

# L'immunità cellulo-mediata dopo colecistectomia laparoscopica



Ann. Ital. Chir., LXXI, 5, 2000

G. Di Vita, C. Sciumè, G. Lauria Lauria,  
R. Patti, M. Frazzetta, P. Leo

Università degli Studi di Palermo  
Dipartimento di Discipline Chirurgiche Anatomiche ed  
Oncologiche  
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale  
Direttore Prof. P. Leo  
Cattedra di Semeiotica e Metodologia Chirurgica  
Titolare: Prof. G. Di Vita

## Introduzione

La colecistectomia laparoscopica (LC) costituisce il gold standard per il trattamento della patologia non neoplastica della colecisti. I vantaggi della LC rispetto alla colecistectomia tradizionale (OC) sono una incisione cutanea più breve, una minore sintomatologia algica, un decorso post-operatorio più rapido, associato ad una diminuita morbilità, un precoce ritorno alle normali attività (11, 12). L'esatto meccanismo che spiega la minore invasività della LC non è chiaro. Negli ultimi anni diversi studi hanno attribuito il decorso clinico più favorevole dopo LC ad un minore stress neuroendocrino, ad una più bassa risposta di fase acuta, e ad una ridotta deplezione della risposta immunitaria (8, 13, 15, 16, 22, 24, 28). In particolare sono stati rilevati incrementi molto significativi nel rilascio dell'anione superossido ( $O_2^-$ ) da parte di monociti e neutrofili, della chemiotassi e della conta dei globuli bianchi nei pazienti sottoposti a OC rispetto a quelli con LC (24). Alterazioni del sistema immunitario, come la depressione della proliferazione linfocitaria in risposta a mitogeni e disfunzioni della citotossicità delle cellule natural killer (NK) sono stati descritti dopo OC (13, 22). Scopo del presente lavoro è quello di valutare la funzione immunitaria cellulo-mediata con una metodica in vivo, come i test cutanei, dopo LC o OC.

## Abstract

### CELL-MEDIATED IMMUNITY, AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

*Cell-mediated immunity (CMI) is temporarily decreased after major surgical procedures in relation to type of anaesthesia, length and severity of an intervention. In this study it has been evaluated CMI response in vivo, after laparoscopic (LC) and open cholecystectomy (OC).*

*5 healthy persons and 16 patients with symptomatic and uncomplicated gallstones were studied. They were subdivided in two groups: 8 were treated by OC, 8 by LC. A skin test system (Multitest, IMC - Institute Merieux, Lyon, France) consisting of a plastic disposable multiple-puncture device capable of simultaneous application of seven delayed-type hypersensitivity antigens and a glycerin and saline diluent (negative control) was used. The test was performed 48 hours before and 24 hours after the surgical procedure. A diameter of 2 mm or more of the induration was considered as a positive response. A score expressed, as the sum in millimeters of all the mean diameters (DM) of positive reactions and as numbers of antigens (NA) positive was calculated. Statistics was assessed by Student's t test for comparison of averages.*

*There was no difference of age, sex, anesthesiologic risk, length of the operation between the two groups. We observed a significant reduction of DM ( $P < 0,05$ ) and of NA ( $P < 0,05$ ) in patients in which OC was performed while there were no significant in the group treated by LC.*

*Results show a significant suppression of the CMI after OC, no particular changes after LC according to other studies in vitro.*

**Key words:** Laparoscopic cholecystectomy, cell-mediated immunity, skin test.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati per tale studio 5 soggetti sani e 16 pazienti ricoverati presso il Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Anatomiche ed Oncologiche. Tutti i pazienti erano affetti da litiasi sintomatica e non complicata della colecisti con via biliare principale normale; sono stati esclusi i pazienti affetti da malattie metaboliche, endocrine, epatiche e renali. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di otto unità ciascuno; il primo gruppo è stato sottoposto ad OC dal team chirurgico della

I Divisione di Chirurgia, presso la quale la colecistectomia di routine viene eseguita per via laparotomica con incisione sottocostale di circa 8 cm; il secondo gruppo è stato sottoposto a LC dal team chirurgico della II Divisione di Chirurgia, presso la quale la colecistectomia di routine viene eseguita per via laparoscopica, attraverso uno pneumoperitoneo con CO<sub>2</sub> mantenuto a 12-14 mmHg. I pazienti per la LC sono stati posti sul letto operatorio in posizione supina secondo la tecnica anglosassone, ed in tutti l'intervento è stato condotto in anestesia generale, adoperando sistematicamente lo stesso protocollo anestesiológico ed è stata eseguita una profilassi antibiotica short-term con cefalosporine di III generazione ed antitrombotica con enoxaparina sodica. I pazienti furono classificati in I, II e III grado ASA in accordo con la American Society of Anaesthesiologists. I dati di età, sesso, rischio anestesiológico, durata dell'intervento e peso corporeo sono espressi nella Tab. I.

