

STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

MODIFICĂRI MORFOPATOLOGICE ALE FICATULUI ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE LETALE CU ETANOL. Nota I

L.Hecser, V.Hădăreanu, Sabina Elena Marcu

Disciplina de medicină legală

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Institutul de Medicină Legală "Prof.dr. Mina Minovici"-Laboratorul exterior Târgu-Mureș

Pe plan mondial, consumul de alcool are o tendință de creștere progresivă: în Franța în perioada 1910-1971 consumul inițial de 5,1 l pe cap de locuitor a crescut la 16,7 l, sau în Italia - tot în perioada respectivă - s-a ajuns de la 5,1 l la 13,9 l (4), în același timp semnalându-se creșterea mortalității și morbidității prin intoxicații cu alcool etilic.

Corelația dintre tulburările hepatice (reflectate prin icter) și consumul excesiv de alcool a fost semnalată încă în manuscrisele vechi indiene de medicină Ayurveda (45). În sec. al XVI-lea *Vesalius* aduce argumente morfologice în această privință. *Heberden* în 1802 descrie ficatul cirotic (17) și precizează, că "la originea acestuia se găsește foarte frecvent un consum excesiv de băuturi spirtoase, care atacă specific ficatul". Legătura dintre alcoolism și steatoza hepatică este stabilită de *Addison* în 1836 (1). După această perioadă - cu toate că a existat o reținere privind cauzalitatea determinantă - asociația între consumul abuziv de alcool și atingerea hepatică s-a acceptat larg și termenul de "ciroză" a devenit sinonim cu alcoolismul în limbajul medical curent (29).

În ce privește atingerea hepatică corelată cu alcoolul, există o succesiune cronologic gradată de la ficatul gras, hepatită alcoolică, până la ciroza hepatică.

Steatoza hepatică și hiperlipemia sunt cele două manifestări bine-cunoscute ale etilismului. În termeni medicali, descrierea detaliată a steatozei se datorește lui *Magnus Huss* (1849), (18) și lui *Rokitansky* (1849), (46). S-au angajat discuții pasionante pentru a lămuri dacă alcoolul etilic exercită sau nu un efect hepatotoxic direct și dacă modificările morfopatologice hepatice rezultă în urma efectului alcoolului și/sau al regimului alimentar dezechilibrat.

Ficatul gras - stadiul inițial al "hepatopatiei alcoolice" - se întâlnește foarte frecvent: studiile de biopsie hepatică în cazul alcoolicilor arată prezența acestuia în 90% (12). În ultima perioadă, incidența steatozei hepatice a crescut atât în SUA (22), cât și în Europa (6), cu sporirea mortalității prin alcoolism. Morfologic, ficatul gras alcoolic și ciroza hepatică de origine etilică nu pot fi diferențiate de aceleași afecțiuni de altă etiologie (29), epitetul de "alcoolic" se folosește în cazul afecțiunilor ce se întâlnesc în cazul unui consum important de alcool și când nu există alte cauze care să explice boala (29). S-a preconizat că determinarea unor markeri de tipul VEM-ului și gama-GTP (39,9) pot susține obiectiv etiologia lor etilică.

La rozătoare, regimul alimentar grav carențat însuși induce sau poate întreține - în absența alcoolului - leziuni hepatice. Aceste rezultate extrapolate la om, ar pleda pentru faptul că leziunile hepatice la alcoolici nu se datoresc alcoolului, ci exclusiv carențelor alimentare (29). Datele statistice din Franța (40) și Germania (20) arată însă că incidența hepatopatiei este în funcție de cantitatea consumată de alcool și nu în raport cu carența alimentară. Problema pare a fi rezolvată în urma modificării administrării experimentale de alcool, știut fiind faptul că animalele au o aversiune pentru concentrații mari de alcool pe care-l ingeră ad libitum (27). Administrarea "forțată" de alcool induce steatoză hepatică (10) și maimuțele babuini devin alcool-dependenti și simptomatologia de sevraj se manifestă prin convulsii (28).

