

**Ο σπλήνας ως θέση μεταμόσχευσης
και εμφύτευσης παγκρεατικών νησιδίων
του Langerhans και ηπατοκυττάρων**

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατοκύτταρα
Μεταμόσχευση
Νησίδια του Langerhans
Σπλήνας

Η μεταμόσχευση απομονωμένων παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans, όπως και των ηπατοκυττάρων, υποστηρίζεται σήμερα διεθνώς ως μια μελλοντική λύση για τη θεραπεία του διαβήτη και της ηπατικής ανεπάρκειας, αντιστοίχως.¹⁻³ Είναι όμως εξίσου σημαντικό να τονιστεί ότι και η συνδυασμένη μεταμόσχευση των παραπάνω κυττάρων σε πειραματικά πρότυπα ηπατικής ανεπάρκειας είχε ακόμα καλύτερα αποτελέσματα (επιβίωση πειραματοζώου και μοσχεύματος), λόγω του ηπατοτροφικού ρόλου των νησιδίων και συγκεκριμένως της ινσουλίνης.^{4,5}

Μεταξύ των προβλημάτων που προέκυψαν στην πορεία του χρόνου (ασφαλώς, πρώτα στα πειραματικά πρότυπα και στη συνέχεια στην κλινική εφαρμογή) ήταν η επιλογή της κατάλληλης θέσης εμφύτευσης των κυττάρων.^{1,6} Δοκιμάστηκαν πολλές θέσεις μεταμόσχευσης και τελικής εμφύτευσης των κυττάρων, όπως ενδοπεριτοναϊκώς, ενδοηπατικώς (μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας), υποδοριώς, ενδομυϊκώς, υποκαψικώς στο νεφρό, αλλά και άλλες θέσεις, με πολύ ειδικά πλεονεκτήματα. Όμως ο σπλήνας, ιδιαίτερος μάλιστα στις πειραματικές μεταμοσχεύσεις και των δύο κατηγοριών κυττάρων και στη συνέχεια κλινικώς, ήταν μια από τις πλέον χρησιμοποιούμενες θέσεις μεταμόσχευσης. Για την ακρίβεια, στις κλινικές μεταμοσχεύσεις νησιδίων ο σπλήνας κατέχει μικρό ποσοστό του συνόλου των θέσεων εμφύτευσης, σε αντίθεση με την κλινική μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων, όπου αποτελεί τη σχεδόν αποκλειστική θέση εμφύτευσης.

Στις πειραματικές κυτταρικές μεταμοσχεύσεις ο σπλήνας μοιράζεται την πρώτη θέση μαζί με το ήπαρ, γεγο-

**Κ. Φωτιάδης,
Α. Παπαϊός**

*3η Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα*

**The spleen as a site of
transplantation and implantation of
hepatocytes and islets of Langerhans**

Abstract at the end of the article

νός εντυπωσιακό, αν σκεφτεί κανείς τη ζωτική σημασία του ήπατος σε σχέση με τη σαφώς μικρότερης σημασίας παρουσία του σπλήνα.

Θα μπορούσε, επομένως, να ληφθεί ότι ο σπλήνας, ένα όργανο που πριν από τις πειραματικές μεταμοσχεύσεις ηπατοκυττάρων και νησιδίων είχε ελκύσει λιγότερο την προσοχή των ερευνητών, βρέθηκε σαφώς πολύ ψηλότερα στη βιβλιογραφική επικαιρότητα την τελευταία δεκαετία.⁷

Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει ο σπλήνας, ως όργανο για την πειραματική και κλινική του χρήση ως θέση μεταμόσχευσης και εμφύτευσης, είναι τα ακόλουθα: (α) Τεχνικώς, έχει εύκολη χειρουργική προσπέλαση. (β) Η ανατομία του δεν είναι ιδιαίτερος δύσκολη, ώστε να δημιουργούνται προβλήματα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. (γ) Είναι προσπελάσιμος, τόσο με ανοιχτές χειρουργικές μεθόδους όσο και με ενδοσκοπικές (λαπαροσκοπικές). (δ) Μπορεί να ανεχθεί αρκετά μεγάλο όγκο κυττάρων, χωρίς να υπάρξει κίνδυνος ρήξης της κάψας του. (ε) Η μεταμόσχευση κυττάρων δεν δημιουργεί προβλήματα ούτε καταργεί λειτουργίες του οργάνου. (στ) Με τους κατάλληλους χειρουργικούς χειρισμούς (εξηγούνται στη συνέχεια) απομακρύνεται η πιθανότητα να υπάρξει μαζική μετανάστευση κυττάρων από το σπλήνα σε άλλο όργανο. (ζ) Η παρουσία των κυττάρων δεν προκαλεί αιμοδυναμικές διαταραχές. (η) Προσφέρει πολύ καλή αιμάτωση στα κύτταρα. (θ) Ως όργανο εμφανίζει πολλά πλεονεκτήματα, όσον αφορά το βιοχημικό ρόλο που καλούνται να αναλάβουν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα. Στην περίπτωση των νησιδίων, διοχετεύουν τελικώς την ινσουλίνη στο ήπαρ, ενώ στην περίπτωση των ηπατοκυττάρων, τα κύτταρα αναλαμβάνουν υποστηρικτικό ρόλο σε σχέση με το πάσχον