Tab. I – CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI STUDIATI E SOTTOPOSTI A COLECISTECTOMIA: NON È STATA OSSERVATA NESSUNA DIFFERENZA TRA I DUE GRUPPI P > 0.05 PER TUTTI I PARAMETRI ESAMINATI. I DATI SONO ESPRESI COME MEDIA ± DEVIATIONE STANDARD

	OC	LC
Età (anni)	49 ± 18	53 ± 21
Sesso (f/m)	14/6	18/4
Rischio anestesiológico (Asa)		
I	6	8
II	8	9
III	6	6
Durata intervento (min.)	70 ± 25	73 ± 30
Peso corporeo (Kg)	54 ± 29	58 ± 21

L'immunità cellulo mediata è stata valutata mediante un multitest cutaneo (Multitest IMC – Istituto Merieux, Lione, Francia). Il multitest cutaneo è costituito da un sistema monouso di plastica capace di applicare contemporaneamente sette antigeni ed un controllo costituito da glicerina e soluzione fisiologica. Gli antigeni che si saggiano sono due tossoidi (tetano e ditterite), tre batterici (Streptococco, Tubercolina, Proteus) e due fungini (Candida, Trichophyton). Il test è stato eseguito 48 ore prima e 24 ore dopo l'intervento chirurgico nei pazienti affetti da litiasi della colecisti; nei soggetti sani il test è stato ripetuto ad una distanza di tempo simile. Il test è stato eseguito inoculando gli antigeni sulla faccia flessoria dell'avambraccio sinistro preoperatoriamente e del destro nel post-operatorio e la risposta è stata valutata a distanza di 48 ore. È stata misurata solamente la risposta cellulare, infatti si è tenuto conto dell'infiltrato e non dell'eritema; sono stati considerati gli indurimenti il cui diametro era uguale o superiore a 2 mm. La risposta è stata espressa con un punteggio derivante dalla somma

dei diametri medi di tutte le reazioni positive (DM) e dal numero di antigeni (NA) con reazione positiva. Il diametro medio è stato calcolato mediante la formula  $a + b/2$  dove "a" rappresenta il diametro maggiore e "b" quello ad esso perpendicolare.

L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita utilizzando il t di Student per il confronto tra medie.

## Risultati

Il sesso, l'età, il rischio anestesiológico, il peso corporeo, la durata dell'intervento non sono risultati differenti nei due gruppi (Tab. I). Non sono stati registrati effetti collaterali degni di rilievo, né complicanze post-operatorie, e mai sono state praticate trasfusioni di sangue.

Nei pazienti sottoposti ad OC è stata osservata nel postoperatorio una riduzione significativa DM ( $P < 0,01$ ) (Fig. 1) e dello NA ( $P < 0,05$ ) (Fig. 2); nel gruppo di controllo e nei pazienti sottoposti ad LC non sono state registrate variazioni significative del DM e del NA.

## Considerazioni e conclusioni

Diversi studi hanno dimostrato che dopo un intervento chirurgico si instaura un periodo di immunodepressione (1, 5, 19) che dura circa 6-9 giorni (14) e la cui entità è proporzionale al grado del trauma chirurgico (3, 17). L'immunodepressione è stata dimostrata sia con l'esecuzione di test cutanei (4, 21, 29) che con indagini in

