



Università degli Studi di Pisa
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Scuola di specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Il trapianto di pancreas nel trattamento del diabete mellito tipo 1

Relatore:

Chiar.^{mo} Prof. Piero Marchetti
Chiar.mo Prof. Stefano Del Prato

Candidata
Dott.ssa Margherita Occhipinti

Anno Accademico 2012-2013

*Ai miei pazienti,
il cui valore travalica ogni tentativo
di rinchiudere le loro vite
nei numeri contenuti in queste pagine*

Sommario

Introduzione	5
Il diabete mellito tipo 1	5
<i>Il trapianto di pancreas</i>	7
Cenni storici	7
<i>Il trapianto di Pancreas in Italia e nel mondo</i>	8
<i>Categorie di riceventi</i>	10
<i>Selezione del ricevente</i>	13
<i>Selezione del donatore</i>	15
Tecniche per il prelievo dell'organo dal donatore	16
<i>Dissezione normotermica in vivo</i>	16
<i>Dissezione ipotermica in vivo</i>	16
<i>Preparazione sul banco</i>	17
<i>Preparazione finale del pancreas</i>	18
<i>Tecniche chirurgiche per il trapianto del pancreas</i>	18
<i>Complicanze chirurgiche</i>	21
L'avvento della chirurgia robotica per il trapianto del pancreas	23
Terapia immunosoppressiva	25
<i>Terapia di induzione</i>	25
<i>Farmaci storici</i>	26
<i>Farmaci immunosoppressori nella pratica del trapianto del pancreas</i>	27
<i>La terapia di mantenimento</i>	29
<i>La terapia steroidea</i>	29
<i>Inibitori della calcineurina</i>	30
<i>Gli antimetaboliti</i>	31
Azatioprina	31
Micofenolato	32
Inibitori del complesso mTOR	32
<i>Effetti metabolici dei farmaci immunosoppressori</i>	33
<i>Complicanze mediche del trapianto di pancreas</i>	35
Risultati del Trapianto di pancreas	42
<i>Effetti del trapianto sulle complicanze diabetiche</i>	45
Nefropatia diabetica	46
Retinopatia diabetica	49
Neuropatia diabetica	50
Macroangiopatia diabetica	51
L'esperienza del centro trapianti di Pisa	53

<i>Scopo della tesi</i>	54
<i>Pazienti e metodi</i>	54
<i>Caratteristiche dei donatori</i>	55
<i>Tecnica chirurgica e terapia immunosoppressiva</i>	55
<i>Follow- up</i>	56
<i>Analisi statistica</i>	56
Risultati	57
<i>Sopravvivenza organo e paziente</i>	57
<i>Effetti del trapianto sul metabolismo glucidico</i>	59
<i>Effetti sulla pressione arteriosa</i>	61
<i>Effetti del trapianto sul profilo lipidico</i>	61
<i>Effetti sulla funzionalità renale</i>	63
<i>Effetti cardiovascolari del trapianto di pancreas isolato</i>	64
Discussione	66
Bibliografia	72
Ringraziamenti	Errore. Il segnalibro non è definito.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 1

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia autoimmune che si traduce in un danno selettivo a carico delle beta cellule pancreatiche delle isole di Langerhans, con conseguente carenza di insulina (1).

La distruzione beta cellulare si realizza come esito di un processo di insulite, cellulo-mediato, con contributo da parte dei linfociti T oltre che dei macrofagi. La risposta autoimmune con formazione di anticorpi specifici, marker diagnostici della patologia, sembra ricoprire un ruolo fisiopatologico di minor rilievo nella patogenesi del danno. Sull'eziopatogenesi sembrano difatti insistere fattori genetici predisponenti, come dimostrato dagli studi di prevalenza su gemelli omozigoti, oltre che numerosi fattori ambientali scatenanti(2).

Questa forma di diabete rappresenta il 5-10% di tutti i casi di diabete nel mondo, rispetto alla forma largamente più diffusa e definita diabete mellito tipo 2. Tale patologia, sebbene possa manifestarsi ad ogni età, rappresenta ancora ad oggi la forma prevalente nella popolazione infantile e giovanile. Gli studi epidemiologici condotti sulla base dell'analisi dei registri nazionali e mondiali come l'EURODIAB e il DIAMOND, concordano nell'evidenziare un progressivo incremento dell'incidenza del diabete mellito tipo 1, che si aggira tra il 3 ed il 5% annuo, con una prevalenza nella popolazione maggiorenne pari a 1 su 300 (3).

Secondo le analisi fornite dall'Istituto Superiore di Statistica quasi il 5% della popolazione italiana risulta affetto da diabete. Di questi il 2-3% presenta diabete mellito di tipo 1. L'incidenza annua, in aumento anche in Italia come nel resto del mondo, risulta pari a 10-11 casi per 100.000 persone per anno, con tassi da 3 a 4 volte superiori nella regione Sardegna(4).

Dal 1921, anno in cui i ricercatori di Toronto, Banting e Best ,scoprirono l'insulina come ormone alla base della patologia diabetica, il trattamento insulinico ha riportato un brillante sviluppo, consentendo di trasformare il diabete mellito tipo 1, da disturbo acuto e rapidamente fatale, in patologia cronica.

I risultati dello studio Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), resi noti nel 1993, hanno per la prima volta dimostrato come obiettivi glicemici ambiziosi, ottenuti a fronte di una terapia insulinica intensiva capace di mantenere valori glicemici quanto più simili ai valori normali, fossero in grado di ridurre incidenza e progressione delle complicanze microvascolari nei diabetici di tipo 1. Da allora, buona parte degli studi intrapresi hanno mantenuto come target di buon controllo glicemico un valore di HbA1c pari a 7% ed in base a questi risultati le principali linee guida indicano come obiettivo glicemico da raggiungere e mantenere valori inferiori a 6.5% o comunque non superiori alla soglia di 7.5%. Tuttavia è noto che solo il 50% della popolazione affetta da diabete mellito tipo 1 risulta realmente in grado di mantenere tali obiettivi (5).

Il raggiungimento ed il mantenimento di così ambiziosi target terapeutici, attraverso un regime di trattamento insulinico intensivo, si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia. I risultati del DCCT e successivamente quelli della continuazione a lungo termine di tale studio (EDIC), hanno confermata un'incidenza di episodi ipoglicemici nettamente più alta nei pazienti in trattamento intensivo piuttosto che convenzionale. Se ciò si associ o meno ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari resta ancora oggi oggetto di discussione (6)

I risultati emersi dai grandi trial di intervento nella popolazione diabetica di tipo 2 (ACCORD, ADVANCE e VADT) hanno suggerito che il rapporto tra controllo glicemico e rischio cardiovascolare potrebbe essere più complesso di quanto immaginato e che l'individuazione degli obiettivi glicemici debba tenere in considerazione una serie di fattori quali: la durata di malattia, l'età del paziente, il peso corporeo, la presenza di complicanze, ecc.. Ad oggi ancora non è chiaro se tale osservazione può essere valida anche per i pazienti affetti da diabete mellito tipo 1. Una recente revisione della letteratura (7) ha evidenziato come un trattamento intensivo capace di mantenere valori glicemici simili alla normalità sia capace di posticipare lo sviluppo di complicanze micro-vascolari e/o di rallentarne l'evoluzione.. Tale tipo di trattamento necessita comunque una adeguata gestione degli episodi ipoglicemici da parte del paziente, per cui ancora oggi le strategie terapeutiche ed educative disponibili risultano limitate.(6)

Da questo rapido quadro si possono delineare chiaramente le caratteristiche fondamentali di un trattamento “ideale” del diabete mellito tipo 1, tramite una terapia in

grado di raggiungere valori glicemici più simili possibili alla normalità in assenza di episodi ipoglicemici.

Il trattamento mediante la somministrazione di insulina sottocutanea ha rappresentato e rappresenta ad oggi la principale terapia farmacologica del diabete mellito tipo 1. Nel corso degli anni le formulazioni insuliniche ed i dispositivi per la somministrazione delle stesse, così come i glucometri e i sensori, hanno presentato un importante sviluppo, tutto teso al raggiungimento della chiusura dell'ansa, ossia di un metodo in grado di ripristinare i fisiologici rapporti tra insulina e glicemia.

Nell'ambito di questa ricerca il trapianto di pancreas, unica tecnica ad oggi in grado di ripristinare uno stato di normo-glicemia in assenza di terapia insulinica, trova una sua precisa e definita collocazione.

Il trapianto di pancreas

Cenni storici

Il primo trapianto di pancreas fu eseguito ad opera dei dottori William Kelly and Richard Lillehei presso l'Università del Minnesota il 17 dicembre 1966, consentendo per la prima volta il ripristino di un quadro di euglicemia in assenza di terapia insulinica esogena. I tentativi che seguirono nei primi anni, in seguito all'indisponibilità di efficaci agenti immunosoppressori, furono segnati da frequenti rigetti ed infezioni. L'antigenicità, attribuita in particolare al duodeno trapiantato, aprì la strada a una serie di trapianti segmentari del pancreas, che si è protratta fino a metà degli anni '80 (8).

Due eventi fondamentali intercorsero in questi anni, modificando il decorso dei trapianti. Il primo fu l'immissione in clinica della ciclosporina A, entrata in commercio nel 1982 e capace di esercitare un effetto inibitorio sui linfociti T andando a sopprimere la risposta cellulare mediata

Il secondo fu la nascita delle principali società che si occupano di trapianti, come l'International Pancreas and Islet Transplantation Association (IPITA), l'European Study Group for simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation (EuroSPK) e l'European Pancreas and Islet Transplantation Association (EPITA).

Dalla collaborazione tra le personalità operative in tali ambiti, nacque l'ipotesi di riunire le secrezioni esocrine del pancreas trapiantato da drenare in vescica. Venne così individuata e

delineata simile tecnica chirurgica capace di migliorare sensibilmente il successo della procedura chirurgica (9).

Da allora numerosi sono stati gli sviluppi a carico delle tecniche chirurgiche, della terapia immunosoppressiva, così come delle conoscenze mediche della medicina dei trapianti, che hanno consentito una sempre maggiore riduzione dei rischi a favore dei benefici.

Il trapianto di Pancreas in Italia e nel mondo

Secondo i dati dell'International Pancreas Transplant Registry (IPTR) ad oggi i trapianti eseguiti negli Stati Uniti risultano essere oltre 27.000 (figura 1) ed in Europa se ne contano circa 15.000 (10). In Italia (figura 2), stando ai dati Centro Nazionale trapianti, dal 1992 ad oggi risultano essere stati eseguiti 1233 trapianti di pancreas nelle sue varie modalità (11).

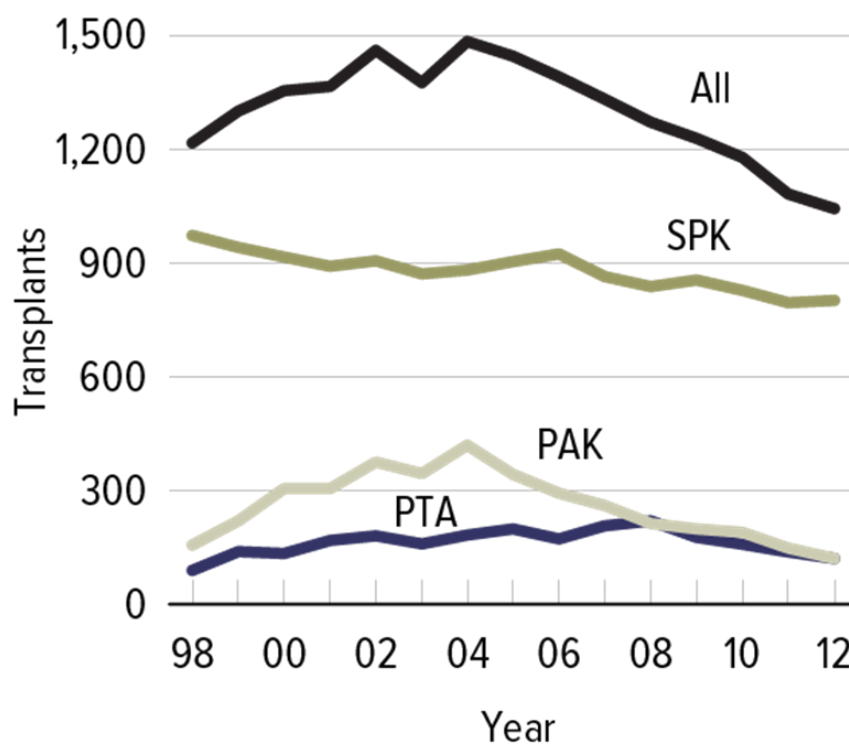


Figura 1 Numero di trapianti di pancreas eseguiti negli Stati Uniti, (SRTR & OPTN Annual Data Report, 2012)

Nel corso degli ultimi anni il numero complessivo di trapianti eseguiti è andato riducendosi sia a livello Nazionale che Internazionale. I motivi di tale riduzione sono molteplici ed

attribuibili in primo luogo alla sempre minor disponibilità di donatori con cuore battente. Parallelamente si è osservato un aumento dell'utilizzo di organi provenienti da donatori con cuore non battente (NHBD), che secondo i dati dell'UNOS sarebbero stati il 3.5% di tutti i donatori nel 2011 (12).

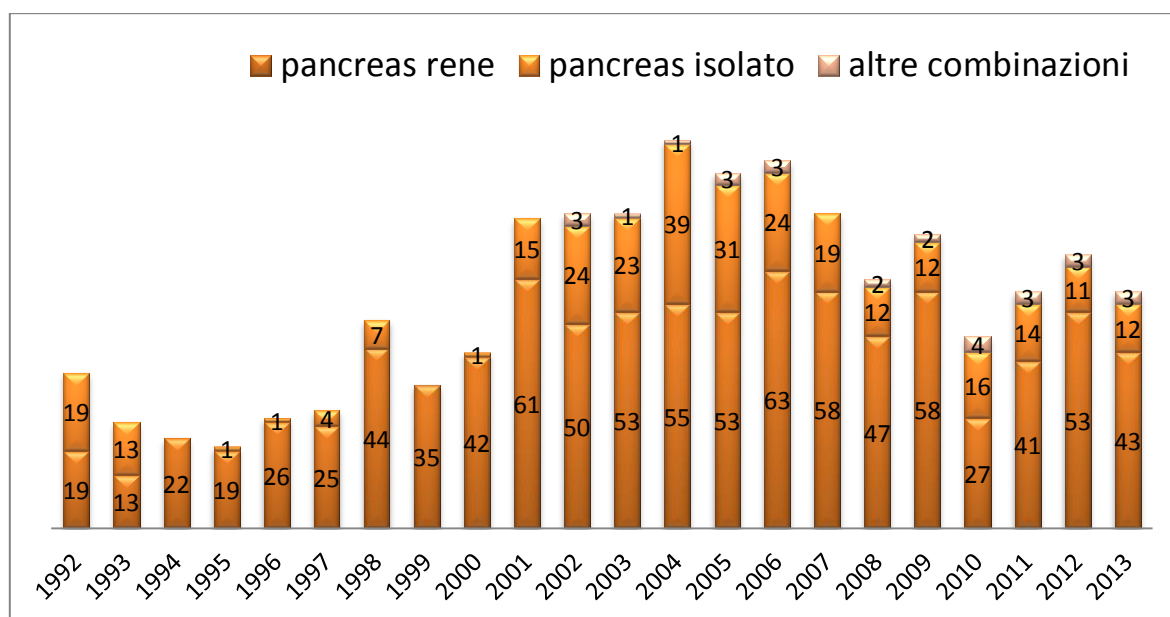


Figura 2 . Numero di trapianti di pancreas eseguiti in Italia dal 1992 al dicembre 2013. Report del Centro Nazionale trapianti.

Parlando di “Trapianto di pancreas” si intende in realtà un insieme diversificato di procedure che comprendono:

- il trapianto di pancreas isolato (Pancreas Transplant Alone-PTA)
- Il trapianto del pancreas insieme al rene, quest'ultimo proveniente da donatore cadavere o vivente. (Simultaneous pancreas kidney transplantation-SPK; Simultaneous Pancreas Living Kidney Transplantation-SPLK)
- Il trapianto di pancreas dopo trapianto di rene (Pancreas After kidney transplantation-PAK)

Accanto e parallelamente al trapianto dell'organo si colloca la possibilità di eseguire il trapianto delle sole isole di Langherans anch'esso eseguibile da solo (Islet transplantation Alone), insieme (IKT) o dopo il trapianto di rene (IAK). Tale procedura, che ha conosciuto nel tempo fasi di entusiasmo alternante, sembra aver trovato negli ultimi anni una sua precisa collocazione (12).

Ognuna di tali procedure si rivolge ad una precisa categoria di pazienti.

Categorie di riceventi

Il trapianto di pancreas e rene, combinato e simultaneo (Simultaneous Pancreas-Kidney transplantation, SPK) è un trattamento riservato ai pazienti diabetici, con totale perdita della funzione beta cellulare e compromissione della funzione renale. Nel corso degli anni tale procedura, nata come approccio sperimentale, si è progressivamente affermata come trattamento di scelta del paziente diabetico con insufficienza renale terminale. Questa categoria ad oggi rappresenta circa 84% dei trapianti di pancreas eseguiti (13).

Secondo i dati del registro ERA-EDTA (European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association) il diabete è la causa primaria di ingresso in dialisi nel 23% dei pazienti (ERA) la cui mortalità annua risulta ancora oggi dell'11% (14).

Il trapianto di rene rappresenta l'opzione terapeutica che da anni è in grado di modificare sostanzialmente la prognosi di questa categoria di pazienti. Il trapianto del pancreas in aggiunta a quello di rene, ripristinando un quadro di euglicemia, oltre a risolvere il rischio di complicanze acute diabetologiche, sembra essere in grado di ritardare la comparsa della nefropatia diabetica sull'organo trapiantato. Il trapianto combinato di pancreas e rene si associa a miglior sopravvivenza rispetto a quella dei candidati in lista di attesa e a quella del trapianto di solo rene da cadavere. In aggiunta è stato stimato che l'aspettativa per i pazienti diabetici di tipo 1 con insufficienza renale cronica sia, dopo trapianto di circa 23 anni e mezzo in caso di trapianto di pancreas e rene, di circa 21 anni in caso di trapianto di solo rene da donatore vivente e di circa 13 anni in caso di trapianto di solo rene da donatore cadavere. Tali risultati hanno consentito all'approccio combinato di essere definito un trattamento "salva vita" (15).

In considerazione del presente maggior rischio chirurgico tale approccio preferenzialmente riservato a pazienti più giovani e con maggior aspettativa di vita, rispetto al trapianto di solo rene (12).

Nel paziente diabetico con insufficienza renale terminale, altra possibilità terapeutica è rappresentata dal trapianto di pancreas dopo trapianto di rene. Questa procedura, che raccoglie circa il 9% di tutti i trapianti di pancreas eseguiti, offre l'opportunità di utilizzare nell'immediato un rene da donatore vivente (che possiede, tra l'altro, migliore

sopravvivenza a lungo termine) ed evitare in tal modo l'inizio della terapia dialitica. La stabilizzazione della funzionalità renale consente inoltre di programmare il timing del successivo trapianto di pancreas (16).

La tabella 1 riassume i principali criteri di selezione dei candidati a questa procedura.

Criteri generali di inclusione

Età compresa tra 18 e 55 anni (>55 anni da valutare caso per caso)

Presenza di diabete mellito tipo 1

Insufficienza renale cronica secondaria a diabete

Grave sindrome nefrosica

Assenza di controindicazioni

Criteri generali di esclusione

Insufficiente riserva cardiaca

- Patologia coronarica non correggibile
- Frazione di eiezione cardiaca <40%
- Recente infarto acuto del miocardio

Arteriopatia cronica periferica diffusa, non correggibile

Abuso di sostanze tossiche quali alcool e droghe

Problemi psichiatrici

Obesità

Tabella 1. Criteri generali di inclusione ed esclusione in lista per trapianto di pancreas

Il trapianto di pancreas isolato, circa il 7% di tutti i trapianti di pancreas ad oggi eseguiti, rappresenta l'unica terapia in grado di ripristinare un patrimonio beta cellulare e quindi uno stato persistente di euglicemia nei pazienti affetti da diabete mellito il cui patrimonio

insulare è andato distrutto. Si rivolge, come opzione terapeutica, ai diabetici di tipo 1 con funzione renale conservata che abbiano una notevole difficoltà a mantenere un controllo accettabile della malattia diabetica. Simile difficoltà determina una conseguente incapacità a prevenire lo sviluppo e la progressione delle complicanze croniche correlate al diabete utilizzando la terapia insulinica. Questi stessi pazienti presentano inoltre frequenti, gravi complicanze metaboliche; tra queste, episodi di chetoacidosi o di ipoglicemia, soprattutto inavvertite. Si stima che ammontino al 5-10% dei diabetici di tipo 1 (17).

Alcune società scientifiche e vari Autori hanno provato a definire le indicazioni e controindicazioni al trapianto. Il Position statement pubblicato nel 2006 dall'American Diabetes Association (ADA) individua come candidati coloro in cui, nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica, la malattia diabetica sia tale da determinare frequenti e severe complicanze o comunque generare problemi clinici e psicologici tali da causare gravi disagi e rischi per la vita del paziente (18). A tal proposito le linee guida pubblicate dalla società italiana di diabetologia nel maggio scorso consigliano il trapianto di pancreas e rene, dopo esclusione di controindicazioni, nei pazienti diabetici di tipo 1 ed insufficienza renale terminale (in fase dialitica e predialitica). Riportano inoltre a proposito del trapianto di pancreas isolato che tale procedura può essere consigliabile, previa esclusione di controindicazioni e verifica di una funzione renale adeguatamente conservata, nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 con "grave instabilità glicemica e/o complicanze croniche in evoluzione"(4).

Il diabete mellito di tipo 1 è intrinsecamente una condizione metabolica instabile. Tuttavia la definizione di diabete "instabile" viene riservata a quei casi in cui la frequenza delle complicanze acute, quali ipoglicemie e chetoacidosi, siano tali da alterare la vita dei pazienti, comportare frequenti ospedalizzazioni mettendo a rischio l'aspettativa di vita (19-20).

Al fine di definire meglio i passi operativi nella selezione del candidato, l'esperienza maturata dall'organizzazione Toscana Trapianti ha individuato un protocollo operativo, che consenta di confinare l'ampio concetto di instabilità glicemica ai quei casi in cui la terapia insulinica multi iniettiva non trovi efficacia (21).

1. Conferma dello stato di instabilità del diabete con quantificazione secondo quanto indicato nella Tabella 2.
2. Conferma della permanenza dello stato di instabilità dopo 3-6 mesi di attenta

supervisione da parte dello specialista diabetologo e/o terapia con microinfusore per insulina (se accettato dal paziente).

3. Conferma delle motivazioni di natura psicologica mediante visita specialistica

Metodo	Diabete stabile	Diabete instabile
Mean amplitude of the largest glycemic excursion (MAGE)	< 90 mg/dl	> 180 mg/dl
Mean of daily differences (MODD)	< 36 mg/dl	> 180 mg/dl
HYPO score	< 500	> 1000

Tabella 2. Criteri per la definizione di diabete instabile

Tra le categorie di riceventi il trapianti di pancreas nelle sue varie modalità, vanno citati anche i pazienti affetti da diabete mellito secondario a interventi di pancreatectomia totale per patologie benigne, quali pancreatiti croniche. Questi ad oggi rappresentano un numero molto limitato di casi e non sono disponibili in letteratura dati che ne testimonino l'andamento nel tempo (13).

Per quanto riguarda il trapianto di Isole pancreatiche, le linee guida appena pubblicate dalla società italiana di diabetologia, affermano come tale procedura possa essere considerata, in alternativa al trapianto dell'organo intero, nelle stesse categorie di pazienti, in cui tuttavia le condizioni cliniche generali non siano tali da consentire l'esecuzione di un intervento chirurgico maggiore (4-21).