În forma sa moderată, steatoza hepatică alcoolică se caracterizează prin acumulare de grăsimi în hepatocite ("ficatul gras") de obicei benignă și reversibilă, dar s-au descris recent un număr de decese inexplicabile (morți subite) la alcoolici, la care autopsia a evidențiat doar o steatoză hepatică masivă (22, 44).

După stabilirea rolului alcoolului în etiopatogeneza steatozei experimentale, rămâne de clarificat importanța acestuia în patologia umană. În condițiile de control strict, de diferite regimuri alimentare, cu sau fără alcool, s-a putut constata, că la toți voluntarii, alcoolul antrenează o steatoză hepatică atât la examenul histopatologic, cât și după determinarea concentrației de lipide din biopsia hepatică, care a relevat sporirea trigliceridelor de 25 ori față de valorile normale (29, 30).

În lucrarea de față ne referim la morfopatologia ficatului la persoanele decedate în urma intoxicației acute cu etanol, într-o cazuistică medico-legală neselectată, pe o perioadă de 10 ani.

Material, metode, rezultate

În perioada 1980-1989 în cadrul Institutului de Medicină Legală "Prof.dr. Mina Minovici" - Laboratorul exterior Târgu-Mureș s-au efectuat

6476 expertize pe cadavru (autopsii). În 775 cazuri (11,9%) s-a concluzionat în sensul unei intoxicații acute, din care 200 cazuri cu alcool etilic. Aceasta reprezintă o incidență de 3,08% din cazuistica generală și 25,9% din cazuistica intoxicațiilor acute.

În ce privește mediul de proveniență, 126 cazuri (63,0%) s-au înregistrat în mediul rural, iar 74 cazuri (37,0%) în mediul urban. Cazuistica a cuprins 156 bărbați (78,0%) și 44 femei (22,0%).

Vârsta intoxicaților a fost de 19-74 ani (vârsta medie $46,1 \pm 14,3$ ani).

Determinarea alcoolului s-a efectuat în 67 cazuri (33,5%) din sânge - în lipsa urinii - și în 133 cazuri (66,5%) atât din sânge cât și din urină.

Valorile alcoolemiei au predominat la nivelul de 3,01-4,5 g‰ (133 cazuri - 66,5%). Este de subliniat că valorile mari ale alcoolemiei s-au constatat mai ales la femei (6,8%) în comparație cu bărbații (3,8%), diferențele nefiind însă statistic semnificative ($t=1,25 < 1,96$).

Încercările noastre de a preciza dacă persoanele decedate în antecedente erau sau nu consumatoare de băuturi alcoolice (perioada, ritmul, doza, felul băuturii etc.) s-au soldat cu eșec parțial: investigațiile paralele sau încrucișate primite de la membrii de familie, colegii de muncă au fost contradictorii, neevaluabile științific. Trebuie totuși să subliniem că datele primite indicau în majoritatea cazurilor un consum susținut și prelungit de alcool, predominant sub forma spirtoaselor tari (țuică).

Analiza histopatologică s-a efectuat pe fragmente de organe prelevate cu ocazia autopsiei, după fixări și prelucrări uzuale, ulterior secțiunile s-au reexaminat pentru gradualizare și prelucrări speciale (selectiv).

Histopatologia ficatului s-a evaluat în 170 cazuri (86,1% din cazuistică) din care 136 bărbați (85,9% din totalul intoxicațiilor la acest sex) și 34 femei (77,3% din această categorie). Incidența cazuisticii în funcție de categoriile de vârstă și valorile alcoolemiilor se prezintă în tabelul nr. 1 și 2.

Tabelul nr. 1

Vârsta ani	Total cazuri	%	Bărbați	% *	Femei	% *
20-29	9	5,3	9	6,7	0	0
30-39	29	17,0	23	17,1	6	16,7
40-49	59	34,7	47	35,0	12	33,3
50-59	56	32,9	38	28,3	18	50,0
60-69	16	9,4	16	9,4	0	0
70-79	1	0,6	1	0,7	0	0
	170		134		36	

* din eșantionul de sex

Se poate constata predominanța cazurilor la categoria de vârstă 40-59 ani la bărbați și de 50-59 ani la femei. Tendința incidenței în raport cu vârsta

este de regresie ($Y_1=32,76$; $Y_6=23,91$; $b=-1,77$). Această regresie este mai accentuată la bărbați ($Y_1=27,3$; $Y_6=19,3$; $b=-2,0$), față de femei ($Y_1=6,86$; $Y_6=5,16$; $b=-0,34$).

