

# Risultati del trapianto simultaneo di rene e pancreas: esperienza su 148 casi



Ann. Ital. Chir., LXXV, 5, 2004

E. Orsenigo, M. Cristallo, C. Socci,  
R. Castoldi, E. La Rocca\*, D. Invernizzi,  
P. Fiorina\*, A. Beneduce, A. Secchi,  
C. Staudacher, V. Di Carlo

Università Vita - Salute - IRCCS San Raffaele,  
Dipartimento Assistenziale di Scienze Chirurgiche  
\*Dipartimento di Medicina Interna

## Introduzione

Benché sia universalmente riconosciuto che il trapianto simultaneo di rene e pancreas (SKPT) sia la scelta terapeutica più valida per il paziente giovane diabetico affetto da uremia terminale, il tasso di complicanze rimane tuttora elevato. Queste ultime possono anche causare la perdita di un numero significativo di organi. Al fine di ridurre le complicanze chirurgiche e migliorare la sopravvivenza degli organi e dei pazienti, molte tecniche sono state proposte, tra cui il trapianto segmentario con occlusione del dotto con neoprene (5), il trapianto di pancreas in toto con diversione vescicale (3, 4, 12, 14) ed, infine, il trapianto di pancreas in toto con diversione enterica (16, 19). Sfortunatamente, i polimeri sintetici inducono una fibrosi del tessuto pancreatico con conseguente esaurimento funzionale, perciò, la tecnica di occlusione del dotto è stata abbandonata. Con l'introduzione del drenaggio vescicale è nettamente migliorata la percentuale di sopravvivenza del graft pancreatico, ma è emerso un ventaglio di complicanze urologiche a medio e lungo termine (15, 16), in grado di inficiare la buona qualità di vita del paziente. In casi estremi, per il trattamento di queste, è necessario ricorrere alla conversione cisto-enterica (16). Grazie ai buoni risultati ottenuti con le conversioni, nuovo interesse è insorto nei confronti del drenaggio enterico, proposto in precedenza da Groth. Dall'analisi dei dati del Registro Internazionale dei Trapianti di Pancreas emer-

## Abstract

### *SIMULTANEOUS PANCREAS - KIDNEY TRANSPLANTATION: A SINGLE CENTER EXPERIENCE ON 148 CASES*

*Aim: To evaluate the outcome of simultaneous pancreas transplantation (SKPT) focusing on the surgical technique applied.*

*Patients and methods: One hundred forty-eight patients were submitted to SKPT: 33 with segmental pancreas with duct occlusion (from 1985 to 1990), 77 with whole pancreas with bladder diversion (from 1990 to 1998) and 38 whole pancreas with enteric diversion (29 with systemic and 9 with portal drainage) (from 1998 to December 2001).*

*Results: Patient survival was 92%, 82%, 63% at 1, 5, and 10 years respectively. Kidney survival was 87%, 75%, and 48% at 1, 5, 10 years. Pancreas graft survival was 71%, 58%, and 46% at 1, 5, 10 years. In the enteric diversion group patient, kidney, pancreas survival at one year was 93%, 92%, and 75%. A positive effect on patient survival was evident in enteric diversion versus duct occlusion group ( $p = 0.03$ ), but not versus bladder diversion group and on pancreas graft survival in enteric diversion versus duct occlusion group ( $p < 0.01$ ).*

*Conclusions: These data suggest that SKPT has become a successful intervention for patients with type I diabetes and end stage renal disease. Reasons for these improvements include improved donor and patient selection criteria, refinements in surgical technique and better immunosuppression.*

*Key words: Simultaneous pancreas, kidney transplantation, type I diabetes mellitus, end stage renal disease, duct occlusion, bladder drainage, enteric drainage.*

ge che il numero di trapianti eseguiti con la diversione enterica è in progressivo aumento (17), con risultati del tutto comparabili a quelli ottenuti con il consolidato drenaggio vescicale. Alla luce delle nuove evoluzioni tecniche abbiamo voluto analizzare i risultati della nostra esperienza su 148 SKPT eseguiti dal 1985 ad oggi.

