. *Transplant Proc* 1986; 18: 1762-1764
18. SOLLINGER HW, KNECHTLE SJ, REED A et al: Experience

- with 100 consecutive simultaneous kidney – pancreas transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1991; 214: 703-711
19. KUO PC, JOHNSON LB, SCHWEITZER EJ et al: Simultaneous pancreas/kidney transplantation: a comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions. *Transplantation* 1997; 63: 238-243
 20. JINDAL RM, DUBERNARD J-M: Towards a specific immunosuppression for pancreas and islets grafts. *Clin Transplantation* 2000; 14:242-245
 21. United Network for Organ Sharing (UNOS) 1997 Annual Report: The US Scientific Registry of Transplant Recipients and Organ Procurement and Transplantation Network Dept of Health and Human Services pub: 128-129
 22. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid – free Immunosuppressive Regimen. Shapiro, AM, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman VR. *The N Engl J Med* 2000; 343: 230-8
 23. ALEJANDRO R, LEHMANN R, RICODI C et al: Long-term function (6 years) of islet allografts in Type I diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 1983-1989
 24. RAJAN AS: Advances in Pancreas and Islet. Transplantation. Program and Abstracts of the 60 th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 12, 2000; San Antonio, Texas, USA.
 25. NEWARD CB, CLARK S, BELTRANDELRIO H et al: Engineered cell lines for insulin replacement in diabetes: current Status and future prospects. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2: 42-47.
 26. SUTHERLAND L, SUTHERLAND DER, GRUESSNER AC: Pancreas Transplantation: International Pancreas (Px) Transplant (Tx) Registry (IPTR) Report. Program and abstracts of the XVIII International Congress of the Transplantation Society; August 27 --September1, 2000; Rome, Italy. Single subject Symposium 08; Abstract 0025
 27. KENDALL DM, ROBERTSON RP: Pancreas and islet transplantation. Challenges for the twenty-first century. *Endocrinol Clin North Am* 1997; 26: 611- 630
 28. GRUESSNER AC, SUTHERLAND DER: Pancreas transplantation in the US and non-US as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry. In: Terasaki PL, Cecka MJ, editors. *Clinical transplants*. Los Angeles:UCLA Tissue typing Laboratory, 1997
 29. SOLLINGER HW, ODORICO JS, KNECHTLE SJ et al: Experience with 500 simultaneous pancreas kidney transplants. *Ann Surgery* 1998; 228:284-295
 30. DOUZDIJAN V, FERRARAD, SILVESTRI G: Treatment strategies for insulin-dependent diabetics with ESRD: a cost-effectiveness decision analysis model. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 794-802
 31. STEEN DC: The current state of pancreas transplantation (review) (41 ref). *AAC Clinical issues*. 1999; 10 (2): 164-175