Tabelul nr.2

Alcoolemie g‰	Nr. cazuri cu ex.histopat. hepatic	%
sub 2,5	8	4,7
2,51-3,0	28	16,5
3,01-3,5	47	27,5
3,51-4,0	37	21,8
4,01-4,5	28	16,5
4,51-5,0	13	7,6
5,01-5,5	8	4,7
5,51-6,0	1	0,6
	170	100,0

Din tabelul prezent rezultă predominanța cazurilor la valori de 3,01-3,5 g‰ de alcoolemie. Incidența cazurilor în funcție de valorile alcoolemiei arată o tendință de regresie ($Y_1=16,24$; $Y_6=8,82$; $b=-1,06$).

Modificările morfopatologice hepatice se prezintă cum urmează (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3

Modificări histopatologice hepatice	Nr. cazuri
Distrofie adipoasă hepatocelulară	99
-microvacuolară	17
-micro-macrovacuolară	29
-macrovacuolară	53
gr. I	15
gr. II	13
gr. III	8
gr. IV	17
Distrofie adipoasă + hidropotidică	20
Sideroză hepatică	2
Corpi Mallory	3
Citoliză hepatică	4
Hepatită alcoolică	2
Hepatită cronică activă (agresivă)	2
Ciroză hepatică	7

Ne propunem analiza unor modificări lezionale pe care le considerăm induse mult probabil de alcool, celelalte tipuri de modificări fiind prezente, fără semnificație, în cazuistica medico-legală generală de autopsii.

În 119 cazuri (70,0%) s-au găsit modificări distrofice adipoase hepatocelulare de diferite tipuri. În această categorie predomină forma macrovacuolară a distrofiei (steatoza hepatică difuză) relativ caracteristică acțiunii etanolice, care a fost prezentă în 53 cazuri (31,2%). Steatoza hepatică s-a apreciat de la gr.I la gr. IV în funcție de gravitatea (severitatea) extinderii procesului distrofic: sub 25% din hepatocite gr.I, peste 75% gr.IV (42).

Incidența distrofiilor adipoase este la eșantionul de bărbați de 74,5% (100 cazuri), la femei de 52,8% (19 cazuri), diferențele nefiind semnificative statistic. Pe cazuistica investigată histopatologic, în raport cu categoriile de vârstă, incidența distrofiilor adipoase hepatice este proporțională, mai ales la categoriile 20-39 ani și de 60-69 ani.

Incidența distrofiei adipoase hepatice în funcție de vârstă și sex, arată valori sporite la 40-44 ani (21,0%) la bărbați și 50-59 ani (31,6%) femei (tabelul nr.4).

Tabelul nr.4

Vârsta ani	Nr.cazuri bărbați n=100	%*	Nr.cazuri femei n=17	%*
20-24	3	3,0	0	0
25-29	3	3,0	0	0
30-34	4	4,0	1	5,3
35-39	16	16,0	0	0
40-44	21	21,0	3	15,8
45-49	14	14,0	4	21,0
50-54	13	13,0	5	26,3
55-59	16	16,0	6	31,6
60-64	8	8,0	0	0
65-69	2	2,0	0	0

* din categoria celor cu examen histopatologic hepatic, pe sexe

Tendința incidenței distrofiei cu vârsta este de progresie pozitivă atât la bărbați, cât și la femei. Rezultatele se referă la incidența procentuală, rezultând o progresie mai accentuată la femei.