## Pazienti e metodi

Da luglio 1985 a dicembre 2001, presso l'IRCCS San

Raffaele di Milano sono stati eseguiti 148 trapianti simultanei di rene e pancreas:

- luglio 1985-settembre 1989: 33 con pancreas segmentario con occlusione del dotto di Wirsung con Neoprene;
- ottobre 1989-settembre 1997: 77 con pancreas in toto con diversione vescicale;
- ottobre 1997-dicembre 2001: 38 con pancreas in toto con diversione vescicale (29 con drenaggio venoso sistemico e 9 con quello portale).

**Immunosoppressione:** quadruplica terapia sequenziale con ATG (o ALG), Azatioprina, Prednisone e Ciclosporina A. Dal 1998 il Micofenolato-mofetil ha sostituito l’Azatioprina ed il Tacrolimus è stato usato in alternativa alla Ciclosporina A.

**Profilassi delle infezioni:** trattamento con cefalosporine (di II o III generazione per tre giorni), interrotto in assenza di febbre o segni clinici di sepsi; fluconazolo e acyclovir o gancyclovir.

**Profilassi antitrombotica:** Nell’immediato decorso post-operatorio, nel trapianto segmentario, a più alto rischio trombotico si è ricorsi all’uso di eparina sodica per via endovenosa, mentre nel trapianto di pancreas in toto è stata usata calcieparina sottocute. Nella profilassi a lungo termine è stato somministrato acido acetilsalicilico e/o dipiridamolo.

**Scelta del donatore:** i criteri di esclusione assoluti sono stati quelli in uso per tutti i trapianti d’organo (infezione da HIV, neoplasie etc.). Per quanto riguarda il limite di età, da dicembre 1998 il limite di 55 anni è stato progressivamente ridotto a 40 anni, a causa dell’aumentato rischio di perdita del graft pancreatico quando l’età del donatore supera i 40 anni ( $p = 0.01$ ).

**Tecnica chirurgica:** nel trapianto segmentario sono stati prelevati il corpo e la coda del pancreas ed il dotto pan-

creatico maggiore è stato occluso con neoprene, secondo la tecnica descritta da Dubernard. Nel trapianto con diversione vescicale il pancreas è stato prelevato in toto, il duodeno chiuso con suturatrice meccanica ed è stata confezionata un’anastomosi latero-laterale in duplice strato tra la cupola vescicale ed il duodeno stesso. Nella diversione enterica, dopo analogo prelievo d’organo, il duodeno è stato anastomizzato ad un’ansa medio-ileale con sutura latero-laterale (85% dei casi) o su ansa esclusa alla Roux (15%). La vascolarizzazione arteriosa del pancreas, proveniente da prelievo multigrado è stata reintegrata grazie all’utilizzo di graft vascolare ad “Y”, corrispondente alla biforcazione iliaca del donatore.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riportate nella Tabella I.

**Analisi statistica:** Le sopravvivenze dei pazienti e dei graft sono state calcolate mediante test di Wilcoxon con software SPSS 10. Nell’analisi delle differenze tra gruppi è stato utilizzato il chi-square, considerando statisticamente significativi i valori inferiori a 0.05.

## Risultati

Le sopravvivenze di rene, pancreas e paziente sono illustrate in Figg. 1, 2, 3. La mancata funzione primitiva (PNF) del pancreas si è manifestata in 8 casi (5%). La tecnica della diversione in vescica è stata accompagnata da un elevato numero di complicanze urologiche a breve e lungo termine (Tabella III), tra cui la più frequente è stata l’infezione delle vie urinarie (68%; range da 1 a 11 episodi che hanno richiesto l’ospedalizzazione del paziente) (Tabella IV). L’incidenza di complicanze infettive, correlate alla terapia immunosoppressiva e quelle chirurgiche sono elencate in Tabella III. Le complicanze hanno richiesto una revisione chirurgica nel 25% dei casi. Tra i 77 pazienti sottoposti a trapianto con diversione vescicale 5 (6%) sono stati sottoposti a conversione cistoenterica per complicanze urologiche intrattabili.