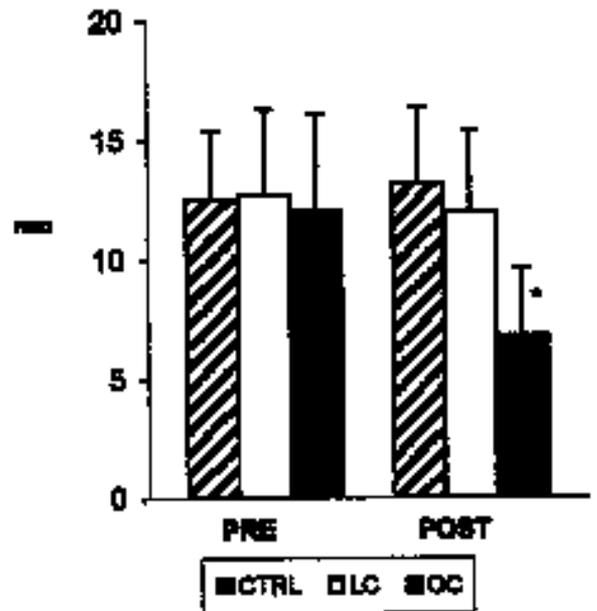


Fig. 1: Variazioni del diametro medio delle reazioni al Multitest cutaneo nel gruppo controllo (CTRL) e nel pre e nel postoperatorio dopo OC e LC. \* PRE-OC vs POST-OC P < 0.01.

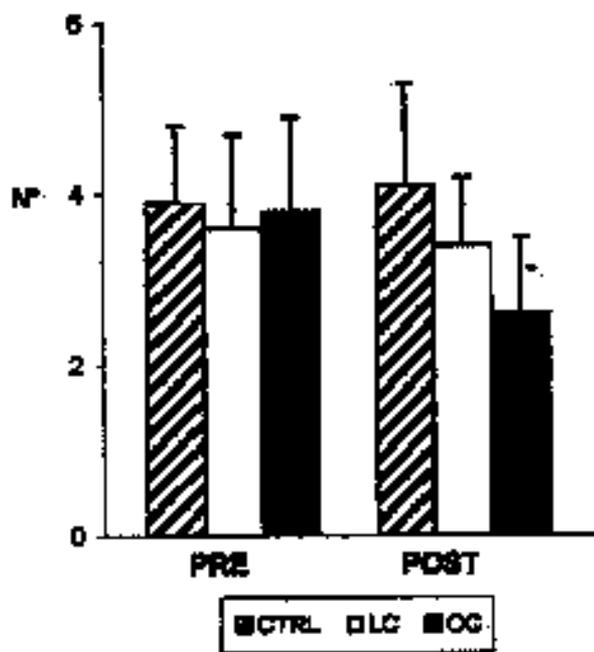


Fig. 2: Variazioni del N° di reazioni positive al Multitest cutaneo nel gruppo controllo (CTRL) e nel pre e nel postoperatorio dopo OC e LC. \* PRE-OC vs POST-OC  $P < 0.05$ .

vitro (19). I test cutanei valutano l'ipersensibilità di tipo ritardato che si verifica dopo inoculazione sottocutanea di un antigene e si manifesta a distanza di 24-48 ore con un indurimento che è il risultato del successivo accumulo di cellule T, macrofagi, neutrofilo, e della deposizione di fibrina. La valutazione in vivo dell'immunità cellulo mediata dopo LC è stata poco studiata, sebbene gli skin test si sono dimostrati affidabili e privi di rischi (21, 23). Kloosterman e coll. (16) riportano che la reazione all'inoculazione sottocutanea di fitoemoagglutina era notevolmente ridotta ( $P < 0,01$ ) dopo OC, mentre dopo LC non era alterata. Schietroma e coll. (26) adoperando gli skin test hanno evidenziato una ipoergia di notevole grado dopo OC, mentre la reattività cutanea rientrava nei valori normali dopo sei giorni. Trokel e coll. (27) in uno studio sperimentale sui ratti hanno osservato che la risposta all'inoculazione sottocutanea di fitoemoagglutina e di keyhole limpet hemocyanine era significativamente ridotta dopo laparotomia, mentre dopo insufflazione della cavità peritoneale con  $CO_2$ , alla pressione di 6-8 mmHg per mezz'ora, non si modificava. I risultati da noi ottenuti mostrano che la OC determina una significativa deplezione dell'immunità cellulo-mediata, mentre dopo LC non è stata osservata alcuna variazione significativa. Il multitest cutaneo adoperato si è dimostrato economico e di facile e semplice esecuzione, inoltre, come rilevato in altri studi (23), presenta una attendibilità simile alle sofisticate e complesse metodiche in vitro.