ήπαρ, χωρίς να χάσουν τις λειτουργίες τους και τις ιδιότητες τους λόγω της έκτοπης θέσης τους. (ι) Στις πειραματικές μεταμοσχεύσεις ο σπλήνας μπορεί με εύκολο τρόπο (με απλή σπληνεκτομή) να αφαιρεθεί, προκειμένου να διαπιστωθεί αν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα υποστήριξαν ή όχι τις επιθυμητές λειτουργίες και υπό ποιες συνθήκες.

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη μεταμόσχευση κυττάρων στο σπλήνα είναι βασικώς οι ακόλουθες:^{8,9}

- α. Απευθείας έγχυση (ένεση) στο σπληνικό παρέγχυμα με ανοικτή επέμβαση (με ή χωρίς αποκλεισμό της κυκλοφορίας των σπληνικών αγγείων).
- β. Έγχυση των κυττάρων μέσω καθετηριασμού των σπληνικών αγγείων (σπληνική αρτηρία ή φλέβα). Χρησιμοποιείται ένα αγγείο, ενώ προσωρινώς αποκλείονται τα υπόλοιπα.
- γ. Κλασική λαπαροσκοπική τεχνική.
- δ. Λαπαροσκοπικώς, σε συνδυασμό με διαδερμική έγχυση των κυττάρων στο σπληνικό παρέγχυμα.

Είναι προφανές ότι κάθε τεχνική έχει τη δική της ξεχωριστή σημασία και εφαρμόζεται κατά περίπτωση. Συγκεκριμένως, στις πειραματικές μεταμοσχεύσεις κυττάρων, η απευθείας έγχυση στο σπληνικό παρέγχυμα είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη τεχνική. Η αιματική κυκλοφορία των σπληνικών αγγείων αποκλείεται προσωρινώς μόνο στα μεγάλα θηλαστικά (χοίρος, σκύλος), ενώ στα μικρά (π.χ. επίμυες) ο χειρισμός αυτός δεν αναφέρεται σ' όλες τις περιπτώσεις στη βιβλιογραφία. Βέβαιο είναι ότι όλες οι παραπάνω τεχνικές μπορούν να εφαρμοστούν και στον άνθρωπο, ενώ η πρώτη έχει ήδη χρησιμοποιηθεί.

Ο λόγος για τον οποίο εκτελείται πάντα προσωρινός αποκλεισμός των σπληνικών αγγείων στα μεγάλα θηλαστικά ή στον άνθρωπο (διάρκειας μερικών λεπτών) είναι για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μαζικής ή έστω εκτεταμένης μετανάστευσης κυττάρων από το σπλήνα σε άλλα ζωτικά όργανα, με άμεσο κίνδυνο επιπλοκών.

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του άρθρου, ο σπλήνας, σε αντίθεση με τις πειραματικές μεταμο-

σχεύσεις, κατέχει πολύ μικρό ποσοστό στις κλινικές εφαρμογές ως θέση μεταμόσχευσης νησιδίων του Langerhans. Για την ακρίβεια, αποτελεί μόλις το 5% (από το 1974 έως τον Αύγουστο του 1999), έναντι του 92% που καταλαμβάνει το ήπαρ και του 3% των υπολοίπων οργάνων.¹⁰ Αυτό δεν οφείλεται στο ότι τα πλεονεκτήματα, τα οποία αναφέρθηκαν στην αρχή του κεφαλαίου για το σπλήνα, παύουν να ισχύουν στον άνθρωπο. Ο λόγος είναι ότι τα κύτταρα βρίσκουν πολύ καλύτερη θέση εμφύτευσης εντός του πυλαίου συστήματος, επειδή τα νησίδια στη θέση αυτή ρυθμίζουν καλύτερα τη σακχαραιμία. Αντιθέτως, στην κλινική μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων ο σπλήνας είναι το μοναδικό όργανο που έχει χρησιμοποιηθεί.^{1,11}

