

L. FLECK i D. BORECKA

Zachowanie się odczynu leukergicznego w różnych stanach chorobowych.

The leukergy reaction in various diseases.

W rozmaitych stanach zapalnych wykazują leukocyty ze krwi żyłnej lub z naczyń włoskowatych skłonność do zlepiania się w grudki po kilka do kilkudziesięciu, przy czym wyraźnie zaznacza się dążność do łączenia się komórek tego samego typu, więc neutrofile, monocyty lub limfocyty tworzą często odrębne grudki. Zjawisko to, zaobserwowane przez Flecka w r. 1942, zostało nazwane leukergią.

Technika wykazywania leukergii jest bardzo prosta. *Metoda probówkowa*: pobrać krew z żyły do 3·8% roztworu cytrynianu sodu, w stosunku 0,8 krwi i 0,2 cytrynianu. Wymieszać i wstawić do cieplarki. Co pół godziny lub co godziny jedno oczko lekko wymieszanej krwi rozciągnąć na szkiełku podstawowym w postaci dość grubej kropli, zakolysać kilkakrotnie, wysuszyć na powietrzu i zabarwić jak „grubą kroplę krwi“ t.j. Giemszą lub błękitem ew. po zhemolizowaniu. Pierwotnie powielaliśmy ilość leukocytów przez sedymentację i frakcjonowane wirowanie krwi, ale jest to zbyt ciężkie, gdyż zlepianie się leukocytów widać wyraźnie nawet jeśli jest ich tylko kilka tysięcy w jednym mm³. Odczyn jest w wypadkach wybitnych dodatni już w parę chwil po pobraniu krwi, w innych wymaga pół do trzech godzin stania w cieplarce, aby się uwidocznili.

Inna metoda (*metoda kropłowa*) wygląda tak: na szkiełku podstawowym rozciągnąć 1% alkoholowy roztwór błękitu brylantowo-krezyłowego i pozwolić warstwie barwika wyschnąć. Umieścić na niej małą kroplę 2% roztworu cytrynianu i dodać taką samą kroplę krwi z opuszki palca (najlepiej oczkiem platynowym), wymieszać starannie i umieścić w komorze wilgotnej, więc np. w płytce Petryego z wilgotną bibułą, na 15—20 min. w cieplarce. Oglądać po kilkakrotnym zakolysaniu preparatu w stanie wilgotnym suchą soczewką, lub po wysuszeniu kropli użyć olejku i soczewki immersyjnej. Załączone ryciny przedstawiają obrazy jakie otrzymujemy. Na ogół daje metoda probówkowa wyraźniejsze

obrazy. Można też leukergię obserwować w wiszącej kropli krwi z cytrynianem i błękitem brylantowo-krezylowym, lub samym cytrynianem. Na stoliku ogrzewalnym można śledzić rozwijanie się odczynu. Stopnie reakcji znamy krzyżkami, od jednego do czterech, zależnie od ilości i wielkości grup leukocytów.

Przy oglądaniu trzeba odróżniać skupienia trombocytów od skupień leukocytów. Nawet w prawidłowej krwi zlepiają się trombocyty w mniejsze lub większe grupki, proces ten jest silniejszy w niższych temperaturach (poniżej 34^o C), podczas kiedy leukocyty zlepiają się szybciej w temperaturze około 37^o C. W normalnej krwi leukocyty nie przylepiają się do aglutynatów trombocytowych lecz pozostają rozrzucone. We krwi zapalnej ciała białe tworzą często grupy wspólne z trombocytami, w niektórych przypadkach czynią to leukocyty, w innych limfocyty. Niezależnie jednak od tego tworzą się wolne od płytek grupy ciałek białych.

