

Ewa Nowacka-Cieciura¹, Andrzej Chmura², Magdalena Durlik¹¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego²Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeszczepienie samej trzustki — trudności w rozpoznaniu odrzucania, monitorowaniu immunologicznym i niestandardowe leczenie immunosupresyjne u młodego biorcy

Pancreas transplantation alone — difficulties in rejection diagnosis, immunologic monitoring and nonstandard immunosuppression in young recipient — case report

ABSTRACT

Pancreas transplant alone (PTA) is indicated in diabetic patients with frequent severe hypoglycemia and failure of intensive insulin based management. Prolonged normoglycemia and life quality improvement is achieved after PTA, but immunosuppression may carry a risk of kidney injury and other complica-

tions. A case of PTA recipient with clinical diagnosis of acute pancreas rejection and maintenance treatment with four immunosuppressive drugs including everolimus is presented. Donor specific antibodies (DSA) were monitored.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 3, 193–199

Key words: pancreas transplantation, rejection, donor specific antibodies

WSTĘP

Większość pacjentów kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia trzustki (PTX, *pancreas transplantation*) wymaga jednocześnie przeszczepienia nerki (SPK, *simultaneous pancreas kidney*) z powodu schyłkowej niewydolności nerek własnych w przebiegu nefropatii cukrzycowej, co wiąże się z radykalną poprawą rokowania i jakości życia [1]. Przeszczepienie samej trzustki (PTA, *pancreas transplant alone*) stanowi około 8% przeszczepów trzustek i jest wykonywane u chorych z chwiejnym przebiegiem cukrzycy, doświadczających stanów zagrożenia życia wskutek hipoglikemii lub

ciężkich kwasic ketonowych, pomimo zastosowania wszelkich dostępnych metod intensywnego podawania egzogennej insuliny [1]. Są to często chorzy nieakceptujący choroby, bardzo zmotywowani do podjęcia innego leczenia. Warunkiem izolowanego przeszczepienia trzustki jest dobra funkcja nerek; do PTA kwalifikuje się pacjentów z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) powyżej 60 ml/min [2], podobnie jak do przeszczepienia trzustki po nerce (PAK, *pancreas after kidney*). Jest to związane z nefrotoksycznym działaniem takrolimusa (takro), stosowanego w leczeniu immunosupresyjnym, oraz z koniecznością

▶▶ Przeszczepienie samej trzustki (PTA) stanowi około 8% przeszczepów trzustek i jest wykonywane u chorych z chwiejnym przebiegiem cukrzycy, doświadczających stanów zagrożenia życia wskutek hipoglikemii lub ciężkich kwasic ketonowych, pomimo zastosowania wszelkich dostępnych metod intensywnego podawania egzogennej insuliny ◀◀

Adres do korespondencji:
dr n. med. Ewa Nowacka-Cieciura
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa
e-mail: ewnowacka@wp.pl

▶▶ Warunkiem izolowanego przeszczepienia trzustki jest dobra funkcja nerek; do PTA kwalifikuje się pacjentów z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej powyżej 60 ml/min, podobnie jak do przeszczepienia trzustki po nerce (PAK)◀◀

▶▶ Leczenie cukrzycy za pomocą PTA wymaga każdorazowo odpowiedzi na pytanie, czy wyczerpano wszystkie dostępne możliwości poprawy kontroli glikemii i czy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z dużym zabiegiem operacyjnym, immunosupresją, pogorszeniem czynności nerek, a także immunizacją chorego obcymi antygenami zgodności tkankowej (HLA, *human leucocyte antigens*)◀◀

uwzględnienia naturalnego postępu cukrzycowej choroby nerek.

Brakuje badań prospektywnych, oceniających wpływ przeszczepienia trzustki na przeżycie chorych z cukrzycą bez niewydolności nerek. Obecnie 5-letnie przeżycie biorcy trzustki przeszczepionej wynosi około 90%. Wyniki badań retrospektywnych porównujących przeżycie 4-letnie pacjenta po PTA (90,5%) z przeżyciem chorych oczekujących na zabieg (87,3%) nie wykazały istotnej przewagi PTA [3]. Nie do pominięcia są jednak poprawa jakości życia u chorych z funkcjonującym przeszczepem [4] oraz pozytywny wpływ długotrwałej normoglikemii na hamowanie postępu powikłań cukrzycowych i im zapobieganie [1]. Warto podkreślić, że w Stanach Zjednoczonych roczna śmiertelność pacjentów po PTA przeszczepianych w latach 2014–2015 spadła do 0,8% w porównaniu z 4,6% w latach 2012–2013 [5].

