

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXIV, 21

SECTIO D

1969

Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Marian Rożynek

Marian ROŻYNEK

Zagadnienia patologii terapii w pracy anatomopatologa

Вопросы патологии терапии в работе анатома-патолога

The Role of the Pathologist in Elucidating Iatrogenic Disease

Znaczenie badania pośmiertnego dla pracy diagnostycznej lekarza i dla właściwego uzasadnienia przeprowadzonego przez niego leczenia jest znane i mimo szybkiego rozwoju diagnostyki biochemicznej nadal bardzo duże. Tak długo, jak lekarz w swej pracy diagnostycznej posługuje się opukiwaniem, osłuchiowaniem, palpacją, względnie aparaturą rentgenologiczną, tak długo korzysta z metod wykrywających pośrednio zmiany strukturalne w tkankach i narządach ustroju. Tak długo też badanie sekcyjne pośmiertne będzie miało swe znaczenie kliniczne.

Wydaje się, że obecnie jeszcze jeden czynnik w codziennej pracy lekarskiej uzasadnia systematyczne przeprowadzanie badań autopsyjnych. Mianowicie liczne nowoczesne metody lecznicze i diagnostyczne są dla ustroju ludzkiego nieobojętne, a nawet niebezpieczne. Mogą prowadzić do wielorakich zaburzeń np. równowagi hormonalnej, metabolicznej i elektrolitowej, prowadząc do nowych dodatkowych zmian w narządach. Chcielibyśmy podkreślić, że chodzi tu o przypadki leczone prawidłowo, tzn. wg aktualnie obowiązujących i uznanych zasad sztuki lekarskiej. Tak samo nie mamy na myśli działania ubocznego różnych środków lekarskich. Chodzi nam o wykazanie, że wiele nowoczesnych metod leczniczych i diagnostycznych wywołuje w ustroju nowe stany patologiczne, które by nie zaistniały, gdyby nie przeprowadzono danego leczenia lub zabiegu diagnostycznego.

Wiemy, że miażdżyca występuje u kobiet w mniejszym nasileniu i później niż u mężczyzn. Zawał serca występuje u kobiet przeważnie w połowie 7 dekady życia, a u mężczyzn już 10—15 lat wcześniej, jak to

wykazały badania także na terenie lubelskim (Rozynek, 5). Najprawdopodobniej estrogeny hamują względnie opóźniają u kobiet rozwój miażdżycy (Ritterband i współpr.). Zachodzi pytanie, czy w przypadkach usunięcia jajników u młodych kobiet (np. z powodu nowotworów złośliwych) występuje wcześniej miażdżycza spowodowana brakiem tego najważniejszego źródła estrogenów. Okazuje się, że u kobiet pozbawionych jajników przez wczesny zabieg operacyjny miażdżycza może wystąpić prawie tak wcześnie i silnie, jak u mężczyzn (Wuest).

Jest to przykład patologii terapii, patologii chorób jatrogennych, powstałych w następstwie prawidłowo przeprowadzonego leczenia. Rola patomorfologa zyskuje tutaj na znaczeniu, gdyż dostępnymi mu metodami może uchwycić choroby jatrogenne. Nie będzie mógł w każdym indywidualnym przypadku ponad wszelką wątpliwość wskazać na ewentualne ujemne działanie prawidłowo przeprowadzonego leczenia, jednak po przeanalizowaniu przeprowadzonych badań pośmiertnych będzie mógł ustalić, przy jakich schorzeniach i metodach leczniczych istnieje duże niebezpieczeństwo rozwoju jatrogennych zmian patologicznych.