Selezione del ricevente

Il programma di selezione del paziente oltre ad accertare le suddette indicazioni per le diverse categorie di trapianto, prevede un'accurata indagine circa la presenza di eventuali controindicazioni all'intervento chirurgico ed alla terapia immunosoppressiva.

I principali criteri di non immissione in lista per Trapianto di Pancreas sono per molti versi simili a quelle da tener presenti in ogni tipologia di trapianto. Essi comprendono: positività

per HIV (salvo protocolli specifici), neoplasie attive (da valutare caso per caso), infezioni attive o croniche resistenti al trattamento, insufficienza cardiaca grave e/o cardiopatie non correggibili, grave insufficienza respiratoria cronica, malattie epatiche progressive (salvo i casi candidabili al trapianto di rene-pancreas), grave aterosclerosi polidistrettuale, anomalie congenite del tratto urinario gravi e non correggibili (valido per trapianto di rene), trombosi venosa iliaca bilaterale, coagulopatie persistenti e non trattabili, ritardo mentale severo in contesto sociale sfavorevole, problemi psicologici gravi, abuso di alcol, tossicodipendenza, obesità (23).

L'età superiore a 60 anni rappresenta una ulteriore controindicazione relativa al trapianto. Tale limite è stato stabilito in virtù di una più complessa sopravvivenza del paziente attribuibile alla maggior gravità delle comorbidità associate al diabete. In particolar modo le patologia cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte anche nella popolazione trapiantata di pancreas. I pazienti inseriti in lista vengono pertanto sottoposti ad un'accurata valutazione cardiologica mediante test provocativi e studio coronarografico in presenza di sintomatologia sospetta per ischemia. La correzione di eventuali lesioni coronariche viene sempre eseguita in fase pre-trapianto. Il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari, quali ipertensione, dislipidemia, qualora non già in atto viene anch'esso intrapreso in corso di valutazione. A tal proposito il fumo di sigaretta viene considerato una controindicazione assoluta all'immissione in lista (24).

Anche l'obesità rappresenta una controindicazione relativa, in parte per le co-morbidità associate, in parte per le maggiori difficoltà chirurgiche determinate dalla presenza di tessuto adiposo addominale. Tra le co-morbidità ricordiamo il rischio di insufficienza respiratoria per la conformazione addominale, la maggior difficoltà alla guarigione della ferita chirurgica con più frequente deiscenza, la coesistenza di insufficienza venosa con maggior rischio di trombosi e dunque embolie e dunque il rischio cardiovascolare aumentato (26-27). Difatti l'obesità viene considerato un criterio di esclusione del potenziale ricevente sebbene i risultati a disposizione siano relativamente pochi e tra loro non concordanti, mostrando in alcuni una mortalità nettamente aumentata nella popolazione obesa rispetto alla normo pesa ed in altri tassi di mortalità sovrapponibili in entrambe le categorie di pazienti. L'aumentata prevalenza di obesità nella popolazione generale sta determinando un conseguente aumento di casi di obesità anche nella

popolazione dei candidati a trapianto d'organo. La perdita di peso è assolutamente raccomandata in tale popolazione, sebbene talvolta difficile da raggiungere e mantenere mediante il ricorso all'adozione di regimi dietetici e alle opportune modifiche dello stile di vita. Un'ipotesi attualmente in fase di sperimentazione prevede di trattare i possibili candidati mediante chirurgia bariatrica al fine di consentire il raggiungimento di un adeguato indice di massa corporea e quindi poter avviare l'inserimento in lista di trapianto. Tale opzione, ad oggi praticata con risultati assolutamente confortanti nella popolazione di trapiantati di rene e di fegato, viene descritta con successo in casi isolati nei trapiantati di pancreas (25-26).

Selezione del donatore

Tradizionalmente, la selezione dei potenziali donatori per il trapianto di pancreas è stata molto accurata ed ha prediletto i donatori cosiddetti "ideali", cioè di giovane età, emodinamicamente stabili senza vasopressori o con basse dosi di dopamina e con breve periodo di rianimazione (27-28).

Tutti i donatori di età compresa tra i 5 e i 45 anni sono considerati potenziali donatori di pancreas. La presenza di diabete mellito, pancreatite cronica, anamnesi di alcolismo o traumi pancreatici sono evidenti controindicazioni alla donazione. Tuttavia l'iperglicemia o l'iperamilasemia isolata non sono fattori di esclusione assoluta, e il giudizio sulla qualità dell'organo si affida ultimamente alla valutazione chirurgica durante l'espianto. Il pancreas non viene utilizzato in presenza di evidenti lesioni traumatiche, aspetto di pancreatite, fibrosi o eccessiva infiltrazione adiposa. Questi ultimi talvolta vengono comunque utilizzati per la preparazione di isole pancreatiche (29).

Ovviamente il prelievo del pancreas avviene nel contesto di un prelievo multiorgano. Il prelievo del fegato ha la precedenza rispetto al pancreas per quanto riguarda il prelievo del graft vascolare. Gli elementi chiave dell'espianto prevedono in primo luogo l'esplorazione dell'anatomia addominale e la verifica della presenza di varianti aberranti (soprattutto inerenti la vascolarizzazione epatica -arteria epatica destra e sinistra-), la necessità di minimizzare la manipolazione di pancreas e fegato finché non sia avvenuta la perfusione, ed infine la rimozione in blocco di fegato, pancreas, milza e tutto il duodeno.

Il Centro Trapianti di Pisa, partendo dalla tecnica chirurgica descritta da Nakazato (30), ha sviluppato una metodica di prelievo multiorgano addominale che ottempera la maggior parte dei parametri desiderabili da un'ipotetica tecnica ideale (31).

Tecniche per il prelievo dell'organo dal donatore

Dissezione normotermica in vivo

Dopo incisione mediana giugulo-pubica e divisione dei legamenti epatici (rotondo, falciforme, triangolare, e coronario di sinistra), l'addome viene rapidamente esplorato per verificare la qualità degli organi e identificare la presenza di varianti anatomiche della vascolarizzazione epatica. Subito dopo, l'aorta sottorenale viene circondata in prossimità della biforcazione. L'arteria mesenterica inferiore non viene legata. L'aorta sopraceliaca viene esposta attraverso dissezione trans-crutale accedendo dalla parte destra dell'esofago addominale. In caso di arterie epatiche sinistre anomale, l'aorta viene isolata passando a sinistra dell'esofago addominale senza sezionare il legamento gastro-epatico. Con la collaborazione dell'anestesista il sondino naso-gastrico viene sospinto fino a livello della seconda porzione duodenale per eseguire un lavaggio con betadine diluito in soluzione fisiologica. Non appena l'equipe toracica è pronta il donatore viene sottoposto a terapia anticoagulante con 300 U/Kg di eparina sodica e si incannula l'aorta (32).

Dissezione ipotermica in vivo

Contemporaneamente all'induzione dell'arresto cardiaco inizia la perfusione degli organi addominali e l'addome viene riempito di ghiaccio finemente triturato. La perfusione viene continuata, senza eseguire altre manovre, durante il prelievo degli organi toracici o fino a quando sono defluiti i 2/3 del perfusato. Durante l'attesa la via biliare viene lavata con soluzione fisiologica fredda attraverso il fondo della colecisti. Il prelievo degli organi addominali inizia con la mobilizzazione completa dello stomaco. Dopo sezione del legamento gastro-colico e dei vasi gastrici brevi la prima porzione duodenale viene chiusa con suturatrice lineare tipo GIA. Subito dopo, la piccola curva viene isolata fino al cardias lasciando il legamento epato-gastrico intatto e connesso con il fegato. Lo stomaco viene quindi ribaltato nel torace. Dopo mobilizzazione di minima del colon, il mesocolon viene sezionato a ridosso del viscere che viene quindi adagiato sulle cosce del donatore. Gli ureteri vengono sezionati a ridosso della vescica e isolati fino al di sopra degli assi iliaci. Il diaframma è inciso ampiamente a ridosso delle pareti del torace fino a giungere sul piano pre-vertebrale. Scorrendo sul piano muscolare, il blocco multiorgano viene mobilizzato da ciascun lato in direzione mediale fino alla colonna vertebrale. Dopo sezione della prima ansa digiunale con suturatrice tipo GIA si procede a sezionare la radice del mesentere ed il piccolo intestino viene anch'esso adagiato sulle cosce del donatore. In caso di prelievo

combinato del pancreas e dell'intestino i vasi mesenterici vengono isolati al di sotto del processo uncinato del pancreas prima di sezionare il mesocolon. In questo caso, infatti, il colon destro e la meta prossimale del traverso vengono prelevati con il piccolo intestino allo scopo di facilitare il corretto posizionamento del graft al momento dell'impianto. I vasi mesenterici vengono quindi sezionati a valle del processo uncinato del pancreas in un punto concordato tra le équipes. pancreatica e intestinale. A questo punto il fegato, il pancreas ed i reni vengono prelevati in blocco distaccandoli dalla fascia prevertebrale. La procedura viene completata dal prelievo delle arterie e delle vene iliache che verranno utilizzate per la ricostruzione della vascolarizzazione pancreatica (30-32).

Preparazione sul banco

La preparazione del pancreas è considerata da molti la parte più critica del processo e richiede oltre 2 ore di lavoro. Per questa ragione viene eseguita nello stesso tempo in cui un'altra équipe chirurgica si occupa della preparazione del paziente ricevente o inizia il trapianto del rene. Per la preparazione degli organi il blocco epato pancreatico duodenale viene esposto per via posteriore. La parete aortica posteriore viene sezionata tra gli osti delle arterie lombari ponendo attenzione alla possibilità di una vena renale sinistra a decorso retroaortico. La parete anteriore dell'aorta viene quindi sezionata anch'essa fino a livello degli osti renali principali. Dopo aver sezionato i due patches di aorta attribuiti ai peduncoli renali si isola la vena cava inferiore che viene sezionata a livello subito craniale rispetto allo sbocco delle vene renali. Dopo aver sezionato la vena renale sinistra in prossimità dello sbocco cavale si procede a distaccare i reni dal blocco epato-pancreatico. La dissezione procede in direzione latero-mediale a destra e medio-laterale a sinistra. La separazione del pancreas dal fegato inizia con il distacco dell'arteria mesenterica superiore dal tripode celiaco. L'arteria epatica comune viene quindi isolata fino a livello dell'origine della splenica. Quest'ultimo vaso, isolato nel suotratto iniziale, viene sezionato dopo essere stato repertato con punto di polene. La dissezione procede quindi fino a identificare l'arteria gastro-duodenale che viene sezionata tra legature. La separazione dei due organi è quindi completata dalla sezione della via biliare principale e della porta al di sopra della testa del pancreas. In questa fase, una eventuale arteria epatica destra a origine dalla mesenterica superiore può essere facilmente identificata e preparata per la successiva ricostruzione (anastomosi T-T in punti staccati di polene 7/0 o 8/0 sul moncone dell'arteria gastro-duodenale). Quando richiesto, è possibile assegnare al fegato tutta l'arteria epatica

destra in continuità con i primi centimetri dell'arteria mesenterica superiore. In questo caso sarà necessario verificare al momento della sezione dell'arteria mesenterica superiore il punto di origine dell'arteria pancreatico-duodenale inferiore (30, 31, 32).

Preparazione finale del pancreas

La preparazione del pancreas viene in ultimo completata dalla procedura di splenectomia, dalla legatura selettiva dei peduncoli vascolari e dal confezionamento di un graft arterioso ad Y per la rivascolarizzazione simultanea delle arterie mesenterica superiore e splenica. A preparazione completata una Foley viene inserita nella seconda porzione duodenale attraverso il moncone della prima ansa digiunale. Questa sonda verrà utilizzata al momento del trapianto per aspirare la secrezione esocrina ed impedire la sovradistensione duodenale prima del confezionamento dell'anastomosi duodeno-enterica o duodeno-vescicale.

Tecniche chirurgiche per il trapianto del pancreas

Nel corso degli anni le tecniche chirurgiche sono andate progressivamente evolvendosi. Abbandonato il trapianto segmentale, il trapianto del pancreas viene eseguito come trapianto dell'intera ghiandola e della C duodenale. Maggiormente differenziata è la scelta circa il tipo di drenaggio delle secrezioni esocrina (vescicale o enterica) e il drenaggio venoso (sistemico o portale).

Dalle prime esperienze pionieristiche di Kelly e Lillehei, le tecniche chirurgiche hanno subito profondi mutamenti nel tentativo di risolvere le criticità emergenti, essenzialmente legate alla gestione delle secrezioni sia esocrina che endocrina (33,34,35).

Il drenaggio della secrezione esocrina può essere realizzato secondo due modalità.

Il drenaggio vescicale, descritto la prima volta dal Dr. Sollinger all'Università del Wisconsin, prevede l'anastomosi tra il duodeno del donatore e la cupola della vescica del ricevente. Tra i vantaggi nell'utilizzo di tale tecnica vanno segnalati l'evitare di contaminare il campo chirurgico come avviene in un'anastomosi intestinale, la possibilità di usare un catetere per proteggere l'anastomosi e la possibilità di utilizzare amilasi e

lipasi urinarie nel monitorare l'organo trapiantato. La possibilità di eseguire biopsie del pancreas trapiantato mediante ricorso ad una semplice cistoscopia rappresenta un ulteriore vantaggio di tale tecnica da sottolineare. Sebbene ancora oggi tale tipo drenaggio rappresenti la tecnica preferita da parte di alcuni gruppi, le argomentazioni contrarie al suo utilizzo sono piuttosto corpose (34).

Molto frequentemente il drenaggio vescicale delle secrezioni pancreatiche esocrine è gravato dal ricorrere di episodi di acidosi metabolica e deplezione del volume cellulare, dovuti alla perdita con le urine di sodio bicarbonato. Alte sono anche le complicanze urologiche, spesso gravate dalla coesistente presenza di quadri di vescica neurogena, come conseguenza della neuropatia autonoma. Pancreatiti da reflusso, disuria, infezioni ricorrenti delle vie urinarie sono tra le complicanze più frequenti e spesso gravate da perdita dell'organo o addirittura del paziente. La percentuale di pazienti che viene trattata mediante conversione del drenaggio da vescicale ad enterico varia dal 14.8% al 24% (35).

L'altra tecnica, affinata dal gruppo di Stoccolma, è rappresentata dal drenaggio enterico delle secrezioni esocrine mediante l'utilizzo di un'ansa alla Roux. L'utilizzo di tale tecnica rende più complesso il monitoraggio dell'organo e la sua accessibilità mediante biopsia e si è pertanto affermata quando l'avvento delle nuove terapie immunosoppressive ha consentito di relativizzare la necessità di una maggior accessibilità dell'organo trapiantato a favore di un'approccio, come quello enterico, maggiormente fisiologico (36).

Secondo i dati dell'IPTR, fino al 2003, più dell'80% dei trapianti di pancreas è stato eseguito con drenaggio enterico. Tra le complicanze più gravi osservate con l'utilizzo di questa tecnica la più severa è rappresentata da un aumentato rischio di perforazione enterica e di infezioni addominali. Tuttavia le preoccupazioni iniziali sono state fugate dall'analisi dei dati disponibili in cui, nel confronto tra le due tecniche, non sembra emergere alcuna significativa differenza in termini di sopravvivenza dell'organo trapiantato (37, 38, 39, 40).

La maggior parte dei trapianti in circa quattro decenni di storia clinica, sono stati eseguiti utilizzando l'asse iliaco arterioso e venoso sia per la circolazione affluente che effluente. L'insulina secreta viene rilasciata nella circolazione sistemica, evitando il primo passaggio epatico, con un conseguente stato di iperinsulinismo sia a digiuno che post prandiale.

L'approccio alternativo prevede l'anastomosi vascolare a livello della vena mesenterica superiore del ricevente, con drenaggio delle secrezioni endocrine a livello del circolo portale. In teoria tale tipo di approccio, non scavalcando il primo passaggio dell'insulina nel fegato, riduce lo stato di iperinsulinemia sistemica (41).

Numerosi studi hanno tentato di comparare gli effetti metabolici di un tipo di drenaggio rispetto all'altro, producendo risultati abbastanza contraddittori anche per la difficoltà di interpretare i risultati alla luce degli effetti metabolici della terapia immunosoppressiva (42; 43, 44).

Inaspettatamente, diversi studi retrospettivi su trapiantati di pancreas e rene, hanno inoltre evidenziato come la presentazione degli antigeni direttamente al fegato determini uno stato di ridotta risposta da parte del sistema immunitario; in accordo con queste osservazioni, il drenaggio portale delle secrezioni endocrine pancreatiche sembra possedere minori effetti immunogeni (45,46).

Per ovvie ragioni anatomiche, il drenaggio venoso portale viene associato a quello enterico delle secrezioni esocrine, configurando così una situazione che riproduce in maniera più fedele quella fisiologica. Se queste diversità modificano l'outcome del trapianto nel lungo termine, è ancora oggetto di discussione. Le due procedure, paragonate nel corso di studi prospettici randomizzati, hanno mostrato fino ad ora gli stessi effetti sulla sopravvivenza del trapianto. Attualmente negli USA il drenaggio sistemico rappresenta ancora la tecnica di scelta, utilizzato nel 90% dei trapianti (47, 13).

Varianti tecniche meno rilevanti riguardano l'accesso chirurgico (in genere mediano rispetto all'incisione iliaca a J), la sede di impianto (più frequente la sede intraperitoneale rispetto all'extraperitoneale) e l'utilizzo di un graft venoso per allungare il segmento portale (più frequente l'anastomosi diretta senza graft di allungamento) (48).

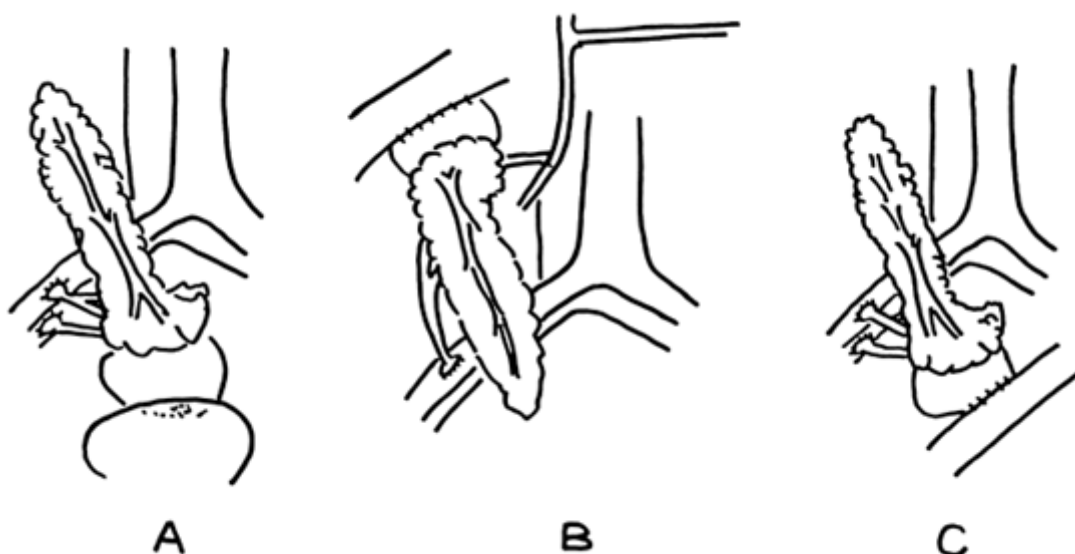


Figura 3 Tecniche di drenaggio delle secrezioni endocrine ed esocrine del pancreas trapiantato.. A. drenaggio enterico-vescicale. B. Drenaggio enterico-portale. C. Dreanggio enterico sistemico.

Complicanze chirurgiche

In confronto ad altri trapianti di organo, il trapianto di pancreas è ancora oggi gravato da un'alta percentuale di insuccessi e da necessità di nuovi interventi. Le complicanze precoci più frequenti sono rappresentate da trombosi, rottura dell'anastomosi, emorragia, infezioni addominali e pancreatiti (49).

La trombosi è la causa a cui più frequentemente viene imputato il fallimento tecnico del trapianto e rappresenta più del 70% delle cause di insuccesso chirurgico e invariabilmente si traduce in perdita dell'organo. Fattori inerenti il donatore e/o il ricevente possono favorire il processo di trombosi. Fattori propri del ricevente sono quelli che determinano una riduzione dell'afflusso ematico all'organo e sono fondamentalmente rappresentati da ipotensione, pancreatite, rigetto acuto. Fattori propri del donatore sono: età elevata, lunghi tempi di ischemia fredda, morte per cause cerebrovascolari. Il processo trombotico può colpire sia il sistema arterioso (arteria splenica o arteria mesenterica superiore) quello venoso, che entrambi. La trombosi dell'arteria mesenterica superiore porta all'ischemia e alla necrosi del segmento duodenale. Generalmente, soprattutto nelle prima fasi, il paziente non lamenta alcun dolore addominale; all'esplorazione il pancreas si presenta soffice e pallido. Le uniche alterazioni sono quelle dei parametri di laboratorio, con comparsa di

iperglicemia acuta e riduzione dei valori di amilasi. In questi casi, anche nel caso in cui l'arteria splenica fosse ben visibile, viene indicato l'espianto chirurgico dell'organo. La trombosi dell'asse venoso generalmente porta al rigonfiamento dell'organo trapiantato con conseguente dolore addominale. Gli esami di laboratorio mostrano rialzo dei valori di glicemia e delle amilasi. Ad una esplorazione addominale il pancreas trapiantato appare ingrossato, di colore nero-bluastrò. Una valutazione con eco color doppler mostra, in caso di trombosi venosa, aumento delle resistenze arteriose e assenza di flusso venoso. Anche in questo caso l'espianto chirurgico è da considerarsi la regola. La terapia anticoagulante rappresenta un caposaldo nella prevenzione degli episodi trombotici anche se aumenta l'incidenza di sanguinamenti. E' comunque estremamente importante eseguire una corretta valutazione eco-color-sonografica soprattutto nel primo periodo post-operatorio (50).

Un'altra complicanza temibile è la rottura dell'anastomosi. . La rottura precoce del segmento duodenale è generalmente causata da problemi di natura tecnica o ischemica, mentre una rottura più tardiva può essere conseguenza di rigetto, infezione o ischemia della linea di cucitura duodenale. Tale complicanza, più frequente nei drenaggi di tipo vescicale rispetto a quelli enterici, risulta tuttavia molto più temibile in questi ultimi portando a morte del paziente e perdita dell'organo in una percentuale molto più alta dei casi (rispettivamente la mortalità è del 7% rispetto al 18% mentre la perdita dell'organo nel 20% rispetto al 55% nel drenaggio vescicale in confronto al drenaggio enterico). In caso di drenaggio vescicale suddetta complicanza avviene più frequentemente nei primi tre mesi dopo il trapianto e si manifesta con la comparsa di dolore addominale acuto e rialzo dei valori di amilasi. In 2/3 dei pazienti il trattamento non è chirurgico e si risolve con l'utilizzo di un prolungato drenaggio con catetere Foley. Nei pazienti con drenaggio enterico spesso non si associa a rialzo di amilasi e lipasi o a dolore addominale, ma a leucocitosi e febbre e può portare alla formazione di ascessi peri pancreatici o fistole pancreatiche. Queste ultime due evenienze particolarmente drammatiche possono causare il passaggio di succo pancreatico in cavità addominale (51).

Nelle prime fasi post-trapianto, un sanguinamento gastrointestinale può osservarsi in entrambi i tipi di derivazioni, a partenza dalla linea di sutura duodeno-ileale o duodeno-vescicale. Il sanguinamento può essere causato da un danno a carico della mucosa duodenale conseguente al processo di ischemia/riperfusion e oppure dalla rottura di un vaso lungo la linea di sutura chirurgica dell'anastomosi. L'utilizzo della terapia anticoagulante

aumenta il rischio di sanguinamento; inoltre, nei pazienti uremici si osserva la presenza di una relativa disfunzione piastrinica che può contribuire ad aumentare il rischio. In ogni caso, la sospensione della terapia anticoagulante tende a risolvere il sanguinamento. In alcuni casi può essere necessario ricorrere a trasfusioni di emazie e piastrine (50,51,53).