Studiul steatozei hepatice pe categorii de vârstă și departajare pe sexe decelează, că la categoria de vârstă 45-59 ani există o diferență evidentă privind incidența acestui proces distrofic la cele două categorii. La bărbați din 100 de cazuri la această categorie de vârstă s-au găsit 43 cazuri (43,0%), la femei din 19 cazuri s-au diagnosticat 15 cazuri (78,9%), diferențele fiind statistic semnificative ($t=2,45 < 1,96$; $q=0,05$, $p<0,2$, tabelul nr.4).

În timp ce la categoria 20-44 ani la bărbați incidența distrofiei adipoase hepatice este de 47,0%, la femei - tot la această categorie de vârstă - este de 21,1%, diferențele fiind statistic semnificative ($t=2,18 < 1,98$; $q < 0,05$, tabelul nr.4).

Datele prezentate sunt demonstrative în sensul decalajului de vârstă, ce pledează fie pentru un consum de alcool mai accentuat și susținut la vârstele mai înaintate la femei cu receptivitate vătămătoare hepatică sporită a alcoolului la acest sex (poate la un consum moderat sau ocazional, eventual de loc în tinerețe), fie pentru o "rezistență" care culminează doar în timp la o vârstă dată, după un consum obișnuit în anteperioadă. Am mai subliniat, că datele obținute, ce se referă la obișnuința consumului de alcool nu sunt de încredere științifică și la femei ele au fost și mai aproximative.

În raport cu valorile alcoolemiilor, incidența este mai mare la valorile de 3,51-4,0 g‰ și de 4,01-4,5 g‰ (89,2%, respectiv 82,1 față de numărul cazurilor din categoriile respective; tabelul nr.5).

Tabelul nr.5

Alcoolemie g‰	Bărbați	Femei	Total	%*	Nr.intoxicați cu etanol
sub 2,5	6	0	6	75,0	8
2,51-3,0	12	5	17	60,7	28
3,01-3,5	24	2	26	55,3	47
3,51-4,0	27	6	33	89,2	37
4,01-4,5	22	1	23	82,1	28
4,51-5,0	6	3	9	69,2	13
5,01-5,5	2	2	4	50,0	8
5,51-6,0	1	0	1	100,0	1
	100	19	119		170

* în raport cu numărul cazurilor de alcoolemii din cazistica generală pe categorii

Tendința incidenței este de progresie negativă pe eșantionul studiat atât la femei, cât și la bărbați.

Analiza detaliată a cazurilor cu steatoză hepatică gravă (gr. III-IV) depistate în 25 cazuri (14,7%) arată că această formă de distrofie are o incidență de 16,4% la bărbați (22 cazuri) și de 8,3% la femei (3 cazuri), diferențele deși evidente cifric, nu sunt semnificative statistic ($t=1,51 < 1,96$). La bărbați, din 100 cazuri cu distrofie adipoasă hepatică cele 22 cazuri cu distrofie gravă reprezintă o incidență de 22,0% (din categoria respectivă), la femei din 19 distrofii adipoase hepatice, forma gravă are o incidență de 15,8% (3 cazuri).

Comparând incidența vârstelor, se constată că vârsta medie la bărbați cu distrofie adipoasă hepatică gravă este de $44,4 \pm 10$ ani (27-63 ani) cu un coeficient de variație de $\pm 22,5\%$. La femei, vârsta medie a eșantionului general este de $47 \pm 9,1$ ani (51-57 ani), iar cea cu distrofie adipoasă hepatică gravă, de $53,7 \pm 2,5$ ani (coeficientul de variație $\pm 4,6\%$). Din date rezultă o inomogenitate mai mare a eșantionului la bărbați și faptul, că această formă

de leziune hepatică apare mai repede la bărbați în comparație cu femeii. Constatarea poate fi explicată prin consumul mai precoce și mai masiv al spirtoaselor la bărbați, față de femeii

Credem că nu este lipsită de importanță observația noastră în 6 cazuri (3,5%) cu alcoolemii relativ reduse - sub 2,5 g‰ - prezența steatozei hepatice masive, fără alte modificări morfologice macro-microscopice cert tanatogeneratoare. În această situație există posibilitatea ca substrat, perturbarea metabolică complexă și gravă indusă de alcool, decât intoxicația acută etilică propriu-zisă.