Ciekawy jest np. wpływ leczenia nadciśnienia złośliwego środkami przeciwhipertensyjnymi na ustrój (McCormack). Środki te przedłużają, jak wiemy, życie chorego w przypadkach nadciśnienia złośliwego, mniej w przypadkach nadciśnienia czerwonego. Badania kontrolne siatkówki wykazały, że w przypadkach nadciśnienia złośliwego pod wpływem leczenia środkami hipotensyjnymi dochodzi do poprawy zmian naczyniowych. Tak samo w nerkach zaznacza się pewna regresja zmian patologicznych, jak to wynika z seryjnych badań biopsyjnych. Jednakże badania sekcyjne wykazują u chorych leczonych przez dłuższy czas tymi środkami, że rozwinęła się wyraźna, zwięzająca światło skleroza tętnic nerkowych. Mamy tu przed sobą ciekawe zjawisko. Pod wpływem leczenia dochodzi do wygojenia względnie cofnięcia zmian martwiczych w ścianie naczynia, charakterystycznych dla nadciśnienia złośliwego (martwica włóknikowata). Z drugiej strony w miejscu martwicy dochodzi do bliznowacenia, włóknienia i przez to do zmian obliteracyjnych w tętnicach nerkowych. Zmiany te przyczyniają się do dalszego ustabilizowania trwałego i nieodwracalnego już nadciśnienia.

Właśnie powyższy przykład wprowadza nas w zagadnienie bardzo często spotykane w patomorfologii chorób polekowych. Mianowicie wyliczenie pod względem patomorfologicznym stwarza często warunki dla rozwoju nowych zmian patologicznych, jak bliznowacenie, zeszkliwienie, zwężenie, zrosty i obliteracja. Rozmiar i patogenne znaczenie takich zmian należy w danym przypadku często od indywidualnej reakcji ustroju. Niemniej może anatomopatolog choćby orientacyjnie ustalić, jakie schorzenia jatrogenne powstają obecnie tak często, że należałoby

już mówić o pewnych prawidłowościach w ich patogenezie i rozwoju.

Na podstawie analizy naszego materiału wydaje się, że są to — przynajmniej w naszych warunkach — następujące stany patologiczne:

1. zespół płucno-sercowy po leczeniu zmian swoistych płuc,
2. wrzód trawienny żołądka i dwunastnicy polekowy zwłaszcza po kortykosterydach,
3. ostre stany zapalne i wrzodziejące jelita cienkiego i grubego po stosowaniu antybiotyków.

Zespół płucno-sercowy występuje w naszym materiale dość często; stanowi 3—4% wszystkich przypadków sekcyjnych. Mniej więcej 2/3 przypadków wykazuje równocześnie przewlekłe zmiany gruźlicze, czynne lub nieczynne i wygojone. Przypadki leczone — wg historii choroby — środkami specyficznymi i wyleczone anatomo-patologicznie, cechują się wyraźnym bliznowaceniem, szklwieniem i antrakozą tkanki płucnej oraz rozedmą zastępczą. Zmiany takie prowadzą powoli do rozwoju serca płucnego. Na podstawie naszych doświadczeń wydaje się, że w następstwie anatomicznego wyleczenia rozleglejszych zmian gruźliczych w płucach rozwija się dość regularnie zespół płucno-sercowy. I tak w naszym materiale sekcyjnym 30% przypadków zespołu płucno-sercowego powstawało w następstwie leczonej przewlekłej sprawy gruźliczej płuc (R o ż y n e k, 6). Zgony w tych przypadkach występują mniej więcej równomiernie przez cały rok, a nie przeważnie wiosną i jesienią, co jest typowe dla przypadków serca płucnego, rozwijającego się na tle rozedmy obstrukcyjnej i przewlekłego, nieswoistego zapalenia oskrzeli.

Wrzód polekowy, a zwłaszcza sterydowy żołądka i dwunastnicy występuje dość często (R z e c h o w s k a - S i e d l e c k a). Z powodu etiologii wieloczynnikowej trudno odnieść powstanie wrzodu w konkretnym przypadku jedynie do stosowanych leczniczo środków, np. kortykosterydów. Niemniej w oparciu o anamnezę chorego można, uwzględniając wygląd świeżego zwykle wrzodu polekowego, wnioskować o jatrogennym jego pochodzeniu.

W piśmiennictwie istnieją dane o częstości występowania wrzodów kortykosterydowych. O ile dzienna dawka np. cortisonu przekracza 10 mg, częstość występowania wrzodu żołądka czy dwunastnicy wzrasta 10—30-krotnie. Wg obliczeń angielskich ryzyko zachorowania na wrzód żołądka wzrasta u mężczyzn w wieku od 35—65 lat przy leczeniu kortykosterydami aż 100-krotnie (S p a i n). Wrzody te występują przeważnie w części przedodźwiernikowej żołądka, lecz także w dwunastnicy. Wg W e i c h s e l b a u m i F e r g u s o n należy wrzody sterydowe także zaliczyć do grupy wrzodów trawiennych.