Tab. I – CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI DONATORI E DEI PAZIENTI

	Occlusione del dotto n = 33	Drenaggio vescicale n = 77	Drenaggio enterico n = 38
Età del ricevente (anni)	39±7	36±3	32±7
Durata del diabete (anni)	25±5	24±2	22±5
Durata della dialisi (mesi)	23±15	20±5	25±15
Complicanze degenerative	100%	100%	100%
Degenza (giorni)	71±4	55±6	35±9
Ischemia fredda pancreas (min)	240±69	615±146	412±70
Durata intervento (min)	357±74	360±49	385±65
Soluzione di perfusione	Collins 88% UW 12%	UW 100%	UW 90% Celsior 10%
Prelievo multiorgano comprendente il fegato	46%	97%	85%

Tab. II – COMPLICANZE CORRELATE AL GRAFT RENALE O PANCREATICO

	Occlusione del dotto n = 33	Diversione vescicale n = 77	Diversione enterica enterica n = 38
PANCREAS	28 (85%)	25 (32%)	9 (23%)
Trombosi	8 (24%)	6 (7%)	5 (13%)
Rigetto	6 (18%)	10 (13%)	–
Rottura aneurisma micotico	1 (3%)	2 (2%)	–
PNF*	2 (6%)	4 (5%)	2 (5%)
DWFG°	4 (12%)	2 (2%)	1 (2%)
Neoplasie	–	1 (1%)	–
Esaurimento funzionale	7 (21%)	–	–
Ascesso pancreatico	–	–	1 (2%)
RENE	14 (42%)	13 (16%)	3 (7%)
Rigetti	8 (24%)	8 (10%)	9 (23%)
Trombosi	1 (3%)	–	–
DWFG°	5 (15%)	5 (6%)	1 (2%)
Neoplasie	–	1 (1%)	–
Fistola A-V	–	–	1 (2%)

Tab. III – COMPLICANZE POST-TRAPIANTO

	Occlusione del dotto n = 33	Drenaggio vescicale n = 77	Drenaggio enterico n = 38
Rigetti	17 (51%)	45 (58%)	9 (23%)
Infezioni opportunistiche	14 (42%)	55 (71%)	16 (42%)
Complicanze chirurgiche	19 (57%)	32 (41%)	17 (44%)
– trombosi	8 (24%)	6 (7%)	5 (13%)
– correlate alle secrezioni	14 (42%)	13 (16%)	5 (13%)
– maggiori	9 (27%)	16 (21%)	9 (28%)
– ascessi pancreatici	–	5 (6%)	1 (2%)
– fistole pancreatiche	6 (18%)	–	–
– peritoniti	1 (3%)	3 (4%)	–
– deiscenze anastomotiche	–	6 (7%)	1 (2%)
– pancreaticiti	3 (9%)	1 (1%)	–
– deiscenze vascolari	2 (6%)	2 (2%)	–
– emoperitoneo	2 (6%)	5 (6%)	2 (5%)
– occlusione intestinale	–	1 (1%)	2 (5%)
– infezioni della ferita	5 (15%)	8 (10%)	5 (6%)
Infezioni delle vie urinarie	11 (33%)	59 (76%)	7 (18%)

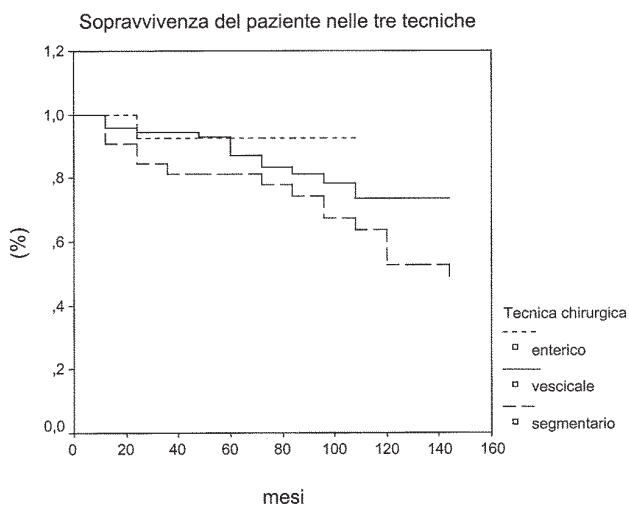


Fig. 1: Sopravvivenza dei pazienti nei tre gruppi.

