

Síndrome de Zieve: um caso clínico

Pereira de Moura, João Gabriel*, Helena Figueiredo*, Aurora Fernandes**, Ávila Costa*** e Políbio Serra e Silva*****

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico em que se verificou a curiosa associação de anemia hemolítica, icterícia colestática, hipercolesterolemia e esteatose hepática, num doente com pesados hábitos alcoólicos; embora para alguns autores esta associação não constitua uma entidade nosológica particular, para outros constitui o Síndrome de Zieve, descrito pela primeira vez, por este autor, em 1958.

Palavras-chave: síndrome de Zieve, colestase, anemia hemolítica, fígado gordo, alcoolismo.

Abstract

A case of Zieve syndrome. We describe a patient with cholestasis haemolysis, hypercholesterolemia, fatty liver and alcoholism. Zieve has described this syndrome in 1958.

Key words: Zieve syndrome, cholestasis, haemolysis, hypercholesterolemia, fatty liver, alcoholism.

Introdução

A associação, num doente alcoólico, de hiperlipidemia, anemia hemolítica, icterícia e esteatose hepática, foi descrita por Zieve em 1958, como entidade patofisiológica distinta, ficando conhecida pelo nome de Síndrome de Zieve^{1,2,3}.

Clinicamente verifica-se o aparecimento insidioso de náuseas, vómitos, diarreia, anorexia, emagreci-

mento e dores abdominais de intensidade variável³. Todos estes sinais e sintomas são acompanhados por temperatura febril ou sub-febril³. No exame objectivo detectam-se normalmente estigmas de alcoolismo crónico, como telangiectasias, angiomas estelares, icterícia, hepatomegalia, tremor das extremidades e mais raramente ascite, edemas periféricos e derrame pleural³.

Laboratorialmente encontram-se como principais características, anemia hemolítica, hiperlipidemia, icterícia colestática e esteatose hepática^{1,3,4}.

Todas as alterações clínicas e laboratoriais voltam ao normal, mais ou menos rapidamente, com a abstinência alcoólica^{3,5,6}.

Caso Clínico

M.J.J.P. sexo masculino, 26 anos, natural de Castelo Branco e residente em Alcains-Castelo Branco, casado e serralheiro de profissão.

O doente deu entrada nos serviços de Med II dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.) no dia 23 de Agosto de 1991, transferido do Hospital de Castelo Branco (H.C.B.) onde estava internado no Serviço de Gastrenterologia, por icterícia colestática e dislipidemia.

Há cerca de 2 meses notou o aparecimento de tom amarelado da pele, urinas "carregadas" e fezes descoradas. Simultaneamente o doente referia astenia e cansaço fácil, diminuição da força dos membros inferiores e anorexia, embora sem emagrecimento aparente. Referia ainda oligúria durante 2 a 3 dias, acompanhando-se de edema da face, pouco antes do internamento no H.C.B.. Já durante o internamento no referido hospital foi detectada uma

QUADRO 1^{5,6}

Anemia e alcoolismo

Toxicidade directa do etanol
Deficiência de ácido fólico
Anemia sideroblástica
Anemia hemolítica
Anemia ferropénica

* Interno do internato complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital de Castelo Branco

*** Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Serviço de Med II dos H.U.C.

**** Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Director do Serviço de Med II dos H.U.C.

hepatomegália de 3 dedos abaixo do rebordo costal, na linha médio-clavicular, com bordo rombo, tom ictérico da pele e mucosas, não sendo visíveis quaisquer outras alterações.

O doente admitia hábitos alcoólicos acentuados desde há seis meses, cerca de 20 g/dia, negando a ingestão de qualquer outro tipo de bebida. Fumador, 360 maços/ano.

Em relação aos antecedentes pessoais mais importantes, de referir uma toxicod dependência entre os 16 e os 22 anos, com consumo de haxixe, benzodiazepinas, negando contudo o uso de drogas injectáveis.

Como antecedentes familiares, dignos de registo, apenas um avô com dislipidemia.