Leczenie cukrzycy za pomocą PTA wymaga każdorazowo odpowiedzi na pytanie, czy wyczerpano wszystkie dostępne możliwości poprawy kontroli glikemii i czy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z dużym zabiegiem operacyjnym, immunosupresją, pogorszeniem czynności nerek, a także immunizacją chorego obcymi antygenami zgodności tkankowej (HLA, *human leucocyte antigens*).

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 27, z wywiadem cukrzycy typu 1 rozpoznanej w 6. roku życia miał wykonane PTA w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Szpital Dzieciątka Jezus). Przebieg cukrzycy przed przeszczepieniem był chwiejny, z utratami przytomności w przebiegu hipoglikemii, bez objawów prodromalnych. Chory był kilkakrotnie hospitalizowany w klinicznych oddziałach diabetologicznych lub internistycznych z powodu chwiejnego przebiegu cukrzycy, jednak mimo edukacji i przestrzegania zaleceń dietetycznych oraz intensywnej insulinoterapii, polegającej na czterech wstrzyknięciach ludzkiej insuliny, a następnie jej analogów, nadal występowały ciężkie neuroglikopenie. Ponadto pacjent psychicznie nie akceptował choroby. Chorego skierowano do ośrodka transplantacyjnego w celu kwalifikacji do PTA.

Przed przeszczepieniem nie stwierdzano objawów mikroangiopatii w postaci retinopatii cukrzycowej czy albuminurii, stężenie kreatyniny wynosiło 0,9 mg/dl, eGFR — 102 ml/min, nie występowały objawy neuropatii cukrzycowej.

Chory miał prawidłowe ciśnienie tętnicze bez leków hipotensyjnych, nie miał zaburzeń w lipidogramie. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 26,9. W ramach kwalifikacji kardiologicznej wykonano elektrokardiografię (EKG), ECHO serca, 24-godzinny zapis EKG i ciśnienia tętniczego metodą Holtera, test wysiłkowy — nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Ponieważ nie występowały kliniczne objawy choroby niedokrwiennej i inne niż cukrzyca czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a wyniki badań nieinwazyjnych — w tym ultrasonografii (USG) tętnic domózgowych metodą Dopplera (bez zaburzeń przepływu, grubość kompleksu intima-media — 0,6 mm) oraz USG dopplerowskiego tętnic biodrowych i aorty — były prawidłowe, odstąpiono od koronarografii, mając dodatkowo na uwadze wywiad wykazujący uczulenie na środki kontrastowe. Po wykluczeniu innych przeciwwskazań niż kardiologiczne i poinformowaniu chorego o możliwych powikłaniach związanych z zabiegiem operacyjnym oraz leczeniem immunosupresyjnym zakwalifikowano go do PTA.

Przed przeszczepieniem chory przyjmował 68–76 jednostek insuliny analogowej, odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wynosił 7,6–8,3%. Peptyd C był nieoznaczalny (poniżej 0,01 ng/ml przy normie 0,78–5,19). Po 15 miesiącach oczekiwania wykonano przeszczepienie samej trzustki pobranej od szczupłego 17-letniego mężczyzny, który zmarł wskutek krwotoku mózgowego. Biorca nie był producentem przeciwciał cytotoksycznych, PRA wynosiło 0%. Próba krzyżowa z dawcą (*cross-match*) metodą CDC (*complement dependent cytotoxicity*) była ujemna. Ludzkie antygeny leukocytarne (HLA, *human leucocyte antigens*) biorcy były następujące: A 2, 24; B 27, 62; DR 4, 17; HLA dawcy zaś: A 2, 68; B 27, 44; DR 1, 4. Dawca wnosił łącznie trzy niezgodności w HLA: A68, B44, DR1. U dawcy i biorcy stwierdzono w chwili przeszczepienia przeciwciała anty-CMV w klasie IgG.