Infezioni addominali e formazioni ascessuali sono complicanze generalmente risolubili intervenendo con la massima tempestività possibile. Nella maggior parte dei casi, una terapia che preveda il drenaggio percutaneo della raccolta e una adeguata terapia antibiotica per via endovenosa sono presidi sufficienti a risolvere il problema. Nel caso in cui le raccolte peri-pancreatiche tendano ad ingrandire e/o si infettino, è necessario intervenire con una laparotomia esplorativa con drenaggio della raccolta (53).

Episodi di pancreatite, caratterizzati da aumento di amilasi e lipasi sieriche, si osservano in quasi tutti i pazienti (54). Questi aumenti di amilasi e lipasi sono generalmente transitori e di scarso significato clinico. Un episodio di pancreatite può tipicamente insorgere al momento della ri-perfusione dell'organo dopo il periodo di ischemia fredda: non ha alcun significato clinico e si risolve con terapia conservativa. Nei pazienti che hanno avuto il drenaggio vescicale delle secrezioni esocrine pancreatiche, la pancreatite può essere causata dall'effetto irritante delle urine che refluiscono nel segmento duodenale e nel dotto pancreatico. Questo si verifica più frequentemente nei pazienti che hanno una vescica "neurogena" e viene trattato con autocateterismi vescicali e uso di farmaci alfa-bloccanti. In queste situazioni, comunque, la funzionalità pancreatica si mantiene ottimale e i pazienti presentano solo moderato rialzo dei livelli sierici di amilasi. In alcuni casi può essere necessario convertire il drenaggio da vescicale ad enterico.

In generale, il trattamento degli episodi di pancreatite è lo stesso che si utilizza nei pazienti non trapiantati. All'insorgere di raccolte di fluidi peripancreatici possono rendersi necessari interventi di laparotomia per drenare le raccolte fino ad arrivare all'espanto dell'organo trapiantato nel caso in cui le indagini strumentali dovessero evidenziare la necrosi o un processo infettivo a carico del tessuto pancreatico (55).

L'avvento della chirurgia robotica per il trapianto del pancreas

Nel tentativo di ridurre l'invasività dell'intervento chirurgico, l'opportunità di un approccio laparoscopico è stata valutata e ricercata nel corso degli anni.

L'avvento della chirurgia robotica grazie alla disponibilità del device chirurgico da Vinci, ha consentito di superare molti dei limiti dell'approccio laparoscopico. Tale tecnica, utilizzata già sui trapianti di rene, è stata sperimentata con successo per la prima volta a livello mondiale dall'equipe chirurgica pisana. I vantaggi offerti risultano essere numerosi. In primo luogo data la possibilità di lavorare in spazi molto ristretti, la ricostruzione delle anastomosi vascolari può essere eseguita con minima esposizione dei vasi. Da ciò potrebbe derivare il beneficio di limitare l'attivazione della cascata della coagulazione e ridurre l'occorrenza di trombosi del graft. In secondo luogo, nell'approccio laparoscopico la risposta pro-infiammatoria è ridotta con conseguente riduzione del coinvolgimento del sistema immunitario. In questi pazienti infatti risparmiare il sistema dell'immunità innata potrebbe avere il beneficio di controllare meglio le infezioni, tenendo conto dell'imponente immunosoppressione del sistema immunitario specifico e della suscettibilità presente nei pazienti diabetici. La rapidità con cui il device permette di ricostruire i graft vascolari consente di poter evitare il raffreddamento dell'organo durante l'intervento, sebbene ciò sia possibile solo entro tempi chirurgici molto limitati. La minor mobilizzazione intestinale consente inoltre di ridurre l'ileo post chirurgico riducendo i tempi di degenza post operatori. Da aggiungere che il robot da Vinci consente di controllare in maniera più accurata gli eventuali sanguinamenti. La necessità di convertire l'accesso in laparotomico deve tuttavia sempre essere prevista di fronte al verificarsi di sanguinamenti massivi. Ad oggi l'esperienza limitata dell'approccio chirurgico robotico non rende possibile stabilire se tali benefici possano tradursi in un reale vantaggio in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo trapianto, ma sicuramente apre la strada a una maggior fruibilità del trapianto anche in pazienti che mal tollererebbero un intervento laparotomico (57).



Figura 4. Fotografia, scattata il 27/09/2010, che ritrae intervento di trapianto di pancreas isolato utilizzando il dispositivo daVinci.

Terapia immunosoppressiva

I protocolli impiegati per l'immunosoppressione sono significativamente migliorati nel corso delle ultime due decadi. La terapia consta di due fasi principali, una prima fase di "induzione" e una fase di "mantenimento" che si protrae finchè permane il trapianto.

Terapia di induzione

Per terapia di induzione si intende il bolo di terapia immunosoppressiva praticato nella fase iniziale del trapianto. Non è noto da dove nasca il termine oggi comunemente accettato. Probabilmente si rifà al concetto di terapia di induzione mutuato dall'oncologia, in cui con questo termine si definisce la prima fase di un trattamento chemioterapico. L'utilizzo della terapia di induzione nel trapianto di organi solidi è iniziata dagli anni 70 del secolo scorso, quando si sono resi disponibili i primi farmaci. I trapiantati di pancreas sono stati tra i primi a beneficiare di tali terapie in considerazione della più alta percentuale di rigetti acuti, in confronto ad altri tipi di trapianti solidi, e soprattutto in particolari categorie di pazienti maggiormente a rischio, come quelli precedentemente sensibilizzati (ad esempio pazienti sottoposti a re-trapianto, con cross match positivo o di razza afro americana). Un altro proposito della terapia di induzione era quello di ridurre la posologia

complessiva dei farmaci immunosoppressivi di mantenimento, limitandone gli effetti collaterali raggiungibili ad alte dosi. Infine oltre a prevenire il rigetto acuto l'introduzione di tali terapie si prefiggeva lo scopo di indurre tolleranza od almeno ipo-responsività immunitaria, limitando la necessità di una terapia di mantenimento. Mano a mano che quest'ultima categoria di farmaci si è sviluppata è diventata molto più controversa la discussione circa l'effettiva necessità di usare una terapia di induzione. Tuttavia in considerazione dell'elevato rischio immunologico associato ai trapianti di pancreas ad oggi tale terapia viene comunque praticata (58).

Farmaci storici

La globulina anti-linfoblastica (ALG Minnesota) equina fu isolata per la prima volta nel 1968 e successivamente purificata ed impiegata nel trattamento dei rigetti acuti. Alla fine degli anni '80 Sollinger e Sutherland descrissero eccellenti risultati con l'impiego di questo farmaco come terapia di induzione nei trapiantati di pancreas e rene. Dopo di loro i risultati sul miglioramento della sopravvivenza del paziente e dell'organo non si sono confermati così brillanti come inizialmente mostrato. Tuttavia è da allora che la terapia di induzione è stata introdotta di prassi nei trapianti di pancreas. Il farmaco è stato rimosso dal mercato nel 1992 (59,60). Anticorpo monoclonale murino anti CD3 (OKT3) è stato introdotto nel 1986 per il trattamento dei rigetti acuti di rene, cuore o fegato ed è stato il primo anticorpo monoclonale ad ottenere l'autorizzazione da parte del FDA. L'OKT3 si lega ai recettori dei linfociti T a livello della regione CD3 e inibisce l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T, con conseguente deplezione linfocitaria. Veniva dato alla dose di 5 mg al giorno, somministrato per via endovenosa in oltre 1 minuto e con un'emivita di circa 18 ore. La somministrazione veniva premedicata routinariamente con antistaminici, acetaminofene, e steroidi per scongiurare una sindrome da rilascio di citochine, caratterizzata da febbre, ipotermia, malessere, artralgie, mialgie, vomito e talvolta diarrea e dovuta al rilascio di TNF alfa. Altri possibili effetti collaterali erano l'edema polmonare e la meningite asettica. Nei pazienti già precedentemente sottoposti a tale terapia si rendeva necessario valutare la formazione di anticorpi umani contro gli anticorpi murini. Tale farmaco è stato volontariamente eliminato dal mercato per ridotta richiesta e le forniture sono arrivate recentemente ad esaurimento (61).

Il Daclizumab (Zanepax) è invece un anticorpo ricombinato murino-umano contro il recettore dell'interleuchina2 (IL2) che viene legata a livello della sub-unità alfa,

impedendo il legame di IL2 con il recettore dei linfociti T e dunque capace di inibire l'attivazione di questi ultimi. Veniva somministrato per via endovenosa alla dose di 1 mg/kg ogni 2 settimane per 5 settimane. Anch'esso è stato tolto dal mercato per ridotta domanda.

Farmaci immunosoppressori nella pratica del trapianto del pancreas

Procediamo ora a riepilogare gli agenti ad oggi disponibili e comunemente impiegati.

La Globulina antitimocitaria equina (eATG, ATGAM) è una globulina antilinfocitaria policlonale generata immunizzando i cavalli verso i linfociti T umani. E' stata approvata dal FDA nel 1981 per l'utilizzo nei trapianti di rene. La globulina genera una rapida riduzione della conta linfocitaria attraverso la distruzione dei linfociti T attivata dalla via del complemento e risultante nella lisi dei linfociti. A causa della cross-reattività degli anticorpi verso le cellule endoteliali necessita di essere somministrato per infusione lenta lungo un arco temporale di almeno 4 ore a partire da un accesso venoso centrale capace di evitare episodi di tromboflebiti. Si utilizzano circa 15 mg/kg al giorno per i primi 14 giorni; tuttavia trattamenti di durata inferiore sono frequentemente prescritti e l'emivita stimata del farmaco è di circa 5 giorni. Reazioni avverse comuni sono febbre, ipotermia, trombocitopenia, leucopenia, rash e infezioni sistemiche. Rari ma assai seri effetti collaterali includono malattie del siero, dispnea, artralgie, dolore toracico, diarrea, nausea e vomito. Frequenti anche le infezioni da CMV (62).

Il siero antilinfocitario prodotto nei conigli (Rabbit ATG, rATG) è un anticorpo policlonale appartenente alla classe delle IgG. In maniera del tutto simile al ATG equino viene prodotto per immunizzazione dei conigli con i linfociti T umani.

Anticorpi in grado di dare cross reattività vengono rimossi per assorbimento da parte di globuli rossi umani concessi da banche del sangue autorizzate. Successivamente il farmaco viene pastorizzato per eliminare i virus. Si tratta di un agente che riduce i linfociti T mediante un processo sia anticorpo che cellulo mediato. Viene infuso in oltre 6 ore alla dose di 1.0-1.5 mg/kg al giorno per 7-14 giorni. Come risultato della lisi cellulare un effetto collaterale possibile è la sindrome da citochine. Viene pertanto somministrato insieme ad antistaminici, paracetamolo e corticosteroidi. Trombocitopenia e leucopenia sono effetti possibili e reversibili. Non esistono dati sufficienti che possano far prediligere la somministrazione intraoperatoria del farmaco rispetto a quella post operatoria. Esiste un

unico studio sui trapianti di rene mostra un minor danno ischemico da riperfusione nei pazienti in cui la somministrazione avviene in corso di intervento (63).

L'Aletuzumab (Campath) è un anticorpo monoclonale appartenente alla classe delle IgG umano ingegnerizzato. Usa il frammento Fc della gamma globulina mentre la regione legante gli antigeni è di origine murina contro il CD52 umano. Il farmaco è stato sviluppato inizialmente per il trattamento dei linfomi maligni. La somministrazione si traduce in una prolungata e severa deplezione linfocitaria. Approvato dall'FDA nel 2001 è attualmente disponibile solo off label per i trapianti (64).

Il CD52 è un antigene presente sulla superficie dei linfociti T e B, dei macrofagi, monociti e cellule NK così come su alcuni granulociti. Come il legame del CD52 si traduca nella deplezione linfocitaria non è del tutto noto. Dopo la somministrazione della prima dose possono verificarsi reazioni da rilascio di citochine in genere lievi. Viene somministrato per via endovenosa in circa 2 ore come unica dose di 30 mg o come più dosi di 20 mg ciascuna. Anche per questo farmaco si raccomanda la premedicazione con steroidi e paracetamolo. In virtù della notevole linfopenia generata dal farmaco, molto frequenti sono le infezioni opportunistiche (65).

Il basiliximab (simulect) è un antagonista del recettore dell'interleuchina 2, simile al daclizumab. Viene somministrato per via endovenosa alla dose di 20 mg in circa 30 minuti. Generalmente 3-4 giorni dopo viene somministrata una seconda dose. E' in genere assolutamente ben tollerato. Nonostante la sua potenziale antigenicità reazioni anafilattiche sono estremamente rare (66).

Molti degli studi che hanno tentato di confrontare la necessità o meno di eseguire terapia di induzione, così come di valutare l'efficacia delle diverse strategie farmacologiche, sono stati eseguiti su piccoli gruppi, spesso coinvolgendo sia trapianti combinati col rene che trapianti di pancreas isolati. L'interpretazione della letteratura disponibile non riesce pertanto a far emergere solide evidenze su cui basare linee guida univoche.

E' stato comunque possibile, sulla base degli studi disponibili, individuare alcuni punti saldi:

- L'utilizzo degli agenti T-cell depleting consente di minimizzare o di sospendere precocemente l'utilizzo di steroidi senza aumentare il rischio di rigetto acuto.

- In alcune categorie di pazienti considerati a maggior rischio immunologico, come pazienti precedentemente sentitizzati, re-trapianti, afroamericano o ispanici, l'utilizzo di una terapia di induzione si rende necessaria.
- La deplezione dei linfociti T si associa ad un maggior rischio di infezioni da CMV: in tali categorie di pazienti occorre dunque sempre esercitare un monitoraggio accorto e tenere in considerazione l'ipotesi di introdurre eventuali terapie di profilassi.

E' auspicabile che nuovi farmaci di induzione, testati sui trapianti di rene, vengano valutati anche nel contesto dei trapianti di pancreas al fine di garantire una sempre maggior sicurezza e protezione del paziente rispetto agli eventi immunologici (58).

La terapia di mantenimento

I principi su cui si basa la terapia di mantenimento sono analoghi a quelli per il trapianto di altri organi solidi. A differenza di questi ultimi tuttavia, per la maggior immunogenicità del pancreas, l'impiego complessivo di farmaci è superiore. La disponibilità di più agenti ha consentito di impostare terapie di mantenimento che prevedessero l'utilizzo di diversi farmaci combinati a dosi inferiori rispetto alle mono terapie, al fine di limitare la posologia del singolo agente e dunque le tossicità correlate con le alte dosi.

Le classi di farmaci ad oggi impiegati comprendo gli steroidi, gli inibitori della calcineurina, gli antimetaboliti e gli inibitori dell'mTor (67).

La terapia steroidea

Gli steroidi rappresentano ancora oggi una pietra miliare della terapia immunosoppressiva e la loro introduzione negli schemi di mantenimento ha consentito di aumentare la percentuale dei trapianti di pancreas funzionanti. Sono farmaci immunosoppressori aspecifici con una varietà di effetti come l'inibizione dell'attivazione dei Linfociti T, capaci di bloccare la produzione di citochine, la trasduzione dei geni che producono interleuchine, e ridurre l'attivazione macrofagica e linfocitaria. Ad oggi vengono inoltre utilizzati a dosi più alte nella cura dei rigetti, sfruttandone l'azione

antiinfiammatoria e a basse dosi come terapia di mantenimento, con preminente azione immunosoppressiva (67).

Inibitori della calcineurina

La ciclosporina è il farmaco che ha garantito l'attuale grado di successi di sopravvivenza a lungo termine dell'organo trapiantato (68). Il farmaco esercita un effetto di tipo inibitorio sul segnale di attivazione dei linfociti T, andando a sopprimere la risposta immunitaria cellulo-mediata precoce scatenata da stimoli di natura antigenica o regolatoria (69). Attraverso il legame con la Ciclofillina (proteina citoplasmatica), la Ciclosporina determina la formazione di un complesso -ciclosporina-recettore- in grado a sua volta di legare la Calcineurina, inibendone le attività correlate. In particolar modo viene meno l'attività enzimatica serina-treonina fosfatasica della Calcineurina, necessaria per la traslocazione della componente citosolica del Fattore Nucleare dei linfociti T attivati (NFAtc) verso il nucleo cellulare, dove a seguito dell'interazione con la componente nucleare (NF-Atn) avviene il legame con la regione promoter del gene dell'interleuchina 2, con conseguente attivazione della trascrizione genica. La mancata produzione di interleuchina 2 impedisce la differenziazione e la successiva proliferazione delle cellule T citotossiche dirette contro il trapianto (figura 4).

Il Tacrolimus, come la Ciclosporina, è un inibitore della calcineurina. E' un macrolide prodotto dallo *Streptomyces Tsukubaensis*. A livello citoplasmatico si lega ad un recettore - l' FK 506 Binding Protein - formando un complesso capace di associarsi, bloccare la Calcineurina, e dunque la cascata di eventi intracellulari ed intranucleari che portano alla produzione dell'Interleuchina2.

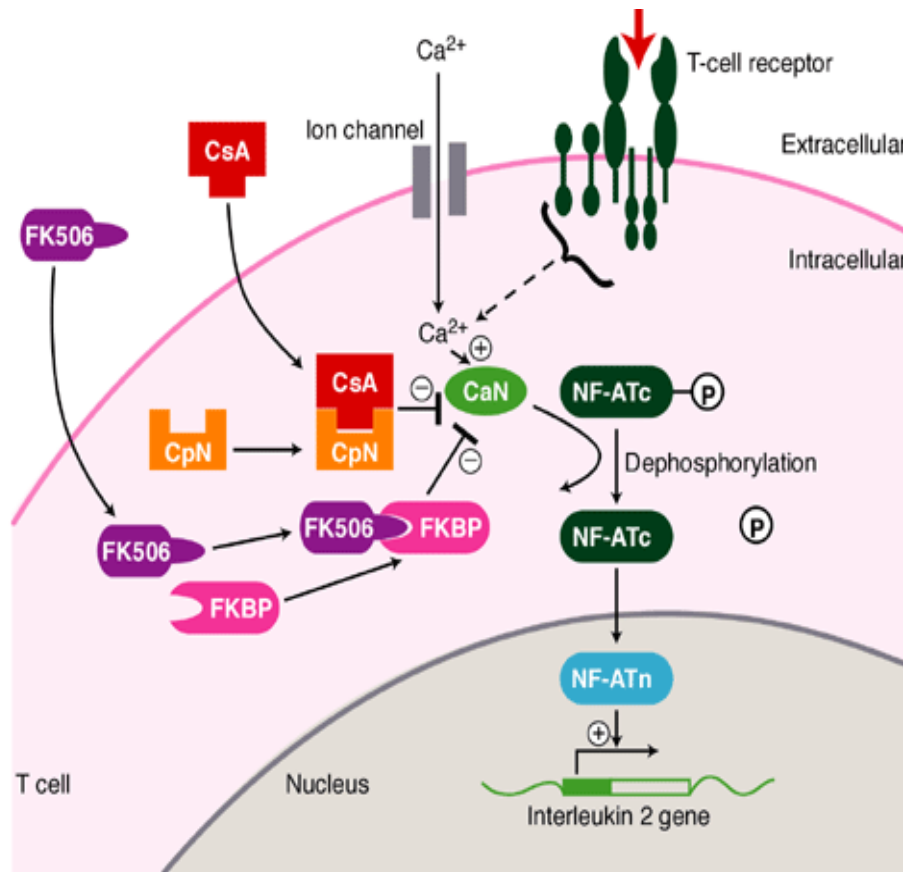


Figura 5 Principali meccanismi di azione degli inibitori della calcineurina. Stepkowski SM, Exp Rev Mol Med 2000 modificato.

Gli antimetaboliti

Azatioprina

L'Azatioprina (AZT), antimetabolita usato inizialmente per la chemioterapia antitumorale, è stata introdotta negli schemi di immunosoppressione nei trapianti d'organo negli anni '60. È un analogo delle basi puriniche, precursore della 6-mercaptopurina (69-70). La sua attività immunosoppressiva è legata alla inibizione della sintesi degli acidi nucleici. In vitro ha un'azione sui linfociti T, impedendo la formazione delle rosette specifiche, e si è dimostrata capace di inibire la produzione di IL-2, di cellule citotossiche natural killer e di monoliti (71). In vivo non sembra modificare la popolazione linfocitaria e il livello anticorpale. Il dosaggio varia a seconda del tipo di trapianto (1.5-2.0 mg/kg/die) mantenendo i livelli leucocitari intorno a 3.000/mmc e le piastrine a 50.000/mmc.

L'AZT si associa ad un' aumentata incidenza di malattie linfoproliferative.

Micofenolato

Con l'introduzione degli inibitori della calcineurina a metà degli anni '80 quasi tutti i trapiantati di pancreas hanno ricevuto una terapia con ciclosporina o tacorlimus in combinazione con altri agenti. Il ruolo di azatioprina e steroidi era praticamente indiscusso. Il micofenolato, così come l'azatioprina è un farmaco antimetabolita, la cui forma attiva, l'acido micofenolico, si genera nel tratto gastrointestinale. Rispetto all'azatioprina il micofenolato mofetile è un inibitore della proliferazione linfocitaria più potente e maggiormente selettivo. Il farmaco è un derivato sintetico organico ottenuto dalla fermentazione naturale del *Penicillium*. Agisce come inibitore selettivo dell'enzima Inosina Monofosfato Deidrogenasi, in grado di determinare il blocco della sintesi purinica de novo (72) e quindi l'arresto in fase S del ciclo cellulare dei linfociti, sia B che T. La sua tossicità sul midollo osseo può causare episodi di neutropenia, trombocitopenia ed anemia, ma sono segnalati anche effetti collaterali sul tubo gastroenterico.

Inibitori del complesso mTOR

Rapamicina ed everolimus sono farmaci con proprietà antifungine, antitumorali e al contempo immunosoppressive. La loro azione si esplica a livello delle tappe post recettoriali dell'interleuchina 2, andando ad inibire la risposta dei linfociti T alle citochine e bloccando la replicazione linfocitaria in fase S.

Sono utilizzati fondamentalmente o come sostituti degli antimetaboliti oppure come agenti principali nei protocolli terapeutici che non prevedono l'utilizzo di inibitori della calcineurina.

Il passaggio alla terapia con inibitori dell'mTor può anche avvenire come strategia alternativa allo svilupparsi di effetti collaterali con le terapie convenzionali (73).

Effetti metabolici dei farmaci immunosoppressori

Sia ciclosporina che Tacrolimus causano insulino-resistenza. Nel caso della ciclosporina tale effetto sembra mediato da un'azione post-recettoriale dell'azione insulinica. Più importante sembrano gli effetti sulla secrezione insulinica. La ciclosporina interferisce con la sintesi della proinsulina e il successivo clivaggio e rilascio dell'insulina, interferendo sul trasporto intracellulare dell'ormone dal sito di sintesi ai granuli di secrezione. In vitro, l'esposizione delle isole pancreatiche umane al farmaco provoca una riduzione della secrezione insulinica associata a un concomitante aumento del contenuto residuo insulinico.

L'effetto del Tacrolimus sulla funzione beta cellulare è stato anch'esso ben caratterizzato da un punto di vista morfologico. E' stata infatti osservata la presenza di degranulazione e vacuolizzazione del reticolo endoplasmatico rugoso, dell'apparato di Golgi e dei mitocondri. Il farmaco sembra in grado di inibire la trascrizione del gene dell'insulina provocando in ultimo una riduzione della sua sintesi e secrezione.