Nos quadros 2 e 3 podemos observar as principais alterações laboratoriais detectadas no H.C.B. das quais salientamos a hiperbilirrubinemia à custa essencialmente da fracção conjugada, o valor elevado da fosfatase alcalina e gamaGT, a hipercolesterolemia acentuada e a anemia. Tinha sido igualmente realizada neste hospital uma ecotomografia abdominal, com imagem hepática sugestiva de esteatose, assim como um medulograma que mostrava apenas uma hiperplasia da série vermelha.

No exame objectivo, realizado já no nosso Serviço, não se constataram alterações da cor da pele ou das mucosas, não se observaram edemas e a auscultação pulmonar e cardíaca eram normais. Tensão arterial de 180/90 mmHg. O abdómen era normal à inspecção, e à palpação era depressível, indolor e sem organomegalias. Apirético.

Perante a associação de *hábitos alcoólicos acentuados, dislipidemia, provável esteatose hepática* (sugerida pela Eco e confirmada mais tarde por biópsia), *icterícia colestática e anemia hemolítica*, foi avançada a hipótese diagnóstica de Síndrome de Zieve.

Dos exames complementares realizados no nosso Serviço destaca-se o hemograma com Hb = 11g/dl, 3.250 T/l g.v., VGM de 95.7 fl, 6.6 G/l leucócitos com 49% de linfócitos, 42% de neutrófilos, 4% de eosinófilos, 5% de monócitos e 160 G/l reticulócitos; 306 G/l plaquetas e uma velocidade de sedimentação de 78 mm na primeira hora; Bioquímica em que se detectou um cálcio no limite superior da normalidade (10.8 mg/dl), proteínas totais e albumina de 7.2 e 3.9 g/dl respectivamente, fósforo de 2.9 mg/dl, colesterol total elevado (357 mg/dl), triglicéridos de 120 mg/dl, lipidograma com aumento da fracção beta (67.7%), ácido úrico de 8.0 mg/dl, bilirrubinas total e directa de 0.9 e 0.4 mg/dl respectivamente, TGO de 19 U/l, TGP de 13 U/l, fosfatase alcalina de 52 U/l, LDH de 203 U/l, amilasemia de 128 U/l e protrombinemia de 80%. As serologias para hepatite A, B e C, assim como para toxoplasma, sífilis, febre tifóide e brucela eram negativas ou normais. A sumária de urina era normal, assim como o cálcio e fósforo

QUADRO 2

Data	26/07/91	29/07/91	01/08/91	07/08/91	09/08/91
Creatinina	2.1	1.09	1	1.2	1
Uremia	8	13	10	16	14
Glicemia	124	113	127	87	101
K	3,9	4	4,2	5,1	
Na	131	139	136	136	
Uricemia				5,2	
Triglicéridos			160	162	160
Coolest. total			607	454	695
Bilir. directa	8,4		1,6	0,5	0,5
Bilir. total	9,3		3,7	1,7	1,8
S.G.O.T.	161	110	66	25	27
S.G.P.T.	106	84	73	24	24
L.D.H.		436	358	243	256
Fosf. alcalina	237	163	93	72	72
G. transpeptidase	1910	2112	963	318	317
Prot. totais		6,4	6,5		
Albumina		2,9	2,9		
Globulinas					
Alfa 1		0,32	0,26		
Alfa 2		0,64	0,85		
Beta		1,15	1,23		
Gama		1,34	1,23		
Amilasemia		59	51		
Sideremia		136	101		
Cap. fix. ferro		240	218		