Sia la durata che il tipo di anestesia (6) possono determinare una deplezione dell'immunità cellulo-mediata, ma

nel nostro studio in ambedue i gruppi questi parametri erano simili. Differenze invece erano presenti e riguardavano l'entità della incisione peritoneale e della ferita cutanea. Il peritoneo ha un ruolo importante nella risposta immunitaria. Badia e coll. (2) hanno osservato elevati livelli di citochine nel liquido peritoneale dopo laparotomia e suggeriscono che l'incremento sistemico delle citochine possa originarsi dalla cavità peritoneale. Little e coll. (20), in uno studio sperimentale sui ratti hanno osservato una deplezione immunitaria cellulo-mediata negli animali sottoposti ad incisione peritoneale, mentre negli interventi chirurgici in cui il peritoneo rimaneva integro la risposta immunitaria non si modificava.

Lazarou e coll. (18) hanno evidenziato che il liquido aspirato dalle ferite chirurgiche inibisce la proliferazione dei linfociti ed è responsabile dell'aumentata mortalità dei ratti con peritonite.

Un altro fattore differente nei due gruppi di pazienti era la presenza dello pneumoperitoneo con  $CO_2$  ed il mancato contatto dei visceri con l'aria. Redmond e coll. (25) ritengono che il mediatore primario dell'alterata risposta immunitaria sia da identificare in una endotossina esogena proveniente dall'aria. Evrard e coll. (9) hanno dimostrato che i linfociti peritoneali non erano distrutti dallo pneumoperitoneo con  $CO_2$ . Yoshida e coll. (30) hanno osservato che dopo colecistectomia laparoscopica con insufflazione di  $CO_2$  si ha una ridotta produzione di citochine in confronto all'intervento laparoscopico eseguito in gasless con libera circolazione di aria.

Altri fattori che possono causare immunodepressione sono l'emorragia e le trasfusioni di sangue (10), ma nessuno dei nostri pazienti ha avuto necessità di trasfusioni.

La OC in confronto alla LC determina nell'immediato post-operatorio una maggiore produzione di IL-6 che è una citochina cardine per la risposta della fase acuta. L'IL-6 agendo a livello dell'ipotalamo o anche direttamente sull'ipofisi o sulla ghiandola surrenale determina un incremento dei glicocorticoidi che hanno un effetto inibitorio sulle cellule di tipo Th1 (7) che come è noto sono responsabili di una risposta immunitaria cellulo-mediata.

La deplezione immunitaria cellulo mediata è associata ad una maggiore suscettibilità alle infezioni di virus, protozoi e batteri intracellulari, il mantenimento dell'immunocompetenza dopo LC ci suggerisce che la metodica laparoscopica trova indicazione elettiva anche nei pazienti malnutriti ed immunocompromessi.

## Riassunto

Dopo un intervento chirurgico si determina una temporanea deplezione della immunità cellulo-mediata che è proporzionale al tipo di anestesia impiegata, alla durata dell'intervento ed alla severità dell'atto operatorio. Nel presente lavoro è stata valutata la funzione immunitaria cellulo-mediata con una metodica in vivo, dopo colecistectomia laparoscopica (LC) o tradizionale (OC).

Sono stati studiati 5 soggetti sani e 16 pazienti affetti da litiasi sintomatica non complicata della colecisti, suddivisi in due gruppi di otto unità ognuno e sottoposti a LC o a OC. È stato adoperato un multitest cutaneo (Multitest IMC – Istituto Mérieux, Lione, Francia) costituito da un sistema monouso di plastica capace di applicare contemporaneamente sette antigeni ed un controllo composto da glicerina. Il test è stato eseguito 48 ore prima e 24 ore dopo l'intervento chirurgico. La risposta è stata valutata a distanza di 48 ore dall'esame ed è stata considerata positiva una reazione in cui il diametro dell'indurimento era uguale o superiore a 2 mm. La risposta è stata espressa mediante la misura dei diametri medi di tutte le reazioni positive (DM) e dal numero di antigeni (NA) con reazione positiva. L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita utilizzando il t di Student per confronto tra medie.

Il sesso, l'età, il rischio anestesiológico, la durata dell'intervento non erano differenti nei due gruppi. Dopo OC è stata osservata una riduzione significativa del DM ( $P < 0,05$ ) e dello NA ( $P < 0,05$ ); dopo LC invece non è stata registrata una variazione significativa del DM e del NA. I risultati mostrano, in accordo con quanto osservato con studi in vitro, che la OC determina una significativa deplezione dell'immunità cellulo-mediata mentre dopo LC non è stata registrata alcuna significativa variazione. Parole chiave: Colecistectomia laparoscopica, immunità cellulo-mediata, skin test.