Sebbene alcuni trial clinici di comparazione tra Tacrolimus e Ciclosporina hanno presentato dati tra loro discordanti, ad oggi sembrano molto maggiori le evidenze circa il ruolo più spiccatamente diabetogeno del Tacrolimus. Lo studio DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C2 monitoring versus Tacrolimus) è stato il primo studio multicentrico, randomizzato a studiare gli effetti sul metabolismo glucidico del Tacrolimus vs la ciclosporina nei pazienti trapiantati di rene, dimostrando a 6 mesi una ridotta incidenza di Diabete mellito di nuova insorgenza e di IFG nei pazienti trattati con Ciclosporina rispetto al braccio in trattamento con Tacrolimus. Risultati analoghi sono emersi anche da analisi condotte su trapiantati di fegato, cuore e polmone (74,75).

Gli steroidi rappresentano ancora oggi una pietra miliare della terapia immunosoppressiva dei pazienti trapiantati. In un paziente con glicemia a digiuno normale sottoposto a terapia steroidea, l'effetto che si osserva è quello di una variabile associazione di difetti nell'utilizzazione del glucosio dopo carico. L'analisi del Test di tolleranza al glucosio dopo somministrazione di steroidi rivela un aumento dei livelli plasmatici di insulinemia accompagnato da un incremento variabile dei livelli plasmatici di glucosio: un tipico pattern da insulino-resistenza. Vari meccanismi sono stati proposti per spiegare la riduzione dell'azione dell'insulina: aumentata produzione epatica di glucosio, ridotto effetto soppressivo dell'insulina, ridotta utilizzazione insulino-mediata di glucosio da parte dei

tessuti periferici. I glucocorticoidi aumentano inoltre l'attività degli enzimi chiave della gluconeogenesi con il rilascio di precursori gluconeogenetici dai tessuti periferici. Il trattamento cronico con corticosteroidi determina anche un innalzamento dei livelli circolanti di glucagone che a sua volta contribuisce ad aumentare la produzione epatica di glucosio. L'insulino-resistenza periferica indotta dallo steroide è conseguenza di una inibizione del legame recettoriale dell'insulina e della riduzione dei trasportatori insulino-dipendenti di glucosio (GLUT 4). Sia la terapia steroidea che inibitori della calcineurina, oltre ad avere effetti negativi sull'omeostasi glucidica sono correlati inoltre allo sviluppo di ipertensione arteriosa e dislipidemia.

Vi sono evidenze che suggeriscono un'azione diabetogena dei corticosteroidi di tipo dose dipendente. In un piccolo studio condotto su 57 trapiantati di rene la riduzione della dose di prednisolone da 16 mg/die a 9 mg/die si rivelava in grado di aumentare l'insulino-sensibilità del 24%. Tuttavia un'ulteriore riduzione sotto ai 5 mg/die non comportava ulteriori benefici. (K, Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal, 2004). Analoghi effetti sono stati osservati anche in trapiantati di cuore. Uno studio retrospettivo su 88 trapiantati di cuore ha mostrato maggior incidenza di diabete post trapianto nei pazienti trattati con dosi maggiori di prednisolone rispetto a quelli trattati con dosi più basse e un aumento dell'intervallo libero da malattia nei secondi rispetto ai primi. (0.21 vs 0.19 mg/kg/day, $p < 0.001$) (77).

Anche il Sirolimus è stato identificato come farmaco diabetogeno. Johnston et al analizzando i dati del USRDS hanno osservato che la Rapamicina, indipendentemente dalla terapia con la quale è in combinazione (inibitori della calcineurina o con antimetaboliti come micofenolato o azatioprina), è associata a un aumentato rischio di sviluppo di diabete mellito post trapianto. In uno studio prospettico su pazienti con trapianto renale, Teutonico et al hanno dimostrato che la conversione della terapia da inibitori della calcineurina a Sirolimus si associava a una riduzione della sensibilità all'insulina; questa alterazione **si** correlava con un aumento dei livelli di trigliceridi, effetto collaterale comune della terapia con gli inibitori della mTOR. Non è tuttavia noto se l'inibizione della mTOR sia associata alla comparsa di diabete post trapianto anche quando l'ipertrigliceridemia è appropriatamente controllata dalla terapia (78).

Attualmente più del 70% dei pazienti trapiantati di pancreas utilizzano tacrolimus e micofenolato come terapia di mantenimento. Sono piuttosto rari i protocolli in cui viene

utilizzata ciclosporina e ancora più rari quelli in cui il tacrolimus o il micofenolato vengono usati come unico farmaco durante il mantenimento. Il sirolimus sostituisce il tacrolimus in circa il 17% dei trapianti di pancreas isolato, mentre il suo utilizzo è assolutamente raro nelle altre categorie di riceventi.

	Diabete	Profilo lipidico	Iipertensione
Corticosteroidi	↑↑↑	↑↑	↑↑
Ciclosporina	↑	↑↑	↑↑
Tacrolimus	↑↑	↑↑	↑↑
Rapamicina	↑↑	↑↑↑	-

Tabella 3. Effetti dei farmaci immunosoppressori sui principali fattori metabolici

Regimi senza terapia steroidea sono usati nel 30-40% dei pazienti di trapianto combinato rene pancreas e pancreas dopo rene. Infatti molti studi sui trapianti di fegato o rene ad oggi non prevedono la terapia steroidea senza che ciò peggiori gli esiti sulla funzionalità del trapianto. La disponibilità di altri agenti e questi risultati hanno incoraggiato la verifica di protocolli senza corticosteroidi anche per i trapianti di pancreas. Nel 2004 circa il 25% dei pazienti sottoposti a trapianto combinato di pancreas e rene non riceveva più terapia steroidea, mentre in molti studi venivano esplorati regimi terapeutici con precoce eliminazione del farmaco dalla terapia di mantenimento. Tuttavia in assenza di studi controllati randomizzati e per la supposta maggior immunogenicità dei trapiantati di pancreas il loro utilizzo è ancora frequente (13,79).

Complicanze mediche del trapianto di pancreas

Ancora oggi le due maggiori barriere allo svolgimento favorevole di un trapianto d'organo sono il rigetto e le infezioni, fenomeni da considerarsi come strettamente legati tra di loro. Infatti, se da un lato la soppressione del sistema immunitario è necessaria per prevenire il rigetto, dall'altro comporta una eccessiva riduzione delle capacità di combattere le infezioni. Lo sviluppo di protocolli di profilassi con terapia antibiotica e antivirale, utilizzati nel periodo post operatorio e nei momenti di maggior

immunosoppressione, costituisce oggi uno dei principi fondamentali del trapianto d'organo.

Complicanze Infettive

Dopo un trapianto è utile distinguere tre periodi successivi di suscettibilità alle infezioni. L'immediato post trapianto è sicuramente il periodo più delicato per la profonda immunosoppressione e la presenza di fattori di rischio aggiuntivi come la ferita chirurgica, la necessità di mantenere accessi vascolari centrali o periferici o cateteri vescicali.

Nel periodo che va da secondo al sesto mese molto frequenti sono le infezioni virali e talvolta quelle fungine, in particolare il citomegalovirus (CMV), il virus di Epstein Barr (EBV), ma anche virus erpetici minori come il virus erpetico 6 e il 7 (HHV6, HHV7). Tutti fenomeni in grado di causare malattie più o meno gravi, e capaci di deprimere il sistema immune in modo tale da aprire il campo ad altre e ulteriori infezioni (fungine o batteriche). Il terzo periodo è quello che inizia dal sesto mese in poi. Nel trapianto di pancreas rispetto ad altri trapianti d'organo, la necessità di mantenere cronicamente un elevato livello di depressione del sistema immunitario, oltre alla presenza di fattori di suscettibilità legati alle conseguenze della patologia diabetica (ad esempio la gastroparesi, quadri di rallentata motilità intestinale o di vescica neurogena), fa sì che il rischio di infezioni opportunistiche - sebbene inferiore rispetto al primo semestre - si mantenga elevato.

Le infezioni batteriche si verificano più frequentemente a carico della ferita chirurgica e a livello intra-addominale. Queste infezioni sono in larga misura (70%) dovute a microorganismi gram positivi. La diffusione di germi multi resistenti come gli stafilococchi meticillino resistenti rende difficile l'eradicazione di tali infezioni.

I virus erpetici possono causare gravi complicanze nei trapianti d'organo. Il CMV, un Beta-herpes virus, è stato a lungo una delle più importanti cause di morbidità e mortalità dopo il trapianto d'organo. Tale tipo di infezione presenta un'incidenza pari al 60-90% dei pazienti, molto simile a quella che si osserva nei trapianti di rene, ma con una gravità nettamente superiore a questi. Una delle cause che potrebbe spiegare l'elevata incidenza di malattia è il trasferimento del virus dal tessuto linfoide associato al pancreas del donatore. I miglioramenti nella diagnosi precoce, nella profilassi e nella terapia pre-emptive anti CMV, hanno ridotto l'incidenza della malattia nella fase precoce post trapianto, che è aumentata invece nelle fasi tardive.

Il virus entra in latenza nell'ospite una volta passata l'infezione primaria ed è in grado di riattivarsi fino a dare infezione disseminata nei momenti di massima immunosoppressione. La riattivazione di un virus latente è in genere scatenata da una "tempesta citochimica", come si può avere in caso di sepsi, rigetto d'organo o a causa dell'uso di terapie T cell depleting. Inibitori della calcineurina, antimetaboliti e steroidi possono invece agire come amplificatori che promuovono la replicazione virale e sopprimono la risposta immune. L'infezione sintomatica è piuttosto frequente e grave nei trapiantati di pancreas e necessita un tempestivo trattamento con antiretrovirali per via endovenosa per almeno due o tre settimane. L'infezione asintomatica è stata messa in relazione con una lista di effetti indiretti che comprendono il rischio elevato di infezioni opportunistiche e il rigetto d'organo. Sembra infatti che infezioni da CMV subcliniche prolungate possano associarsi ad un aumentato rischio di rigetto cronico. Pertanto, secondo alcune di queste evidenze (80) la terapia andrebbe iniziata, anche negli stati di replicazione virale subclinica. Più complesso il dibattito sulla profilassi da eseguire nei riceventi negativi di donatori positivi per CMV. L'utilizzo di globuline anti CMV in associazione a vengalciclovir ha dato infatti risultati non soddisfacenti, promuovendo infezioni tardive e atipiche da CMV e portando all'emergenza di resistenza virale. Studi recenti hanno confermato l'opportunità di eseguire terapia di profilassi con vengalciclovir per almeno 6 mesi dopo il trapianto e di ricontrollare la viremia a sospensione del trattamento. Tale approccio sembra essere efficace nei pazienti CMV negativi con donatore positivo, nel prevenire infezioni e garantire un miglior *outcome* senza effetti collaterali gravosi (81).

Anche i Virus erpetico 6 e 7 possono riattivarsi dallo stato di latenza in presenza di immunosoppressione: infettano principalmente i linfociti T e pare giocare un ruolo cruciale nell'infezione da CMV facilitandone la riattivazione, probabilmente per un meccanismo di immuno-modulazione.

Anch'essi rispondono alla terapia con vengalciclovir mentre un farmaco in grado di prevenirne l'infezione non è ancora ad oggi disponibile (82).

Il virus di Epstein Barr (EBV) differisce dagli altri virus erpetici che possono affliggere la popolazione trapiantata in quanto le sue manifestazioni cliniche sono dovute ad infezione latente piuttosto che a quella litica. Il suo reale potenziale patogeno risiede nella capacità di persistere allo stato latente nei linfociti B e di trasformarli in cellule immortalizzate che

portano alla proliferazione linfoide e conducono alla comparsa della malattia linfoproliferativa post trapianto (PLTD).

Le infezioni fungine si verificano soprattutto a livello addominale e della ferita chirurgica. Tali infezioni sono sostenute principalmente dai miceti appartenenti al genere *Candida*, in particolare la *candida albicans*, *glabrata* e *parapsilosis*. Gli ifomiceti del genere *Aspergillus* sono invece meno frequenti e si manifestano prevalentemente come infezioni localizzate anziché sistemiche. A tal proposito è comunemente diffuso l'utilizzo di profilassi antimicotica per i primi tre mesi dal trapianto (82).

Complicanze neoplastiche nel post trapianto

Lo sviluppo di tumori è una delle sequele più importanti che può verificarsi come complicanza tardiva in pazienti sottoposti a trapianto (83). La terapia immunosoppressiva è certamente la maggior concausa nello sviluppo di neoplasie. Infatti, in individui sani immunocompetenti, cellule trasformate in senso neoplastico sono normalmente eliminate dal sistema immunitario, mentre la terapia immunosoppressiva crea le condizioni per la crescita e la proliferazione di cellule tumorali. L'incidenza di neoplasie maligne *de novo* in pazienti sottoposti a trapianto varia in maniera considerevole nelle differenti aree geografiche considerate (83,86). In Europa l'incidenza è pari ad 1.6%, in Scandinavia al 3.3%. Negli USA si raggiunge un'incidenza del 5.6%.

In Australia si riscontra il massimo picco del 24% a causa dell'elevata incidenza di neoplasie cutanee determinate dall'elevata esposizione delle persone all'irradiazione solare. Se vengono escluse le neoplasie cutanee l'incidenza si stabilisce in un *range* che va dal 4% al 7%, percentuale che torna dunque ad avvicinarsi a quelle riscontrate negli altri paesi ora citati.

Il prolungarsi della durata del trapianto è una ulteriore variabile che tende nettamente a far salire le percentuali dell'incidenza di suddette neoplasie.

Sheil e collaboratori (85) hanno inoltre riportato circa il 63% di probabilità di sviluppare una neoplasia (54% di tumori cutanei, 21% altri tumori) in pazienti sopravvissuti oltre 20 anni dal trapianto e trattati con azatioprina e prednisone come terapia immunosoppressiva.

Diversi meccanismi possono contribuire ad incrementare il rischio di sviluppo di tumori in pazienti che ricevono un trapianto d'organo da donatore HLA compatibile.

Uno di essi è costituito dalla alterazione della sorveglianza immune; cellule alterate per mutazioni somatiche o infezioni virali possono svilupparsi anche in soggetti sani ma il sistema immunitario svolge un ruolo fondamentale di vigilanza e controllo eliminando così queste potenziali neoplasie (86). E' chiaro quindi come una perdita o inadeguatezza dei sistemi di sorveglianza immunologica nei confronti di cellule mutate può essere alla base dello sviluppo di malattie neoplastiche.

Queste ipotesi vengono supportate dall'osservazione di un maggior rischio di sviluppo tumorale in soggetti con sindrome da immunodeficienza congenita o acquisita.

Altro meccanismo fondamentale può essere rappresentato dall'intervento di virus oncogeni. Virus oncogeni sono ben noti in modelli sperimentali tumorali (87). I pazienti sottoposti a trapianto hanno una aumentata incidenza di infezioni virali (88), alcune delle quali sono potenzialmente oncogene nell'uomo: virus di Epstein-Barr (EBV), herpes simplex, varicella-herpes zoster, polio. L'EBV è noto per la sua associazione con il linfoma di Burkitt o con il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale. Inoltre, i tipi di neoplasie più comuni nei pazienti trapiantati (cutanei, linfomi, cervice uterina) sono anche quelli nei quali è verosimile una eziologia virale. Una infezione virale potrebbe essere alla base di alcuni linfomi non-Hodgkin, sarcoma di Kaposi ed epatomi. Tra l'altro, il breve periodo di intervallo tra il trapianto e la comparsa di alcune neoplasie potrebbe essere un ulteriore supporto all'ipotesi di una oncogenesi virale in quanto la trasformazione virale potrebbe cominciare al momento dell'inizio dell'immunosoppressione.

L'associazione tra EBV e neoplasie del sistema linforeticolare (88) è stata ben riconosciuta e descritta in pazienti trapiantati sottoposti a terapia con ciclosporina o altri agenti immunosoppressivi. Come già evidenziato, i farmaci immunosoppressori, inibendo alcune funzioni dei T linfociti, potrebbero permettere la proliferazione policlonale di B linfociti in risposta ad un agente virale o ad una riattivazione di virus latenti. Anche se i maggiori dati a disposizione riguardano pazienti in trattamento con ciclosporina, l'incidenza non appare comunque maggiore rispetto ai pazienti trattati con altri farmaci immunosoppressivi.

Altre forme di neoplasie associate a infezioni virali in pazienti trapiantati sono rappresentate dal carcinoma della cervice uterina (papilloma virus umano e herpes simplex), l'epatoma (virus epatite B), il sarcoma di Kaposi (citomegalovirus) (89,90).

Tra i tipi di tumore che possono insorgere post trapianto, i tumori cutanei rappresentano la forma più frequente (91). Le lesioni cutanee cancerose e precancerose comprendono i

cheratoacantomi, la malattia di Bowen, i carcinomi basocellulari e squamocellulari ed i melanomi maligni. Il melanoma maligno, in particolare, sembra avere un'incidenza quattro volte superiore alla popolazione non trapiantata. L'esposizione al sole gioca un ruolo fondamentale (91). Gli effetti delle radiazioni ultraviolette possono risultare potenziati nei pazienti che seguono terapia immunosoppressiva in quanto i farmaci immunosoppressivi (ad esempio l'azatioprina) inibiscono la sintesi del DNA danneggiando i meccanismi stessi di riparazione del DNA danneggiato. Inoltre, nella cute di pazienti in terapia immunosoppressiva è stata dimostrata la riduzione del numero di cellule di Langerhans che hanno un ruolo chiave nel processo di presentazione dell'antigene e, pertanto, nella risposta immunologica.

Negli anni '70 i linfomi costituivano circa il 40% di tutte le forme tumorali non cutanee nei pazienti sottoposti a trapianto renale e terapia immunosoppressiva con azatioprina e corticosteroidi (87). Successivamente, intono agli anni '90, la prevalenza dei linfomi si è ridotta fino al 12%. L'introduzione della ciclosporina non sembra comunque aver ridotto l'incidenza dei linfomi. Le malattie linfoproliferative dopo trapianto (92) si verificano specialmente in situazioni di marcata immunosoppressione, condizione che determina una proliferazione non controllata di B linfociti (che, come sopra indicato, può essere la risposta ad una infezione primaria o latente da EBV). Questa sindrome tuttavia può regredire completamente nella maggior parte dei pazienti con una semplice riduzione della terapia immunosoppressiva.

Solo in una piccola percentuale di pazienti la proliferazione dà luogo alla formazione di masse tumorali in cui le cellule linfoidi sono di tipo policlonale. Circa l'86% dei linfomi post-trapianto origina dalle cellule B ed il rimanente 14% dalle cellule T. Circa la metà di questi pazienti presenta malattia localizzata, mentre l'altra metà evidenzia malattia disseminata. Nel primo caso l'organo più colpito è il sistema nervoso centrale (40% dei casi) mentre nelle forme disseminate possono essere interessati fegato, milza, linfonodi, midollo osseo. Da un esame delle principali analisi esistenti in letteratura emerge che i linfomi non-Hodgkin rappresentano la principale forma di linfomi, mentre i linfomi di Hodgkin rappresentano solo il 2% dei linfomi nei pazienti sottoposti a trapianto (93,94).

Altri tipi di tumore che si verificano con frequenza significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale sono il tumore del polmone (9%) e la leucemia (5%) (95).

Una forma di tumore rara nella popolazione generale, il sarcoma di Kaposi, rappresenta circa il 3% delle forme tumorali che insorgono *de novo* nei pazienti trapiantati (96). Si pensa che virus oncogeni di tipo erpetico possano giocare un ruolo eziologico importante. Il 60% dei pazienti che sviluppano questa forma tumorale hanno il coinvolgimento della cute, della mucosa orofaringea o di entrambe. I rimanenti hanno interessamento viscerale (gastrointestinale o respiratorio). Circa il 30% dei pazienti con interessamento non viscerale hanno una completa remissione delle lesioni con la riduzione della terapia immunosoppressiva. Altre forme tumorali sono quelle che colpiscono il tratto genito-urinario e gastrointestinale. Il tratto genitale femminile è da considerarsi come particolarmente a rischio. Le forme di carcinoma squamocellulare della vulva e della vagina, il carcinoma *in situ* ed invasivo della cervice uterina hanno il più alto coefficiente di rischio. Le neoplasie che coinvolgono l'apparato digerente rappresentano il secondo gruppo per incidenza (20% del totale). La metà coinvolge il grosso intestino; comunque, l'intero tratto gastrointestinale e gli organi accessori sono a rischio maggiore, particolarmente l'esofago e il fegato.

Risultati del Trapianto di pancreas

La sopravvivenza dei pazienti è migliorata nel corso degli anni in tutte e tre le categorie di pazienti (figura 6) . Negli ultimi 10 anni la sopravvivenza complessiva del paziente, per tutte le tipologie di trapianto di pancreas , è risultata pari al 96% ad 1 anno e dell'85% a cinque anni.

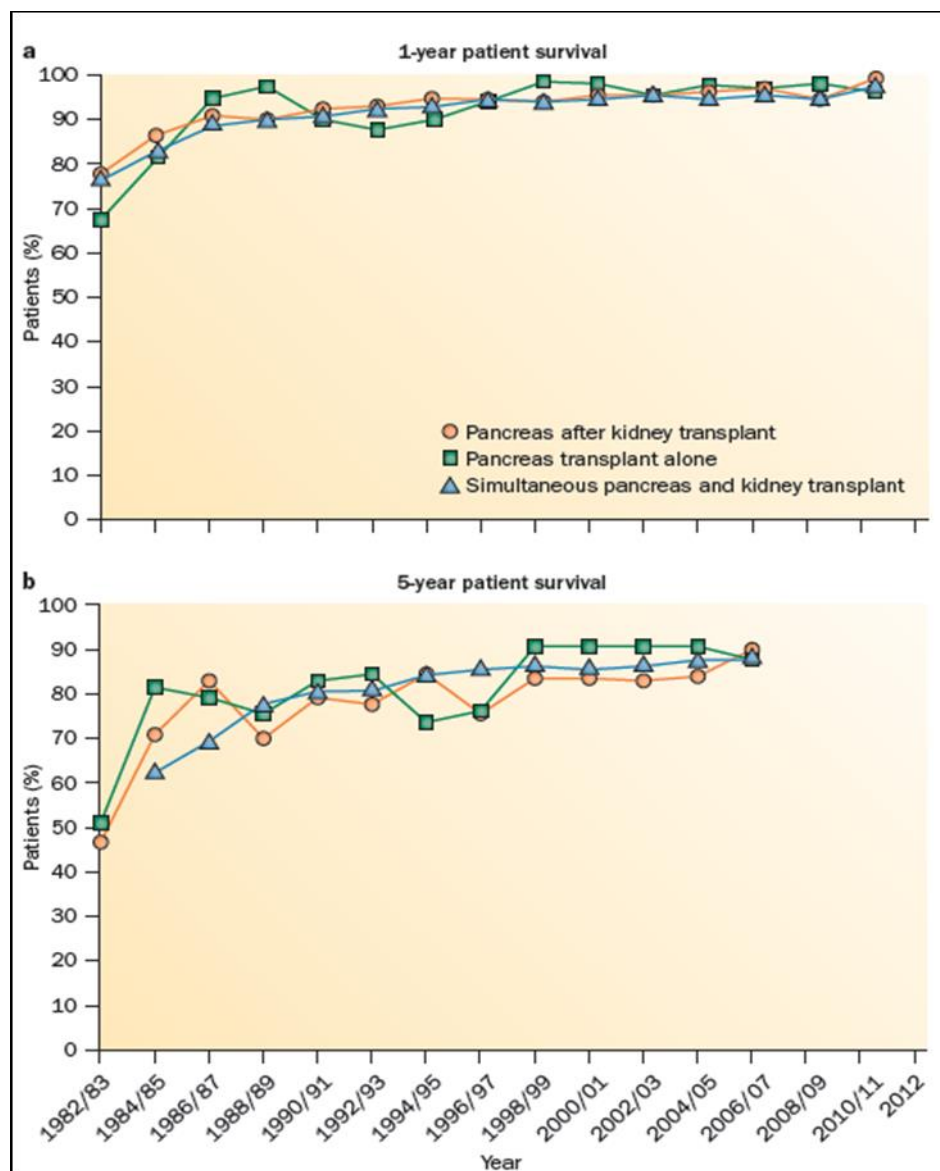


Figura 6. Sopravvivenza del paziente dopo trapianto di pancreas nel tempo. a). sopravvivenza dopo 1 anno. b). sopravvivenza dopo 5 anni. Dati provenienti dal registro internazionale dei trapianti di pancreas e dal Network statunitense (United Network for organ sharing).