QUADRO 3

Data	26/07/91	29/07/91	01/08/91	07/08/91	12/08/91
Eritrócitos	3.52	3.03	2.74	2.64	2.76
Hgb gr/cm3	11.6	9.8	8.9	8.6	8.9
Hematócrito	33.3	28.7	25.8	25.6	26.7
V.G.M.	94.6	94.8	94.3	96.9	96.7
H.G.M.	33.0	32.3	32.5	32.6	32.2
C.H.G.M.	34.8	34.1	34.4	33.6	33.3
Leucócitos	8.9	7.4	6.6	8.6	7.6
N	50%	74%	60%	50%	55%
E		2%	2%		
B					
L	47%	20%	35%		42%
M	3%	4%	3%		3%
Plaquetas	170 000	197 000	324 000	522 000	392 000
Veloc. sedim.		67 mm		131 mm	
Protrombina				100%	

urinários. O estudo das populações linfocitárias foi normal. A imunoelectroforese sérica era normal. Os anticorpos anti-nucleares (DNA, SSA, SSB, Sm, RNP) eram negativos. O esfregaço de sangue periférico mostrou uma esferocitose e no medulograma encontraram-se fragmentos normocelulares, com série megacariocítica bem representada e hiperplasia eritróide. Realizou-se igualmente uma biópsia hepática, detectando-se uma esteatose macrovacuolar difusa, discreto infiltrado inflamatório portal, corpos de Mallory e distensão dos sinusóides.

O achado de esferocitose levou-nos a excluir outras possíveis patologias (Quadro 4). Assim a haptoglobina, doseada fora do período de hemólise, encontrava-se no limite superior do normal (174 mg/dl; N-18-173 mg/dl); o teste de Coombs directo e indirecto eram negativos; o estudo do complemento mostrou um C3 de 0,96 g/l (0.7-1,7) e um C4 de 0.35 g/l (0.15-0.45); a pesquisa de aglutininas a frio e de alo-anticorpos foi negativa; a resistência globular, auto-hemólise e o doseamento das espectrinas, estavam dentro dos parâmetros da normalidade; o cobre sérico era de 1.2 mg/l (0.7-1.4 mg/l); a ceruloplasmina era de 44.9 mg/dl (21-53 mg/dl). Foram igualmente realizados hemogramas a familiares directos (pai, mãe e tios) não tendo sido detectado qualquer outro caso de esferocitose.

Para esclarecimento do cálcio elevado, que entretanto normalizou, pediram-se provas tiroideias que vieram normais, assim como o cintigrama da tiróide, o doseamento da Enzima de Conversão do Angiotensinogénio Sérico (S.A.C.E.), que se encontrava elevada: 100 U/l (N=8-52 U/l), o doseamento da parathormona, que foi normal, o RX do esqueleto que não mostrou qualquer alteração e a TAC do pescoço e mediastino superior que não detectou nenhuma formação anómala, nomeadamente a nível das paratiróides.

O doente melhorou sem qualquer terapêutica, referindo o desaparecimento da astenia e cansaço, assim como a recuperação do apetite.

Teve alta no dia 17 de Setembro de 1991, passando a ser seguido na consulta externa. O último controlo clínico e laboratorial data de 23 de Outubro de 1991, não referindo o doente quaisquer queixas, havendo completa normalização do hemograma, ficha lipídica, cálcio e provas hepáticas. O doente continuava em abstinência alcoólica.

Comentários

O Quadro 1 mostra as principais causas de anemia secundária a consumo excessivo de etanol.

1 - Qualquer das alterações descritas no nosso caso clínico pode, isoladamente, acompanhar um consumo excessivo de etanol; assim, é frequente encontrar nos alcoólicos uma esteatose hepática, uma dislipidemia (quase sempre uma hipertrigliceridemia), uma anemia e/ou uma icterícia. A simultaneidade verificada, no presente caso, de hábitos alcoólicos acentuados, anemia hemolítica, icterícia colestática, hipercolesterolemia e esteatose hepática é, por alguns autores, classificado como Síndrome de Zieve^{6,7,8}.

Em relação à anemia encontrada no Síndrome de Zieve admite-se a sua natureza hemolítica, de causa extracorpuscular embora o mecanismo exacto seja ainda motivo de controvérsia⁹. Para Zieve a hiperlipidemia seria a principal causa. Segundo este autor certos lípidos, como a lisolecitina, têm propriedades fortemente hemolíticas; a presença desta gordura no sangue, mesmo que em pequena quantidade, provocaria hemólise³. Outro mecanismo responsável pela destruição globular seria o desequilíbrio entre substâncias favorecedoras da hemólise (lisolecitina, lisocefalina, ácidos gordos livres) e outras com propriedades antihemolíticas (lecitina, albumina e globulina)^{3,5,10}.