## Bibliografia

- 1) Akiyoshi T., Koba F., Arinaga S. et al.: *Impaired production of interleukin-2 after surgery*. Clin Exp Immunol, 59:45-9, 1985.
- 2) Badia J.M., Whawell S.A., Scott-Coombes D.M., Abel P.D., Williamson R.C.N., Thompson J.N.: *Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy*. Br J Surg, 83:347-51, 1996.
- 3) Bessler M., Allendorf J., Whelan R., Trokel M., Laird D., Nowygrad R., Treat M.: *Postoperative immune function varies inversely with degree of surgical trauma (Abstract)*. Surg Endosc, 10:182, 1996.
- 4) Bradley J.A., Hamilton D.N.H., Brown M.W., Canca W., Jackson V.S., Ledingham I.M.: *Cellular defense in critically ill surgical patients*. Crit Care Med, 12:565-70, 1984.
- 5) Cole W.H., Humphrey L.: *Need for immunologic stimulators during immunosuppression produced by major cancer surgery*. Ann Surg, 202:9-20, 1985.
- 6) Crozier T.A., Müller J.E., Quittkat D., Sydow M., Wutke W., Kettler D.: *Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery*. Br J Anaesth, 72:280-5, 1994.
- 7) Decker D., Schondorf M., Bidlingmaier F., Hirner A., Von Ruecker A.A.: *Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated immunity commensurate to the trauma*. Surgery, 119:316-25, 1996.
- 8) Dionigi R., Dominioni L., Benevento A., Giudice G., Cuffari S., Bordone N. et al.: *Effects of surgical trauma of laparoscopic vs open cholecystectomy*. Hepatogastroenterology, 41:471-6, 1994.
- 9) Evrard S., Falkenrodt A., Park A., Tasseti V., Mutter D., Marescaux J.: *Influence of CO: pneumoperitoneum on systemic and peritoneal cell-mediated immunity*. World J Surg, 21:353-7, 1997.
- 10) Fischer E., Lenhard V., Seifert P., Kluge A., Johansen R.: *Blood transfusion induced suppression of cellular immunity in man*. Hum Immunol, 3:187-94, 1980.
- 11) Gadacz T.R., Talamini M.A.: *Traditional versus laparoscopic cholecystectomy*. Am J Surg, 161:336-9, 1991.
- 12) Grace P.A., Quereshi A., Coleman J. et al.: *Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy*. Br J Surg, 78:160-92, 1991.
- 13) Griffith J.P., Everitt N.J., Lancaster F., Boylston A., Richards S.J., Scott C.S., Benson E.A., Sue - Ling H.M., Mc Mahon M.J.: *Influence of laparoscopic and conventional cholecystectomy upon cell-mediated immunity*. Br J Surg, 82:677-80, 1995.
- 14) Hammer J.H., Nielsen H.J., Moesgaard F., Kehlet H.: *Duration of postoperative immunosuppression assessed by repeated delayed type hypersensitivity skin test*. Eur Surg Res, 24:133-7, 1992.
- 15) Karayiannakis A.J., Makri G.G., Mantzioka A., Karousos D., Karatzas G.: *Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial*. Br J Surg, 84:467-71, 1997.
- 16) Kloosterman T., Von Blomberg B.M.E., Borgstein P., Cuesta M.A., Scheper R.J., Kleijer S.: *Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy*. Surgery, 115:424-8, 1994.
- 17) Kobayashi E., Yamauchi H.: *Interleukin-6 and a delay of neutrophil apoptosis after major surgery*. Arch Surg, 132: 209-10, 1997.
- 18) Lazarou S.A., Barbul A., Wasserkrug M.L., Efron O.: *The wound as a possible source of posttraumatic immunosuppression*. Arch Surg, 124:1429-31, 1989.
- 19) Lennard T.W.J., Shenton B.K., Borzotta A., Donnelly P.K., White M., Gerriet L.M., Proud G., Taylor R.M.R.: *The influence of surgical operations on components of the human immune system*. Br J Surg, 72:771-6, 1985.
- 20) Little D., Reagan M., Keane R.M., Bouchier-Hayes D.: *Perioperative immune modulation*. Surgery, 114:87-91, 1993.
- 21) Meyer S., Bom-van Noorloos A.A., Visser J.J.: *Phytoemagglutinin skin test for the immunological assessment of the surgical patients*. Eur Surg Res, 6:384-93, 1984.
- 22) Morino M., Marchigiano E., Di Ciero M., Giraudo G., Anania A., Cascio G.: *Valutazione della risposta immunitaria in pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica vs laparotomica*. Chirurgia, 12:27-33, 1999.
- 23) Nielsen H.J., Pedersen B.K., Moesgaard F., Haahr P.M., Kehlet H.: *Effect of ranitidine on postoperative suppression of natural killer cell activity and delayed hypersensitivity*. Acta Chir Scand, 155:377-82, 1989.
- 24) Redmond H.P., Hofmann K., Shou J., Leon P., Kelly C.J., Daly J.M.: *Effects of laparotomy on systemic macrophage function*. Surgery, 111:647-55, 1992.
- 25) Redmond H.P., Watson R.W.G., Houghton T., Condron C., Watson R.G.K., Bouchier-Hayes D.: *Immune function in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy*. Arch Surg, 129:1240-6, 1994.
- 26) Schietroma M., Riseti A., Carlei F., Angeloni R., Cianca G., Leardi S., Simi M.: *Valutazione della funzione immunitaria in pazien-*