Badania laboratoryjne nad leukergią zostały ogłoszone w innym miejscu (Fleck-Murczyńska, Med. Wet. 1946 Nr. 2. Fleck, Schweiz. Med. Wochenschrift 1946 Nr. 9. Fleck-Murczyńska, Pol. Tyg. Lek. 1947 Nr. 7.) Wspominamy tylko, że króliki, świnki lub szczury wykazują wybitną leukergię po zastrzyku zabitych bakterii (odmian X19 lub pałeczka okrężnicy), w przebiegu gorączkowych chorób zakaźnych lub po zastrzyku terpentyny (0,5-lcm³ doopłucnowo). Leukergia występuje w kilka (około 5) godzin po zastrzyku i utrzymuje się przez kilka dni. Nie zależy ona od ilości leukocytów, od szybkości opadania krwinek ani od aktualnej temperatury ciała. Załączona krzywa przedstawia czasową kolejność tych zjawisk u królika po śródżylnym podaniu zabitych pałeczek X19 (z pracy: Fleck-Murczyńska, A new phenomenon of inflammation, wysłanej do Texas Reports on Biology and Medicine).

Na ogół nie daje się leukergia przenieść z osoczem krwi zapalnej na leukocyty prawidłowe. Na odwrót, leukocyty ze krwi zapalnej (choć jeszcze nie zlepione, więc bezpośrednio po pobraniu) wykazują dodatnią leukergię nawet po przeniesieniu do osocza prawidłowego. Odczyn ten zachowuje się więc na pozór jak zjawisko cellularne a nie jak humoralne. Istnieją jednak powody, dla których autorowie przypuszczają, że w ostatniej instancji za zjawisko to są odpowiedzialne autoaglutyniny i że ma ono związek z powstawaniem charakterystycznych obrazów cytologicznych krwi.

W niniejszej pracy chcielibyśmy podać wyniki próby leukergicjnej u osób zdrowych i rozmaitych chorych, w celu zachęcenia klinicystów do pracy nad tym odczynem, który może okazać się klinicznie pożytecznym. Odczyn leukergicjny, zwłaszcza w formie kropłowej, można wykonać w każdych warunkach, używając ew. zamiast cieplarki łaźni wodnej (34-39^o C), albo poprostu ciepłego miejsca obok pieca lub żarówki. Także błękit brylantowo-krezyłowy nie jest konieczny, można kropkę krwi cyt-

rynianowej na szkiełku wysuszyć i zabarwić choćby błękitem metylowym, po ostrożnym zhemolizowaniu wodą.

Obserwacje nasze obejmują z górą 120 przypadków.

1) *Osoby klinicznie zdrowe*: Leukergii nie ma (—), lub jest ledwie zaznaczona (\pm), wzgl. najwyżej jeden krzyżyk (+).

2) *Wpływ lampy kwarcowej*: Pięciokrotne naświetlanie klatki piersiowej i pleców (7—20 min.) nie wywołało u zdrowego młodego osobnika leukergii. Wyraźny rozległy rumień, eozynofilia do 5%. Odczyn Biernackiego nie uległ zmianom.

3) *Promienie Rentgena*: Pięciokrotne naświetlanie królika (w odstępach jeden do dwóch tygodni, dawka 100, 250, 150, 300, 300 r) nie wywołało leukergii. Leukopenia do 2500 leuk. w 1 mm³; opadanie krwinek prawidłowe lub nieznacznie przyspieszone; wypadanie włosów. U królika, któremu zastrzyknięto XI9, rentgen nie zahamował powstania leukergii.

4) *Noworodki i oeski*: Krew pępowinowa w dziesięciu przypadkach prawidłowych nie wykazała leukergii, lub ledwie zaznaczoną \pm . U nowonarodzonych prawidłowych królików leukergii we krwi ze serca nie znaleziono. U 14 dniowego królika z abscesem w okolicy odbytu zabserwowano wybitną leukergię.

Casus pediatrii: 9 przypadków w wieku 1,5—44 tygodni, różne stopnie leukergii.