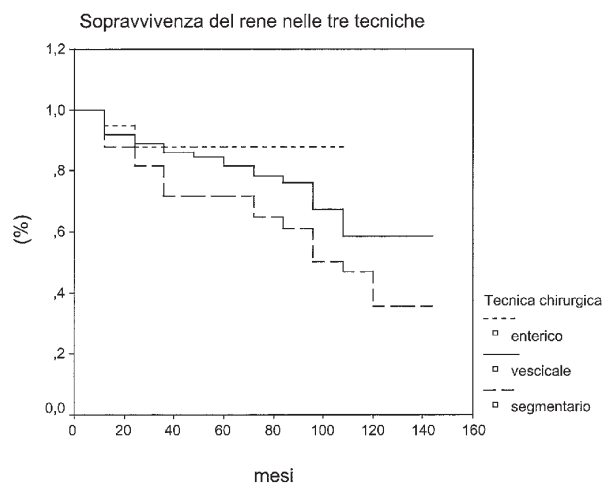


Fig. 2: Sopravvivenza del rene nei tre gruppi.

Tab. IV – COMPLICANZE UROLOGICHE

	Occlusione dotto n = 33	Drenaggio vescicale n = 77	Drenaggio enterico n = 38
Deiscenza anastomosi uretero-vescicale	-	3 (4%)	1 (2%)
Ematuria	2 (6%)	18 (23%)	3 (8%)
Deiscenza anastomosi duodeno-vescicale	-	6 (7%)	-
Infezioni delle vie urinarie	11 (33%)	59 (76%)	7 (18%)
Cistiti	-	16 (20%)	-
Ritenzione urinaria	-	11 (13%)	-
Reflusso vesico-ureterale	3 (9%)	2 (2%)	2 (5%)
Pancreatite da reflusso	-	8 (10%)	-
Rottura dell'uretra	-	1 (1%)	-
Stenosi ureterale	-	2 (3%)	3 (8%)

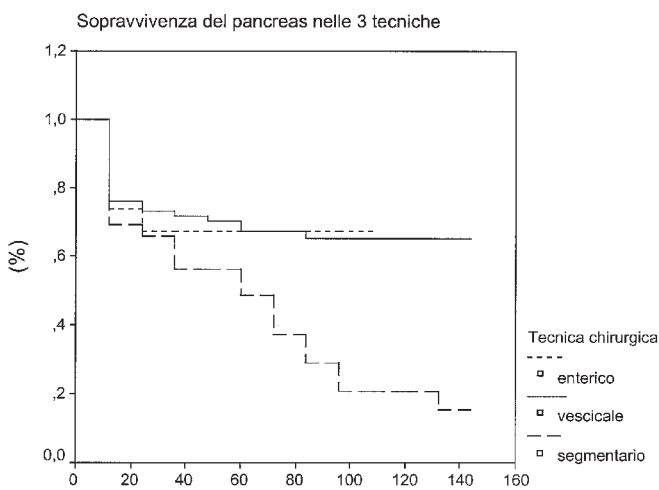


Fig. 3: Sopravvivenza del pancreas nei tre gruppi.

