

VPLYV LEVAMISOLU NA ZNÍŽENÚ BUNKOVÚ IMUNITU U CHORÝCH S NEJASNÝMI SUBFEBRILIAMI

Pplk. MUDr. Ladislav KRAJČI, RNDr. Miroslav ŠVEC, pplk. MUDr. Přemysl RÁKOSNÍK
3. interné oddelenie Ústrednej vojenskej nemocnice, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Václav Monhart, CSc.)
Imunologické oddelenie Vojenského ústavu hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: pplk. MUDr. Přemysl Rákosník)

Úvod

Chorí s nejasnými subfebrilnými teplotami často aj po podrobnom vyšetrení zostávajú diagnostickým a liečebným problémom v činnosti interných oddelení, zvlášť v pôsobnosti ČSLA. Na túto skutočnosť sme upozornili v našej predchádzajúcej práci (3). Cieľom tejto práce bolo zhodnotiť účinok levamisolu na zníženu bunkovú imunitu u dlhotrvajúcich subfebrilií u 4 chorých.

Súbor chorých a metodika

4 mladé osoby mužského pohlavia s objektivizovanými nejasnými subfebriliami po podrobnom vyšetrení v ÚVN boli ďalej dispenzarizované 4–37 mesiacov, v priemere 17,5 mesiaca. Chorí boli vo veku 17–24 rokov s vekovým priemerom 20,5 roku. Subfebrilie boli prítomné u 4 chorých už 2–5 mesiacov pred vyšetrením v ÚVN. Dispenzarizácia trvala u všetkých do vymiznutia subfebrilií a normalizácie bunkovej imunity. Metodika vyšetrenia dlhotrvajúceho mierneho zvýšenia telesnej teploty u mladých osôb bola opísaná v inej práci (3).

Chorý č. 1, nar. 1961, fajčiar, mal v roku 1965 preverenú adenotómiu a v roku 1978 apendektómiu. V máji 1982 po liečení bronchopneumónie tetracyklínom v ÚVN mal zistené subfebrilie a zníženú bunkovú imunitu.

Chorý č. 2, nar. 1962, prekonal v roku 1964 a 1974 zápal obličiek. Od januára 1982 mal po akútnej faryngitíde liečenej symptomaticky mierne zvýšenú telesnú teplotu, v júni 1982 bola navyše zistená porucha bunkovej imunity.

Chorý č. 3, nar. 1960, mal v detstve preverenú adenotómiu a tonsilektómiu, od októbra 1983 po nachladnutí pozoroval ľahko zvýšenú telesnú teplotu a v decembri bolo potvrdené zníženie bunkovej imunity.

Chorý č. 4, nar. 1965, prekonal v 16 rokoch zápal pľúc, od decembra 1981 po katar horných dýchacích ciest liečenom tetracyklínom bola mierne zvýšená telesná teplota. V auguste 1982 bola pre chronickú tonsilitídu prevedená tonsilektómia, po ktorej naďalej trvali subfebrilie a zníženie bunkovej imunity.

Vyšetrenie bunkovej a humorálnej imunity

Pri posudzovaní stavu bunkovej imunity sme sa opierali u týchto chorých o:

1. Test lymfoblastickej transformácie po stimulácii fytohemaglutinínom, kde v našich podmienkach bola norma 52–70 % (18, 19).

2. Test tvorby celkových E roziet pomocou ovčích erytrocytov s normou 55–70 % (16).

Ďalej sme určovali kvantitatívne nefelometricky imunoglobulíny triedy IgA, IgM, IgG k posúdeniu stavu humorálnej imunity (16).

Schéma liečby levamisolom

Levamisol bol podávaný v dávke 3×50 mg týždenne po dobu 6 týždňov v jednej liečebnej kúre, ktorá sa podľa potreby opakovala v tej istej dávke vždy znova 6 týždňov. Dôvodom opakovanej liečby levamisolom bola trvajúca znížená bunková imunita.

Tabuľka 1

Výsledky testov bunkovej imunity a doba vymiznutia subfebrilií u 5 chorých liečených levamisolom

Pacient číslo	Bunková imunita pred a po liečbe levamisolom	Počet kúr levamisolom	Normalizácia telesnej teploty
1	41 53 E. rosety	2×	do 14 dní
	49 53 TLBT		po 2. kúre
2	25 58 E. rosety	1×	do 14 dní
	37 59 TLBT		po 1. kúre
3	44 50 E. rosety	1×	v priebehu
	42 48 TLBT		kúry
4	42 57 E. rosety	2×	do 6 týždňov
	45 61 TLBT		po 2. kúre
Normálne hodnoty	55–70 % E. rosety		
	52–70 % TLBT – test lymfoblastickej transformácie		