Ca-sus	Diagnosis	Wiek w tygod Age in Weeks	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukergia Leukergy
I	Bronchopneum.	28	38° C	20— 40 mm	+ + +
II	Bronchopneum.	24	38° C	13— 28 mm	+ ---
III	Ecceama, diat. exud.	36	37,5° C	11— 20 mm	+ + +
IV	Bronchitis febr.	8	37,6° C	35— 80 mm	+ + + +
V	Pleuritis purul.	28	39° C	90—120 mm	+ + + +
VI	Mening. epid. reconv.	44	37° C	15— 25 mm	+ + +
VII	Furunculosis	1,5	37° C	12— 25 mm	+ +
VIII	Lymphadenitis TBC	12	38° C	110—125 mm	+ +
IX	Pemphigus	3	38° C	8— 15 mm	+ +

5) *Ostre choroby zakaźne. Dur plamisty*: wybitna leukergia obejmująca wszystkie gatunki ciałek białych, już w pierwszym dniu choroby, utrzymująca się przez tydzień do dziesięciu dni w rekonwalescencji. Szczególnie piękne grupy dużych jednojądrzastych komórek, zaobserwowane zarówno w dūrze ludzi jak u świnek i królików sztucznie zakażonych. Neutrofile młode i pałeczkowate zlepiają się razem z dojrzałymi.

W okresie ozdrowienia widać zglutynowane eozynofile, przeważnie razem z neutrofilami, gdzieśgdzie jednak znajduje się grupy zawierające prawie wyłącznie eozynofile.

Dur brzuszny: wybitna leukergia, także przy rozwiniętej leukopenii. Z naszych nielicznych obserwacji zdaje się wynikać, że zlepianie się limfocytów jest czasem wybitniejsze niż zlepianie się neutrofilów.

Malaria: wybitna leukergia podczas ataku.

Płonica: wybitna leukergia, obejmująca także eozynofile, które występują bądźto wspólnie z neutrofilami, bądźto w odrębnych grupach.

Stany septyczne: wybitna leukergia.

Pneumonia lobaris: 3 przypadki, wybitna leukergia.

Casus	Stadium	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Obraz krwi Differen. count.	Leukergia Leukergy
I	Hepatisat.	38° C	107—120mm	9400		+++ +
"	"	37,5°C	40—70mm	8000		++++
"	Post. resol.	37° C	33—60mm			++
II	Hepatisat.	39,6°C	130—145mm	29000	St17 S73 EOLy9 M1	++++
"	"	39,6°C	132—148mm	27000	St23 S60 EOLy6 M11	++++
III	"	39,2°C	100—130mm	24800	St13 S75 EOLy6 M6	++++

6) Choroby wewnętrzne.

Pleuritis exsudativa: 8 obserwacji (7 chorych), wybitna leukergia.

Casus	Tydzień choroby Week of illn.	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Leukergia Leukergy
I	2	38° C	100—130mm	10400	+++
II	6	37,5°C	23—35mm	7500	++
III	6	37° C	15—40mm	7000	+++
IV	3	38° C	40—60mm	8500	++++
V	3	39,3°C	98—103mm	6700	++++
"	5	38° C	83—100mm	6500	+++
VI	1	39,2°C	60—80mm	8500	++++
VII	3	39,3°C	60—85mm	9500	++++

Pleuritis sicca: 2 chorych, ledwo zaznaczona leukergia.

Casus	Tydzień choroby Week of illn.	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Leukergia Leukergy
I	2	37,5° C	15 — 35 mm	5800	+
II	2	39° C	18 — 40 mm	6700	+

Nephritis acuta: 4 przypadki, wybitna leukergia.

Casus	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Albumen in urina	Leukergia Leukergy
I	38° C	35 — 50 mm			++++
II	38,1° C	40 — 75 mm	14000	1 promille	+++
III	38° C	50 — 65 mm		3,3 promille	++++
IV	37,8° C	35 — 55 mm		6,6 promille	++++

Nephritis chronica: 4 przypadki, leukergia ledwo zaznaczona.

Casus	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Albumem in urina	Leukergia Leukergy
I	37° C	65 — 85 mm			+
II	37° C	15 — 25 mm	5600	3,3 promille	+
III	37,4° C	15 — 25 mm	7500		+
IV	37° C	60 — 130 mm	7500	3,3 promille	+

Polyarthriti acuta et chronica: 8 przypadków, leczonych salicyłem, słaba leukergia.