Para Maxwell e col. verificar-se-ia um aumento dos lípidos plasmáticos e celulares (glóbulos vermelhos), nas crise de hemólise. Para este autor seriam os lípidos celulares aumentados (colesterol, lecitina), os principais responsáveis pela destruição globular, voltando ao normal, assim como a sobrevida dos glóbulos vermelhos, com a abstinência alcoólica⁴.

QUADRO 4^{5,11}

Diagnóstico diferencial da esferocitose

- Esferocitose hereditária
- Hemólise imuno-hemolítica
- Microangiopatia
- Infecções (*Clostridium welchii*)
- Enzimopatias
- Doença de Wilson

Para outros autores a hiperlipidemia jogaria um papel secundário na hemólise; o desenvolvimento agudo de fígado gordo, com o concomitante aumento na hipertensão portal e esplenomegalia, seria o principal condicionante da hemólise no Síndrome de Zieve^{5,6}.

A dislipidemia, particularmente à custa dos triglicéridos, é um achado comum nos consumidores de álcool, mesmo que moderados e o seu mecanismo terá a ver com o facto da metabolização hepática do etanol proporcionar uma "poupança" de ácidos gordos livres, que serão posteriormente transformados em triglicéridos^{11,12}. No Síndrome de Zieve encontramos quer uma hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia isoladas ou uma hiperlipidemia mista. A sua patogenia estará relacionada com a esteatose hepática e mobilização aumentada das gorduras, efeito do álcool sobre o metabolismo hepático e atingimento pancreático com déficite de lipase^{1,3,11}.

Uma esteatose hepática, particularmente se associada à presença de corpos de Mallory, é um achado frequente em pessoas que consomem álcool, ainda que em quantidades moderadas, não havendo por vezes qualquer manifestação clínica ou laboratorial denunciadora desta alteração histológica⁸. A esteatose hepática é usualmente uma doença benigna, com auto-resolução em 4 a 6 semanas após a abstinência alcoólica, particularmente se se tratar de uma esteatose de grau I⁸.

Uma icterícia colestática, por vezes grave, acompanha esporadicamente a esteatose hepática⁸.

Em relação à terapêutica, não é necessário qualquer medida especial além da óbvia abstinência absoluta do consumo de etanol^{2,3,5}. Preconiza-se uma medicação sintomática sempre que necessário (síndrome de abstinência), ácido fólico e tiamina em caso de carências destas vitaminas. A recuperação (clínica, laboratorial e histológica) é frequentemente total, sendo possíveis as recidivas se houver reinstalação de consumo alcoólico^{2,3,5}.

Sendo comum nos alcoólicos crónicos a ocorrência de alterações neurológicas, algumas com gravidade, não é de estranhar a associação de Síndrome de Zieve com acidentes vasculares cerebrais. Encontra-se descrito um caso clínico em que um doente alcoólico, hiperlipidémico e com fígado esteatósico, sofreu uma hemorragia intracerebral, tendo sido

detectada uma alta concentração de lípidos no líquido cefalorraquídeo, facto este raro na literatura por nós consultada¹³.

2 - A presença de esferócitos no sangue periférico, se bem que comum numa hemólise por hiperesplenismo, um dos mecanismos subjacentes à anemia no Síndrome de Zieve, obrigou-nos a um diagnóstico diferencial.

Uma anemia imuno-hemolítica foi excluída, com alguma certeza, devido à negatividade do teste de Coombs directo e indirecto, complemento normal e ausência de crioglobulinas e imunoglobulinas a quente¹⁴.

A normalidade dos testes de auto-hemólise, resistência osmótica, doseamento das espectrinas e o estudo dos familiares permitem-nos excluir uma esferocitose hereditária⁷.

O cobre e a ceruloplasmina plasmáticos normais assim como a biópsia hepática são contra a hipótese de doença de Wilson como causa da esferocitose, não sendo possível a sua exclusão absoluta pela impossibilidade de dosear o cobre hepático⁷.