Po uprzednim opracowaniu trzustki i rekonstrukcji naczyniowej (zespolecie tętnicy krezkowej górnej i tętnicy śledzionowej z naczyniami tętniczymi biodrowymi dawcy) oraz wydłużeniu żyły wrotnej żyłą biodrową zewnętrzną wykonano zespolenia naczyniowe: koniec żyły wrotnej dawcy do boku żyły biodrowej wspólnej biorcy oraz koniec tętnicy biodrowej wspólnej dawcy do boku tętnicy biodrowej zewnętrznej biorcy. Bok dwunastnicy dawcy zespolono z bokiem jelita cienkiego

biorcy 30 cm od więzadła Treitza (WIT1 — 0, WIT2 — 37 min, CIT — 10 godz.). W leczeniu immunosupresyjnym zastosowano metylprednizolon, takro, mykofenolan mofelitu (MMF) oraz basiliksymb. Profilaktyka przeciwwzakrzepowa polegała na podawaniu heparyny drobnocząsteczkowej przez 3 miesiące i na stałe kwasu acetylosalicylowego. W okresie okołooperacyjnym podawano cefalosporynę III generacji, metronidazol i flukonazol, a następnie przez 3 miesiące po transplantacji — walgancyklowir, biseptol doustnie i nystatynę do ssania. Nie obserwowano powikłań chirurgicznych ani infekcyjnych. Chorego wypisano do domu w 8. dobie po operacji z glikemiami nieprzekraczającymi 87 mg/dl na czczo i 111 mg/dl w 2 godziny po jedzeniu bez leczenia insuliną. Stężenie peptydu C wynosiło 3,78 ng/ml; aktywność amylazy w surowicy była prawidłowa (85 U/L; norma: 25–115), a aktywność lipazy — nieznacznie podwyższona (93 U/l; norma: 13–60).

W 18. dobie po transplantacji w trakcie kontrolnej wizyty ambulatoryjnej przy dobrym stanie pacjenta i niewystępowaniu żadnych dolegliwości stwierdzono wzrost amylazy w surowicy do 217 U/l i lipazy do 490 U/l przy prawidłowym stężeniu białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i peptydu C w surowicy i stabilnie dobrych wartościach glikemii. Nie stwierdzono cech infekcji, w USG nie zaobserwowano zbiorników wokół trzustki przeszczepionej poza częściowo zhemolizowanym krwiakiem (57 × 33 × 46 mm). Przepływy przez tętnice wewnątrztrzustkowe były zachowane z niskooporowym spektrumem z V_{max} 44/14 cm/s, z widocznym prawidłowo drożnym pniem na poziomie zespolenia. Stężenie takro we krwi wynosiło 10,2 ng/ml.

Podejrzewając ostre odrzucanie, zastosowano pulsy metylprednizolonu, początkowo 500 mg przez 3 dni, następnie 250 mg przez 2 dni, i uzyskano spadek aktywności amylazy do 102 U/l, a lipazy — do 70 U/l. Celem stabilizacji czynności przeszczepu do standardowego leczenia immunosupresyjnego (Pred + takro + MMF) dołączono everolimus (EVR) w dawce 2 × 0,5 mg. Chorego wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości. W czasie kolejnych wizyt ambulatoryjnych stężenia amylazy i lipazy w surowicy pozostawały w normie. Kolejne stężenia takro mieściły się w granicach 9,8–7,3 ng/ml, a stężenia EVR — 1,9–3,1 ng/ml.

W 10. miesiącu po przeszczepieniu wykonano u chorego po raz pierwszy badanie surowicy pod kątem obecności przeciwciał

specyficznych wobec dawcy (DSA, *donor specific antibodies*). Badanie wykonano przy użyciu aparatu Luminex (Map Technology). Stwierdzono obecność anty-HLA DSA A68 — 498 MFI (*mean fluorescence intensity*) oraz anty-HLA DQ5 — 4464 MFI. Wprawdzie nie oznaczono HLA DQ u biorcy i dawcy trzustki, jednak ze względu na występowanie DQ5 i DR1 w silnych sprzężeniach (zgodnie z zasadą nierównowagi sprzężeń, *linkage disequilibrium*) jest prawdopodobne, że anty-HLA DQ5 mają charakter DSA. Kolejne oznaczenia DSA wykonano w 17. i 24. miesiącu po przeszczepieniu trzustki i stwierdzono spadek anty-HLA DQ5 odpowiednio do 519 MFI i 643 MFI. Nie stwierdzono wówczas obecności przeciwciał anty-HLA DSA A68. W ostatnim badaniu stwierdzono po raz pierwszy obecność przeciwciał anty-HLA DSA DR1 — 756 MFI. Ponadto w pierwszym i drugim badaniu stwierdzono anty-HLA DR4 — odpowiednio 3318 MFI oraz 658 MFI (HLA DR4 występował zarówno u dawcy, jak i u biorcy).