Casus	acut. — chron.	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Leukergia Leukergy
I	acuta	38,5° C	80 — 110 mm		+
II	"	38° C	75 — 105 mm		+
III	"	38° C	40 — 65 mm	7500	++
IV	"	37,5° C	55 — 90 mm		+
V	"	38° C	78 — 112 mm	8000	++
VI	chronica	37° C	15 — 20 mm	6200	—
VII	"	37,5° C	29 — 50 mm	9000	+
VIII	"	37,5° C	60 — 98 mm	7600	+

Endocarditis, vitium cordis decompensatum: 8 przypadków, różne stopnie leukergii.

Casus	Diagnosis	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Leukergia Leukergy
I	Endocard. lenta	38,5°C	30— 45mm	7600	++++
II	" "	37,5°C	15— 25mm	9600	++
III	" ulcerosa	37,8°C	20— 35mm	7000	++
IV	" "	37,5°C	110—140mm	7800	++
V	" rheumatica	38,4°C	50— 80mm	4600	+++
VI	" "	37,9°C	50— 96mm	7500	++
VII	" , tonsil. chronica, neur. optica	39,4°C	57—103mm	14000	++++
VIII	Stenos. mitral. decom.	36,8°C	20— 35mm	12000	+

Cholelithiasis, cholecystitis: 7 obserwacji (6 przypadków), różne stopnie leukergii.

Casus	Diagnosis	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Leukergia Leukergy
I	Cholecyst. chronica	37° C	15— 30mm	9600	+
II	Cholec. chronica. Icterus	37,5°C	80—100mm	6000	+
III	Cholel. Tumor hep. Icter.	39,4°C	126—135mm	12400	++++
"	" " " "	37° C	80— 90mm		+
IV	Cholelithiasis	39,4°C	60— 92mm	9600	+++
V	"	39° C	45— 85mm	10000	+++
VI	"	38,4°C	45— 66mm	7600	+++

Neoplasmata: 4 przypadki, różne stopnie leukergii.

Casus	Diagnosis	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukocyt.	Leukergia Leukergy
I	Ca mammae, met. ad ossa	36,8°C	10— 20mm	9000	++
II	Tumor genit. Ascites. Hydrothor.	36,8°C	120—150mm	7200	++
III	Ca pulmonum	38° C	85—120mm	5000	++
IV	Ca recti	37,5°C	120—140mm	10000	++

Tuberculosis pulmonum cavernosa: dwa przypadki, leukergia wyraźna.

Casus	Mycob. Tbc in sputo	O. B. Sedim. Rate	Leukergia Leukergy
I	+	16 — 30 mm	++
II	+	48 — 73 mm	+++

Morbus organorum haemopoeticorum.

Diagnosis	Erythroc.	Leukocyt.	Temp.	O. B. Sedim. Rate	Leukergia Leukergy
Panmyelophthisis	990000	4200	subfebr.	70—120mm	+
Leuk. myelog. acut.		8900 <small>Mybl 23, promct 12, seg 39, ly 24, mon 2</small>	"	160—170mm	++
Lymphogranuloma			"		++
Leuk. myelog. acut.		55000	40° C	30— 60mm	++++

7) *Choroby skórne i weneryczne.*

Casus dermatologici.

Casus	Diagnosis	Leukocyt.	O. B. Sedim. Rate	Leukergia Leukergy
I	Impetigo streptococc.			++
II	Dermatit. generalis.			++
III	Tbc cutis		110—131mm	+++
IV	Dermat. arsenic.	17000 (Eos 75%)	3— 6mm	++++

Gonorrhoe: 4 przypadki, leukergii nie ma lub słaba.

Casus	Diagnosis	Leukergia Leukergy
I	Urethritis ant. gon.	+
II	Epidydemitis gon.	+
III	Urethritis ant. et post. gon.	+
IV	" " " " "	++

Lues: 7 przypadków, leukergii nie ma lub słaba.