Discuții

Majoritatea persoanelor care consumă cantități relativ reduse de alcool (20-40 ml pe zi) au, probabil, o steatoză hepatică (41). În statistica lui Mezey și Santora (36) din 55 alcoolici cronici 56% au avut o încărcare grasă hepatică în absența simptomatologiei clinice și biochimice a acesteia. Diagnosticul clinic al atingerii hepatice se stabilește întâmplător (42) în prezența unei hepatomegalii, eventual cu subicter sau icter. Mai rar, bolnavii cu steatoză hepatică gravă (gr. IV) sau colestază severă (clinică și morfologică) decedează brusc după o comă hepatică (43). Steatoza hepatică gravă, dacă consumul de alcool este susținut, evoluează în 92% a cazurilor spre o hepatită alcolică (33) cu sindrom biochimic evident. În cazuistica noastră, față de 25 cazuri de steatoză hepatică gravă, hepatita alcolică s-a diagnosticat doar în două cazuri.

Steatoza hepatică - în condițiile unei abstenențe totale de alcool, la un regim alimentar adecvat - dispare în 4-6 săptămâni și în general este o boală benignă (24) și nu predispune la ciroză (37). În cazuistica noastră, cele 7 cazuri de ciroză diagnosticate, au avut și o steatoză hepatică gravă, element morfologic cu siguranță nu întâmplător.

Pe de altă parte, studiile consacrate evoluției spontane a acestei distrofii arată că la majoritatea persoanelor care abuzează de alcool, nu se constată steatoză hepatică, fie că încărcarea adipoasă hepatocelulară dispare, deși pacienții continuă să consume băuturi alcoolice. Din contră, 80% dintre bolnavi, care au hepatită alcolică și continuă să consume alcool, fac ciroză hepatică. Ea nu constituie o etapă intermediară care să ducă de la ficatul normal morfofuncțional la faza inițială a cirozei (25).

Atât la om (32), cât și la șobolan (2) administrarea alcoolului întreține o hiperlipemie moderată, ce interesează în special lipoproteinele cu densitate foarte mică.

Consumul de alcool stimulează activitatea L-alfa-glicerofosfat-acetil-transferazei hepatice (19). Mecanismul acestei stimulări nu este încă elucidat, ea poate fi direct dependentă de faptul că alcoolul este oxidat cu

siguranță la nivelul microsomal (29). Alcoolul poate induce de asemenea indirect, sporirea producției hepatice de lipoproteine având la dispoziție o mare cantitate de acizi grași, oxidarea lor fiind redusă sau sinteza crescută. S-a observat în același timp, in vivo, creșterea producției de glicerolipide (35), a activității glicosil-transferazei în aparatul Golgi (15), a sintezei fracțiunii protidice din lipoproteine (2). După Bode și colab. (5), rata sintezei acizilor grași este redusă la șobolani.

Un răspuns foarte puternic după consumul de alcool se constată la persoanele care au și o anomalie metabolică la nivel lipidic sau glucidic, și anume: hiperlipemie esențială (16, 32, 34), pancreatită (-1), diabet zaharat sau prediabet (8,32), hipersensibilitate esențială la etanol însuși (23) sau regim alimentar foarte bogat în grăsimi (3, 7, 23, 50, 52).

După o doză unică masivă de alcool, țara plasmatică a acizilor grași liberi este sporită. *Esler* și *Ammond* (13) presupun că sporirea importantă a acizilor grași plasmatici este secundară eliberării de catecolamine, care sunt activatoare puternice a lipolizei tisulare. Într-adevăr, administrarea de beta-blocante (Dibenzamina, Fenoxibenzamina, Ergotamina) previne apariția unei steatoze hepatice de origine etilică. Suprarenalectomia împiedică acumularea de trigliceride (5). Pondere oxidării alcoolului este neschimbată la animalele suprarenalectomizate și la șobolanii tratați cu beta-blocante. Se poate deduce prin urmare că acumularea de trigliceride după ingestie de alcool, nu pare indusă - probabil - de catabolismul alcoolului, ci se datorește mai degrabă acțiunii farmacologice a moleculei de alcool (14).