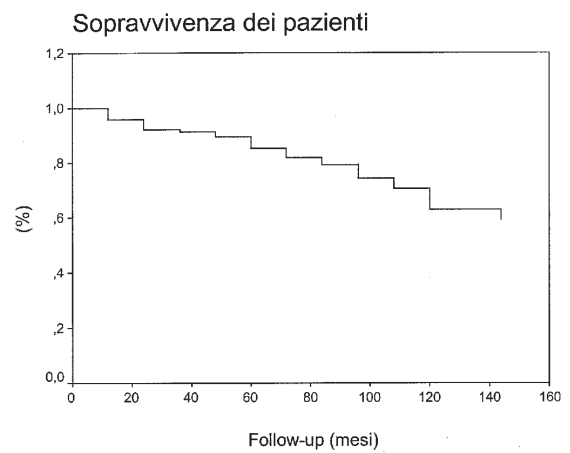


Fig. 3A.

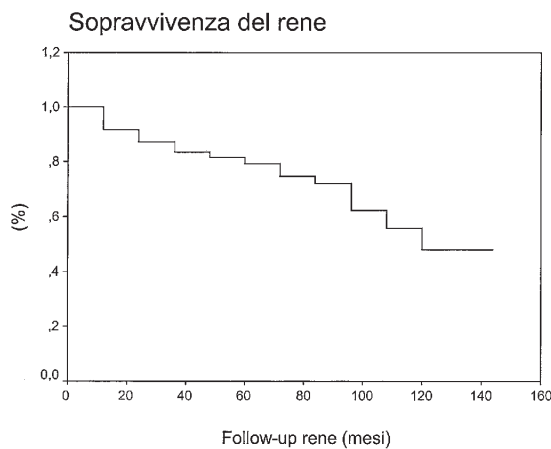


Fig. 3B.

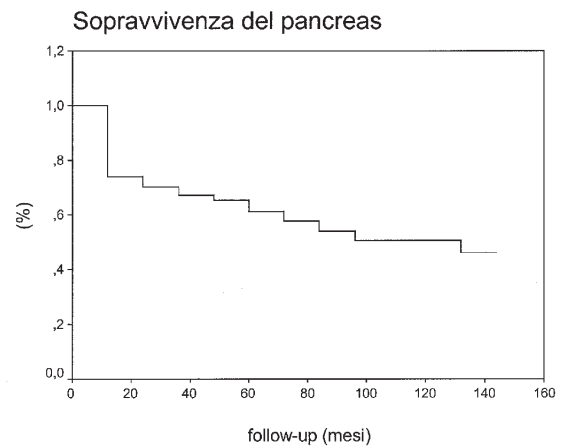


Fig. 3C.

La mortalità perioperatoria è stata pari al 12% nel gruppo dell'occlusione del (2 infarti del miocardio, 1 coma post-anossico, 1 emorragia secondaria a rottura di aneurisma micotico). Nel follow-up di 3-180 mesi la morta-

lità è stata del 24% (2 ictus, 4 neoplasie, 1 infezione polmonare, 1 suicidio). Nel gruppo col drenaggio vescicale la mortalità perioperatoria è scesa al 4% (1 sepsi tubercolare secondaria a linfoma, 1 aritmia, 1 edema

polmonare acuto), mentre nel follow-up di 19-112 mesi, è stata pari a 11% (3 ictus, 2 edema polmonare acuto, 3 infarti del miocardio e 1 neoplasia). Nel gruppo con diversione enterica non vi è stata mortalità perioperatoria, mentre nel follow-up si sono verificati due decessi (5%) (1 sepsi, 1 neoplasia). Un effetto positivo sulla sopravvivenza del paziente era evidente nella diversione enterica versus l'occlusione del dotto ( $p = 0.03$ ), ma non versus la diversione vescicale. Analogamente, la sopravvivenza del pancreas è stata maggiore nel gruppo con diversione enterica versus l'occlusione del dotto ( $p < 0.01$ ).