La sopravvivenza dell'organo, secondo i dati dell'IPTR viene valutata in termini di insulino indipendenza. Anche questa è migliorata nel corso degli anni, soprattutto grazie

alla riduzione degli eventi immunologici e alla riduzione dei fallimenti legati alla procedura chirurgica. Sempre in riferimento agli ultimi 10 anni, (figura 7a) la sopravvivenza ad 1 anno dell'organo risulta pari all'89% per i trapianti simultanei rene-pancreas, al 86% per i trapianti di pancreas dopo rene e all'82% per i trapianti di pancreas isolato. L'insulino indipendenza dopo 5 anni si mantiene nel 71% dei trapianti combinati, nel 65% nei pancreas dopo rene e nel 58% nei trapianti di pancreas isolato. (figura 7b)

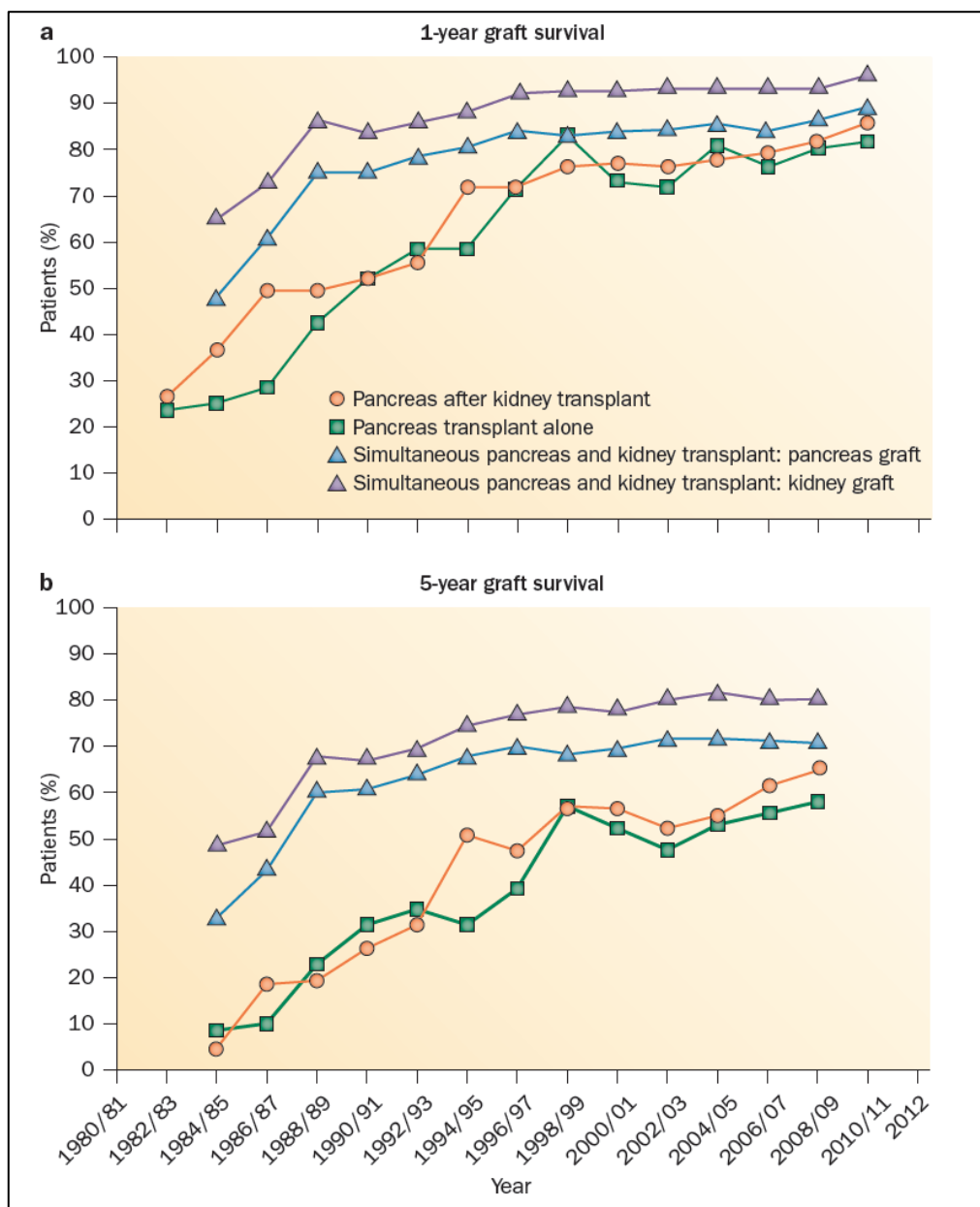


Figura 7 Sopravvivenza dell'organo trapiantato nel tempo. a) sopravvive za dopo 1 anno dal trapianto. b) Sopravvivenza dopo 5 anni dal trapianto. Dati provenienti dal registro internazionale dei trapianti di pancreas e dal Network statunitense UNOS (United Network for Organ Sharing).

I miglioramenti maggiori sono stati ottenuti in termini di aumento della durata del 50% di funzionalità dell'organo, risultata pari a 14 anni per i trapianti combinati, 7 anni per i trapianti di pancreas dopo rene e per i trapianti isolati. In aggiunta si stima che l'emivita si allunghi a 10 anni in coloro che a 1 anno hanno mantenuto la completa funzionalità dell'organo trapiantato (13,14). La sopravvivenza più lunga ad oggi conosciuta è di 26 anni per i trapianti combinati, di 24 anni per i pancreas dopo rene e di 23 anni per il trapianto di pancreas isolato. Analizzando i risultati internazionali sui trapianti eseguiti dal 2007 al 2011 emerge come nei primi tre mesi dopo l'intervento la principale causa di perdita dell'organo sia dovuta a complicanze chirurgiche (pari al 63% degli eventi nei trapianti combinati rene-pancreas al 75% per i pancreas dopo rene e 77% per i trapianti di pancreas isolato) (13).

La perdita dell'organo per rigetto acuto dai 3 ai 12 mesi dopo il trapianto si è estremamente ridotta, mentre è progressivamente aumentato il tempo di insorgenza di eventi cronici, che occorrono nel 18% dei combinati, nel 14% dei pancreas dopo rene e nel 36% degli isolati, tutti almeno dopo un anno di funzionalità dell'organo.

Dopo il primo anno, le due cause principali di perdita della funzionalità sono il rigetto cronico e la morte con il trapianto funzionante, che si verifica nel 36% dei simultanei, nel 18% dei pancreas dopo rene e nel 13% degli isolati.

In tutte e tre le categorie di pazienti, la perdita dell'organo si è associata ad un impatto negativo sulla mortalità. Per i trapianti combinati, il rischio relativo è aumentato del 17.6% dopo perdita del rene e del 3.1% dopo perdita del pancreas. Per i trapianti di pancreas dopo rene la perdita del rene aumenta il rischio di mortalità del 4.3% e quella del pancreas del 4.1%. Anche per i trapianti isolati il rischio relativo è comunque del 4.1% dopo perdita della funzionalità del graft. (13).

Come numerosi studi hanno mostrato, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto combinato è nettamente superiore rispetto ai trapiantati di solo rene. Secondo uno studio su 13.467 pazienti, studiati analizzando i dati provenienti dal Registro statunitense dei trapianti renali e quelli del registro sui pazienti nefropatici, la sopravvivenza a 10 anni era significativamente più alta nei pazienti sottoposti a trapianto combinato rene-pancreas rispetto ai trapiantati di solo rene da donatore cadavere. I riceventi un trapianto combinato presentano infatti una longevità di 23.4 anni rispetto ai 20.9 anni dei trapianti di rene da donatore vivente e ai 12.8 anni dei riceventi trapianto di solo rene da donatore cadavere. (97,98,99). Nei riceventi il trapianto di pancreas dopo trapianto di rene, alcune evidenze

mostrano come il pancreas migliori la sopravvivenza a lungo termine del rene trapiantato, con un filtrato glomerulare che si mantiene più alto rispetto ai trapiantati di solo rene (100,101).

Nei trapianti di pancreas isolato, la mortalità dei pazienti dopo 4 anni è minore rispetto a quella dei candidati in lista di trapianto (102).

Dunque, sebbene ancora oggi si parli del trapianto come di una procedura in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti, ma non ancora come di un intervento “salva-vita”, è ragionevole ipotizzare che nel lungo periodo una simile opinione sia soggetta a profondo mutamento per tutte e tre le categorie di riceventi (17).

Implicazioni e valutazioni di carattere etico e pratico non hanno ad oggi consentito di attuare studi randomizzati controllati sui riceventi un trapianto combinato rispetto ai di trapianti di solo rene, dei riceventi il pancreas dopo rene rispetto ai trapiantati di solo rene e dei trapiantati di pancreas isolato rispetto ai pazienti in terapia insulinica intensiva.

Il confronto possibile resta pertanto quello con i candidati in lista di trapianto per ciascuna categoria.

Effetti del trapianto sulle complicanze diabetiche

E' facilmente intuibile come la normalizzazione dei livelli glicemici, così come si può ottenere mediante il ripristino della secrezione endogena di insulina da parte del pancreas trapiantato, elimini le complicanze acute del diabete. Più complesso e articolato è il ragionamento da farsi al riguardo delle complicanze croniche della malattia che, soprattutto se in fase avanzata, meno facilmente possono regredire e che, nel caso del trapianto combinato di rene e pancreas, possono risentire favorevolmente anche della recuperata funzione renale. In questa categoria di riceventi un consistente numero di evidenze mostra un effetto importante delle complicanze diabetologiche a vari livelli con miglioramenti a carico della nefropatia, neuropatia e retinopatia diabetica. Effetti benefici sono riportati anche a carico della gastroparesi diabetica e di alterazioni micro e macrovascolari associate alla vasculopatia cerebrale, alla funzione cardiaca e alla funzione sessuale. I miglioramenti sulla funzionalità renale dopo trapianto di pancreas sono stati riportati nei riceventi il pancreas dopo il trapianto di rene, mentre nei trapianti di pancreas isolato i dati disponibili sulla prevenzione o riduzione della progressione delle complicanze sono limitati.

Nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica è una complicanza microvascolare molto comune sia dei diabetici di tipo 1 che di tipo 2 ed è la causa più comune di insufficienza renale terminale nella popolazione adulta occidentale. Nelle ultime decadi si è assistito ad un incremento drammatico dei pazienti con insufficienza renale terminale affetti da diabete. Questo incremento è essenzialmente dovuto alla diffusione del diabete mellito tipo 2 nella popolazione. Le manifestazioni cliniche della nefropatia diabetica, ovvero la comparsa di proteinuria, l'aumento dei valori di pressione arteriosa e la riduzione del filtrato glomerulare, sono le stesse sia nei diabetici di tipo 1 che di tipo 2, sebbene la natura delle lesioni sottostanti differiscano nelle due forme di diabete e non siano ancora oggi completamente descritte (103).

Nei diabetici di tipo 1 il cambiamento renale strutturale riguarda essenzialmente il glomerulo. Le due alterazioni principali che si sviluppano dopo alcuni anni di malattia sono l'espansione del mesangio e l'aumento dello spessore della membrana glomerulare.

Nei diabetici di tipo 2 le alterazioni vascolari e tubulo interstiziali sono alla base della malattia in diversi pazienti.

La diffusione dell'insufficienza renale terminale nella popolazione diabetica ha posto l'attenzione sui meccanismi che sottendono la comparsa di disfunzione renale e sulle strategie per prevenire, rallentare e possibilmente far regredire la nefropatia diabetica. Sfortunatamente quando i primi segni clinici di malattia diventano riscontrabili con le comuni analisi laboratoristiche, la malattia si trova già in uno stato avanzato, e i trattamenti ad oggi a disposizione possono rallentare ma non fermare o far regredire la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Numerosi trial clinici hanno dimostrato come il miglioramento del controllo dei valori di pressione arteriosa e del controllo glicidico siano in grado di rallentare la comparsa e la progressione della nefropatia diabetica. Grazie al miglior controllo glicemico e pressorio, nonché grazie alla comparsa dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, la storia naturale della nefropatia diabetica è molto cambiata nelle ultime decadi. Nei primi anni '80 il rischio per un diabetico di tipo 1 di passare dalla micro alla macroalbuminuria in 10 anni era di circa 80%. Questa

percentuale, secondo studi più recenti, si è ridotta al 30% e una proporzione di pazienti spontaneamente può ritornare ad essere normo-albuminurico (103,104,105).

La dimostrazione del controllo glicemico intensivo nella comparsa e nel controllo della progressione della malattia renale è stato dimostrato per la prima volta dai risultati del DCCT e confermato dal follow up a lungo termine di tale studio (EDIC). Quest'ultimo studio ha mostrato una riduzione del rischio di sviluppare proteinuria e riduzioni del filtrato glomerulare nei pazienti appartenuti al braccio intensivo di trattamento (106,107). Risultati analoghi circa l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla patologia renale sono emersi anche riguardo alla popolazione affetta da diabete mellito tipo 2 (UKPDS e più recentemente studio ADVANCE).

Come il controllo glicemico sia fattore fondamentale sulla comparsa e progressione delle lesioni e della disfunzione renale, è stato dimostrato da numerose evidenze. Interessante evidenziare come nei gemelli omozigoti, discordanti per diabete mellito tipo 1, i non diabetici presentino glomeruli del tutto normali e come lo spessore della membrana mesangiale e le dimensioni dei glomeruli siano decisamente maggiori nei membri della coppia di gemelli diabetici. Inoltre, reni normali provenienti da donatori non diabetici, trapiantati su riceventi diabetici, sviluppano le lesioni istologiche caratteristiche della nefropatia diabetica. Studi controllati in diabetici sottoposti a trapianto di rene e randomizzati a ricevere controllo glicemico intensivo piuttosto che standard per i primi 5 anni dal trapianto, hanno mostrato come le alterazioni mesangiali non compaiano nei primi rispetto ai secondi. Infine, ulteriore prova del ruolo cruciale del controllo glicemico sulla nefropatia diabetica emerge nella regressione delle lesioni sui reni nativi dei pazienti con diabete mellito tipo 1 dopo 10 anni di normoglicemia ottenuta grazie a un trapianto di pancreas funzionante (108-110).

Il trapianto di pancreas offre di fatto un'opportunità unica nel valutare gli effetti di una normoglicemia prolungata sui diversi stadi della nefropatia diabetica. La valutazione della funzionalità renale in questa categoria di pazienti deve tener conto degli effetti potenzialmente nefrotossici della terapia immunosoppressiva, in particolare di ciclosporina e tacrolimus. Un grado di comprensione maggiore è pertanto derivato dagli studi che hanno analizzato la struttura istologica renale.

Gli studi sui trapianti simultanei di pancreas e rene hanno dimostrato la prevenzione della comparsa delle alterazioni precoci della glomerulopatia diabetica nei pazienti con stabile

funzione pancreatica. Questi studi tuttavia presentavano un follow-up limitato (al massimo di 5 anni), e mancavano di biopsie eseguite al momento del trapianto.

Uno studio eseguito su pazienti che hanno ricevuto il trapianto del pancreas dopo il trapianto di rene, con un intervallo di tempo variabile da 1 a 7 anni dopo, hanno dimostrato l'efficacia del pancreas funzionante nel prevenire la comparsa delle lesioni glomerulari. In questo studio le biopsie renali sono state eseguite prima del trapianto di pancreas e 4 anni dopo. I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti su diabetici di tipo 1 trapiantati di solo rene. I trapiantati di pancreas hanno mostrato un rapporto tra volume mesangiale e glomerulare più basso rispetto ai trapiantati di rene, mentre lo spessore della membrana glomerulare si è mantenuto simile in entrambi i gruppi. I trapiantati di pancreas presentavano inoltre glomeruli di dimensioni più piccole, dimostrando come l'ingrandimento glomerulare legato al diabete sia di fatto reversibile.

I trapianti di pancreas isolato offrono il modello migliore per valutare la reversibilità delle lesioni da nefropatia diabetica. Secondo i dati mostrati dal gruppo diretto da Paola Fioretto, i risultati biotici ottenuti su 13 trapiantati di pancreas isolato dopo 5 anni di trapianto funzionante, hanno mostrato sostanziale stabilità del quadro istologico, che invece continuava a peggiorare in un gruppo di controllo non trapiantato. Otto di questi 13 pazienti sono stati nuovamente sottoposti a biopsia dopo 10 anni di trapianto funzionante. Diversamente da quanto ottenuto dopo i primi 5 anni in tutti i pazienti dopo 10 anni le lesioni glomerulari sono regredite e la membrana basale dei tubuli ridotta di spessore. Anche il volume mesangiale e la matrice mesangiale risultavano ridotte dopo 10 anni. L'analisi microscopica ha permesso di stabilirsi di importanti osservazioni in merito al rimodellamento dell'architettura glomerulare con la scomparsa delle lesioni nodulari di Kimmelstiel-Wilson e la riapertura dei capillari glomerulari precedentemente compressi dall'espansione mesangiale. Tutti i pazienti coinvolti in questo studio hanno ricevuto terapia con ciclosporina responsabile di un aumento dell'atrofia tubulare riscontrato sulle diverse biopsie.

Evidenze simili circa l'effetto degli inibitori della calcineurina sono state riscontrate anche per terapia con tacrolimus (110-112). Nonostante i benefici apportati dal trapianto funzionante alcuni trapiantati di solo pancreas sviluppano insufficienza renale cronica. Sono stati condotti diversi studi volti all'individuazione dei fattori che prima e dopo il trapianto possono contribuire nel generare questa evenienza. In una recente analisi

retrospettiva, condotta su 1135 trapiantati di pancreas isolato dal 1994 al 2009 afferenti al registro internazionale dei riceventi trapianto negli USA, il valore di filtrato glomerulare prima del trapianto è risultato essere un fattore di rischio indipendente in grado di predire lo sviluppo di insufficienza renale terminale. Nel dettaglio rispetto ai pazienti con filtrato glomerulare normale (GFR >90 ml/min) i pazienti con insufficienza renale cronica al secondo stadio (GFR compreso tra 60-89 ml/min) presentavano un rischio approssimativamente 3 volte più alto di sviluppare insufficienza renale terminale, mentre il rischio saliva ad 8 volte nei pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min.

Così, oltre ad una necessaria ed attenta valutazione del filtrato glomerulare prima del trapianto, altri fattori di rischio che occorre considerare capaci di essere correlati con lo sviluppo di insufficienza renale terminale sono l'età superiore a 30 anni, valori di creatinina sierica superiori a 1.5 mg/ml, la durata del diabete e valori di tacrolemia superiori a 12 ng/ml 6 mesi dal trapianto (113).

Retinopatia diabetica

Gli effetti benefici del trapianto di pancreas sulla retinopatia diabetica sono argomento di discussione, con sempre maggior evidenze in grado di sostenerne l'efficacia (114,115).

I miglioramenti osservati sembrano essere tempo dipendenti e diventare significativi dopo almeno tre anni di trapianto funzionante. Alcuni studi che hanno confrontato lo stadio di retinopatia dopo due anni di trapianto funzionante rispetto a soggetti in cui il trapianto ha perso la propria funzionalità, non sembrano riportare differenze significative. In uno di questi tuttavia dopo tre anni di normoglicemia sostenuta da un trapianto funzionante si osserva una stabilizzazione del quadro retinico, mentre il 70% dei pazienti in cui il trapianto ha perso la propria funzionalità presentano un peggioramento del quadro dopo 5 anni. In altri due studi, il confronto sulla progressione della retinopatia diabetica in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas e rene rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di rene isolato, hanno mostrato stabilizzazione del quadro nel corso del primo e del secondo anno nei pazienti con pancreas funzionante e significativo miglioramento della retinopatia dopo tre anni nei primi rispetto ai secondi. Periodi di follow up più brevi, utilizzati da altri studi, non evidenziano sostanziali benefici. Il grado di malattia sviluppato al momento del trapianto sembra influenzare la risposta al trapianto stesso. Un gruppo di diabetici

sottoposti a trapianto di pancreas isolato mostrano tutti un certo miglioramento o stabilizzazione del quadro, eccetto coloro che presentavano malattia avanzata in fase pre trapianto (116,117).

Neuropatia diabetica

La Neuropatia Diabetica (ND) è una delle più comuni complicanze croniche del Diabete Mellito e può colpire quasi ogni organo e apparato del corpo umano. Sia nel diabete mellito tipo I che tipo II la neuropatia diabetica tende a svilupparsi in un contesto di iperglicemia di lunga durata (di solito decine di anni) (X). Circa la metà dei pazienti diabetici, con il passare degli anni, sviluppa la ND. Secondo i criteri del *Consensus Panel del San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy*, clinicamente è possibile distinguere due classi. La cosiddetta classe I - o neuropatia subclinica - in cui le alterazioni sono riscontrabili solo con esami strumentali (test elettrodiagnostici, test sensoriali quantitativi, test funzionali autonomi); la classe II - o neuropatia clinicamente manifesta -, in cui si hanno manifestazioni diffuse e focali di tipo motorio (simmetrico e asimmetrico) e autonomico (anomala funzione pupillare, disfunzioni sudoripare, alterazioni cardiovascolari, genitourinarie e gastrointestinali come atonia gastrica e/o diarrea diabetica). La neuropatia somatica periferica, assieme alla vasculopatia periferica, è la causa principale di formazione di lesioni ulcerative e di amputazione agli arti inferiori; rappresenta anche la causa più comune di ospedalizzazione dei pazienti diabetici. La neuropatia autonoma, d'altro canto, contribuisce allo sviluppo di ischemia cardiaca silente e di aritmie cardiache, che possono comportare un aumento di morbilità e mortalità osservate nei pazienti diabetici.

La maggioranza dei pazienti che si avvia ad un SKPT presenta un quadro di polineuropatia più o meno severo (118). Il miglioramento clinico di alcuni sintomi neurologici, come il dolore, la sindrome delle gambe senza riposo, ecc., è stato più volte riportato come effetto benefico precoce del SKPT. La neuropatia di questi pazienti riconosce, però, una patogenesi multifattoriale, essendo legata in parte alla sindrome uremica e in parte al diabete. Pertanto risulta difficile differenziare gli effetti del rene o del pancreas trapiantati. Comunque solo nei pazienti trapiantati di pancreas si assiste ad un significativo miglioramento della polineuropatia. La velocità di conduzione nervosa, sia motoria che sensitiva, migliora significativamente dopo SKPT rispetto al KTA (119-120). Viene

segnalato, inoltre, che (121) l'euglicemia protratta per molto tempo, come avviene nei trapiantati di pancreas, porta ad un miglioramento strutturale del nervo. D'altra parte nei pazienti diabetici sottoposti a trapianto di solo rene, l'iniziale miglioramento della neuropatia regredisce dopo due anni per il progredire della neuropatia diabetica. Tuttavia il recupero della neuropatia diabetica dipende, chiaramente, anche dal grado di lesione al momento del trapianto (122). Un periodo di otto anni di normoglicemia, in alcuni casi, non sono risultati sufficienti a far regredire completamente una preesistente polineuropatia diabetica (123). Per quanto riguarda la funzione autonoma è stato dimostrato un miglioramento o una stabilizzazione dopo il trapianto (124) anche se gli effetti positivi sono risultati abbastanza limitati (125). La funzione gastrica, vescicale ed enterica, nei pazienti trapiantati, tende comunque a migliorare (126-127). Anche se non sono stati registrati significativi miglioramenti dei riflessi cardiovascolari dopo SKPT, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti diabetici con neuropatia autonoma severa è molto più alta nel gruppo con trapianto di pancreas funzionante rispetto a quelli con perdita precoce della funzionalità pancreatica o quelli non sottoposti a trapianto di pancreas (128-130).