Casus	Diagnosis	Leukergia Leukergy
I	Lues prim. recens	+
II	Lues prim. seroposit.	+
III	Lues secundaria	+
IV	Lues secund. recid.	+
V	Lues secund., condyl.	+
VI	Tabes dorsalis	++
VII	Lues congen. tarda	+

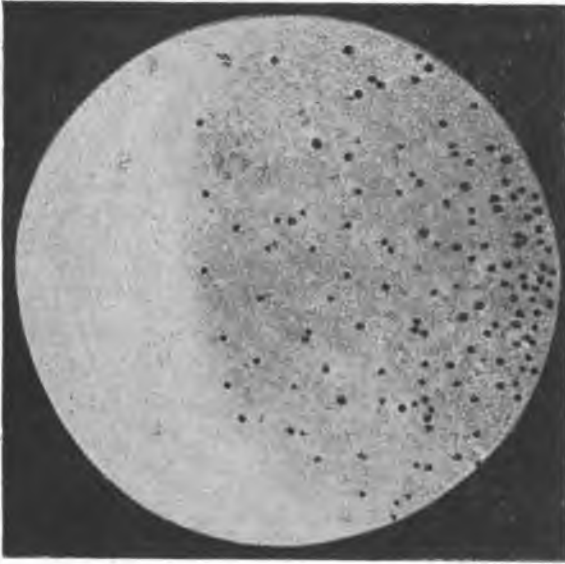
W pracy tej korzystaliśmy z przypadków Kliniki chorób wewnętrznych (Prof. Dr Węgierko), Kliniki chorób dziecięcych (Prof. Dr Klepacki) i Kliniki chorób wener.-skórnych (Prof. Dr Ryll-Nardzewski), za co składamy także na tym miejscu serdeczne podziękowanie.

Omówienie wyników.

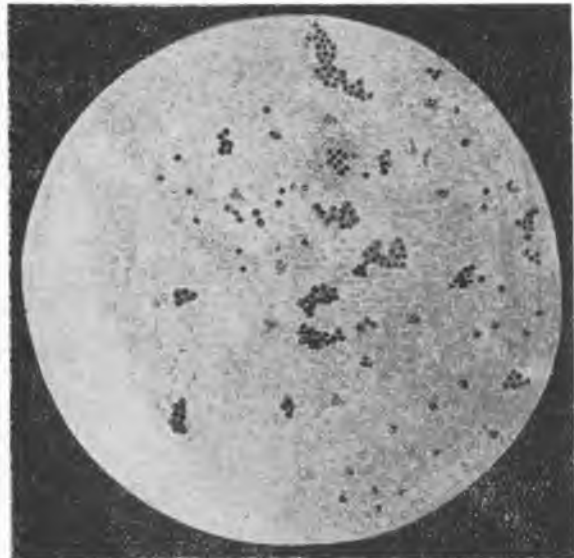
- 1) U ludzi i zwierząt klinicznie zdrowych leukergii nie ma lub jest ledwie zaznaczona.
- 2) Różne bodźce zapalne i choroby gorączkowe wywołują leukergię.
- 3) Nie przebiega ona równolegle do leukocytozy, może występować także przy leukopenii (ty. abdom.). *Nie spotkaliśmy jednak leukocytozy zapalnej bez leukergii.*
- 4) Leukergia nie wymaga współistnienia podwyższonej temperatury, gdyż występuje n. p. także u rekonwalescentów. *Zdaje się jednak, że do powstania jej konieczna jest przynajmniej krótka gorączka.*
- 5) W doświadczeniach na zwierzętach, którym zastrzyknięto antigen bakteryjny występuje leukergia wcześniej niż O. B. i utrzymuje się dłużej. U ludzi chorych spotyka się zarówno przypadki z *dużym opadaniem a małą leukergią* (nephritis chronica, cachexia neoplasmatica, panmyelophthisis) jak i na odwrót przypadki z *małym opadaniem a dużą leukergią* (rekonwalescenci, dermatitis toxica, allergia). Hydremia działająca na szybkość opadania krwinek nie ma — jak się zdaje — wpływu na leukergię. Z drugiej strony, hamujące odczyn Biernackiego działanie stanów allergicznych, zdaje się również nie wpływać na leukergię. Słaba