3 - Um achado laboratorial, para o qual não obtivemos explicação, foi o valor do cálcio sérico elevado (mais concretamente, no limite superior da normalidade). A concomitância de uma elevação da S.A.C.E. não nos forneceu qualquer ajuda diagnóstica; com efeito trata-se de um marcador pouco específico e, na ausência de qualquer outra alteração clínica e histológica compatível com sarcoidose, este diagnóstico foi por nós excluído; por outro lado está descrita a associação de níveis elevados da referida enzima com patologia hepática, nomeadamente hepatite viral, hepatite crónica e **doença hepática alcoólica**, pensando nós ser esta última a razão mais provável da elevação da S.A.C.E. no presente caso¹⁵. Outras possíveis causas da hipercalcemia foram pesquisadas através do doseamento da PTH, realização de medulograma, imuno-electroforese das proteínas séricas e RX e cintigrama do esqueleto. Houve normalização do valor do cálcio, sem qualquer terapêutica, ao fim de 15 dias de internamento.

4 - A normalização de todos os parâmetros clínicos e laboratoriais após a abstinência alcoólica, e sem qualquer outra terapêutica reforça o possível relacionamento da toxicidade etanólica com a clínica apresentada, sendo para alguns autores mais uma característica essencial do Síndrome de Zieve^{2,3}.

Bibliografía

1. Gadrat J, Blazy L, Douste, Pascal JP et Frexinos J. Syndrome de Zieve associé a une pancréatite calcifiante: Le rôle du pancréas et des lysolecithines dans l'anémie. *La Presse Médicale* 1967;75, 16: 789-792
2. Larkin EC, Williams EJW. Alcohol and the Blood. *The Medical Clinics of North America* 1984; 68, 1: 105-120
3. Luzzatto L. Inherited haemolytic anaemias, in *Postgraduate Haematology*, Edited by A.V. Hoffbrand 1988 third edition, London
4. Westerman MP, Balcerzak SP, Heinle EW. Red cell in Zieve's syndrome: Their relation to hemolysis and to red cell osmotic fragility. *J Lab & Clin Med* 1968; 72, 4: 663-668
5. Pozo TG, Garcia-Ondina ER, Llorca JB, Celma FA. Síndrome de Zieve. *Rev Esp Ap Digest* 1987; 72, 4 II: 453-454
6. Martin JLRG, Acosta LE, Escuín JSC. Síndrome de Zieve. *Rev Clin Esp* 1985; 177, 3: 148-149
7. Petite JP. Le syndrome de Zieve. *Vie Méd* 1967; 48, 7: 1209-1224
8. Pimstone NR, French SW. Alcoholic liver disease. *The Medical Clinics of North America* 1984; 68, 1: 39-56
9. Balcerzak SP, Westerman MP, Heinle EW. Mechanism of anemia in Zieve's Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences* 1968; 255: 277-287
10. Zieve L. Hemolytic anemia in liver disease. *Medicine* 1966; 45,6: 497-504
11. Thompson GR. Secondary Hyperlipidaemia, in *A Handbook of Hyperlipidaemia*. Edited by Current Science Ltd. London, 1990
12. Warembourg H, Biserte G, Pauchant M, Jaillard J, Sezille G, Bertrand M. Hyperlipidémie au cours d'une hépatite chronique d'origine alcoolique. *La Presse Médicale* 1968; 76,43: 2039-2042
13. Hiltz MJ, Hurk W, Druschky KF and Erbguth. Fat deposition surrounding hemorrhage in a patient suffering from Zieve-syndrome. *Neuroradiology* 1989; 31: 102-103
14. Smith ECG. Acquired haemolytic anaemias, in *Postgraduate Haematology*, Edited by A.V. Hoffbrand, third edition, London 1988
15. SACE in Non-Sarcoid Disorders, in *Clinical and Biochemical Aspects of Sarcoidosis With special reference to Angiotensin-Converting Enzyme*. Faculty of Medicine, Aarhus University. 1983; November 17