Se poate admite că degradarea etanolului în organism duce la creșterea cetonemiei. În cursul metabolizării alcoolului, se formează cantități importante de acetat și s-a stabilit că acetatul poate fi acumulat în ficat sub formă de corpi cetonici (20, 31). Pe de altă parte, ciclul acidului citric este blocat și se poate aștepta la o supraproducție de acetyl-CoA ce provine din beta-oxidarea acizilor grași. Dar lucrurile nu stau așa: din contră, etanolul este un anticetogen. S-a demonstrat că alcoolul diminuează cantitatea de corpi cetonici urinari la diabetici (38), injecția i.v. de alcool reduce cetoza de foame, care revine la valorile inițiale după oprirea perfuziei alcoolice (51). Numai blocarea beta-oxidării acizilor grași poate explica lipsa de formare a corpiilor cetonici.

O parte din carbonul provenit din oxidarea alcoolului se regăsește în acizii grași din ficat și în alte organe, principalul acid gras fiind acidul palmitic (48), dar rezultatele experimentale tind a demonstra că alcoolul fie mărește gineza lor, fie diminuează aceasta. Problema rămâne însă contradictorie.

O doză unică, masivă de alcool poate însăși antrena infiltrația adiposă a ficatului. *DiLuzio* (11) a administrat la șobolani, à jeun o doză toxică de alcool și a notat apariția concentrației anormale de trigliceride în ficat. Aceasta a revenit la normal în decurs de 6-12 ore. Este însă greu de

imaginat că steatoza masivă macrovacuolară - în care vacuolele mari de grăsimi deplasează nucleul hepatocitar la periferie, mai ales în zonele pericentrolobulare (43, 49) - să apară în decurs de ore.

După *Lieber* și colab. (27) lipidele care se acumulează în ficat după consumul de alcool, pot proveni din alimente. Autorii constată că la un regim alimentar bine echilibrat, dar cu un consum important de alcool - cel puțin în condiții experimentale - se constituie steatoză hepatică, care depinde însă de cantitatea alcoolului consumat. Aceasta înseamnă că există un "prag" peste care alcoolul este susceptibil de a provoca steatoza.

S-a afirmat că alcoolul blochează eliberarea de trigliceride din ficat (47). Totuși, *Baraona* și *Lieber* (2) au constatat că ingestia cronică de alcool nu diminuează, din contră, mărește formarea de lipoproteine hepatice. Întrebarea, dacă "eliberarea" de lipoproteine în circulație este consecutivă hiperlipemiei, ce se notează după ingestie masivă de alcool, rămâne deschisă.

Bibliografie

1. *Addison T.*: Observation on fatty degeneration of the liver. *Guy Hosp. Rep.* 1936, 1, 476;

2. *Baraona E., Lieber C.S.*: Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.* 1970, 49, 769;

3. *Barboriak J.J., Meade R.C.*: Enhancement of alimentary lipemia by preprandial alcohol. *Am. J. Med. Sci.* 1968, 255, 245;

4. *Beliș V.*: Aspecte toxicologice, clinice și medico-legale în etilism. Editura Medicală, București, 1988, 7-30;

5. *Bode Ch. et al.*: On the independence of the ethanol-induced triglyceride accumulation in the liver from metabolic changes due to the oxidation of ethanol in the liver. În: *Martini G.A., Bode Ch.*: Metabolic changes induced by alcohol. Springer-Verlag, Berlin, 1971, 133;

6. *Böhle E., Erb W., Siede W.*: Alkohol und Fettleber. *Internist*, 1968, 9, 247;

7. *Brewster A.C. et al.*: Ethanol and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. *Lancet*, 1972, 2, 62;

8. *Chait A. et al.*: Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1966, 19, 255;

9. *Chick J., Kreitman N., Plant M.*: Mean cell volume and gamma-glutamyl-transpeptidase as markers of drinking in working man. *Lancet*, 1981, 1, 1249;