leukergia w przebiegu polyarthritus acuta, mimo dużej szybkości opadania krwinek, wymaga dalszych obserwacji (wpływ dużych dawek salicylu?) W każdym razie jest mechanizm O. B. inny niż mechanizm leukergii, i wydaje się jakoby leukergia była ściślej związana z zapaleniem niż odczyn Biernackiego.

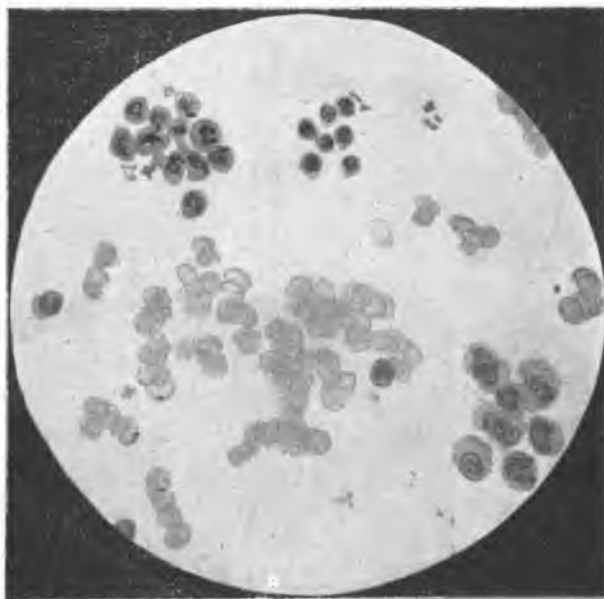
- 6) Zwraca uwagę różnica między zapaleniem opłucny z wysiękiem (leuk. ++++) i bez wysięku (leuk. +), między ostrym i chronicznym zapaleniem nerek. Wymaga to dalszych obserwacji.
- 7) Leukergię obserwowano także u noworodków i osesków.
- 8) O leukergii w gruźlicy nie wiemy dotąd prawie nic.



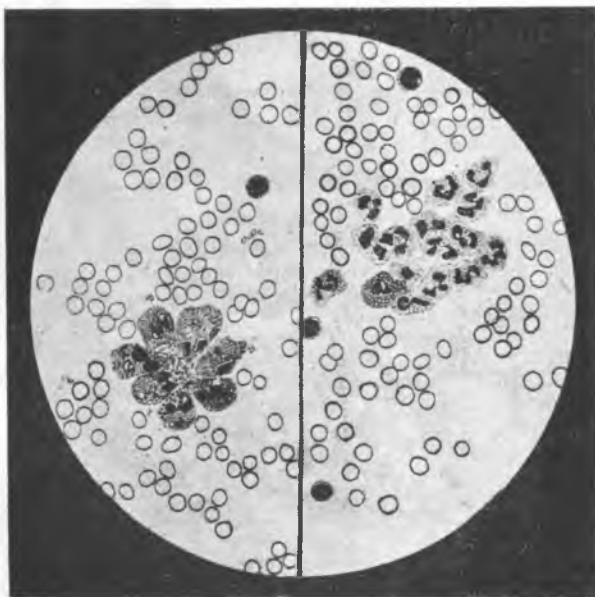
Ryc. 1. Metoda kroplowa (Drop Test). Leukergia —
(150 X)



