

# Síndrome de Zieve, una entidad infradiagnosticada



## Zieve's syndrome, an underdiagnosed entity

En 1958 Leslie Zieve describió una serie de 20 pacientes que presentaban de forma aguda hiperlipidemia, ictericia y anemia hemolítica, todo ello resuelto espontáneamente al cesar el consumo enólico. Estos pacientes presentaban un contexto común de hepatopatía alcohólica. A este cuadro se le conoce como síndrome de Zieve. Se trata de un síndrome raro, probablemente, infradiagnosticado.

Presentamos el caso de un varón de 51 años, sin antecedentes de interés y con un consumo medio alcohólico de 50 g de alcohol al día. Acudió a urgencias presentando un cuadro de malestar generalizado y astenia, así como dolor abdominal difuso. Asociaba ictericia mucocutánea y coluria. Negaba consumo reciente de fármacos, tóxicos o productos de herboristería. A la exploración, destacaba dolor a la palpación en hipocondrio derecho, con hepatomegalia. El paciente ingresa con sospecha de hepatitis alcohólica.

Análiticamente, destacaba bilirrubina total 9,66 mg/dl; bilirrubina directa 4,59 mg/dl; Cr 0,69 mg/dl; FA 855 UI/l; GGT 212 UI/l; GOT (AST) 167 UI/l; GPT (ALT) 133 UI/l; LDH 454 UI/l; Hb 11,3 g/dl; Ht 35%; VCM 95 fl; plaquetas 234.000; INR 1.03; triglicéridemia 1.124 mg/dl, y colesterol total 1.109 mg/dl. Test de Coombs y serologías para virus de la hepatitis A, B y C negativos. Se objetivó una intensa hiperlipidemia, no presente en analíticas previas, así como anemia, con elevación de la LDH y reticulocitos, y disminución de haptoglobina sugestivo de anemia hemolítica no

autoinmune. No se objetivó coagulopatía ni hipoalbuminemia. Valores de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico normales.

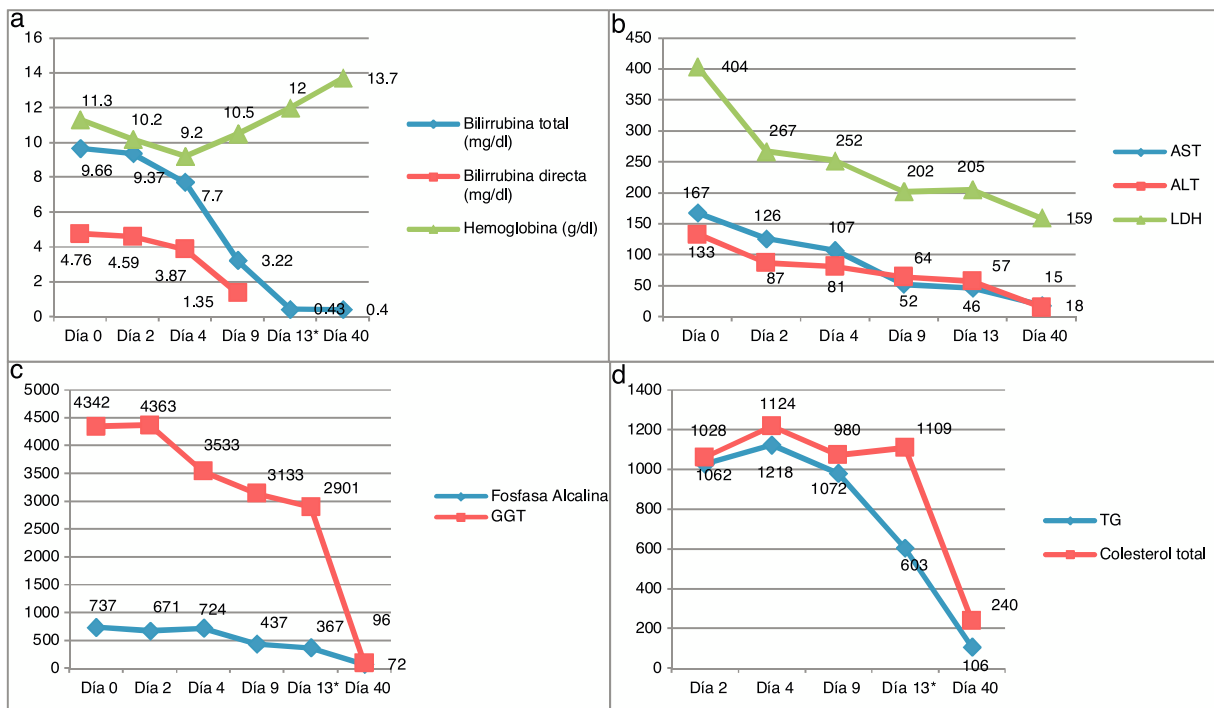
Se completó el estudio con una ecografía y una TC abdominal que mostraban un hígado con un marcado aumento de la ecorrefringencia en relación con esteatosis hepática, sin signos de cirrosis ni hipertensión portal ni lesiones ocupantes de espacio.