W trakcie 2,5-letniej obserwacji po PTA pacjent ma normoglikemię bez insuliny, odsetek HbA_{1c} wynosi 5,6–6,1%. Stężenie peptydu C w surowicy waha się między 1,2 a 3,2 ng/ml. W normie pozostają stężenia amylazy i lipazy w surowicy. Stwierdzenie przeciwciał DSA w pierwszym oznaczeniu w 10. miesiącu po PTA zaowocowało zwiększeniem dawki MMF do 3,0 g/dobę, co chory dobrze tolerował. Po 2 latach od przeszczepienia i stabilnej czynności trzustki przy stabilnie niskim MFI anty-HLA DQ5 zmniejszono dawkę MMF do 1,5 g/dobę, utrzymując leczenie prednizonem, takro i EVR. Czynność nerek pozostaje prawidłowa, stężenie kreatyniny mieści się w przedziale 0,7–0,9 mg/dl, co odpowiada eGFR 133–106 ml/min. Nie stwierdza się albuminurii. W badaniach dna oka w 3. miesiącu po zabiegu oraz powtarzanych co 6 miesięcy nie zaobserwowano pojawienia się zmian o charakterze retinopatii cukrzycowej. Chory ma normotensję bez leków hipotensyjnych. Z powodu hiperlipidemii stwierdzonej w 3. miesiącu po przeszczepieniu dołączono atorwastatynę 10 mg/dobę i uzyskano normalizację lipidogramu. Powikłaniami obserwowanymi u chorego były zapalenie górnych dróg oddechowych w 12. miesiącu po przeszczepieniu, leczone cefuroksymem, oraz nawracająca opryszczka wargowa, leczona miejscowo i doustnie acyklowirem.

Pacjent odczuwa poprawę jakości życia związaną z przeszczepieniem. Ustąpiły lęk przed hipoglikemią i frustracja związana

z przyjmowaniem insuliny. Mimo świadomości potencjalnych zagrożeń związanych w transplantacją jest zadowolony ze sposobu leczenia, po raz drugi wybrałby tę samą drogę. Pracuje zawodowo, mieszka z żoną i dwojgiem dzieci. Czuje się lepiej w roli męża i ojca, niż miało to miejsce przed przeszczepem.

DYSKUSJA

Przedstawiono przypadek PTA u młodego chorego z wieloletnią cukrzycą typu 1 bez jawnych objawów mikro- i makroangiopatii, zakwalifikowanego do zabiegu ze względu na chwiejny przebieg choroby z ciężkimi neuroglikopeniami bez objawów prodromalnych, u którego intensywna insulinoterapia nie zapewniała właściwej kontroli glikemii. Pacjent nigdy nie był leczony insuliną z wykorzystaniem pompy insulinowej. Wobec wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych został w wieku 27 lat, po 21 latach trwania cukrzycy, zakwalifikowany do przeszczepienia trzustki. Po zabiegu uzyskano normoglikemię bez insuliny, obecnie czas obserwacji wynosi 30 miesięcy. Niepowikłany przebieg pooperacyjny jest wyrazem postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie przeszczepiania trzustki. Dobra jakość przeszczepianego narządu (młody, szczupły dawca po krwotoku mózgowym, krótki czas niedokrwienia) oraz złożona profilaktyka przeciwzakrzepowa uchroniły pacjenta przed dość częstym (8% biorców) i dramatycznym powikłaniem w postaci zakrzepicy naczyń trzustkowych, zmuszającym do usunięcia przeszczepionej trzustki. Jedynym poważnym problemem we wczesnym okresie po transplantacji było rozpoznane na podstawie objawów biochemicznych (hiperamylazemia) ostre odrzucanie trzustki przeszczepionej. Częstość występowania odrzucania trzustki jest oceniana na około 20% [6]. Według raportu Gruessner i wsp. utrata trzustki przeszczepionej z powodu odrzucania w 1. roku po transplantacji zdarza się częściej u biorców po PTA (4,7%) i PAK (4,0%) niż po SPK (1,2%) [7]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia odrzucania u opisanego chorego były: młody wiek [6–8], wczesny okres po transplantacji i rodzaj zabiegu (PTA) [7] oraz zastosowanie w indukcji basiliksimabu, a nie thymoglobuliny [7]. Obecnie większość ośrodków przeszczepiających trzustkę, w tym także ośrodek, w którym miał miejsce opisywany przeszczep, stosuje w indukcji przeciwciała powodujące deplecję limfocytów [9].

Poszukiwanie nieinwazyjnych metod rozpoznania odrzucania trzustki jak dotąd nie przyniosło rezultatów. Hiperamylazemia nie jest czułym ani specyficznym objawem, występuje w około połowie przypadków ostrego odrzucania trzustki [10]. Z kolei wystąpienie hiperglikemii oznacza często nieodwracalność zmian w trzustce. Badania obrazowe: USG, tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MRI), są niespecyficzne dla odrzucania, pomagają jednak wykluczyć inne przyczyny pogorszenia czynności trzustki, takie jak zakrzepica lub zapalenie. Zatem podstawowym narzędziem w diagnostyce odrzucania pozostaje biopsja trzustki [11].