ti sottoposti a colecistectomia laparoscopica e laparotomica. *Chirurgia*, 11:35-40, 1998.

27) Trokel M.J., Bessler M., Treat M.R., Whelan R.L., Nowygrod R.: Preservation of immune response after laparoscopy. *Surg Endosc*, 8:1385-8, 1994.

28) Ueo H., Honda M., Adachi M., Inoue H., Nakashima H., Arinaga S., Akiyoshi T.: *Minimal increase in serum Interleukin-6 levels*

*during laparoscopic cholecystectomy*. *Am J Surg*, 168:358-60, 1994.

29) Visser J.J., Meyer S., De Jong D.: *Phytoemoagglutinin skin testing in critically ill surgical patients*. *Acute Care*, 12:52-7, 1986.

30) Yoshida T., Kobayashi E., Suminaga Y., Yamauchi H., Kai T., Toyama N., Kiyozaki H., Fujimura A., Miyata M.: *Hormone-cytokine response. Pneumoperitoneum vs abdominal wall-lifting in laparoscopic cholecystectomy*. *Surg Endosc*, 11:907-10, 1997.

## Commento

## Commentary

Prof. Mario SIMI

Ordinario di Chirurgia Generale  
Università "La Sapienza" Roma

È ormai codificato da tempo che l'immunodepressione è diretta conseguenza dello "stress" chirurgico (1). Tale immunodeficienza è stata studiata non solo prendendo in esame le modificazioni delle citochine, ma soprattutto con la valutazione della componente cellulare del sistema immunitario (1). Recenti studi hanno verificato l'impatto della videolaparoscopia sull'immunità cellulo-mediata (2, 3). Tale aspetto è stato studiato attraverso una serie di parametri sia umorali (conta totale dei globuli bianchi, dei granulociti, dei neutrofili, dei linfociti, delle sottopopolazioni linfocitarie) che cutanei (skin tests).

Per quanto riguarda i parametri umorali, alcuni autori (2, 4, 5) hanno dimostrato una transitoria leucocitosi neutrofila dopo colestectomia laparotomica (CL), ma non dopo videolaparocolecistectomia (V.L.C.) Vallina (3) ha dosato anche le sottopopolazioni linfocitarie in 11 pazienti sottoposti a V.L.C., notando che il rapporto T-helper/T-suppressore (al di sotto dei livelli pre-operatori del 13%), con ritorno alla norma dopo una settimana. Hansborough (6) in precedenza aveva esaminato tali parametri in pazienti sottoposti a CL dimostrando che vi era una significativa diminuzione dei livelli sia di CD-4 che CD-8, che persisteva per circa 15 giorni. Il significato degli studi citati, globalmente intesi, rimane ancora da chiarire, però è indubbio che il sistema immunitario cellulo-mediato subisce ripercussioni meno gravi in corso di videolaparoscopia in confronto alla laparotomia.