Macroangiopatia diabetica

I dati disponibili circa gli effetti del trapianto di pancreas sulla vasculopatia periferica sono piuttosto discordanti. I primi dati, presentati da Morissey et al, sottolineavano come nei pazienti sottoposti a trapianto combinato di rene e pancreas la vasculopatia, valutata in termini di amputazioni, rivascolarizzazioni chirurgiche o endoluminali, comparsa di lesioni ulcerative, fosse addirittura accelerata nei trapianti rispetto ai diabetici di tipo 1. Tuttavia, studi più recenti, mostrano una chiara riduzione della vasculopatia periferica e delle complicanze ad essa associata nei trapianti combinati rispetto ai trapianti di solo rene. Inoltre è da considerare come nonostante il migliorato controllo glicometabolico dovrebbe proteggere dalla progressione della macroangiopatia, sia la fisiologica progressione della vasculopatia con l'età sia gli effetti degli immunosoppressori sulle pareti arteriose potrebbero mascherare tale risultato (131). Anche lo spessore medio intimale carotideo sembra migliorare dopo il trapianto. Alcuni dati disponibili in tal senso mostrano una riduzione all'esame ultrasonografico, che si realizza dopo 2 anni di trapianto funzionante (116).

Gli effetti cardiovascolari del trapianto di pancreas sono interessante oggetto di analisi e dibattito. Gli studi condotti nei trapianti di pancreas e rene mostrano in questa categoria di pazienti una riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari associata ad un miglioramento della funzione diastolica e sistolica (132).

Per quanto riguarda gli effetti del trapianto di pancreas isolato i dati attualmente disponibili mostrano numerosi effetti benefici della procedura su fattori di rischio cardiovascolari e su alcuni parametri di funzionalità diastolica. Se questo possa tradursi o meno in una riduzione degli eventi cardiovascolari andrà chiarito da studi osservazionali con più lungo follow up (13).

L'esperienza del centro trapianti di Pisa

L'attività di trapianto di pancreas è iniziata nel nostro centro nel 1996 con l'esecuzione del primo trapianto di pancreas e rene in un paziente affetto da diabete mellito tipo 1 e insufficienza renale terminale in terapia dialitica. Da allora, anno per anno, l'attività sostenuta dalla partecipazione di plurime competenze e figure professionali, è progressivamente cresciuta e maturata, ampliando il ventaglio delle offerte terapeutiche. Le pietre miliari che raccontano la storia dell'evoluzione del centro sono riassunte nella figura 8. .

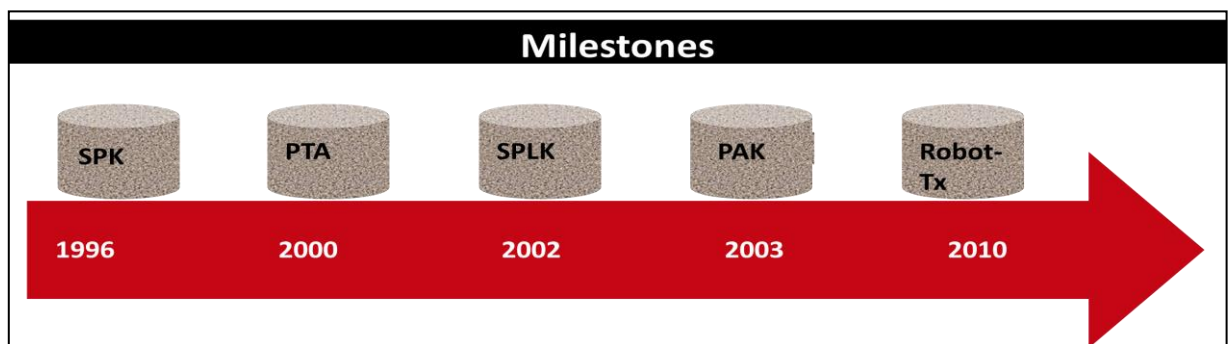


Figura 8. Evoluzione del centro trapianti di pancreas dell'azienda universitaria pisana. Nel 1996 esecuzione del primo trapianto combinato rene-pancreas (SPK: simultaneous pancreas kidney transplantation); nel 2000 esecuzione del primo trapianto di pancreas isolato (PTA: pancreas transplant alone); nel 2002 eseguito primo trapianto simultaneo con rene da donatore vivente (SPLK: simultaneous pancreas living kidney transplantation), nel 2003 il primo trapianto di pancreas dopo trapianto di rene (PAK : pancreas after kidney). Nel 2010 esecuzione del primo trapianto di pancreas mediante utilizzo del dispositivo daVinci. .

Complessivamente , al dicembre 2013, sono stati eseguiti 355 trapianti di pancreas in 331 pazienti. Di questi la maggior parte (65%) sono stati trapianti combinati col rene. Il prelievo del rene è stato principalmente da donatore cadavere (87.8%) mentre in 28 pazienti la procedura è stata eseguita in maniera simultanea, con prelievo del rene da donatore vivente. Nell'8% dei pazienti il trapianto del pancreas è stato eseguito dopo il trapianto del rene. Un numero consistente di pazienti è stato sottoposto a trapianto di pancreas isolato (Figura 9).

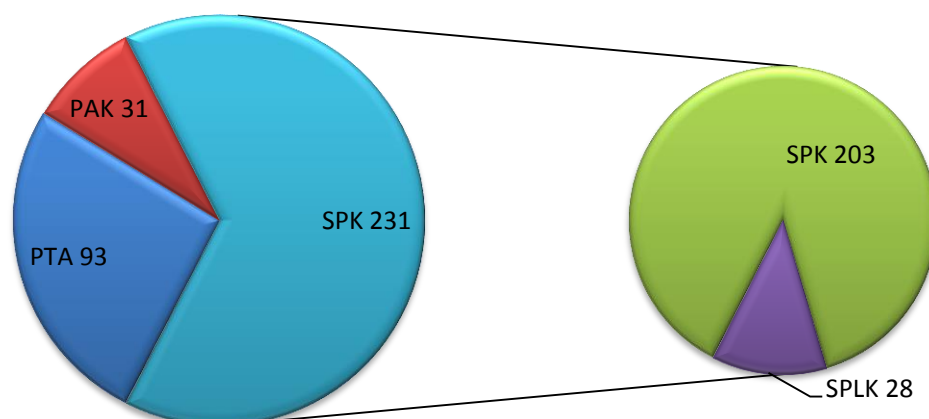


Figura 9. Numero e tipologie di trapianti di pancreas eseguiti presso l'AOUP dal 1996 al dicembre 2013

Scopo della tesi

Scopo di questa tesi è descrivere i risultati dei trapianti di pancreas eseguiti dall'inizio dell'attività fino al dicembre 2013, con particolare attenzione agli effetti della procedura sul controllo glicometabolico .

Pazienti e metodi

Caratteristiche dei pazienti trapiantati

La tabella 4 riassume le caratteristiche generali di tutti i pazienti sottoposti a trapianto.

Numero	331 pazienti
Età	39 ± 8 anni
Genere	153 F/ 192 M
BMI	23.3±2.8 kg/m ²
Durata del diabete	24±8 anni

Tabella 4 Caratteristiche generali dei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas

Di tutti i trapianti eseguiti, 107 trapianti combinati e 34 trapianti di pancreas isolato, sono stati eseguiti entro il 31 dicembre 2003 , con almeno 10 anni di follow up post trapianto. .

La tabella 5 riporta le caratteristiche dei pazienti con almeno 10 anni di follow up

	107 pazienti sottoposti a SPK	34 pazienti sottoposti a PTA
Età (anni)	39±7	37±9
Genere	62m/45 f	17m/17f
BMI (kg/m ²)	23.4±2.5	23.5±3.3
Durata Diabete (anni)	24±6	23±10
Dose insulinica giornaliera (U/die)	44±8	47±10
Età sviluppo ESRD (anni)	34±13	n.a.
Pazienti in trattamento dialitico pre-trapianto (n)	78 dialisi/29 preemptive	n.a.

Tabella 5 Caratteristiche basali dei pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas e di pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato con almeno 10 anni di follow-up

I pazienti sono stati inseriti in lista di trapianto in accordo con le indicazioni fornite dalle principali società scientifiche. La valutazione pre-trapianto è stata eseguita ad opera del Coordinamento trapianti e l'immissione in lista approvata da una commissione pluridisciplinare.

Dei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato, oltre all'instabilità glicemica spesso gravata da ipoglicemie inavvertite, il 90% presentava un qualche grado di complicanze micro vascolari retiniche o renali.

Caratteristiche dei donatori

Tutti gli organi utilizzati sono stati prelevati con riferimento alle tecniche chirurgiche precedentemente descritte, da donatori per morte cerebrale a cuore battente. L'età media dei donatori è risultata pari a 29 anni (con range dai 18 ai 40), mentre l'indice di massa corporea pari a 23±3 kg/m². Il tempo medio di ischemia fredda del pancreas pari a 293±158 minuti e quello del rene di 693±180 minuti.

Tecnica chirurgica e terapia immunosoppressiva

Il trapianto è stato eseguito secondo le tecniche precedentemente descritte. La derivazione vescicale delle secrezioni esocrine è stata utilizzata nel 12% dei pazienti, tutti sottoposti a trapianto combinato di pancreas e rene. Nel 41% dei pazienti è stata la derivazione è stata di tipo sistemico, mentre nel restante 47% di tipo portale.

La terapia immunosoppressiva di induzione si è basata sul ricorso ad ATG o Basiliximab rispettivamente nel 37% e nel 63% dei casi. Tutti i pazienti hanno inoltre eseguito terapia steroidea ad alte dosi.

Nel mantenimento, tutti i pazienti sono stati trattati con Micofenolato mofetile o sodico e basse dosi di steroidi. Come inibitore della calcineurina, i trapiantati di pancreas isolato hanno eseguito terapia con tacrolimus nel 100% dei casi. I trapiantati di pancreas e rene la ciclosporina è stata utilizzata nel 19% dei casi, mentre il tacrolimus nel restante 81%.

Follow- up

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a controlli semestrali nei primi anni, quindi annuali. Di tutti i pazienti abbiamo analizzato i risultati in termini di sopravvivenza del paziente e degli organi trapiantati. Nei pazienti con almeno 10 anni di follow up sono stati analizzati i risultati metabolici prima del trapianto e negli anni successivi in termini di glicemia, emoglobina glicosilata, peptide C ed insulinemia, profilo lipidico. La valutazione della funzione renale è avvenuta mediante misurazioni seriate dei valori di creatinina plasmatica e la valutazione del filtrato glomerulare calcolata secondo la formula MDRD. La microalbuminuria è stata valutata in termini di velocità di escrezione (AER) calcolata come proteinuria 24 ore o rapporto albuminuria/creatininuria (133).

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato, in questa categoria di pazienti è stata eseguita anche analisi dei parametri cardiologici ecocardiografici mediante esecuzione di ecocardiogramma annuale (Sonos 5500 Echograph, Agilent Technologies, Andover, USA) ad opera di un singolo operatore.

Analisi statistica

I parametri analizzati sono stati confrontati mediante t-test multiplo o t-test dove necessario.

Risultati

Sopravvivenza organo e paziente

La figura 10 riporta la sopravvivenza attuariale del paziente e degli organi per tutti i trapianti di pancreas eseguiti.

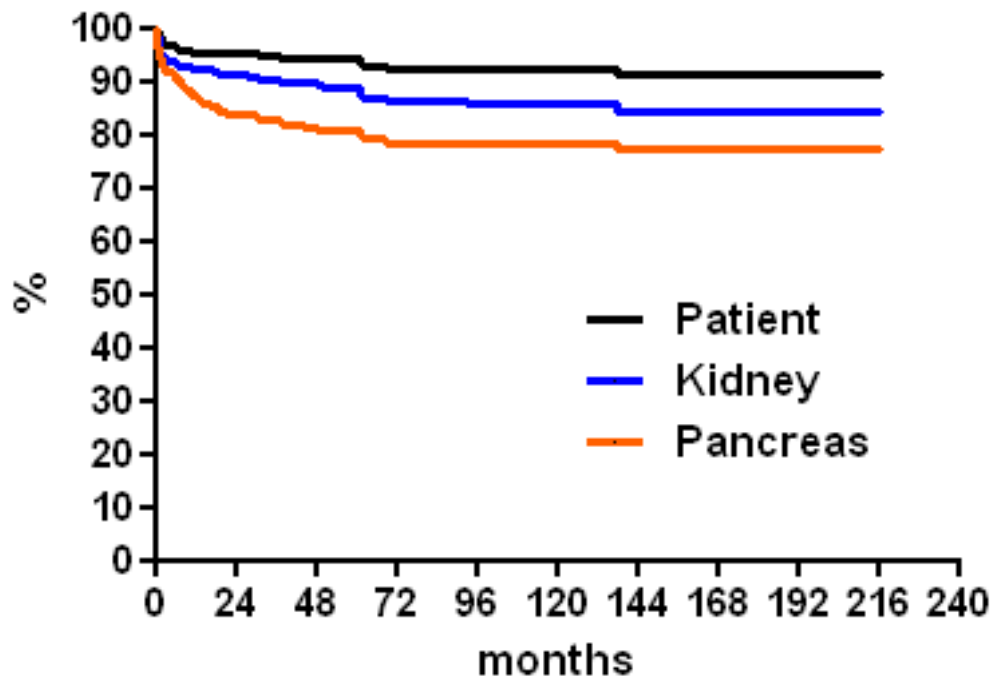


Figura 10. Sopravvivenza attuariale a 10 anni del paziente, del rene e del pancreas, di tutti i trapianti eseguiti dal dicembre 1996 al dicembre 2013.

Complessivamente la sopravvivenza attuariale di tutti i pazienti trapiantati a 1, 3, 5, e 10 anni è risultata rispettivamente del 96, 95, 94 e 92%. Agli stessi tempi la sopravvivenza del pancreas, intesa in termini di insulino-indipendenza, è risultata pari all'87, 79, 76 e 75% nei PTA e all'88, 85, 83 e 81% nell'SPK. In quest'ultima categoria di pazienti la sopravvivenza attuariale del rene a 1,3,5 e 10 anni è risultata pari all'92,90,88 e 85%.

Dei pazienti con follow up a 10 anni, la mortalità annua per tutte le cause è risultata pari all'1.6% nei pazienti sottoposti a trapianto combinato, e allo 0,5% nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato.

La mortalità dei pazienti è stata dovuta ad eventi cardiovascolari (13 casi), neoplasia (2 casi), infezioni (3 casi), aplasia midollare (3 casi), suicidio (1 caso).

La funzionalità del pancreas è stata persa per rigetto cronico (25 casi), complicanze chirurgiche (17 casi) o rigetto acuto (6 casi).

Dei 107 pazienti sottoposti a trapianto combinato 8/ pazienti sono stati persi al follow up (7.5%). Dei restanti 99 pazienti a 10 anni , 18 pazienti sono deceduti (sopravvivenza attuale dell' 81.8%). Degli 81 pazienti, 67 (82.7%) mantengono funzionalità sia del pancreas che del rene trapiantato, 2 (2.5%) hanno mantenuto la funzionalità del pancreas con perdita della funzionalità del rene trapiantato, 5 pazienti (6.2%) hanno perso la funzionalità del pancreas con conservata funzionalità renale, 7 pazienti (8.6%) hanno perso la funzionalità di entrambi gli organi trapiantati. La figura 11 riporta la sopravvivenza attuale complessiva a 10 anni del paziente, del pancreas e del rene.

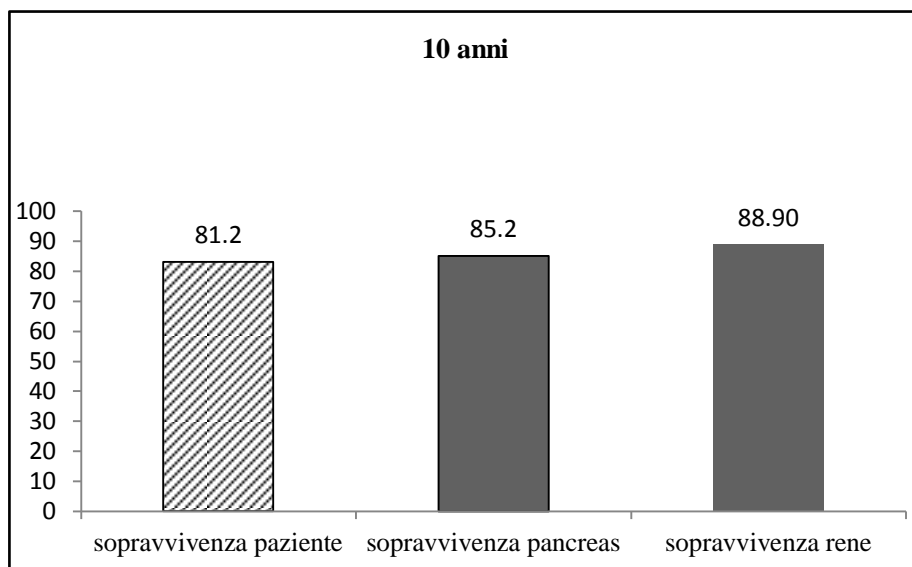


Figura 11. Sopravvivenza attuale a 10 anni dei pazienti, del pancreas e del rene trapiantato, nei pazienti sottoposti a SPK.

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato, dei 34 pazienti nessuno è stato perso al follow up. 1 paziente è deceduto 8 anni dopo il trapianto (2.9%), mentre i restante 97% dei pazienti è ancora vivente. Dei 33 pazienti viventi a 10 anni, 12 hanno perso l'insulino-indipendenza mentre i restanti 21 hanno mantenuto la funzionalità dell'organo (63.64%), di questi 19 hanno conservato completa insulino indipendenza (57.6%) mentre in 2 casi (5.8%) la funzionalità dell'organo è stata mantenuta parzialmente. La figura 12 riassume le percentuali di sopravvivenza attuale a 10 anni dei pazienti e del pancreas nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato.

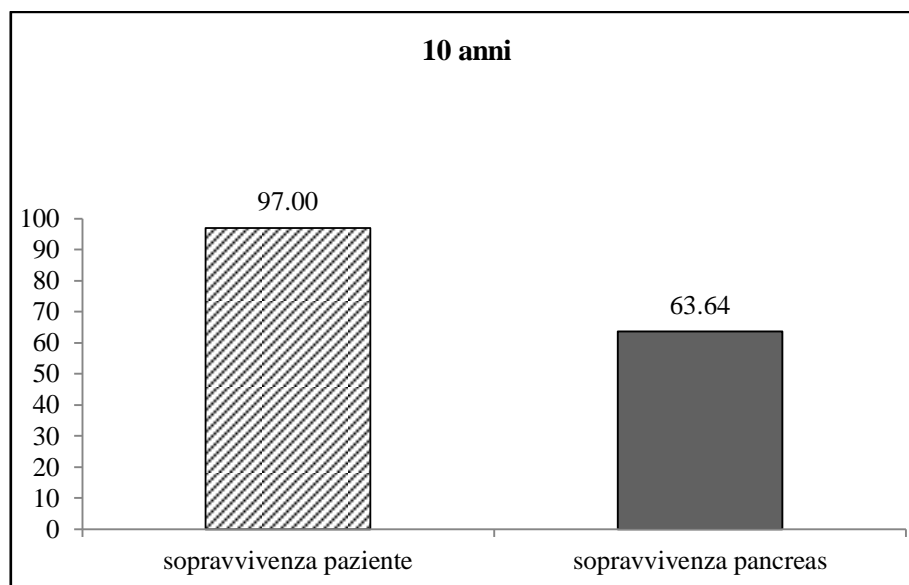


Figura 12 Sopravvivenza attuale a 10 anni del paziente e del pancreas nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato.

Effetti del trapianto sul metabolismo glucidico

I valori di glicemia a digiuno, HbA1c e Peptide C, prima del trapianto e ad 1,5 e 10 anni post trapianto sia per i trapianti combinati che per quelli isolati, sono dettagliati nella tabella 6.

La normalizzazione dei profili glicemici in assenza di somministrazione esogena di insulina è stata prontamente ottenuta e stabilmente mantenuta attraverso tutto il periodo di osservazione, grazie al ripristino di una fisiologica secrezione insulinica da parte delle beta-cellule pancreatiche come documentato dai valori di peptide-C plasmatici.

		Pre-Tx	1 anno	5 anni	10 anni
Glicemia a digiuno	SPK	191,1±9,65	88,64±10*	91,66±13,8	91,47±9,9
	PTA	224,7±108,4	87,5±10,5*	84,8±12,5	92,2±15
HbA1c	SPK	8,72±2.0	5,47±0.38	5,64±0,5	5,8±0,7
	PTA	8,9±2.16	5,33±0,45	5,56±0,69	5,72±0,45
Peptide C	SPK	0,32±0,5	2,72±1,0	3,06±1,2	2,99±1,29
	PTA	0,14±0,29	2,9±1,65	3,30±2,11	2,69±1,08

Tabella 6 : glicemia a digiuno (mg/dl), HbA1c(%), Peptide C (ng/ml) prima del trapianto e dopo 1,5,10 anni nei pazienti sottoposti a SPK e PTA. *p<0.01 verso pre-Tx.

Una piccola percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato (5.8%) , pur avendo perso la totale funzionalità dell'organo capace di garantire uno stato di completa insulino-indipendenza, ha comunque mantenuto una secrezione endocrina pancreatica con valori di peptide C a digiuno superiori a 1 ng/ml. A fronte di un fabbisogno insulinico giornaliero di circa il 50% rispetto a quello pre-trapianto, il controllo glicometabolico in questa sottocategoria di pazienti si è mantenuto adeguato (figura 13).