## Discussione

Attualmente sono stati eseguiti più di 14.000 trapianti di pancreas nel mondo (9), la maggioranza dei quali è stata trapiantata simultaneamente al rene simultaneo. Nel periodo 1987-1997 si sono osservati miglioramenti significativi, con una sopravvivenza globale del graft pancreatico che passava dal 74% all'85%. Negli ultimi anni, il numero di trapianti eseguiti con la diversione enterica nettamente aumentato. Inoltre è stata introdotta la tecnica di drenaggio portale, onde rendere il trapianto sempre più fisiologico. Il registro internazionale dei trapianti di pancreas (IPTR) non indica differenze di risultati tra la diversione portale e quella sistemica. Con la tecnica di diversione enterica, la sopravvivenza del pancreas è pari all'84% mentre nella vescicale è 85%. L'utilizzo dell'ansa esclusa a Y secondo Roux non sembra influire sui risultati (18). La conversione cisto-enterica si è resa necessaria nel 12% dei casi. Nella nostra esperienza il tasso di conversione è stato decisamente basso (6%). In accordo a precedenti segnalazioni (2, 7, 11, 13), l'incidenza dell'infezione delle vie urinarie è stata nettamente maggiore nel drenaggio vescicale rispetto all'enterico. All'esordio della nostra esperienza con la diversione enterica abbiamo utilizzato l'ansa alla Roux (8 casi). In questo primo gruppo abbiamo osservato 6 complicanze emorragiche secondarie a sanguinamento dall'anastomosi tra il duodeno del graft ed il digiuno. Perciò, abbiamo optato per l'anastomosi latero-laterale e non si sono più verificate emorragie digestive. La mortalità perioperatoria è progressivamente diminuita nel corso degli anni; infatti nel gruppo con diversione enterica non si sono verificati decessi. L'incidenza di complicanze chirurgiche è ancora alta ma raramente causa la perdita degli organi. L'accurata e precoce diagnosi ed il conseguente trattamento consentono di ridurre drasticamente i rischi per il paziente.

Le sopravvivenze dei pazienti e del graft nel drenaggio vescicale e nel drenaggio enterico sono simili, ma quest'ultimo migliora la qualità di vita, abbattendo il tasso di complicanze urologiche (17). L'utilizzazione di nuovi immunosoppressori, quali il micofenolato-mofetil ed il tacrolimus hanno reso il trapianto più sicuro, riducendo

le percentuali di rigetto e di infezioni opportunistiche.

## Conclusioni

Malgrado l'alto tasso di complicanze, il trapianto simultaneo di rene e pancreas è ancora il trattamento di prima scelta per i pazienti giovani diabetici con uremia terminale. Infatti i risultati in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti controbilanciano i rischi chirurgici e legati alla terapia immunosoppressiva. Questo studio conferma ciò che l'American Diabetes Association ha già stigmatizzato e cioè che ogni diabetico che sta per ricevere un rene, dovrebbe contemporaneamente ricevere anche il pancreas (18).

## Riassunto

Lo scopo di questo studio era valutare l'andamento del trapianto simultaneo di rene e pancreas (SKPT), focalizzando l'attenzione sulle tecniche chirurgiche applicate. Nel nostro centro, 148 pazienti sono stati sottoposti a SKPT: 33 con pancreas segmentario con occlusione del dotto di Wirsung (da 1985 a 1990), 77 con pancreas in toto con diversione vescicale (da 1990 a 1998) e 38 con pancreas in toto con diversione enterica (29 con drenaggio venoso sistemico e 9 con quello portale) (da 1998 a dicembre 2001). La sopravvivenza dei pazienti è stata 92%, 82%, 63% a 1, 5, e 10 anni. Quella del rene 87%, 75%, 48% a 1, 5, 10 anni. Infine, quella del pancreas è stata 71%, 58%, 46% a 1, 5, 10 anni. Nel gruppo con diversione enterica, corrispondente all'ultima esperienza, la sopravvivenza dei pazienti, del pancreas e del rene ad un anno è stata pari a 93%, 92%, 75%, rispettivamente. Un effetto positivo sulla sopravvivenza dei pazienti è evidente nella diversione enterica versus l'occlusione del dotto ( $p = 0.03$ ), ma non versus la diversione vescicale e sulla sopravvivenza del pancreas in toto versus il pancreas segmentario ( $p < 0.01$ ). Al raggiungimento di questi risultati ha contribuito la migliore selezione del donatore e del ricevente, la messa a punto della tecnica chirurgica e l'introduzione di nuovi farmaci immunosoppressori.