El paciente presentó en las primeras 48 h cuadro de ansiedad y temblor distal en contexto de privación alcohólica, con buena respuesta a clometiazol y benzodiacepinas. Ante la estabilidad clínica y la mejoría analítica, se decide el alta hospitalaria.

A las 3 semanas es valorado en consultas de hepatología, objetivando una práctica normalización del perfil lipídico y de los niveles de bilirrubina, transaminasas y hemoglobina (fig. 1). El paciente se encontraba asintomático y en abstinencia alcohólica. Presentaba una elasticidad hepática de 4.1 kPa.

El cuadro clínico es compatible con síndrome de Zieve, cumpliendo los criterios de aparición aguda de anemia hemolítica, hiperlipidemia e ictericia. Se optó por un manejo conservador observando una mejoría espontánea con tratamiento de soporte y abstinencia alcohólica.

Más de 50 años han pasado desde que se describió esta entidad y, hoy en día, sigue sin estar clara la etiopatogenia de la misma. Se han postulado múltiples teorías al respecto. Zieve<sup>1</sup>, inicialmente, propuso que la presencia de anemia hemolítica podría ser secundaria a la exposición de las membranas de los eritrocitos a una elevada presencia de hemolisinas (lisolecitina y lisocefalina). Los lípidos circulantes en sangre ejercerían un papel protector frente a estas enzimas y, al disminuir estos bruscamente, la persistencia



**Figura 1** Evolución analítica de Hb en g/dl y bilirrubina en mg/dl (A), transaminasas y LDH (B y C), y triglicéridos y colesterol total en mg/dl (D).

\* Día del alta hospitalaria.

**Tabla 1** Comparativa entre hepatitis alcohólica aguda y síndrome de Zieve<sup>6</sup>

	Hepatitis alcohólica	Síndrome de Zieve
Ingesta alcohólica reciente	Sí	Sí
Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente
Ictericia	Sí	Sí
Nivel de bilirrubina	Elevado	Elevado
Anemia	Macroscítica	Hemolítica
Hiperlipidemia	No	Sí

Fuente: adaptado de Senatore y MacDonald<sup>6</sup>.

elevada de hemolisinas favorecería la aparición de hemólisis<sup>2</sup>. Esto está en duda, ya que se han descrito casos en los que la presencia de hemólisis coincide con la fase aguda de elevación de lípidos en plasma<sup>3</sup>. Melrose et al.<sup>4</sup> propusieron que podría tratarse de una reacción a un consumo excesivo de alcohol en individuos predispuestos, quizá secundaria a un defecto enzimático que impide la adecuada detoxificación de los metabolitos del alcohol en sangre, originando un exceso de acetaldehído<sup>5</sup>, que se ha demostrado que puede unirse a la membrana de los hematíes, y crear estomatocitos, afectando al flujo de iones a través de la misma, volviéndola inestable. Otro hecho que objetivaron fue una inestabilidad transitoria de la piruvato-quinasa, que se traduce en una depleción del ATP en las células sanguíneas.

Dado su relación con el consumo crónico de alcohol, el síndrome de Zieve puede ser interpretado erróneamente como una hepatitis alcohólica.

Con este caso queremos recordar la existencia del síndrome de Zieve que acontece en pacientes que no presentan necesariamente una hepatopatía crónica de base y que cursa con su resolución espontánea en 3-4 semanas tras el cese del consumo enólico<sup>5</sup>, frente a la hepatitis alcohólica grave, que

puede precisar la administración de corticoides y la realización de pruebas invasivas para su diagnóstico, así como presentar un peor pronóstico. Se incluye una tabla comparativa entre ambas entidades (tabla 1)<sup>6</sup>.

## Bibliografía

1. Zieve L. Jaundice, hypertipemia, and hemolytic anemia: A heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1958;48:471-96.
2. Shinozawa Y, Araki Y, Utsumi K. Inhibitory effect of cholesterol on changes in membrane permeability and potential induced with lysolecithin in red blood cells (author's transl) [Article in Japanese]. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1978;74:297-302.
3. Rosado JL, Enríquez L, Sánchez de Cos J. Síndrome de Zieve. *Rev Clin Esp.* 1985;177:66-7.
4. Melrose WD, Bell PA, Jupe DM, Baikie MJ. Alcohol-associated haemolysis in Zieve's syndrome: A clinical and laboratory study of five cases. *Clin Lab Haematol.* 1990;12:159-67.
5. Solomon LR. Effects of acetaldehyde on human red cell metabolism: Evidence for the formation of enzyme inhibitors. *Chin Chim Acta.* 1988;175:249-56.
6. Senatore FJ, McDonald K. Pitfalls of Treating Alcoholic Hepatitis: Recognizing Hemolytic Anemia in Zieve's Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:577-9.

Jesús Gotor Delso\*, Silvia Espina Cadena, Paula García Cámara, Patricia Sanz Segura, Mónica Llorente Barrio, Rosmery Monzon Baez, Diego Casas Deza, Luis Javier Lamuela Calvo y Vanesa Bernal Monterde

*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jgotor89@gmail.com](mailto:jgotor89@gmail.com) (J. Gotor Delso).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.10.003>  
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.