Przeglądając dane anamnestyczne naszego materiału, stwierdziliśmy,

że 40% chorych z wrzodem trawiennym otrzymywało przez dłuższy lub krótszy czas ACTH lub kortykosterydy (względnie butapirazol itp.). Wrzody sterydowe cechują się tym, że bardzo często nie dają objawów klinicznych i są skłonne do penetracji, perforacji i krwotoków. Często — w 30% — powyższe komplikacje były w naszym materiale pierwszą oznaką wrzodu. Obraz kliniczny jest w licznych przypadkach maskowany przez zmniejszoną wrażliwość trzew i brak takich objawów, jak wstrząs, podwyższona ciepłota i leukocytoza oraz drażliwość mięśniówki i mięśni ściany brzucha. Wrzody sterydowe były w naszym materiale w 25% mnogie, przeważnie duże — średnica powyżej 1 i pół cm — płaskie, o miękkich jeszcze brzegach. Z powyższych danych należy wnioskować, że wrzody sterydowe stanowią poważną i bardzo niebezpieczną komplikację, gdyż przebieg kliniczny jest w licznych przypadkach nieobliczalny, prowadząc do nagłych i krytycznych następstw.

Trzecią częstą grupę zmian polekowych stanowią stany zapalne i wrzodziejące jelita cienkiego i grubego po stosowaniu antybiotyków. Bardzo niebezpieczna jest także kombinacja terapeutyczna: antybiotyki i środki cytostatyczne. Zmiany polekowe w jelitach można podzielić na następujące obrazy patomorfologiczne: zapalenie rzekomobłoniaste jelita cienkiego i grubego na tle nadmiernego rozwoju *micrococcus pyogenes* (Dearing), rozległe infekcje grzybicze zwłaszcza monolizy (Symmers) i wrzody, zwłaszcza w jelicie grubym (Teicher i współpr.).

Enterocolitis pseudomembranosa stwierdziliśmy niejednokrotnie w przebiegu leczenia antybiotykami o szerokim spektrum bakteriostatycznym i także w następstwie stosowania tych środków jako ochrony przed- lub pooperacyjnej. Zmiana ta występuje np. przy stosowaniu doustnym i parenteralnym tetracykliny oraz oxytetracyliny. Usunięcie normalnej flory bakteryjnej prowadzi do nagłego, niepohamowanego rozwoju *micrococcus pyogenes*. Podobny mechanizm ma miejsce przy powstawaniu w przewodzie pokarmowym uogólnionej grzybicy polekowej.

W pojedynczych przypadkach doszło do wrzodów w ścianie jelita grubego w przebiegu leczenia kortykosterydami najprawdopodobniej z powodu hamującego wpływu tych środków na odczyny zapalne. Wszystkie powyższe zmiany powstawały zarówno u dorosłych, jak i u dzieci starszych i młodszych.

Niełatwo określić częstość występowania tych zmian jako zjawisk polekowych. Braki w dokumentacji utrudniały znalezienie odpowiednich przypadków kontrolnych, a skomplikowane często obrazy kliniczne i sekcyjne można tłumaczyć w sposób różny. Niemniej mamy 10—12 takich przypadków rocznie. Stany te nie zawsze są bezpośrednią przyczyną zgonu.

Są to najważniejsze grupy zmian patologicznych, które występują dość regularnie jako choroby jatrogenne w bieżącym materiale sekcyjnym. Tworzą one nowy profil w anatomii patologicznej makroskopowej i mikroskopowej. W naszym materiale znajdujemy jeszcze inne przykłady chorób jatrogennych, np. rozwój gruźlicy prosówkowej przy podawaniu kortykosterydów bez osłony środkami tuberkulostatycznymi lub rozwój zmian charakterystycznych dla guzkowatego zapalenia tętnic po stosowaniu tych samych środków. Były to jednak przypadki pojedyncze, choć dla poruszanego przez nas zagadnienia typowe.