Jednak rozpoznawanie ostrego odrzucania trzustki na podstawie hiperamylazemii po wykluczeniu innych jej przyczyn (zapalenia, zakrzepicy) bez wykonywania biopsji jest w transplantologii tego narządu dość częstym postępowaniem w ośrodkach wykonujących kilka, kilkanaście przeszczepień rocznie. Wynika to z trudności technicznych w uzyskiwaniu biopsji trzustki oraz większego ryzyka powikłań w porównaniu z biopsją nerki czy wątroby. W opisanym przypadku chorego leczono pulsami metylprednizolonu bez potwierdzenia histopatologicznego. Uzyskano normalizację stężenia enzymów trzustkowych w surowicy, co jest tylko pośrednim dowodem słuszności rozpoznania. W ośrodkach o większym doświadczeniu i liczbie przeprowadzanych rocznie transplantacji trzustki wykonuje się rutynowo biopsje tego narządu celem rozpoznania odrzucania lub wyjaśnienia innych przyczyn dysfunkcji, takich jak nawrót cukrzycy typu 1 lub toksyczne uszkodzenie komórek wyspowych [11]. Należy mieć nadzieję, że w miarę nabywania doświadczenia i wzrostu liczby wykonywanych zabiegów biopsja trzustki przeszczepionej stanie się powszechną metodą diagnostyczną także w Polsce.

Dołączenie choremu EVR po leczeniu pulsami MP miało na celu stabilizację czynności trzustki. Wykazano, że dołączenie inhibitora mTOR do standardowego leczenia podtrzymującego Pred + takro + MPA z wcześniejszą indukcją thymoglobuliną wydłuża 3-letnie przeżycie przeszczepu u chorych po PTA z 72,1% do 84,9%, a szczególnie zyskują pacjenci poniżej 42. roku życia [8]. W Stanach Zjednoczonych inhibitory mTOR stosowane są u 10% chorych po PTX w leczeniu podtrzymującym [5], częściej po PTA [7].

U pacjenta po leczeniu ostrego odrzucania i po 9 miesiącach stosowania czterolekowej

▶▶ Podstawowym narzędziem w diagnostyce odrzucania pozostaje biopsja trzustki ◀◀

▶▶ Częstość występowania odrzucania trzustki jest oceniana na około 20%. Według raportu Gruessner i wsp. utrata trzustki przeszczepionej z powodu odrzucania w 1. roku po transplantacji zdarza się częściej u biorców po PTA (4,7%) i PAK (4,0%) niż po SPK (1,2%) ◀◀

immunosupresji podtrzymującej (Pred + takro + MMF + EVR) stwierdzono przeciwciała anty-HLA DQ5, o których — wobec występowania u dawcy DR1 (przy braku oznaczenia DQ u dawcy i biorcy) — można powiedzieć, że z dużym prawdopodobieństwem były DSA oraz anty-HLA DSA 68. Obecność DSA jest zgodnie z klasyfikacją banfijską z 2015 roku jednym z trzech kryteriów rozpoznania odrzucenia humoralnego obok objawów uszkodzenia tkankowego i obecności złogów 4d w kapilarach międzygronkowych [11].

Nie wiadomo, czy stwierdzone u chorego DSA miały znaczenie patogenetyczne. Trwają poszukiwania definicji DSA związanych z humoralnym odrzucaniem; wydaje się, że najważniejsze są *de novo*, czyli nieobecne przed przeszczepieniem [12] lub wiążące składową C1q dopełniacza [13].