10. *DeCarli I.M., Lieber C.S.*: Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet. *J. Nutr.* 1967, 91, 331;

11. *DiLuzio N.R.*: Effect of acute ethanol intoxication on liver and plasma lipid fractions of the rat. *Am. J. Physiol.* 1958, 194, 453;

12. *Edmondson H.A. et al.*: The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine*, 1967, 46, 119;

13. *Estler C.J., Ammon H.P.T.*: The influence of beta-adrenergic blockad on the ethanol-induced derangement of lipid transport. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1967, 166, 333;

14. *Forsander O.A.*: *Biochimie de l'alcool*. *Med. Prisma*, 1974, 3, 1;

15. *Gang H., Lieber C.S., Rubin E.*: Ethanol increases glycosyl-transferase activity in the hepatic Golgi apparatus. *Nature*, (New Biology), 1973, 243, 123;

16. *Ginsberg H. et al.*: Moderate alcohol ingestion and plasma triglyceride levels. *Ann. Intern. Med.* 1974, 80, 143;

17. *Heberden W.* In: *Commentaries on the history and cure of diseases* (London) T. Payne, 1802, 253, 115-116;

18. *Huss M.*: *Alkoholismus chronicus eller chroniks alkoholssjukdom* J. Beckman, Stockholm, 1849 (cit. 30);

19. *Joly J.G. et al.*: Effect of chronic ethanol feeding on hepatic microsomal glycerophosphate acyltransferase activity. *J. Lipid Res.* 1973, 14, 337;

20. *Jowett M., Quastel J.H.*: Studies in fat metabolism. II. The oxidation of normal saturated fatty acids in the presence of liver slices. *Biochem. J.* 1935, 29, 2159;

21. *Kessler J.I. et al.*: Hyperlipemia in acute pancreatitis. Metabolic studies in a patient and demonstration of a abnormal lipoprotein-triglyceride complexes resistant to the action of lipoprotein lipase. *Am. J. Med.* 1967, 42, 968;

22. *Kramer K., Kuller L., Fisher R.*: The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver in Baltimore (1957-1966). *Ann. Intern. Med.* 1968, 69, 273;

23. *Kudzmá D.J., Schonfeld G.*: Alcoholic hyperlipemia: induction by alcohol but not by carbohydrate. *J. Lab. Clin. Med.* 1971, 77, 384;

24. *Leevy C.M.*: Clinical diagnosis, evolution and treatment of liver disease in alcoholics. *Fed. Proc.* 1967, 26, 1474;

25. *Leevy C.M.*: La cirrhose alcoolique. *Med. Prisma*, 1976, 4, 1;

26. *Lelbach W.K.*: Leberschaden bei chronischen Alkoholismus. *Acta Hepatosplen.* 1967, 14, 9;

27. *Lieber C.S., Jones D.P., DiCarli L.M.*: Effects of prolonged methanol intake: Production of fatty liver despite adequate diets. *J. Clin. Invest.* 1965, 44, 1000;

28. *Lieber C.S., DiCarli L.M.*: Ethanol dependence and tolerance: A nutritionally controlled experimental model in the rat. *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.* 1973, 6, 983;

29. *Lieber C.S.*: Le foie et l'alcool. *Med. Prisma*, 1976, 4, 1.