Výsledky

U všetkých štyroch subfebrilných chorých bola zistená porucha bunkovej imunity. Hodnoty počtu lymfocytov schopných blastické transformácie po stimulácii fytohemaglutinínom sa pohybovali v rozmedzí 3–15 % pod dolnou hranicou normy. Po liečbe levamisolom sa u všetkých zvýšila hodnota tohto testu priemerne o 12 % po každej liečebnej kúre. Test tvorby celkových E roziet bol znížený o 11–30 %, po liečbe levamisolom sa zvyšoval v priemere o 11 %. Tabuľka 1 znázorňuje hodnoty oboch testov pred a po liečbe levamisolom tohto súboru chorých. Pri kvanti-

Tabuľka 2

Zmeny koncentrácie imunoglobulínov triedy A, M, G pred a po liečbe levamisolom

Chorý číslo			1.	2.	3.	4.
IgA	pred	liečbou	↓	↓	↑	N
	po	liečbe	N	↑	↑	N
IgM	pred	liečbou	N	↑	↑	N
	po	liečbe	↓	↑	↑	N
IgG	pred	liečbou	N	↓	N	N
	po	liečbe	N	↑	N	N

tatívnom vyšetrení imunoglobulínov triedy IgA, IgM, IgG je dynamika zmien v závislosti na liečbe zachytená v tabuľke 2.

Účinok levamisolu na bunkovú imunitu podľa testu lymfoblastickej transformácie lymfocytov a tvorby celkových E roziet bol priaznivý u všetkých chorých, pacienti číslo 1 a 4 však k normalizácii bunkovej imunity vyžadovali kúru levamisolom opakovať (viď tab. 1).

Vplyv levamisolu na vymiznutie subfebrilií bol tiež zrejmý. Normalizácia telesnej teploty bola u prvého chorého do 14 dní po druhej liečebnej kúre levamisolom, u druhého stejne už po prvej kúre do 14 dní, u tretieho vymizli subfebrilie v priebehu prvej kúry, u štvrtého do 6 týždňov po dvoch kúrach levamisolom (viď tab. 1).

Normalizáciu imunoglobulínu triedy IgA po liečbe levamisolom sme zistili u chorých č. 1, 2 (viď tab. 2).

Chorý č. 3 bol prechodne pendeponizovaný pre zvýšený titer ASLO v medzidobí podávania levamisolu.

Pri pravidelných kontrolách klinický nález ani základné laboratórne parametry (FW, KO+diff., bilirubin, AP, ALT, moč, bakteriologické vyšetrenie nosohltanu) nevykazovali odchylky od normy. Vedľajšie účinky levamisolu sme nepozorovali.

Diskusia

Je obecné prijatý názor, že mierne zvýšenie telesnej teploty pri akútnom horúčnatom ochorení je užitočným regulačným prvkom potencujúcim niektoré obranné mechanizmy nervového, imunitného a endokrinného systému (7, 17).

Na pretrvávanie mierne zvýšenej telesnej teploty v mladom veku po vylúčení perzistujúcej infekcie a ďalších príčin je možné sa dívať tiež ako na ochranný mechanizmus organizmu v dobe bunkovej imunodeficiencie, aj keď vonkajšie a vnútorné faktory zodpovedné za vyvolanie a udržiavanie tejto poruchy a patofyziologické mechanizmy nie sú detailne objasnené (5, 7, 10).