Nie ustalono, czy znalezione u pacjenta DSA mają charakter *de novo*, ponieważ nie miał on oznaczeń przed transplantacją. W wywiadach nie było przetoczeń krwi, a odsetek PRA przed transplantacją wynosił 0. W pierwszym, wykonanym w 10. miesiącu po PTA, oznaczeniu HLA DSA DQ5 wartość MFI wynosiła 4464, następnie obniżyła się 9-krotnie, zniknęły też anty-HLA DSA A68 obecne w 10. miesiącu w bardzo niskim mianie (MFI 498). Trwają dyskusje, jakie MFI ma znaczenie kliniczne: w doniesieniach dotyczących trzustki przeszczepionej według Chaigne i wsp. — powyżej 1000 [14], a według Becker i wsp. istotne są już MFI powyżej 500 [15]. W badaniach przeprowadzonych przez Chaigne i wsp. [14] u większości pacjentów z odrzucaniem stwierdzano DSA dla HLA klasy I w wartościach MFI poniżej 2500 i dla HLA klasy II — poniżej 5000. Warto podkreślić, że mimo braku ekspresji antygenów HLA II na komórkach trzustki i wysp trzustkowych mogą się one pojawiać pod wpływem cytokin w takich stanach, jak odrzucanie czy infekcja. Leczenie immunosupresyjne we wczesnym okresie po PTX ma wpływ na występowanie DSA; największe ryzyko wystąpienia jest związane z niestosowaniem inhibitorów kalcyneuryny [12]. Według Pelletier i wsp. chorzy otrzymujący cyklosporynę A i sirolimus rzadziej wytwarzają *de novo* DSA niż leczeni CsA i MPA [12], co przemawia za słusznością dołączenia EVR u opisywanego pacjenta we wczesnym okresie po transplantacji. Należy podkreślić, że jedynym nieinwazyjnym i dostępnym parametrem monitorowania alloreaktywności chorego jest DSA; na podstawie spadku MFI zredukowano

dawkę MMF i utrzymano czterolekową immunosupresję (Pred + takro + MMF + EVR).

Opisany pacjent nie doświadczył ciężkich powikłań infekcyjnych, choć miewa nawroty opryszczki wargowej i infekcje górnych dróg oddechowych. Powikłaniem intensywnego leczenia immunosupresyjnego może być oprócz zakażeń choroba limfoproliferacyjna (PTLD, *posttransplant lymphoproliferative disease*). U biorców PTA seronegatywnych pod względem wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) zdarza się ona w 5,6% przypadków (dla porównania u 3% biorców po SPK i 2% po PAK) [5]. Fakt zastosowania basiliksimabu zamiast thymoglobuliny w indukcji stawia chorego w grupie niższego ryzyka PTLTD.

Wiadomo, że leczenie immunosupresyjne biorców trzustki nie zapobiega utrzymywaniu się lub pojawianiu *de novo* autoprzeciwciał — przeciw izoenzymowi o masie cząsteczkowej 65 dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD65), przeciw fosfatazom tyrozyny (IA-2), przeciw transporterowi cynku 8 (ZnT8) — i nawrotowi cukrzycy typu 1, co przejawia się dopiero po kilku latach późną hiperglikemią [16]. Niezastosowanie indukcji sprzyja wystąpieniu nawrotu [16]. Do czynników genetycznych predysponujących do nawrotu należą HLA DR3/4 u biorcy i wspólne antygeny HLA DR u biorcy i dawcy, szczególnie HLA DR3 [16]. Warto zwrócić uwagę, że w opisanym przypadku stwierdzono HLA DR4 u dawcy i biorcy oraz obecność malejących autoprzeciwciał anty HLA DR4 u biorcy, które należy prawdopodobnie interpretować jako zanikające autoprzeciwciała. U opisanego pacjenta planowane jest oznaczenie przeciwciał ZnT8A, a także GADA i IL-2A.

Pacjent nie miał objawów nefropatii cukrzycowej przed transplantacją i nie prezentuje ich 30 miesięcy po zabiegu. Wobec długotrwałej normoglikemii oczekiwana jest stabilizacja lub poprawa ewentualnych zmian subklinicznych, choć wiadomo, że namacalny pozytywny wpływ normoglikemii na postęp nefropatii cukrzycowej występuje dopiero po wielu latach [1]. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt leczenia immunosupresyjnego lekiem nefrotoksycznym, jakim jest takro. Profilaktyka rozwoju nefropatii cukrzycowej nie zawsze oznacza uchronienie przed koniecznością leczenia nerkozastępczego [2], z czego wynikają ścisłe kryteria kwalifikacji do PTA i PAK. Przyszłość nefrologiczna u opisywanego chorego jest trudna do przewidzenia, jednak idealna funkcja nerek przed transplantacją (eGFR

▶▶Dołączenie inhibitora mTOR do standardowego leczenia podtrzymującego Pred + takro + MPA z wcześniejszą indukcją thymoglobuliną wydłuża 3-letnie przeżycie przeszczepu u chorych po PTA z 72,1% do 84,9%, a szczególnie zyskują pacjenci poniżej 42. roku życia. W Stanach Zjednoczonych inhibitory mTOR stosowane są u 10% chorych po PTX w leczeniu podtrzymującym, częściej po PTA◀◀