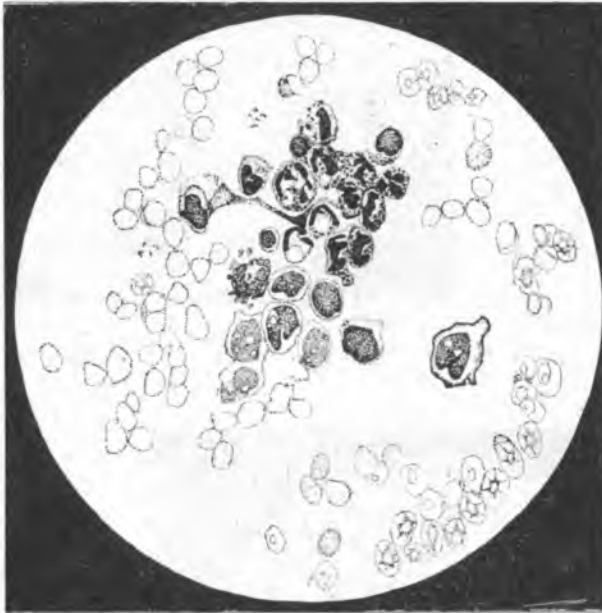
Ryc. 2. Metoda kroplowa (Drop Test). Leukergia ++++
(150 X)



Ryc. 3. Metoda próbkowa (Tube Test). Leukergia +++
(700 ×)

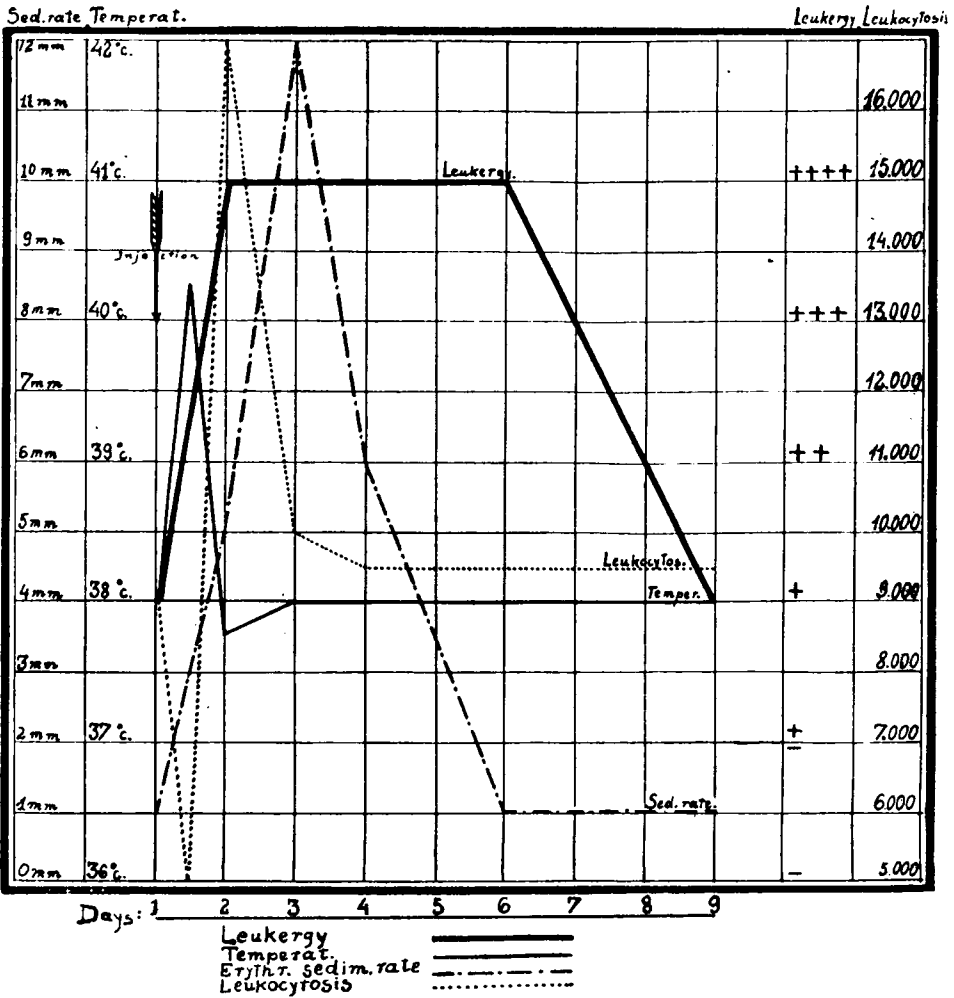


Ryc. 4. Bronchopneumonia, Eosinoph. 25%. Osobne grupy
neutrofilów i eosynofilów. (Separate groups of
neutroph. and eosinoph).
(700 ×)



Ryc. 5. Myelosis leukaemica acuta. Myeloblasty w osobnych skupieniach, dojrzalsze komórki oddzielnie.
(One group of myeloblasts, a separate group of more mature cells).