Per quanto concerne i tests cutanei, la funzione delle cellule T è stata valutata ricorrendo a vari modelli di ipersensibilità ritardata, che dopo laparotomia, è risultata significativamente diminuita (7). In questo ambito si inserisce il presente lavoro di Di Vita e coll. che hanno valutato l'immunità cellulo-mediata dopo colecistectomia laparoscopica versus colecistectomia laparotomica, con il multitest IMC, dimostrando dopo CL dopo reattività cutanea ridotta, che risultava invece nella norma dopo V.L.C., confermando i risultati di nostri recenti lavoro (9-11) condotti utilizzando la stessa metodica di Di Vita e coll. In particolare abbiamo ottenuto tali risultati sia in pazienti operati in elezione per calcolosi della colecisti non complicata (9, 10) che in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza (entro 48-72 ore) per colecistite acuta (11). Questi studi confermano i dati ottenuti da Trokel sui ratti (8) e da Kloosterman sugli uomini (5), adottando come test cutaneo la fitoemoagglutinina. Alla luce dell'insieme dei dati riportati finora, si potrebbe affermare che nei pazienti o animali sottoposti a laparoscopia i linfociti non vanno incontro ad alterazioni degni di nota, come invece accade dopo laparotomia. È da tenere presente tuttavia che la risposta immunitaria che si ha in corso di ipersensibilità ritardata è molto complessa e coinvolge sia i linfociti (B e T) che le sottopopolazioni linfocitarie, con interazioni e scambi di informazioni tra le varie linee cellulari. Allo stato attuale delle cose pertanto è sconosciuto il livello in cui risiede l'alterazione del meccanismo immunitario riscontrata nel decorso post-operatorio immediato dopo CL (12).

Sarebbe stato infine auspicabile che i dati riportati da Di Vita e coll. fossero stati correlati con le eventuali complicanze post-operatorie, che infatti noi abbiamo evidenziato con più elevata e significativa incidenza (9-11) nei soggetti ipoergici. Ciò ha comportato peraltro l'arruolamento di un maggior numero di pazienti. In molti studi inoltre, fra cui i nostri, sono state analizzate solo le complicanze post-operatorie registrate durante il ricovero in ospedale. Ma, alla luce del fatto che il periodo di degenza dopo VLC è notevolmente ridotto e che un considerevole gruppo di complicanze, anche banali (infezione della ferita ad esempio), si verificano una volta che il paziente è stato dimesso (13), Jakeways (14) fa osservare che uno studio più accurato dovrebbe prevedere un ulteriore controllo clinico-umorale dopo almeno 1 mese dall'intervento chirurgico.

In conclusione, la funzione dei leucociti periferici dopo chirurgia laparoscopica sembrerebbe meglio preservata che dopo chirurgia laparotomica. L'individuazione del livello di tale alterazione immunologica necessiterebbe sul piano dottrinale di più approfonditi studi immunologici. Sul piano pratico infine, anche i riflessi della ipoergia sulla morbilità post-operatoria sono ancora da chiarire più a fondo e richiederebbero ulteriori studi su un congruo numero di pazienti, sottoposti a vari tipi di intervento laparoscopico e controllati nel post-operatorio per un più lungo periodo sia sul piano clinico che umorale.

## Bibliografia

- 1) Slade M.S., Simmons R.L., Yunis E., Greenberg L.J.: *Immunodepression after major surgery in normal patients*. Surgery, 78:363-372, 1975.
- 2) Redmond H.P., Watson W.G., Houghton T. et al.: *Immune function in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy*. Arch Surg, 129:1240-1246, 1994.
- 3) Vallina V.L., Velasco J.M.: *The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient*. Surg Endosc, 10:481-484, 1996.
- 4) Halevy A., Lin G., Gold-Deustsch R. et al.: *Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy*. Surg Endosc, 9:280-282, 1995.
- 5) Kloosterman T., von Blomberg B.M.E., Borgstein P. et al.: *Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy*. Surgery, 115:424-428, 1994.
- 6) Hansborough J.F., Bender E.M., Zapata-Sirvent R., Anderson J.: *Altered helper and suppressor lymphocyte populations in surgical patients: a measure of postoperative immunosuppression*. Am J Surg, 148:303-307, 1984.
- 7) Little M.B., Regan M., Keane R.M., Boucher-Hayes D.: *Perioperative immune modulation*. Surgery, 114:87-91, 1993.
- 8) Trokel M.J., Bessler M., Treat M.R. et al.: *Preservation of immune response after laparoscopy*. Surg Endosc, 81:1385-1388, 1994.
- 9) Carlei F., Schietroma M., Cianca G., Risetti A., Mattucci S., Enang G.N., Simi M.: *Effects of laparoscopic and conventional (open) cholecystectomy on human leukocyte antigen-DR expression in peripheral blood monocytes: correlations with immunologic status*. World J Surg, 23:18-22, 1999.
- 10) Schietroma M., Risetti A., Carlei F., Angeloni R., Cianca G., Leardi S., Simi M.: *Valutazione della funzione immunitaria in pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica o laparotomica*. Chirurgia, 11:35-40, 1998.
- 11) Schietroma M., Carlei F., Risetti A., Enang G.N., Tozzi D., Cianca G., Simi M.: *Acute colecystitis: laparoscopic or open management? Role of the immune apparatus*. 3<sup>rd</sup> World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (I.H.B.A.) Proceedings 230-232, 1999.
- 12) Vittimberga F.J. Jr., Foley D.P., Meyers W.C., Callery M.P.: *Laparoscopic surgery and the systemic immune response*. Ann Surg, 227:326-334, 1998.
- 13) DeMar M.A., Gruenberg G.C.: *Complications of laparoscopic cholecystectomy after hospital discharge*. J Laparoendosc Surg, 5:71-75, 1995.
- 14) Jakeways N.S.R., Carli F.: *Laparoscopic vs. open cholecystectomy (letter)*. Br J Anaesth, 70:597, 1993.