▶▶Trwają poszukiwania definicji DSA związanych z humoralnym odrzucaniem; wydaje się, że najważniejsze są *de novo*, czyli nieobecne przed przeszczepieniem lub wiążące składową C1q dopełniacza◀◀

▶▶Leczenie immunosupresyjne we wczesnym okresie po PTX ma wpływ na występowanie DSA; największe ryzyko wystąpienia jest związane z niestosowaniem inhibitorów kalcyneuryny◀◀

▶▶ Chorzy po zabiegu PTA mają największe spośród biorców trzustki ryzyko pogorszenia wzroku i występuje ono we wczesnym okresie po transplantacji ◀◀

▶▶ Należy podkreślić, że w przypadku dobrze kontrolowanej cukrzycy i braku wskazań do leczenia nerkozastępczego przeszczepienie trzustki — wobec złożonego zabiegu operacyjnego i możliwych powikłań — nie jest i w przyszłości nie będzie postępowaniem z wyboru ◀◀

▶▶ Obecnie przeszczepienie trzustki jest najbardziej przewidywalną metodą osiągnięcia celu, jakim jest trwała normoglikemia i związane z nią korzyści ◀◀

— 102 ml/min i niestwierdzenie albuminurii, czyli brak cech przewlekłej choroby nerek) jest dobrym czynnikiem rokowniczym. W razie istotnego pogorszenia czynności nerek do rozważenia byłaby konwersja z takro na belatacept po uprzednim potwierdzeniu biopsyjnym nefrotoksyczności takro. U opisanych przez Mujtaba i wsp. dwóch chorych po takiej zmianie leczenia nie obserwowano odrzucania po roku obserwacji [17].

Normoglikemia zabezpiecza chorego także przed wystąpieniem retinopatii; częste monitorowanie dna oka nie wykazało pojawienia się zmian. Według Kim i wsp. chorzy po zabiegu PTA mają największe spośród biorców trzustki ryzyko pogorszenia wzroku i występuje ono we wczesnym okresie po transplantacji [18].

Na podstawie przedstawionego przypadku, w którym uzyskano trwałą normoglikemię i poprawę jakości życia, można postulować:

- zwiększenie liczby przeszczepień trzustki;
- częstsze wykonywanie biopsji tego narządu;
- rutynowe oznaczanie klasy i swoistości przeciwciał anti-HLA przed transplantacją i monitorowanie DSA po przeszczepieniu;
- monitorowanie autoprzeciwciał przed transplantacją i po;
- rutynowe podawanie przeciwciał powodujących deplecję limfocytów w indukcji, co może zmniejszyć ryzyko odrzucania i nawrotu cukrzycy typu 1;
- rozważenie w przypadku młodych chorych po PTA o dużym ryzyku immunologicznym wykorzystania inhibitorów mTOR.

Decyzja o PTX każdorazowo powinna być podejmowana z przekonaniem, że ryzyko okołoperacyjne i ryzyko wieloletniej immu-

nosupresji są mniejsze niż ryzyko zagrożenia życia wynikające z braku efektywności dostępnej w danej chwili metody insulinoterapii. U chorych z cukrzycą leczoną insuliną i wymagających leczenia nerkozastępczego SPK jest postępowaniem z wyboru. Należy podkreślić, że w przypadku dobrze kontrolowanej cukrzycy i braku wskazań do leczenia nerkozastępczego przeszczepienie trzustki — wobec złożonego zabiegu operacyjnego i możliwych powikłań — nie jest i w przyszłości nie będzie postępowaniem z wyboru. Pojawiają się coraz doskonalsze metody leczenia cukrzycy za pomocą przeszczepienia wysp trzustkowych lub podawania insuliny egzogennej przez automatyczne urządzenia infuzyjne. Wiadomo jednak, że insulinoterapia z wykorzystaniem pomp nawet z blokadą hipoglikemiczną nie chroni całkowicie przed neuroglikopenią. Biotechnologiczna sztuczna trzustka, czyli pompa insulinowa sprzężona z czujnikiem glikemii (Ilet) dopiero niedawno została zarejestrowana przez FDA, a — pomijając kwestię dostępności — jej wpływ na losy pacjentów z cukrzycą typu 1 wymaga dalszych badań. W przyszłości możliwe będą wykorzystanie komórek macierzystych w celu zastąpienia funkcji wysepek, a także regeneracja wysepek poprzez indukcję replikacji komórek beta [19]. Inną możliwością jest zapobieganie immunologicznemu uszkodzeniu wysepek [19]. Brakuje badań perspektywnych randomizowanych pokazujących wpływ poszczególnych metod na przeżycie chorych. Obecnie przeszczepienie trzustki jest najbardziej przewidywalną metodą osiągnięcia celu, jakim jest trwała normoglikemia i związane z nią korzyści.