Συγκεκριμένα μέχρι σήμερα είναι γνωστά στη βιβλιογραφία τρία μόνο ιατρικά κέντρα με αντίστοιχη κλινική εμπειρία. Τα δύο πρώτα βρίσκονται στην Ιαπωνία (στο Tokyo, με 6 περιστατικά, και στο Asashikwa Medical College, με 4 περιστατικά), ενώ το τρίτο στις ΗΠΑ (Denver, Colorado, με 5 περιστατικά). Μια σημαντική διαφορά μεταξύ των κέντρων αυτών της Ασίας και της Αμερικής είναι ότι οι Ιάπωνες πραγματοποίησαν αυτομεταμοσχεύσεις, ενώ οι Αμερικανοί αλλομεταμοσχεύσεις. Όπως ήταν αναμενόμενο, ίσως και μόνο από τη διαφορά αυτή, η επιβίωση των αρρώστων στην πρώτη περίπτωση να είναι πολύ υψηλότερη (από μερικούς μήνες μέχρι και επάνοδος σε κανονικό ρυθμό ζωής), ενώ στη δεύτερη περίπτωση οι ασθενείς επιβίωσαν από λίγα 24ωρα έως 2 μήνες μετεγχειρητικώς. Εκείνο όμως που έγινε σαφές, ήταν ότι οι ενδοσπληνικές μεταμοσχεύσεις ηπατοκυττάρων βελτίωσαν τη μεταβολική εικόνα των περισσότερων ασθενών, αλλά και την εικόνα της ενδοκράνιας πίεσης.

Ο σπλήνας, επομένως, αποτελεί για το πεδίο των κυτταρικών μεταμοσχεύσεων –με έμφαση μάλιστα στις δύο κατηγορίες κυττάρων, στις οποίες έγινε εκτεταμένη αναφορά– ένα όργανο που επιτρέπει, λόγω των χαρακτηριστικών του, την περαιτέρω πρόωθηση της πειραματικής και κλινικής έρευνας.¹²

ABSTRACT

The spleen as a site of transplantation and implantation of hepatocytes and islets of Langerhans

C. FOTIADIS, A. PAPALOIS

3rd Department of Surgery, University of Athens, School of Medicine,
"Sotiria" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(5):528–530

The spleen as a solid organ shows many experimental advantages as a site of transplantation and implantation of cells (hepatocytes and islets of Langerhans). This is a short review of contemporary experimental

and clinical experience on this subject. The advantages of the spleen as a site of transplantation and implantation are (a) ease of surgical access, (b) both open surgical techniques and endoscopic procedures are applicable, (c) the spleen can tolerate without complications a large quantity of cells, (d) the cell transplantation does not abolish the function of the organ, (e) with appropriate surgical technique it is possible to avoid cell migration into other organs, (f) the cell transplantation does not cause hemodynamic complications, (g) as an organ the spleen has biochemical advantages for the transplanted cells, (h) in the experimental protocols a simple splenectomy provides easy proof of the support (insulin secretion, liver cell function) of the animal from the implanted cells.

Key words: Hepatocytes, Islets of Langerhans, Spleen, Transplantation

Βιβλιογραφία

1. MITO M, SAWA M *Hepatocyte Transplantation*. Karger Landes Systems, 1997, Chapters 4, 32
2. SUTHERLAND DER(ed). Prospects for hepatocyte transplantation. *Transplantation* 1988, 8:1158-1161
3. DEMETRIOU A, ROZGA J. *Future development in Liver Transplantation*. WB Saunders Co, 1996, Chapter 72
4. PAPALOIS A, ARKADOPOULOS N, PATARYAS Th, PAPADIMITRIOU J, GOLEMATIS G. Combined hepatocyte-islet transplantation: an allograft model. *Transplant Int* 1994, 7:432-435
5. CONTY JL, GARCIA-ALONSO I, PORTUGAL V, ALONSO A, CASTRO B, MENDEZ J Effect of pancreatic islets on splenic hepatocellular transplantation. *Rev Esp Enfer Dig* 1997, 89:807-818
6. STROM SC, CHOWDHURY JR, FOX IJ. Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease. *Semin Liver Dis* 1999, 19:39-48
7. ΦΩΤΙΑΔΗΣ Κ. *Η χειρουργική παθολογία του σπληνός*. Αθήνα 2000:230
8. ROSENTHAL RJ, CHEN SC, HEWITT W, WANG CC, EGUCHI S, GELLER S ET AL. Techniques for intrasplenic hepatocyte transplantation in large animal mode. *Surg Endosc* 1996, 10:1075-1079
9. CALISE F, DI FLORIO E, MANCINI A, MEZZA E, DI MINNO R, CERIELLO A ET AL. Intrasplenic hepatocyte transplantation in the pig: new technical aspects. *Transplant Proc* 1997, 29:1999-2001
10. INTERNATIONAL ISLET TRANSPLANT REGISTRY REPORT. Data for 1994 to August 1999. University of Giessen, Germany. <http://www.med.uni-giessen.de/itr/>
11. BILIR BM, GUINETTE D, KARRER F, KUMPE DA, KRYSL J, STEPHENS J ET AL. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transplant* 2000, 6:32-40
12. ARKADOPOULOS N, CHEN SC, KHALILI TM, DETRY O, HEWITT WR, LILJA J ET AL. Transplantation of hepatocytes for the prevention of intracranial hypertension in pigs with ischemic liver failure. *Cell Transplant* 1998, 7:357-363

Corresponding author:

C. Fotiadis, 12 Deligianni street, GR-145 61 Kifissia, Greece