*Immunodepression is a well known direct, consequence of surgical stress (1). This condition has been studied considering not only cytokines changes but also immunity system cell component (1). Recent studies outline the influence of laparoscopy on cell-mediated immunity (2, 3), by investigating on serologic (total White Cell Blood count, granulocytes, neutrophils, lymphocytes, lymphocytes subpopulations) and skin parameters (skin tests).*

*Some authors (2, 4, 5) demonstrated that, after open cholecystectomy (O.C.), there is a transient neutrophil leucocytosis but not after laparoscopic cholecystectomy (L.C.). Vallina (3) in a trial of 11 patients undergoing L.C. reported a T-helper T-suppressor rate (CD4/CD8) significantly reduced in the first post-operative day (13% below the pre-operative levels), with renormalization in a week. Hansborough (6), in his study, consisting of patients undergoing L.C., observed a decrease in both levels of CD4 and CD8, persisting for about 15 days. The significance of all these studies is still obscure but it seems obvious that cell-mediated immune system is subject to more important changes after laparotomy rather than after L.C..*

*T-cells function evaluation (in skin tests) is based on various models of retarded hypersensitivity which, after laparotomy, is significantly diminished (7). Di Vita e coll., in their study on cell-mediated immunity after L.C. versus O.C. with multitest IMC, demonstrated a reduced skin reaction after O.C. but a normal one after L.C.. This confirmed the results of our recent studies (9-11) in which we used the same methods of Di Vita e coll. We obtained our results not only in patients operated electively for cholelithiasis without complications (9, 10) but even for those undergoing urgent surgery (within 48-72h) for acute cholecystitis (11). All these results confirm the ones obtained by Trokel in rats (8) and by Kloosterman in humans (5) using phytoemoagglutinin skin test. Basing on these results, one could observe that lymphocytes do not demonstrate significant changes in patients or animals undergoing laparoscopy; but it is not so after laparotomy. Immune response in retarded hypersensitivity is a complicated process involving lymphocytes B and T, lymphocytes subpopulations, with interactions and information exchange between various cell-lines. Precise alteration point in the immune system mechanism found in the immediate post-O.C. period is still unknown (12).*

*Di Vita's results were not correlated with eventual postoperative complications, but our results (9-11) were, so we found a more significant and higher incidence in hypoaergic subjects. This brought us to increase the size of our trial. Most of the*

*studies in current literature, including ours, consider only complications observed during hospital stay. But since hospital stay after L.C. is shorter and a considerable number of complications (even banal such as infection of the wound) comes in light after hospital discharge (13), Jakeways (14) observed that accurate studies should include a further clinical-serological follow-up within a month after surgery.*

*In conclusion it seems that peripheral lymphocytes function is better preserved after laparoscopic procedures than after laparotomy. In order to individuate the exact level of immunological alteration, for academic purposes, more specific and detailed studies should be carried out. Even the influence of hypoergia on post-operative morbidity should be studied in larger trials, using different laparoscopic procedures and longer periods of clinical and serological follow-up.*

*Autore corrispondente:*

Prof. Gaetano DI VITA  
Via Autonomia Siciliana, 70  
90143 PALERMO  
Abitaz. Tel.: 091-362961  
Clinica 091-6552724