STRESZCZENIE

Przeszczepienie samej trzustki (PTA) wskazane jest u chorych z cukrzycą i ciężkimi epizodami hipoglikemii, u których wyczerpano dostępne możliwości intensywnego leczenia insuliną egzogenną. Zabieg ten zapewnia trwałą normoglikemię i poprawę jakości życia, lecz związany jest z powikłaniami leczenia immunosupresyjnego, w tym z uszkodzeniem nerek. Przedstawiono

przypadek chorego po PTA z klinicznym rozpoznaniem ostrego odrzucania trzustki, leczonego podtrzymująco czterema lekami immunosupresyjnymi, w tym ewerolimumem. U chorego monitorowano przeciwciała specyficzne wobec dawcy (*donor specific antibodies*).

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 3, 193–199

Słowa kluczowe: przeszczepienie trzustki, odrzucanie, przeciwciała specyficzne wobec dawcy (*donor specific antibodies*)

1. Dean P.G., Kukla A., Stegall M.D., Kudva Y.C. Pancreas transplantation. *BMJ* 2017; 357: j1321.
2. Kim S.J., Smail N., Paraskevas S., Schiff J., Cantarovich M. Kidney function before pancreas transplant alone predicts subsequent risk of end-stage renal disease. *Transplantation* 2014; 97: 675–680.
3. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Gruessner A.C. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 2018–2026.
4. Scalea J.R., Pettinato L., Fiscella B. i wsp. Successful pancreas transplantation alone is associated with excellent self-identified health score and glucose control: A retrospective study from a high-volume center in the United States. *Clin. Transplant.* 2018; 32 (2): doi: 10.1111/ctr.13177.
5. Kandaswamy R., Stock P.G., Gustafson S.K. i wsp. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas.
6. Niederhaus S.V., Levenson G.E., Lorentzen D.F. i wsp. Acute Cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: Incidence, risk factors and outcomes. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2945–2955.
7. Gruessner A.C., Gruessner R.W.G. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *RDS* 2016; 37 (13).
8. Porubsky M., Gruessner A.C., Rana A., Jie T., Gruessner R.W.G. Excellent Outcomes Can Be Achieved in Young Pancreas Transplant Alone Recipients by Addition of Sirolimus to Maintenance Immunosuppression Regimen. *Transpl. Proc.* 2014; 46: 1932–1935.
9. Redfield R.R., Scalea J.R., Odorico J.S. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2015; 20: 94–102.
10. Troxell M.L., Koslin D.B., Norman D., Rayhill S., Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection: Analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation* 2010; 90: 75–84.
11. Loupy A., Haas M., Solez K., The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 28–41.
12. Pelletier R.P., Rajab A.A., Diez A. i wsp. Early immunosuppression treatment correlates with later de novo donor-specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. *Clin. Transplant.* 2015; 29: 1119–1127.
13. Bailly E., Anglicheau D., Blancho G. i wsp. Prognostic Value of the Persistence of C1q-Binding Anti-HLA Antibodies in Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 688–698.
14. Chaigne B., Geneugelijk K., Bedat B. i wsp. Immunogenicity of anti-HLA Antibodies in Pancreas and Islet Transplantation. *Cell Transplant.* 2016; 25: 2041–2050.
15. Becker L.E., Hallscheidt P., Schaefer S.M. i wsp. A Single-center Experience on the Value of Pancreas Graft Biopsies and HLA Antibody Monitoring After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* 2015; 47: 2504–2512.
16. Vendrame F., Hopfner Y.-Y., Diamantopoulos S. i wsp. Risk Factors for Type 1 Diabetes Recurrence in Immunosuppressed Recipients of Simultaneous Pancreas — Kidney Transplants. *Am. J. Transpl.* 2016; 16: 235–245.
17. Mujtaba M.A., Sharfuddin A.A., Taber T. i wsp. Conversion from tacrolimus to belatacept to prevent the progression of chronic kidney disease in pancreas transplantation: Case report of two patients *Am. J. Transpl.* 2014; 14: 2657–2661.
18. Kim Y.J., Shin S., Han D.J. Long-term Effects of Pancreas Transplantation on Diabetic Retinopathy and Incidence and Predictive Risk Factors for Early Worsening. *Transplantation* 2018; 102 (1): e30–38.
19. Skyler J.S. Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? *Diabetologia* 2018; 61: 509–516.