(700 ×)



Ryc. 6. Przebieg leukergii, odczynu Biernackiego, temperatury i leukocytozy u królika po śródżylnym zastrzyku zabitych pał X19. (The course of leukergy, sedimentation rate, temperature and leukocytosis in rabbits after intraven. injection of killed bact. X19).

S U M M A R Y.

In various inflammatory processes white blood cells show a tendency to agglomerate in groups which are cytologically nearly uniform, i. e. they form separate groups consisting mainly of leukocytes, or of lymphocytes or of monocytes. This phenomenon was termed leukergy (Fleck 1942).

The demonstration of the phenomenon is technically quite simple:

1. *Tube test*: blood drawn from a vein is mixed with 3,8% sodium citrate in a proportion 4:1, shaken and incubated. Small drops taken from the tube every $\frac{1}{2}$ — 1 hour are put on a slide, slightly rocked, dried and stained with Giemsa's or Wright's stain after delicate hemolysis. In highly positive cases the reaction is visible in a few minutes, in others it affords $\frac{1}{2}$ — 3 hours incubating of the blood sample.
2. *Drop test*: A small drop of 2% natrium citrate and an equal drop of blood taken from a finger are put on a slide coated with a thin layer of 1% Brillantkresylblue, mixed and incubated for 15 — 20 minutes in a Petri dish with a piece of moist blotting paper to prevent drying. Microscopic observation can be made either directly or after drying of the drop (oil immersion!). See the above pictures.

The tube test gives in general more reliable results. Care must be taken not to be misled by agglutinated platelets. Experimental investigations on the phenomenon of leukergy were already published in another place (Fleck — Murczyńska: Med. Wet. (Lublin) 1946 Nr 2, Pol. Tyg. Lek. 1947 Nr 7). Here we mention only its main characteristics: Rabbits, guinea pigs or rats show marked leukergy in infectious diseases, after injection of killed bacteria (f. i. bact. proteus X19), or after intrapleural injection of turpentine. Leukergy appears several hours (approximately 5 hours) after the injection and lasts for some days. It has no relation to the number of leukocytes, to actual body temperature or to erythrocyte sedimentation rate (see curve).

The discrepancy between erythr. sedimentation rate and leukergy is clearly shown in some clinical cases (f. i. polyarthritis, nephritis chronica, dermatitis arsenicalis toxica).

This paper gives the results of the leukergy test in about 120 cases of different human diseases and healthy people as controls:

1. Normal individuals: leukergy negative or scarcely marked.
2. Ultraviolet irradiation with erythema dosis: leukergy negative.
3. X rays (tested only on rabbits): irradiation of the whole body 5 times, each dose 100 — 300 r: leukergy negative.
4. Newborn infants: umbilical cord blood: negative (10 cases). Newborn infants with fever: more or less positive.
5. Acute febrile diseases: typhus — highly positive reaction from the first day of fever to the 10 th day {after the drop of temperature with especially strong agglomeration of monocytes. Typhoid: strong leukergy even during the phase of leukopenia; the agglomeration of the lymphocytes seems to be stronger than that of the granulocytes. Malaria: high leukergy during the attack. Scarlet fever: strong leukergy including the eosinophils which agglomerate either in separate groups or mixed with neutrophils. Septic processes: high leukergy.
6. Other diseases: see tables.

The included curve may serve as a demonstration of the relation of leukergy to leukocytosis, erythro. sedimentation rate and body temperature.