V diagnostike príčin zvýšenia telesnej teploty sa kritéria zahraničných autorov opierajú predovšetkým o prácu Petersdorfa z roku 1961 (9). Delenie zvýšenej telesnej teploty sa od týchto kritérií v československej odbornej literatúre odlišuje (3, 7). I cez rozdielnosť kritérií pri štatistickom hodnotení väčších súborov chorých zostáva v 5–10 % príčina zvýšenej telesnej teploty neobjasnená, ako i ďalší osud a sledovanie tejto skupiny chorých. V našej aj zahraničnej literatúre chýbajú práce, ktoré by aspoň čiastočne poodhľadili prístupy k ďalšiemu vyšetrovaniu a sledovaniu nejasných horúčnatých stavov. Neistota týchto pacientov vedie k častým návštevám lekára. Mnohí z nich sú zbytočne a opakovane liečení antibiotikami. Niekedy bývajú právom podozrievaní zo simulácie, pritom u malej časti z nich ide o nepoznanú hypertemiu (7). Vtedy je telesná teplota meraná v ústach pri kľudových podmienkach normálna (3). U žien vo fertilnom veku je fyziologické zvýšenie telesnej teploty v druhej polovici menštruačného cyklu pravidlom, ale na to sa niekedy nemyslí. Všetky uvedené príčiny objasní meranie telesnej teploty v ústach, axile a u žien v konečnú radu dní. V praxi nie je bežne dostupné vyšetrenie Interleukínu I, ktorý bol až donedávna považovaný za endogénny pyrogén, tvoriaci sa v niektorých bunkách imunitného systému. Ten spúšťa radu imunologických pochodov, na konci jedného z nich je skupina prostaglandínov rady E, ktoré stimulujú termoregulačné centrum. Preto k oplyvneniu tohto mechanizmu využívame nepriameho testu s acylpyrínom (7). Podaný chlorpromazín môže tak isto priaznivo ovplyvniť hypotalamickú reguláciu. Nebýva pravidlom, že oba testy sú úspešné vždy aj u infekčnej príčiny. To podporuje známu skutočnosť, že existujú ďalšie nepoznané cesty stimulácie termoregulačného centra, a to aj v dobe, keď sa pôvodná príčina, napríklad infekcia, už neuplatňuje. Väčšina prác poukazuje na skutočnosť, že zvýšenie telesnej teploty sa objavuje v 30–65 % prípadov pri infekcii (7, 9, 17, 21). Za zmienku stojí porovnanie často citovaných zostáv Petersdorfa zo šesťdesiatych a Larsona z osemdesiatych rokov. Je zrejmý nárast nádorových ochorení, ale percento nevyjasnených febrilných stavov sa zvyšuje aj po zavedení mnohých presnejších metód do diagnostiky (9, 21). V sledovanej skupine 4 chorých, všetci mali v anamnéze infekcie respiračného traktu, niektorí fajčili a boli liečení celou radou antibiotík.

Rozvoj imunologie i práce o významnej úlohe porúch imunitného systému u mnohých chorôb nás viedli k tomu vyšetrovať chorých so subfebrilnými teplotami dostupnými imunologickými metódami. Neprekvapilo nás, že u každého z nich bola alterovaná hlavne bunková imunita. Faktorov, ktoré sa mohli na tomto stave uplatňovať a udržiavať ho, bolo niekoľko (opakované infekty, fajčenie, niektoré antibiotiká). Ďalej početné správy o využití levamisolu ako nešpecificky účinného imunomodulačného pôsobku na makrofágy a T lymfocyty in vitro a in vivo u rôznych chorôb s dobrými výsledkami nás viedli k jeho podávaniu chorým so subfebriliami a prítomnou poruchou bunkovej imunity (1, 2, 4, 5, 8, 11, 13, 14, 15, 20).

Dávka a doba podávania sa v odbornej literatúre líši, preto zvolená dávka 150 mg týždenne po dobu 6 týždňov v každej liečebnej kúre patrila k nižším, ale bezpečným (6), oproti terapeutickým dávkam používaným v iných indikáciách (8, 12, 13, 14, 20). Ak nedošlo k normalizácii bunkovej imunity, tak v časovom odstupe sa liečba podľa potreby opakovala. Zo sledovania poruchy bunkovej imunity u 4 chorých bez liečby nebola spontánna tendencia k reparácii tejto lézie radu týždňov. Uvedeným liečebným postupom u našich pacientov sa podarilo normalizovať test lymfoblastickej transformácie lymfocytov a tvorbu celkových E roziet a v krátkom čase vymizli aj subfebrilie. Uvedené nálezy podporujú hypotézu regulačnej úlohy imunitného systému a jeho väzby na ostatné regulačné systémy, ktoré sa vzájomne dopĺňajú pri poškodení jedného z nich. Druhý pacient bol liečený pendeponom s efektom. Pri tomto postupe sa neobjavila u žiadneho z chorých iná choroba, ktorá by vysvetľovala subfebrilie a zníženie bunkovej imunity. Rada autorov pozorovala tiež pri liečbe levamisolom normalizáciu humorálnej imunity (1, 2, 13). V tomto súbore došlo k priaznivému účinku na IgA u prvého a IgA, G u druhého chorého. Sovietski autori hlavne u detí so subfebriliami referovali o dobrých skúsenostiach s psychoterapiou a akupunktúrou, kde nebola prítomná perzistujúca infekcia (17). Z ďalších imunopotenciačných látok je možné liečebne využívať vitamín C, zinok, cimethidin a ďalšie (7).

Záver

1. Levamisol je vhodným liečebným prostriedkom u chorých so subfebriliami a poruchou bunkovej imunity. Viedol v našej zostave k normalizácii telesnej teploty, testu lymfoblastickej transformácie lymfocytov a počtu celkových E roziet.
2. Dávkovanie 150 mg levamisolu týždenne s celkovou dobou liečby 6 týždňov nevedie k nežiadúcim účinkom.
3. K dosiahnutiu požadovaného výsledku je treba v niektorých prípadoch liečebnú kúru v časovom odstupe opakovať.