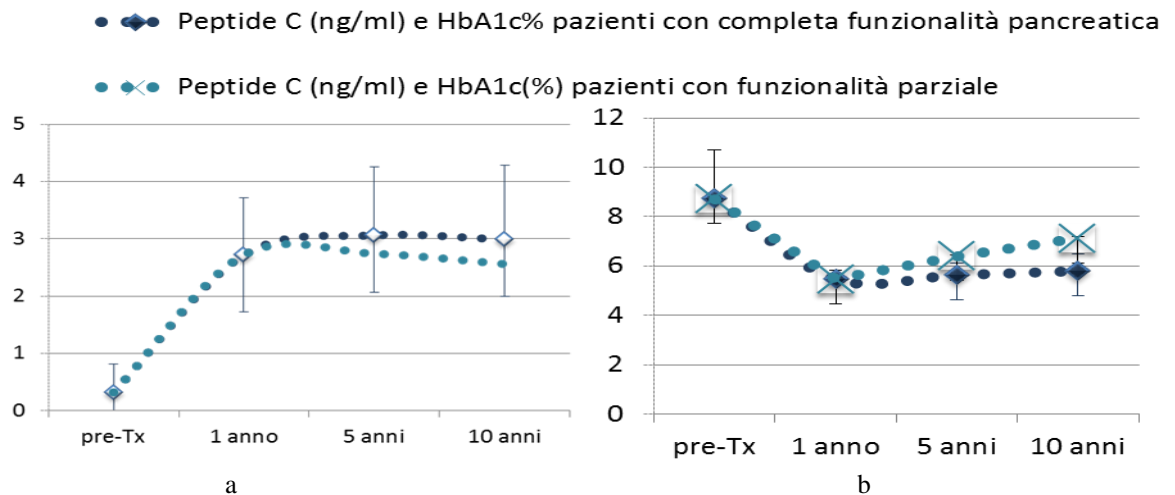


Figura 13. a) Andamento del peptide-C nei pazienti con completa funzione del graft e nei pazienti con parziale funzione pancreatica. B) andamento dell'emoglobina glicata nei pazienti con con completa funzione pancreatica e nei pazienti con funzione parziale

Effetti sulla pressione arteriosa

Nei grafici sottostanti sono riportati l'andamento della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente a 1,5,10 anni nei pazienti sottoposti trapianto combinato ed isolato. (figura 14)

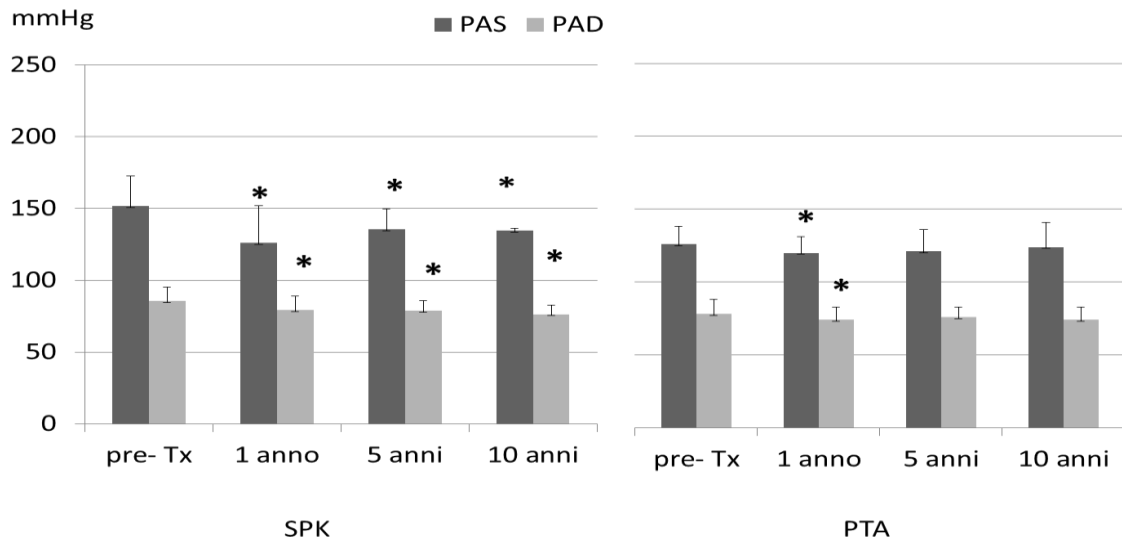


Figura 14. Andamento pressione arteriosa sistolica (PAS) e pressione arteriosa diastolica (PAD) nei pazienti sottoposti a trapianto combinato rene-pancreas e nei pazienti sottoposti a PTA . * $p < 0.05$ vs pre-Tx.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci antipertensivi, dei pazienti sottoposti a SPK il 68% dei pazienti eseguiva terapia con almeno 2 agenti farmacologici appartenenti a classi diverse in fase pre-trapianto, mentre solo il 6.8% non eseguiva alcuna terapia. Nel post trapianto, la percentuale di pazienti che esegue terapia con almeno 2 agenti farmacologici appartenenti a classi diverse è ridotta al 29%, mentre la percentuale di pazienti che non esegue terapia è pari al 23.5%.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato la percentuale di pazienti in terapia rimane analoga sia in fase pre che dopo 10 anni dal trapianto.

Effetti del trapianto sul profilo lipidico

Nei pazienti con trapianto di pancreas funzionante abbiamo osservato miglioramento del profilo lipidico rapidamente mantenuto e stabilmente confermato negli anni successivi di follow up. Le figure 15 e 16 mostrano l'andamento di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi a 1,5 e 10 anni dopo il trapianto in confronto ai parametri registrati in fase pretrapianto. Nei pazienti sottoposti a trapianto combinato oltre alla

riduzione significativa dei valori di Colesterolo totale e LDL, si osserva anche una riduzione significativa dei trigliceridi.

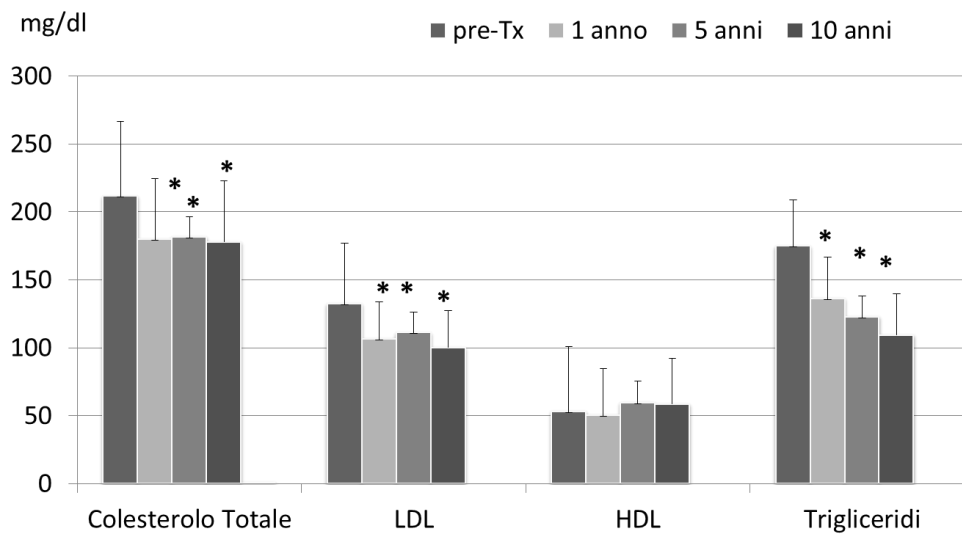


Figura 15. Andamento del profilo lipidico nei pazienti sottoposti a trapianto combinato rene-pancreas. * $p < 0.01$ verso i valori Pre-Tx

La percentuale di pazienti in terapia con statine si riduce dal pre al post trapianto dal 35% al 15%

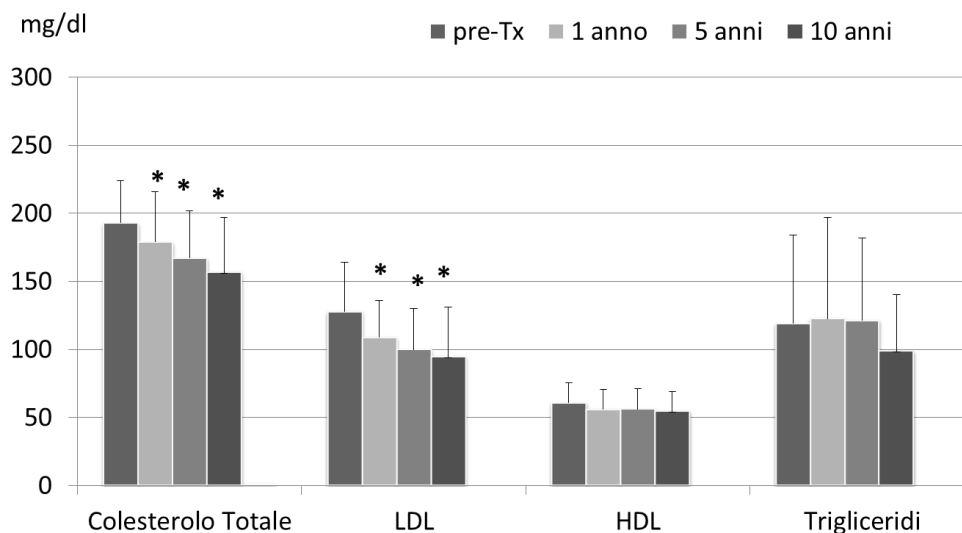


Figura 16 Andamento dei valori di colesterolo totale, Colesterolo LDL , Colesterolo HDL e dei Trigliceridi a 1 anno, 5 e 10 anni dal trapianto . * $p < 0.05$ verso il pre-Tx.

La percentuale di pazienti in terapia con statina si mantiene costante nel post trapianto rispetto al pretrapianto in questa categoria di pazienti.

Effetti sulla funzionalità renale

Nei pazienti sottoposti a trapianto combinato, il ripristino della funzionalità renale, consente una rapida normalizzazione della funzione emuntoria. Il declino annuo del filtrato è risultato pari a 1.34 ± 1.8 ml/min/annuo. Nel grafico 17 è riportato l'andamento dei valori di creatinina per i pazienti già in trattamento dialitico e per coloro che hanno eseguito il trapianto del rene prima di entrare in dialisi. Il filtrato glomerulare medio nel primo anno dal trapianto è risultato pari a 67.8 ± 19.3 ml/min.

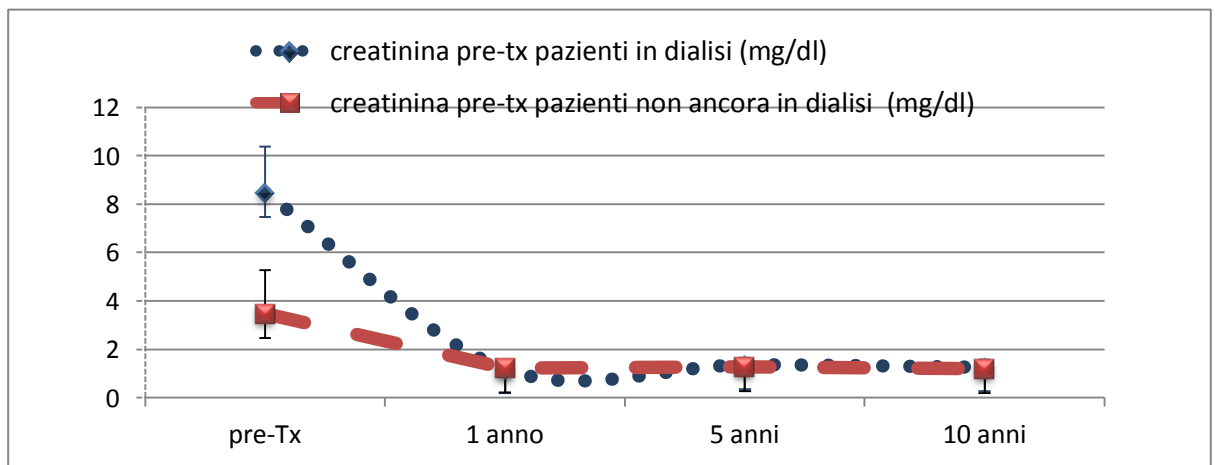


Figura 17. Andamento dei valori di creatinina plasmatica nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas e rene a 1, 5 e 10 anni.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato il declino annuo del filtrato glomerulare è risultato pari a 1.8 ml/min. La media dei valori di creatinina è passata da 0.97 ± 0.3 mg/dl pre-trapianto a 1.30 ± 0.5 mg/dl dopo 10 anni. Analizzando la velocità di declino anno del filtrato glomerulare, abbiamo suddiviso i pazienti in tre categorie sulla base dei valori registrati in fase pre trapianto. Il 48% dei pazienti (n 10) presentava un filtrato glomerulare superiore a 90 ml/min in fase pre- trapianto. Il 33% (n 7) presentava un filtrato glomerulare compreso tra 89 e 60 ml/min mentre il restante 19% (n 4) presentava un filtrato glomerulare compreso tra 59 e 40 ml/min. Dopo un anno dal trapianto il filtrato glomerulare dei pazienti con MDRD superiore a 90 ml/min risultava pari a 78.9 ± 12.1 ($p < 0.01$ v pre-trapianto), Il filtrato dopo 5 e 10 anni risultava rispettivamente pari a 71.1 ± 21.9 e 68.8 ± 25.3 ($p = 0.17$ e $p = 0.22$ vs MDRD al primo anno)

Nei pazienti con Filtrato glomerulare tra 89 e 60 in fase pre trapianto a 1,5 , 10 anni il valore di MDRD è risultato pari a 77.8 ± 11.6 , 65.3 ± 18.6 , 66.6 ± 19.7 (rispettivamente $p=0.38$, $p=0.16$ e $p=0.09$ vs MDRD pre trapianto pari a 78.1 ± 8.6 ml/min). In coloro con MDRD compreso tra 59 e 40 ml/min un paziente ha sviluppato ESRD dopo 9 anni dal trapianto ed attualmente è inserito in lista per trapianto di rene dopo pancreas. Gli altri mantengono un valore di filtrato glomerulare pari a 59.3 ± 4.6 , 42.0 ± 4.8 , 41.6 ± 5.6 rispettivamente a 1,5, 10 anni di follow up ($p=0.1$; $p=0.9$, $p=0.2$ verso MDRD pre trapianto pari a 53.6 ± 5.5 ml/min).

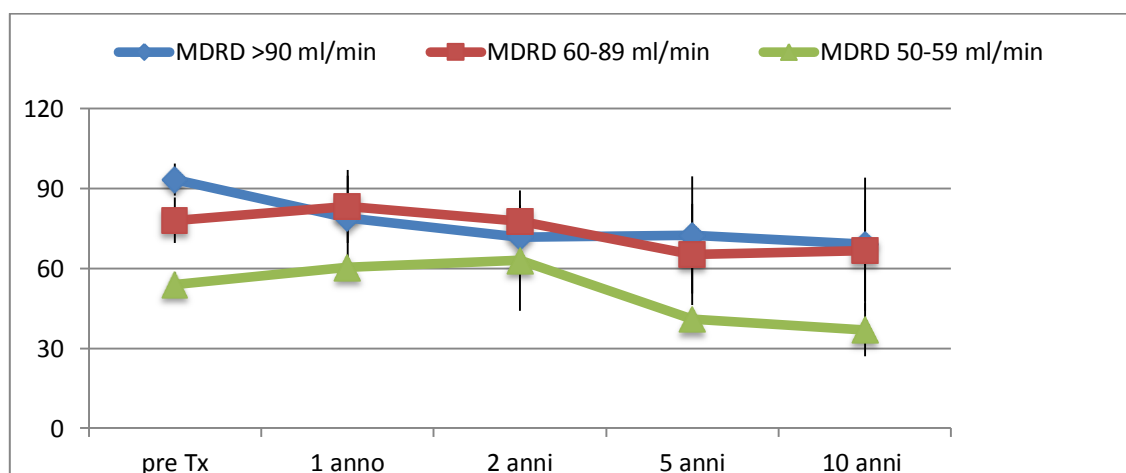


Figura 18 Andamento dei valori di filtrato glomerulare (MDRD) a 1,2,5 e 10 anni, suddivisi in base al valore di filtrato riportato in fase pre-trapianto.

Nei pazienti sottoposti a trapianto combinato dopo 10 anni la velocità di escrezione dell'albumina si mantiene nella norma (0.29 ± 0.5 g/24h).

Nei pazienti sottoposti a PTA dopo 10 anni si osserva una riduzione dei valori di microalbuminuria. La velocità di escrezione dell'albumina passa infatti da 1.2 ± 2.3 g/24h a 0.14 ± 0.22 g/24h.

Effetti cardiovascolari del trapianto di pancreas isolato

Durante il periodo di follow up un paziente è deceduto per esiti di evento cerebrovascolare maggiore. Nei restanti pazienti il trapianto funzionante si è associato a miglioramento di alcuni parametri di funzionalità sistolica e diastolica come la Frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e il rapporto tra onda e/ onda a transmitralico. Anche lo spessore della parete posteriore e del setto interventricolare durante la diastole è risultato ridotto dopo 10 anni dal trapianto . La tabella 7 riassume i principali parametri registrati

	<i>Pre-trapianto</i>	10 anni
LVEF(%)	54.23±6.36	58.91±2.78*
PWTd (mm)	8.64±1.36	7.33±0.97*
IVSTd (mm)	10.10±1.80	8.52±1.33*
LVM (g)	145.47±34.86	124.67±35.96*
E wave/A wave	1.15±0.30	1.3±0.30*

*p<0.01 vs pre-trapianto

Tabella 7. Andamento dei parametri ecocardiografici nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato. LVEF: Frazione d'eiezione del ventricolo sinistro ; LVM: Massa del ventricolo sinistro ; PWTd: spessore parete posteriore ventricolo sinistro durante la diastole ; IVSTd: spessore setto interventricolare durante la diastole.

Discussione

I risultati emersi dalla nostra esperienza mostrano una spiccata concordanza con le osservazioni riportate dalla letteratura.

Il primo outcome di rilievo riguarda la sopravvivenza del paziente. Secondo la nostra casistica, dall'analisi del primo decennio di follow up, la mortalità annua dei pazienti è risultata dell'1,6% nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas e rene e dello 0,58% nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato. Tali risultati appaiono simili se non addirittura migliori rispetto a quelli riportati dall'analisi dei registri internazionali dei trapianti di pancreas.

Nonostante l'esposizione del paziente ad un elevato rischio chirurgico e ad una terapia immunosoppressiva impegnativa, la mortalità annua del paziente sottoposto a trapianto combinato di pancreas e rene risulta circa 7 volte inferiore rispetto a quella dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 in terapia dialitica (stimata dell'11%). Gli effetti benefici del trapianto di pancreas oltre a quello di rene sono stati rivalutati da alcuni studi osservazionali. Brownes e colleghi hanno analizzato i risultati di una coorte di 2776 pazienti sottoposti a trapianto di pancreas dopo trapianto di rene e confrontato la stessa con 13635 pazienti sottoposti a solo trapianto di rene. Dopo una prima fase in cui l'aumentato rischio chirurgico sembra peggiorare la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto anche del pancreas, il rischio di mortalità si inverte, diventando maggiore nei trapiantati di solo rene. Analogamente Sampaio e colleghi hanno dimostrato un miglioramento della prognosi dei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas dopo rene da donatore vivente rispetto ai pazienti trapiantati col solo rene da donatore vivente (134).

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato, l'analisi dei registri internazionali riporta una mortalità complessiva a 2 anni inferiore al 2%, confermando la

bontà del risultato da noi ottenuto. Le problematiche etiche rendono difficoltosa l'attuazione di studi randomizzati controllati tra pazienti trapiantati e pazienti in terapia insulinica (11, 17). Utilizzando come categoria di confronto la popolazione generale di diabetici di tipo 1, l'analisi di sopravvivenza condotta sulla popolazione appartenente alla coorte di Allegheny, mostra una mortalità annua dello 0,56%, mentre uno studio condotto su una coorte danese di diabetici di tipo 1 riporta una mortalità annua dell'1,5%. In entrambi gli studi il rischio è tanto più elevato quanto più il diabete è associato a complicanze (135,136).

I pazienti sottoposti a trapianto nel nostro centro, in accordo con le linee guida nazionali ed internazionali, presentavano nel 90% dei casi un certo grado di complicanze micro e macrovascolari, e nel 100% dei casi l'indicazione principale all'intervento era la presenza di un "diabete instabile", ovvero gravato - nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica multi iniettiva o con microinfusore - da episodi sia di iperglicemia che ipoglicemia, queste ultime spesso inavvertite. Pochi studi analizzano la mortalità in questa categoria di pazienti, verosimilmente più alta rispetto a quella della media della popolazione di diabetici di tipo 1. Tra questi, uno studio inglese ha analizzato gli outcome a lungo termine nei pazienti con diabete mellito tipo 1 instabile. Nella piccola coorte reclutata la mortalità annua dei pazienti risultava del 2.5% (137).

Tale osservazione conforta sulla ragionevole sicurezza del trapianto isolato nella terapia dei diabetici di tipo 1 (138).

Per quanto riguarda i risultati metabolici la funzionalità pancreatica, intesa come completa insulino-indipendenza, è stata mantenuta nel 73% degli SPK e nel 63% dei PTA a 10 anni dal trapianto.

In questi pazienti il ripristino di una valida secrezione endocrina si realizza nell'immediato post trapianto per poi mantenersi negli anni successivi. Ciò si traduce in una stabile e

duratura normoglicemia in assenza di complicanze acute diabetologiche. Sono descritte in letteratura alcuni episodi di ipoglicemia lievi post prandiali, consequenziali allo stato di denervazione del pancreas trapiantato (116).

La percentuale di pazienti con pancreas funzionante è risultata lievemente superiore nei trapianti combinati piuttosto che negli isolati. Tale evidenza già confermata dalla letteratura trova la sua spiegazione più verosimile nell'ipotesi che il rene trapiantato funzioni da "sentinella", in grado di segnalare precocemente un iniziale rigetto d'organo e consentire dunque un intervento terapeutico tempestivo, prima che si manifesti l'interessamento del pancreas trapiantato (17).

Il ripristino di uno stato normo-glicemico in assenza di terapia esogena ha contribuito al miglioramento di una serie di fattori di rischio cardiovascolari.

Nel gruppo di pazienti sottoposti a trapianto combinato di pancreas e rene abbiamo osservato un miglioramento del controllo dei valori di pressione arteriosa con netta riduzione sia del numero che della posologia dei farmaci antipertensivi assunti. Lo stesso vale per il profilo lipidico dove a fronte di una netta e significativa riduzione dei valori di colesterolo totale, LDL e Trigliceridi, circa la metà dei pazienti ha sospeso terapia statinica. Le osservazioni sui trapianti di solo pancreas in cui si osserva una stabilità dei valori di pressione arteriosa dopo 10 anni di follow-up senza modifiche nella terapia antipertensiva e una riduzione dei valori di colesterolo totale e LDL, fanno supporre che il ripristino di uno stato euglicemico di per sé, e non solo la risoluzione dell'uremia, sia in grado di produrre miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolari. Osservazioni analoghe sono state fatte anche sui trapianti combinati rispetto ai trapianti di solo rene.

Argomento di grande interesse risulta la comprensione del ruolo del peptide C. Dal 1967, anno in cui è stato identificato per la prima volta, ad oggi, si sono accumulate numerose evidenze che tale peptide, considerato semplice prodotto di scarto, possa essere in realtà

dotato di attività biologica ed associato ad effetti anti-infiammatori, sulla funzione endoteliale, sul microcircolo, sulla struttura e funzione di neuroni e dei glomeruli. Se ciò sia dovuto a delle proprietà intrinseche nel c-peptide o sia piuttosto consequenziale alla funzione beta cellulare di cui è marcatore, è oggetto di discussione (139).

A supporto di un ruolo intrinseco del peptide C, una ulteriore analisi dei risultati del DCTT, ha evidenziato riduzione nell'insorgenza di complicanze micro vascolare nei pazienti nel braccio intensivo di trattamento, con valori di c-peptide superiori a 0.2 ng/ml. Tali risultati sono stati normalizzati rispetto agli episodi di ipoglicemia. A parità di episodi coloro che presentavano un valore di peptide C superiore allo 0.2 ng/ml continuavano a presentare un vantaggio in termini di complicanze micro vascolari (140).

Per quanto riguarda i risultati in merito agli effetti del trapianto sulla funzionalità renale, sia nei trapianti combinati che negli isolati, il declino della funzionalità renale annua in termini di filtrato glomerulare si è assestato su valori del tutto paragonabili a quelli riscontrati nella popolazione generale di diabetici di tipo 1 (141). Nonostante gli effetti benefici del trapianto di pancreas isolato sulla progressione della nefropatia diabetica, la concomitante azione nefrotossica degli inibitori della calcineurina, impone un'attenta valutazione della funzionalità renale in fase pre-trapianto. Tra i fattori predittivi della progressione dell'insufficienza renale cronica, particolarmente importante è il ruolo del filtrato glomerulare (GFR) in fase pre-trapianto. Nello specifico valori di GFR superiori a 60ml/min/1.73^2 in fase pre-trapianto garantiscono il mantenimento a lungo termine di una buona funzionalità renale. Osservazioni analoghe formulate da Cantarovich e collaboratori concludono sottolineando come i differenti gradi di insufficienza renale - da moderati a gravi - vadano accuratamente segnalati nella selezione dei possibili candidati al trapianto.

Nei pazienti sottoposti a trapianto combinato, a fronte di una funzionalità pancreatica conservata, dopo 10 anni non si osserva comparsa di microalbuminuria. Nei pazienti

sottoposti a trapianto di pancreas isolato la microlabuminuria è significativamente ridotta dopo 10 anni dal trapianto, con sostanziale stabilizzazione del quadro alla fase pre-trapianto (113).