30. *Lieber C.S.*: Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Med. Clin. N. Am.* 1984, 68, 3;
31. *Loeb A.*: Über das Verhalten der Essigsäure bei künstlicher Durchblutung der Leber. *Biochem. Z.* 1912, 47, 118;
32. *Losowsky M.S.* et al.: Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism. *Am. J. Med.* 1963, 35, 794;
33. *Maier K.P.* et al.: Verlaufstformen alkoholischer Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 1979, 57, 311;
34. *Mendelson J.H., Mello N.K.*: Alcohol-induced hyperlipemia and beta lipoproteins. *Science*, 1973, 180, 1372;
35. *Mendenhall C.I., Bradford R.H., Furman R.*: Effect of ethanol on glycerolipid metabolism in rat liver. *Biochem. Biophys. Acta*, 1969, 187, 501;
36. *Mezey E., Santorana B.B.*: Liver abnormalities in alcoholism: Alcohol consumption and nutrition. In: *Gastineau CF, Darby WJ, Turner TB* (eds). *Fermented Food Beverages in Nutrition*. Academic Press, New York, 1979, 303-315;
37. *Mezey E.*: Alcoholic Liver Disease. In: *Popper H., Fenton S.* (eds). *Progress in Liver Diseases*. vol. VII. Grune and Stratton, New York, 1982;
38. *Neubauer O.*: Über die Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Azetonkörper. *Münch. med. Wschr.* 1906, 53, 791;
39. *Papoz I.* et al.: Gamma-glutamyl-transferase as marker of alcoholic liver disease. *JAMA*, 1981, 245, 1748;
40. *Pequignot G.*: Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Lebercirrhosen in Frankreich. *Münch. med. Wschr.* 1962, 103, 1464;
41. *Pequignot G., Tuyns A.J.*: Compared toxicity of ethanol on various organs. In: *Stock C., Sarles H.* (eds). *Alcohol and the Gastrointestinal Tract*. Inserm, Paris, 1980, 17-32;
42. *Pimstone N.R., French S.W.*: Alcoholic Liver Disease. *Med. Clin. N. Am.* 1984, 68, 39;
43. *Popper H., Thung S.N., Gerber M.A.*: Pathology of alcoholic liver diseases. *Semin. Liver Dis.* 1981, 1, 203;
44. *Randall B.*: Fatty liver and sudden death. A review. *Human Pathol.* 1980, 2, 147;
45. *Ravi-Varma L.A.*: Alcoholism in Ayurveda. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1950, 11, 484;
46. *Rokitansky K.*: Manual of pathologic anatomy. vol.2, Sydenham Society, London, 1849 (cit. 30);
47. *Schapiro R.H.* et al.: Studies on the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. *J. Clin. Invest.* 1964, 43, 1338;
48. *Scheig R.*: Lipid synthesis from ethanol in liver. *Gastroenterology*, 1971, 60, 751;

49. *Scheuer P.J.*: The morphology of alcoholic liver disease. *Br.med. Bull.* 1982, 38, 63.

50. *Verdy M, Gattereau A.*: Ethanol, lipase activity and serum lipid level. *Am.J. Clin. Nutr.* 1967, 20, 997;

51. *Warming-Larsen A.*: The influence of alcohol on ketone metabolism. *Acta Med. Scand.* 1949, 132, 458;

52. *Wilson D.E. et al.*: The enhancement of alimentary lipemia by ethanol in man. *Lab. Clin. Med.* 1970, 75, 264.

MORPHOPATHOLOGICAL MODIFICATIONS OF THE LIVER IN LETHAL ACUTE INTOXICATIONS WITH ETHANOL. I

L.Hecser, V.Hădăreanu, Sabina Elena Marcu

In 1980-1989 at the Institute of Forensic Medicine "Prof.dr. Mina Minovici" - Provincial Branch Laboratory of Tg.-Mureș, 200 medico-legal expertises were carried out on cadavers, because of acute ethanol intoxications, which represents a 3.08% incidence of the general casuistics of autopsies.

The authors have studied the morphopathological modifications of the liver in 170 autopsy cases. In 119 cases (70.0%) hepatocellular adipose dystrophic modifications of various types and grades of intensity were found. Hepatocytic macrovacuolar dystrophy was identified in 54 cases (31.2%). Mixed (hydroproteidic and adipose) dystrophies were revealed in 20 cases, and Mallory bodies in 3 cases. In the first part of the paper the casuistics of hepatocellular dystrophic lesions have been analysed. The incidence of dystrophies shows a positive progression with the age, both in males and females.

The data of medical investigation indicate that the great majority of individuals with hepatocellular adipose dystrophy were chronic alcohol addicts, consuming mainly hard drinks.

Sosit la redacție: 25.12.1994