Súhrn

U 4 mladých mužov so subfebriliami a poruchou bunkovej imunity bol podávaný levamisol v dávke 150 mg týždenne. 6 týždňová liečba, u 2 osôb v časovom odstupe opakované, viedla k normalizácii telesnej teploty, znížených hodnôt lymfoblastickej transformácie lymfocytov a počtu celkových E roziet.

V priebehu sledovania neboli pozorované nežiadúce účinky levamisolu.

Imunomodulačná liečba môže v indikovaných prípadoch obohatiť naše súčasné možnosti prevážne symptomatického ovplyvnenia nejasných subfebrilií. V práci sú rozobraté etiopatogenetické a diagnostické problémy subfebrilií.

Literatúra

1. AFANASIEVA, I. N. a kol.: Priemenenie Levamisola v komplexnom lečení bolných tyreotoxikozom. Ter. arch., 58, 1986, č. 10, s. 97–100.
2. JOSE, G. D. et al.: Levamisole in patients with recurrent herpes infection. Med. J. Aust., 1980, č. 2, s. 390–394.
3. KRAJČI, L. a kol.: Problematika subfebrilných teplôt u mladšej mužskej populácie. VZL, 54, 1985, č. 3, s. 96–101.
4. KRČ, I. a kol.: Imunodepresívni aktivita séra nemocných s nádory tráviaceho ústroja a pôsobení Levamisolu na ni. Vnitř. Lék., 26, 1980, č. 5, s. 434–441.
5. LIBERATI, M. et al.: Effects of Levamisole on Human Natural Killer and Killer Cell Activity and Production of Interferon. Immunopharmacology, 1982, č. 5, s. 11–18.
6. LOKAJ, J. – STREJČEK, J.: Praktické možnosti imunopotencie. In: Sborník ref. IX. čs. farmakoterapeut. dny v Gottwaldově, 1986, s. 132–135.
7. MILLER, I.: Teplota a imunita. Prakt. Lék., 62, 1982, č. 18, s. 644–649.
8. MIWA, H.: Immunochemotherapy of gastric cancer with Levamisol. Acta Med. Okayama, 34, 1980, č. 4, s. 275–281.
9. NOLAN, M. S. – FITZGERALD, T. F.: Fever of unknown origin. Postgrad. med., spec. preprint, april, 1987, s. 6–19.
10. NOUZA, K.: Vnitřní regulace imunity. In: Sborník ref. IX. čs. farmakoterapeut. dny v Gottwaldově, 1986, s. 98–103.
11. PAPAGEORGION, P. et al.: Levamisol in chronic pyoderma. J. Clin. Lab. Immunol., 1982, č. 8, s. 121–127.
12. PÁR, A.: Levamisole as an Immunostimulant. Ther. Hungar., 28, 1980, č. 4, s. 163–167.
13. ROVENSKÝ, J. a kol.: Naše skúsenosti s liečbou levamisolom pri systémovom lupus erythematosus. Bratisl. lek. Listy, 75, 1981, č. 5, s. 513–632.
14. ROVENSKÝ, J. – PEKÁREK, J.: Zásady imunomodulačnej liečby difúzných chorôb pojiva. Novinky v medicíne, č. 31. Praha, Avicenum 1984, s. 9–53.
15. SANSONI, P. et al.: Studio della reattività immunitaria ed effetto del Levamisolo „in vitro“ in un gruppo di pazienti affetti da melanoma maligno. Boll. Ist. sieroter. Milan., 61, 1982, č. 1, s. 52–57.
16. STREJČEK, J. – LOKAJ, J.: Imunologie v klinické praxi. Praha, Avicenum 1985, 294 s.
17. STUDENIKIN, M. J.: O dlouhodobých subfebrilních stavech u dětí. Čs. Pediat., 33, 1978, č. 1, s. 2–5.
18. ŠVEC, M. a kol.: Metodika stanovení odpovědi lymfocytů na nespecifické mitogeny z plné krve. Prakt. Lék., 67, 1987, č. 14, s. 541–542.
19. ŠVEC, M. a kol.: Mikrometoda testu blastické transformace lymfocytů z plné krve a některé její podmínky. VZL, 56, 1987, č. 3, s. 127–131.
20. VEYS, M. E. et al.: Levamisole as Basic Treatment of Rheumatoid Arthritis: Longterm Evaluation. J. Rheumatol., 8, 1981, č. 1, s. 45–56.
21. WELSBY, D. P.: Pyrexia of unknown origin sixty years on. Postgraduad. J. Med., 65, 1985, s. 887–894.

Klíčové slová: Subfebrilie; Porucha bunkovej imunity; Levamisol.