W materiale biopcyjnym znajdujemy dość często przypadki ciężkiej pozamacicznej (Korobowicz). Wiemy, że występuje ona obecnie częściej niż dawniej. Należy przyjąć — i nasze spostrzeżenia potwierdzają ten fakt — że pod wpływem leczenia antybiotykami nie rozwija się obecnie już tak często ropne zapalenie jajowodów, prowadzące do zniszczenia słuźówki i mięśniówki tego narządu oraz do niepłodności. Powstaje i utrzymuje się natomiast przewlekły stan zapalny śródmiąższowy, który prowadzi do powolnego bliznowacenia i zwężenia światła jajowodów, tworząc podstawy morfologiczne do zagnieżdżenia jaja w jajowodzie.

Wszystkie powyżej wymienione i przez nas spostrzegane przykłady chorób jatrogennych nie mogą uzasadnić nihilistycznego stosunku do terapii. Powstały przecież po leczeniu choroby zasadniczej, często bardzo groźnej i niebezpiecznej dla chorego. Nie są poza tym tak liczne, by je określić jako zmianę nieuniknioną, losową. Trudno powiedzieć, czy choroby jatrogenne będzie można wyeliminować w całości. Prawdopodobnie nie, gdyż z rozwojem nowych metod leczenia mogą powstać nowe stany patologiczne, polekowe. Tym ważniejsze będzie zadanie anatomopatologa wysledzić je wspólnie z lekarzem klinicystą i pomagać w ustalaniu takich metod leczniczych, by odsetek tych schorzeń był jak najmniejszy.

PIŚMIENNICTWO

1. Dearing W. H.: *Annal. NY Acad. Sc.* 65, 235—241, 1956.
2. Korobowicz E.: *Ginekol. Pol.*: (do druku).
3. McCormack E.: *Am. J. Path.* 34, 1011—1021, 1954.
4. Ritterband A. B., Jaffeé J., Edwards J. E.: *Circulation* 26, 668, 1962.
5. Rozynek M.: *Lubelskie Tow. Nauk. Wyd. II Biologia* (w druku).
6. Rozynek M.: badania własne nie opublikowane.
7. Rzechowska-Siedlecka J.: *Pol. Arch. Med. Wewn.*: (w druku).
8. Spain D. M.: *Iatrogene Krankheiten*, s. 43, Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
9. Symmers St. W.: *Symposium on Medical Mycology*; Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1965.
10. Teicher J., Arlen M., Muelbauer M., Allen A. C.: *Surg. Gyn. Obstr.* 116, 196—202, 1963.

11. Weichselbaum E. J., Ferguson D. J.: *Gastroenterol* **44**, 52—57, 1963.
12. Wuest J. W.: *Circulation* **7**, 801—806, 1953.

Otrzymano 5.XII.1968.

РЕЗЮМЕ

Автор представляет вопросы современной патологии на основе собственных наблюдений секционного материала. Некоторые патологические изменения выступают в процессе лечения либо после лечения так часто, что следовало бы говорить о закономерностях их проявления. Наблюдаемые патологические состояния: 1) легочно-сердечный синдром после лечения специфических изменений в легких, 2) язва желудка, вызванная применением лекарств, особенно кортикостероидов, 3) острые воспалительные процессы и язва тонкой и толстой кишок после терапии антибиотиками.

На основе проведенного анализа, вышеуказанных патологических изменений, автор подчеркивает, что в настоящей ситуации и при актуальных диагностических возможностях посмертное исследование не потеряло ничего из своего значения для клинической диагностики.

S U M M A R Y

The author discusses diagnostic problems concerning iatrogenic disease and reports his own observations, based on postmortem examinations. Some pathomorphological changes are now so often observed, after or due to adequate therapeutic procedures, that one can almost speak of some regularity in their appearance. The following pathological conditions are frequently observed as a result of medical treatment: 1) cor pulmonale, after treatment of chronic specific inflammatory lesions in the lungs; 2) peptic ulcer of the stomach and duodenum, especially after administration of corticosteroids; 3) acute inflammatory and ulcerative lesions of the jejunum and colon, after treatment with antibiotics. The analysis of the above pathomorphological changes permits the author to conclude that, including all generally accepted diagnostic methods, the autopsy examination continues to be a very important diagnostic procedure for the physician and clinician.