Parole chiave: Trapianto simultaneo di rene e pancreas, occlusione del dotto, drenaggio vescicale, drenaggio enterico.

## Bibliografia

- 1) Ciancio G., Burke G.W., Nery J.R. et al.: *Urethritis/dysuria after simultaneous-kidney transplantation*. Clin Transplant, 1996, 10:67-69.
- 2) Ciancio G., Burke G.W., Nery J.R. et al.: *Urological complications following simultaneous pancreas/kidney transplantation*. Transplant Proc, 1995, 27:3125-26.
- 3) Cook K., Sollinger H.W., Warner T. et al.: *Pancreaticocystostomy*:

- an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts.* Transplantation, 1983, 35:634-636.
- 4) Corry R.J., Nghiem D.D., Schulak J.A. et al.: *Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation.* Surg Gynecol Obstet, 1986, 162:574-555.
- 5) Dubernard J.M., Traequer J., Neyra P. et al.: *A new preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man.* Surgery, 1978, 84:633-640.
- 6) Elkhmmas E.A., Henry M.L., Barone C.W. et al.: *Urological complications in diabetic recipients of combined kidney/pancreas versus kidney graft alone.* Transplant Proc, 1992, 24:814.
- 7) Groth C.G., Collste H., Lundgren et al.: *Successful outcome of segmental human pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion after modifications in technique.* Lancet, 1982, 2:522-524.
- 8) Gruessner R.W.G., Dunn D.L., Tzardis P.J. et al.: *Complications occurring after whole organ duodeno-pancreatic transplantation: relation to the allograft duodenal segment.* Transplant Proc, 1990, 22:578.
- 9) Gruessner A.C., Sutherland D.E.R.: *Analyses of pancreas transplant outcomes for United States cases reported to the United Network Organ Sharing (UNOS) and non-US cases reported to The International Transplant Registry (IPTR).* Clin Transplant, 1999, 1:3-17.
- 10) Gruessner R.W.G., Sutherland D.E.R., Troppmann C. et al.: *The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview.* J Am Coll Surg, 1997, 185:128-143.
- 11) Iller W.D., Hofman G.O., Schneeber H. et al.: *Experience with clinical pancreatic transplantation using bladder diversion technique.* Transplant Proc, 1995, 27:2983.
- 12) Nghiem D.D., Corry R.J.: *Technique of simultaneous renal pancreaticoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion.* Am J Surg, 1987, 153:405-406.
- 13) Nghiem D.D., Kessler G.M., Holson P.R.: *Bladder pathology in urinary drained pancreas transplants.* Transplant Proc, 1994, 26:457.
- 14) Sollinger H.W., Cook K. et al.: *Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation.* Transplant Proc, 1984, 16:749.
- 15) Sollinger H.W., Messing E.M., Eckoff D.E. et al.: *Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas kidney transplant with bladder drainage.* Ann Surg, 1993, 218:561.
- 16) Sollinger H.W., Odorico L.S., Knechtle S.J., D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Pirsch J.D.: *Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants.* Ann Surg, 1998, 228:284-296.
- 17) Sollinger H.W., Sasaki T., D'Alessandro A.M. et al.: *Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage.* Surgery, 1992, 112:842-846.
- 18) Sutherland D.E.R., Gruessner R.W.G., Dunn D.L. et al.: *Lessons learned from more than 1000 pancreas transplant at a single institution.* Ann Surg, 2001, 233:463-501.
- 19) Tyden G., Tibell A., Brattstrom C., Sandberg J., Groth C.G.: *Simplifying the technique for pancreaticoduodenal transplantation with enteric exocrine drainage.* Transplant Proc, 1995, 27:3027-3028.

*Autore corrispondente:*

Dott. Elena ORSENIGO  
Dipartimento Assistenziale di Scienze Chirurgiche  
IRCCS - H. S. Raffaele  
Via Olgettina, 60  
20142 MILANO - ITALIA  
Tel.: 0296432852  
Fax: 0226432865  
E-mail: elenaors@libero.it