Nei trapianti combinati rene-pancreas la sopravvivenza dei pazienti è nettamente superiore rispetto a quella di coloro che proseguono terapia dialitica. Lo stesso vale nel confronto con i pazienti in lista di attesa. In entrambi i casi la malattia cardiovascolare rappresenta la prima causa di morte. Che il trapianto di pancreas oltre a quello di rene, possa contribuire a ridurre la mortalità cardiovascolare in questi pazienti non è ancora del tutto chiaro, sebbene sia già stato evidenziato come tale procedura sia in grado di ridurre la progressione di lesioni aterosclerotiche coronariche rispetto ai pazienti in cui è stata persa la funzionalità del pancreas trapiantato (142-148). E' noto inoltre come alterazioni della funzione diastolica siano state uniformemente descritte anche nella popolazione di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, asintomatici e normotesi (149). Nella nostra casistica, l'analisi mediante ecocardiografia nei trapianti di pancreas isolato, mostra il miglioramento di alcuni parametri sia sistolici che diastolici. Durante i dieci anni di osservazione non abbiamo osservato eventi cardiovascolari maggiori. Tali osservazioni, pur non avendo la potenza statistica di dirimere la questione sulla capacità o meno del trapianto di pancreas di ridurre la mortalità cardiovascolare, lasciano supporre come il trapianto sia capace di influire positivamente sulla struttura cardiaca, andando a revertire precocemente le alterazioni morfo-funzionali iniziali tipicamente associate alla patologia diabetica (150-152).

In conclusione, nel nostro studio il trapianto di pancreas si è associato ad una buona sopravvivenza dei pazienti con ripristino di una valida secrezione endocrina pancreatica e normalizzazione a lungo termine del controllo glicemico nella maggioranza dei casi.

Abbiamo inoltre osservato un miglioramento di alcuni fattori di rischio cardiovascolari a fronte di una discreta stabilità della funzionalità renale anche nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato.

Da questa analisi si conferma il ruolo del trapianto di pancreas come opzione terapeutica efficace e ragionevolmente sicura nel trattamento dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 adeguatamente selezionati.

Bibliografia

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. *Lancet* 2014, 383(9911):69-82.
2. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Krischer JP, Yu L, Mahon J, Beam CA, Boulware DC, Rafkin L, Schatz D et al: The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes care* 2013, 36(9):2615-2620.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ: Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2010, 39(3):481-497.
4. AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014
5. 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. *New England Journal of Medicine* 1993; 329:977-986.
6. The Diabetes Control and Complication Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication (DCTT/EDIC) The Diabetes Control and Complication trial/epidemiology of diabetes intervention and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes care* 2014, 37:44-9.
7. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A: Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014, 2:CD009122.
8. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE: The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta chirurgica Belgica* 2008, 108(3):367-378.
9. Lam VW, Pleass HC, Hawthorne W, Allen RD: Evolution of pancreas transplant surgery. *ANZ journal of surgery* 2010, 80(6):411-418.
10. Gruessner AC, Gruessner RW: Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clinical transplants* 2012:23-40.

11. www.trapianti.ministerosalute.it
12. Tomimaru Y, Ito T, Kawamoto K, Hama N, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Tanemura M, Mori M, Doki Y et al: Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan. *Transplantation proceedings* 2014, 46(3):954-957.
13. Gruessner RW, Gruessner AC: The current state of pancreas transplantation. *Nature reviews Endocrinology* 2013, 9(9):555-562.
14. ERA–EDTA Registry Annual Report. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011. *Clin Kidney J* (2014) 7: 227–238
15. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J: Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clinical transplantation* 2000, 14(5):505-508.
16. Wiseman AC: Pancreas transplant options for patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease: simultaneous pancreas kidney or pancreas after kidney? *Current opinion in organ transplantation* 2012, 17(1):80-86.
17. Gruessner RW, Gruessner AC: Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes care* 2013, 36(8):2440-2447.
18. Association AD: Pancreas and Islet transplantation. *Diabetes Care* 2006, 29:935.
19. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–1395.
20. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
21. <http://www.regione.toscana.it/-/organizzazione-toscana-trapianti>
22. McCall M, Shapiro AM: Islet cell transplantation. *Seminars in pediatric surgery* 2014, 23(2):83-90.
23. Schilling M, Marti HP, Friess H, Buchler MW: [Pancreas transplantation--indication, technique and results]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique* 1996, 53(5):413-418.

24. Eller K, Kniepeiss D, Rosenkranz AR: Preoperative risk evaluation: where is the limit for recipients of a pancreatic graft? Current opinion in organ transplantation 2013, 18(1):97-101. 1
25. Porubsky M, Powelson JA, Selzer DJ, Mujtaba MA, Taber T, Carnes KL, Fridell JA: Pancreas transplantation after bariatric surgery. Clinical transplantation 2012, 26(1):E1-6.
26. Bedat B, Niclauss N, Jannot AS, Andres A, Toso C, Morel P, Berney T: Impact of Recipient Body Mass Index on Short-Term and Long-Term Survival of Pancreatic Grafts. Transplantation 2014.
27. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, British Transplantation S: Summary of the British Transplantation Society guidelines for transplantation from donors after deceased circulatory death. Transplantation 2014, 97(3):265-270.
28. Hilling DE, Baranski AG, Haasnoot A, van der Boog PJ, Terpstra OT, Marangvan de Mheen PJ: Contribution of donor and recipient characteristics to short- and long-term pancreas graft survival. Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society 2012, 17(4):28-38. 1. Loss J, Drewitz KP, Schlitt HJ, Loss M: Accept or refuse? Factors influencing the decision-making of transplant surgeons who are offered a pancreas: results of a qualitative study. BMC surgery 2013, 13:47.
29. Loss J, Drewitz KP, Schlitt HJ, Loss M: Accept or refuse? Factors influencing the decision-making of transplant surgeons who are offered a pancreas: results of a qualitative study. BMC surgery 2013, 13:47.
30. Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, Limm W, Tokunaga Y, Itasaka H, Feduska N, Esquivel CO, Collins GM: Total abdominal evisceration: an en bloc technique for abdominal organ harvesting. Surgery 1992, 111(1):37-47.
31. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Pietrabissa A, Costa A, Bartolo TV, Catalano G, Marchetti P, Del Prato S et al: A simplified technique for the en bloc procurement of abdominal organs that is suitable for pancreas and small-bowel transplantation. Surgery 2004, 135(6):629-641.
32. Imagawa DK, Olthoff KM, Yersiz H, Shackleton CR, Colquhoun SD, Shaked A, Busuttil RW: Rapid en bloc technique for pancreas-liver procurement. Improved early liver function. Transplantation 1996, 61(11):1605-1609.

33. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967, 61(6):827-837.
34. Odorico JS, Levenson GE, Becker YT, Pirsch JD, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW: Pancreas transplantation at the University of Wisconsin. *Clinical transplants* 1999:199-210.
35. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD: Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Annals of surgery* 1998, 228(3):284-296.
36. Gaber AO, Shokouh-Amiri H, Grewal HP, Britt LG. A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177:417-419.
37. Eubanks JW, Shokouh-Amiri MH, Elmer D, Hathaway D, Gaber AO. Solitary pancreas transplantation using the portal-enteric technique. *Transplant Proc.* 1998; 30: 446-447
38. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, et al. Evolution in pancreas transplantation techniques: Simultaneous kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without anti-lymphocyte induction. *Ann Surg.* 1999; 229:701-712.
39. Shokouh-Amiri MH, Gaber AO, Gaber LW, et al. Pancreas transplantation with portal venous drainage and enteric exocrine diversion: A new technique. *Transplant Proc.* 1992;24:776-777.
40. Di Carlo V, Castoldi R, Cristallo M, et al. Techniques of pancreas transplantation through the world: An IPITA center survey. *Transplant Proc.* 1998;30:231-241
41. Gaber AO, Shokouh-Amiri H, Hathaway DK, et al. Pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage eliminates hyperinsulinemia and reduces post-operative complications. *Transplant Proc.* 1993;25:1176-1178.
42. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery.* 2000;127:217-226.
43. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Kizilisik AT, Nezakatgoo N, Gaber LW, Gaber AO: A prospective comparison of

- simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. *Annals of surgery* 2001, 233(6):740-751.
44. Alonso A, Fernandez C, Cillero S, Gomez M, Aguirrezabalaga J, Valdes F: Effects of portal versus systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation. *Transplantation proceedings* 2007, 39(7):2335-2337.
 45. Tang Y, Li YP, Li JS, Zhang ZD, Han FH, Hu WM, Tian BL: Impact of portal versus systemic venous drainage on acute rejection of simultaneous pancreas-kidney transplantation in pig. *Transplantation* 2007, 84(5):629-633.
 46. Philosophe B, Farney AC, Schweitzer EJ, Colonna JO, Jarrell BE, Krishnamurthi V, Wiland AM, Bartlett ST: Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: a retrospective study. *Annals of surgery* 2001, 234(5):689-696.
 47. Nymann T, Hathaway DK, Shokouh-Amiri MH, Gaber LW, Abu-el-Ella K, Abdulkarim AB, Gaber AO: Patterns of acute rejection in portal-enteric versus systemic-bladder pancreas-kidney transplantation. *Clinical transplantation* 1998, 12(3):175-183.
 48. Boggi U, Vistoli F, Signori S, Del Chiaro M, Campatelli A, Amorese G, Marciano E, Coppelli A, Tregnaghi C, Rizzo G et al: A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplantation* 2005, 79(9):1137-1142.
 49. Banga N, Hadjianastassiou VG, Mamode N, Calder F, Olsburgh J, Drage M, Sammartino C, Koffman G, Taylor J: Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012, 27(4):1658-1663.
 50. Ramessur Chandran S, Kanellis J, Polkinghorne KR, Saunder AC, Mulley WR: Early pancreas allograft thrombosis. *Clinical transplantation* 2013, 27(3):410-416
 51. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Moretto C, Croce C, Signori S, D'Imporzano S, Amorese G, Campani D, Calabrese F et al: Total duodenectomy with enteric duct drainage: a rescue operation for duodenal complications occurring after pancreas transplantation. *American journal of transplantation : official journal*

- of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2010, 10(3):692-697.
52. Gimenez JM, Bluth EI, Simon A, Troxclair L: Evaluation of pancreatic allografts with sonography. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2012, 31(7):1041-1051.
 53. Page M, Rimmele T, Ber CE, Christin F, Badet L, Morelon E, Ecochard R, Allaouchiche B: Early relaparotomy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2012, 94(2):159-164.
 54. Garvin PJ, Niehoff M, Burton FR: A laboratory model for evaluation of posttransplant pancreatic exocrine secretion. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 1993, 6(1):53-63.
 55. Singh RP, Vrakas G, Hayek S, Hayek S, Anam S, Aqueel M, Olsburgh J, Calder F, Mamode N, Callaghan C et al: Clinically significant peripancreatic fluid collections after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2013, 95(10):1263-1269.
 56. Ng AT, Tam PC: Current status of robot-assisted surgery. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2014, 20(3):241-250.
 57. Boggi U, Signori S, Vistoli F, D'Imporzano S, Amorese G, Consani G, Guarracino F, Marchetti P, Focosi D, Mosca F: Laparoscopic robot-assisted pancreas transplantation: first world experience. *Transplantation* 2012, 93(2):201-206.
 58. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS: Induction therapy in pancreas transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2013, 26(7):704-714.
 59. Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD, Belzer FO: Experience with simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Annals of surgery* 1988, 208(4):475-483.
 60. Sutherland DE, Dunn DL, Goetz FC, Kennedy W, Ramsay RC, Steffes MW, Mauer SM, Gruessner R, Moudry-Munns KC, Morel P et al: A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Annals of surgery* 1989, 210(3):274-285

61. Gruessner A, Sutherland DE: Pancreas transplantation in the United States (US) and non-US as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clinical transplants* 1996;47-67.
62. Bunn D, Lea CK, Bevan DJ, Higgins RM, Hendry BM: The pharmacokinetics of anti-thymocyte globulin (ATG) following intravenous infusion in man. *Clinical nephrology* 1996, 45(1):29-32.
63. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolloff-Rubin N, Farrell ML, Ko DS, Williams WW, Chandraker A, Delmonico FL et al: A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003, 76(5):798-802.
64. Knechtle SJ, Pirsch JD, H. Fechner J J, Becker BN, Friedl A, Colvin RB, Lebeck LK, Chin LT, Becker YT, Odorico JS et al: Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003, 3(6):722-730.
65. Zachariah M, Gregg A, Schold J, Magliocca J, Kayler LK: Alemtuzumab induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clinical transplantation* 2013, 27(5):693-700.
66. Rossetti M, Piccoli GB, Burdese M, Guarena C, Giraudi R, Mezza E, Consiglio V, Soragna G, Messina M, Segoloni GP: Tailored immunosuppression and steroid withdrawal in pancreas-kidney transplantation. *The review of diabetic studies : RDS* 2004, 1(3):129-136.
67. Kimelman M, Brandacher G: Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: what is in the pipeline? *Current opinion in organ transplantation* 2013, 18(1):76-82.
68. Borel JF: Immunological properties of ciclosporin (Sandimmune). *Contributions to nephrology* 1986, 51:10-18.
69. Chan GCL, Pharm D, Canafax DM. The therapeutic use of azathioprine in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1987; 7:165-177.

70. Costanzo-Nordin MR, Grusk BB, Silver MA, Sobotka PA, Winters GL, O'Connell JB, Pifarre R, Robinson JA. Reversal of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Circulation*. 1988 Nov;78(5 Pt 2):III47-57.
71. Costanzo-Nordin MR, Grusk BB, Silver MA, Sobotka PA, Winters GL, O'Connell JB, Pifarre R, Robinson JA. Reversal of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Circulation*. 1988 Nov;78(5 Pt 2):III47-57.
72. Kahan BD, Chang JY, Sehgal SN. Preclinical evaluation of a new potent immunosuppressive agent, rapamycin. *Transplantation*. 1991 Aug;52(2):185-91
73. Robb RJ, Greene WC, Rusk CM. Low and high affinity cellular receptors for interleukin 2. Implications for the level of Tac antigen. *J Exp Med*. 1984 Oct 1;160(4):1126-46.
74. Moore R, Boucher A, Carter J, Kim SJ, Kiberd B, Loertscher R, Mongeau JG, Prasad GV, Vautour L, Post-Transplant Diabetes Mellitus Advisory B: Diabetes mellitus in transplantation: 2002 consensus guidelines. *Transplantation proceedings* 2003, 35(4):1265-1270.
75. Egidi FM: Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs* 2005, 65(2):153-166.
76. Marchetti P: New-onset diabetes after transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2004, 23(5 Suppl):S194-201.
77. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH: New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2007, 36(4):873-890.
78. First MR, Dhadda S, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE: New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation* 2013, 96(1):58-64.
79. Mineo D, Sageshima J, Burke GW, Ricordi C: Minimization and withdrawal of steroids in pancreas and islet transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2009, 22(1):20-37.
80. Grossi P, Kusne S, Rinaldo C, St George K, Magnone M, Rakela J, Fung J, Starzl TE: Guidance of ganciclovir therapy with pp65 antigenemia in cytomegalovirus-free recipients of livers

81. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A: Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009, 20(11):2449-2458. from seropositive donors. *Transplantation* 1996, 61(11):1659-1660.
82. Burra P., Naccarato R. *Complicanze mediche nei trapianti d'organo*.2001. Piccin.
83. Wing AJ, Jacobs C, Selwood NH: Malignant diseases in dialysis and transplant patients. *Minerva nefrologica* 1983, 30 (2 Suppl):3-7.
84. Vogt P, Frei U, Repp H, Bunzendahl H, Oldhafer K, Pichlmayr R. Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporin: survey of 598 first-kidney transplantations. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1990, 5(4):282-288.
85. Sheil AG: Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Transplantation proceedings* 1977, 9(1):1133-1136.
86. Melvold RW, Sticca RP: Basic and tumor immunology: a review. *Surgical oncology clinics of North America* 2007, 16(4):711-735.
87. Pfeffer S, Voinnet O: Viruses, microRNAs and cancer. *Oncogene* 2006, 25(46):6211-6219.
88. Sprangers B, Smets S, Sagaert X, Wozniak A, Wollants E, Van Ranst M, Debiec-Rychter M, Sciote R, Vanrenterghem Y, Kuypers DR: Posttransplant Epstein-Barr virus-associated myogenic tumors: case report and review of the literature. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008, 8(1):253-258.
89. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov; 107 (2 Suppl 1): S6-13.
90. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jul; 47 (1): 1-17.
91. Reichrath J, Nürnberg B. Solar UV-radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs). *Adv Exp Med Biol.* 2008; 624: 203-14.

92. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct; 56 (1): 155-67.
93. LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncologist*. 2006 Jun; 11 (6): 674-80.
94. Fahlenkamp D, Reinke P, Kirchner S, Schnorr D, Lindeke A, Loening SA. Malignant tumours after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*. 1996 Oct; 30 (5): 357-62.
95. Ambinder RF. Posttransplant lymphoproliferative disease: pathogenesis, monitoring, and therapy. *Curr Oncol Rep*. 2003 Sep; 5 (5): 359-63.
96. Zmonarski SC, Boratyńska M, Puziewicz-Zmonarska A, Kazimierczak K, Klinger M. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann Transplant*. 2005; 10 (2): 59-65.
97. Ojo, A. O. et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71, 82–90 (2001).
98. Reddy, K. S. et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am. J. Kidney Dis*. 41, 464–470 (2003).
99. Smets, Y. F. C. et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 253, 1915–1919 (1999).
100. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM: Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003, 290(21):2817-2823.
101. Becker, B. N. et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type-1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 57, 2129–2135 (2000).
102. Gruessner, R. W. G., Sutherland, D. E. R. & Gruessner, A. C. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am. J. Transplant*. 4, 2018–2026 (2004).
103. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, Diabetes C et al: Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes

- Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Archives of internal medicine 2011, 171(5):412-420.
104. Arun CS, Stoddart J, Mackin P, MacLeod JM, New JP, Marshall SM: Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. Diabetes Care 26:2144–2149, 2003
 105. Allen KV, Walker JD: Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. Diabetes Care 26:2389–2391, 2003
 106. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int. Jun; 1995 47(6):1703–1720.
 107. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. Jama. Nov 22; 2003 290(16):2159–2167.
 108. Fioretto, P., Steffes, M. W., Sutherland, D. E. R., Goetz, F. C. & Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N. Engl. J. Med. 339, 69–75 (1998).
 109. Fiorina, P. et al. Altered kidney graft high-energy phosphate metabolism in kidney-transplanted end-stage renal disease type 1 diabetic patients: a cross-sectional analysis of the effect of kidney alone and kidney-pancreas transplantation. Diabetes Care 30, 597–603 (2007).
 110. Fioretto, P., Sutherland, D. E. R., Najafian, B. & Mauer, M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. Kidney Int. 69, 907–912 (2006).
 111. Batal I, De Serres SA, Mfarrej BG, Grafals M, Pinkus GS, Kalra A, Weins A, Bijol V, Rennke HG, Guleria I et al: Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1beta secretion in the peripheral blood. Transplantation 2014, 97(10):1034-1042.
 112. Fioretto P, Najafian B, Sutherland DE, Mauer M: Tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity in native kidneys of pancreas transplant recipients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011, 6(1):101-106.

113. Kim SJ, 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(6):675-680.
114. Bandello F, Vigano C, Secchi A, Martinenghi S, Caldara R, Di Carlo V, Pozza G, Brancato R. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. *Diabetologia*. 1991 Aug;34 Suppl 1: S92-4
115. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Aragona M, Boggi U, Mosca F, Nardi M, Del Prato S, Marchetti P: Early improvement of unstable diabetic retinopathy after solitary pancreas transplantation. *Diabetes care* 2002, 25(12):2358-2359.
116. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A: Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Current opinion in organ transplantation* 2010, 15(1):119-123.
117. Shipman KE, Patel CK: The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. *Clinical ophthalmology* 2009, 3:531-535.
118. Mecham RP, Whitehouse LA, Wrenn DS, et al. Smooth muscle-mediated connective tissue remodeling in pulmonary hypertension. *Science* 1987;237:423-426.
119. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):773-80.
120. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia*. 1997 Sep;40(9):1110-2.
121. Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J, Abendroth D, Illner WD, Land W. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes*. 1993 Oct;42(10):1482-6.
122. Solders G, Tyden G, Tibell A, Persson A, Groth CG. Improvement in nerve conduction 8 years after combined pancreatic and renal transplantation. *Transplant Proc*. 1995 Dec;27(6):3091.

123. .Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation*. 1997 Mar 27;63(6):830-8.
124. .Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation*. 1997 Mar 27;63(6):830-8.
125. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el Gebely S, Gaber AO. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation*. 1994 Mar 27;57(6):816-22.
126. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation*. 1997 Mar 27;63(6):830-8.
127. Gaber AO, Cardoso S, Pearson S, Abell T, Gaber L, Hathaway D, Alakkad M, Cromer R, Britt LG. Improvement in autonomic function following combined pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1660-2.
128. Larsen JL, Stratta RJ. Consequences of pancreas transplantation. *J Investig Med*. 1994 Dec;42(4):622-31.
129. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DE. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990 Jul;39(7):102-6.
130. Nankivell BJ, al-Harbi IS, Morris J, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD: Recovery of diabetic neuropathy after pancreas transplantation. *Transplantation proceedings* 1997, 29(1-2):658-659.
131. Larsen JL: Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocrine reviews* 2004, 25(6):919-946.
132. Medina-Polo J, Dominguez-Esteban M, Morales JM, Pamplona M, Andres A, Jimenez C, Manrique A, Moreno E, Diaz R: Cardiovascular events after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation proceedings* 2010, 42(8):2981-2983.
133. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS: Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary

- albumin/creatinine ratio. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1996, 7(6):930-937.
134. Sampaio MS, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S: Transplantation with pancreas after living donor kidney vs. living donor kidney alone in type 1 diabetes mellitus recipients. *Clinical transplantation* 2010, 24(6):812-820.
 135. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ: All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes: the Allegheny County type 1 diabetes registry. *Diabetes care* 2010, 33(12):2573-2579.
 136. Jorgensen ME, Almdal TP, Carstensen B: Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013, 56(11):2401-2404.
 137. Cartwright A, Wallymahmed M, Macfarlane IA, Wallymahmed A, Williams G, Gill GV: The outcome of brittle type 1 diabetes--a 20 year study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2011, 104(7):575-579.
 138. Israni AK, Zaun D, Rosendale JD, Snyder JJ, Kasiske BL: OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: deceased organ donation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014, 14 Suppl 1:167-183.
 139. VanBuecken DE, Greenbaum CJ: Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know? *Pediatric diabetes* 2014, 15(2):84-90.
 140. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Betacell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832–836.
 141. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, Niewczas M, Roshan B, Stanton R, Eckfeldt JH, Warram JH, Krolewski AS: Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011, 22(3):545-553.
 142. Beisenbach, G., Konigsrainer, A., Gross, C. & Margreiter, R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl. Int.* 18, 1054–1060 (2005).

143. Senior, P. A. et al. Coronary artery disease is common in nonuremic, asymptomatic type 1 diabetic islet transplant candidates. *Diabetes Care* 28, 866–872 (2005)
144. La Rocca, E. et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int.* 60, 1964–1971 (2001)
145. Gaber, A. O. et al. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. *Transplantation* 59, 1105–1112 (1995).
146. Larsen, J. L. et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27, 1706–1711 (2004).
147. Larsen, J. L. et al. Carotid intima-media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 73, 936–940 (2002).
148. La Rocca, E. et al. Evolution of carotid vascular lesions in kidney-pancreas and kidney-alone transplanted insulin-dependent diabetic patients. *Transplant. Proc.* 27, 3072 (1995).
149. Fiorina, P. et al. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. *Diabetes Care* 23, 1804–1810 (2000).
150. Wai B, Patel SK, Ord M, Macisaac RJ, Jerum G, Srivastava PM, Burrell LM. Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Complications* 2014, 28:22-8
151. Marchetti P, Occhipinti M, Rondinini L, Mariotti R, Amorese G, Barsotti M, Vistoli F, Boggi U: Metabolic and cardiovascular effects of beta cell replacement in type 1 diabetes. *Internal and emergency medicine* 2013, 8 Suppl 1:S55-56.
152. Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, Marchetti P, De Lio N, Perrone V, Caniglia F, Signori S, Barsotti M, Bernini M et al: Transplantation of the pancreas. *Current diabetes reports* 2012, 12(5):568-579.

