

Morphologische Befunde bei ZIEVE-Syndrom

GÜNTER WEILER

Institut für Rechtsmedizin am Klinikum der Universität Essen (BRD)

Eingegangen am 14. März 1975

Morphological Findings in ZIEVE's Syndrome

Summary: The macroscopic and microscopic findings of a case of Zieve's syndrome are described (fatty liver, icterus, hyperlipemia and hemolytic anemia in chronic alcoholism). The outstanding macroscopic finding is milky turbidity of the blood in arterial and venous vascular channels as well as hepatomegaly and anaemia of internal organs. A prominent feature of the histological picture is the high-grade lipaemia of the large and small vessels (arteries and veins), capillary occlusions resembling fat embolism in all organs and severe diffuse fatty metamorphosis of the liver. Circulatory disorders and the cause of death are discussed.

Zusammenfassung: Es werden die makroskopischen und mikroskopischen Befunde bei einem Fall mit ZIEVE-Syndrom mitgeteilt. Die wichtigsten makroskopischen Befunde sind eine milchige Verfärbung des Blutes in den arteriellen und venösen Gefäßabschnitten sowie eine Hepatomegalie und Anämie der inneren Organe. Im Vordergrund des histologischen Bildes stehen eine hochgradige Lipämie der großen und kleinen Gefäße (Arterien und Venen), fettembolieartige Kapillarverschlüsse in allen Organen und eine schwere diffuse Leberverfettung. Mögliche Zirkulationsstörungen und Todesursache werden diskutiert.

Key words: Zieve-Syndrom - Hyperlipämie, bei Zieve-Syndrom - Fettembolie, bei Zieve-Syndrom - Alkoholismus, Zieve-Syndrom

Das 1958 von ZIEVE beschriebene Syndrom mit der Symptomentrias Ikterus, Hyperlipämie und hämolytischer Anämie bei chronischem Alkoholismus ist durch seinen passageren Charakter und seine gute Prognose bei Alkoholentzug gekennzeichnet. Die seither mitgeteilten Fälle (WHITCOMB *et al.* 1960, HABER 1961, KESSEL 1962, DALMAU-CIRIA 1962, STRÖM 1963, LOSOWSKI *et al.* 1963, FUKUDA *et al.* 1964, FEKETE *et al.* 1964, NONAMI 1964, SMITH *et al.* 1964, KUHN *et al.* 1964, BLASS 1966, OLDERSHAUSEN 1968, WESTERMAN *et al.* 1968, GITLIN 1969, PICKARDT *et al.* 1969, HECK *et al.* 1970) behandeln Ätiologie, Klinik und Therapie dieser Erkrankung. HECK *et al.* (1970) haben die Befunde von 60 Literaturfällen und 5 eigenen Beobachtungen ausgewertet. Die Pathogenese des Hauptsymptoms Hyperlipämie ist beim ZIEVE-Syndrom noch weitgehend ungeklärt, es werden allgemein jedoch multiple Stoffwechselfaktoren in Verbindung mit Alkoholabusus angenommen. Der

Ikterus ist beim ZIEVE-Syndrom nicht obligat, häufig bestehen im Anfall Oberbauchbeschwerden. Die meisten Autoren konnten durch Leberbiopsie morphologisch eine Leberverfettung und etwa bei einem Drittel der Fälle einen unterschiedlich starken cirrhotischen Umbau oder eine Fibrose feststellen. Uns ist kein Fall bekannt, bei dem der Obduktionsbefund die Diagnose eines ZIEVE-Syndroms erbrachte und die Erkrankung mit der Todesursache in Zusammenhang stand.

KASUISTIK

1. Anamnese

Der 33 Jahre alt gewordene Herr O. betrieb seit Jahren einen starken Alkoholabusus, der bereits eine Behandlung in einer geschlossenen Anstalt erforderlich machte. 1969 erfolgte eine mehrtägige stationäre Beobachtung wegen erstmalig aufgetretener Krampfanfälle. Nach Angaben der Ehefrau sind Krampfanfälle erneut erst wieder drei Wochen vor dem Tode aufgetreten. Am 22. 7. 1973 wurde Herr O. von der Ehefrau um 16 Uhr 10 nicht ansprechbar und nach Luft ringend, im Bett liegend, aufgefunden. Der Notarzt injizierte Alupent intracardial. Bei der Notaufnahme konnten im EKG lediglich vereinzelt Kammerkontraktionen festgestellt werden; eine Defibrillierung blieb erfolglos. Um 17 Uhr 10 verstarb der Patient. Die hausärztliche Betreuung in den letzten Jahren ergab keine Anhaltspunkte für eine diabetische Stoffwechselstörung oder eine Hyperlipämie.

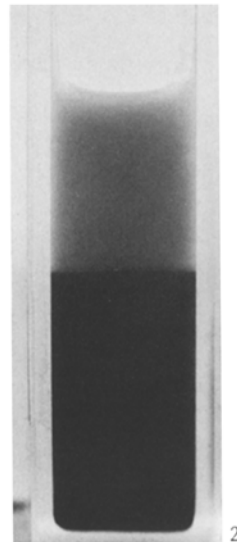


Abb. 1. Meningelavenen mit milchigen Unterbrechungen (im Bild weiß) der Blutsäule

Abb. 2. Die weiße Rahmschicht über dem sedimentiertem Blut beträgt etwa 42 % des Gesamtvolumens

2. Befunde

Die Obduktion der 61 kg schweren und 184 cm langen Leiche erfolgte 17 Stunden p.m. Die Sektionsdiagnose lautete: Starke Vergrößerung und Verfettung der Leber (Organgewicht 2700 g). Milchige Verfärbung des Blutes, vornehmlich im rechten Herzen und den Vv. cordis, in den Pulmonalarterien, den großen Körper-schlagadern und -blutadern, den subpleuralen und meningealen Venen. In den Meningealvenen milchig aussehende Füllung mit unterschiedlich großen Unterbrechungen der Blutsäule (Abb. 1). Mäßige Hirndruckzeichen (Hirngewicht 1336 g) und geringer Hydrocephalus internus. Geringe schlaffe Dilatation des rechten Herzens. Feine subendocardiale Blutungen in der Ausflußbahn der linken Herzkammer. Geringes Lungenödem. Zeichen der Schockniere. Anämie der inneren Organe bei blutreicher Milz. Milchige Verfärbung der Herzbeutelflüssigkeit bei Zustand nach Herzpunktion mit Anstich eines Astes der V. coronaria dextra. Zahlreiche unterschiedlich große und alte Unterblutungen der Haut am Körperstamm und der Streckseite der Extremitäten. Schwach ausgebildete, blasse Totenflecke. Das Herzblut sedimentiert in vitro in zwei nahezu gleichhohe Säulen von festen dunkelroten Blutbestandteilen und einer rahmigen Plasmaschicht (Abb. 2).

Die histologische Untersuchung ergänzt den Leberbefund als schwere diffuse, großtropfige Verfettung bei leichter Fibrose und periportalen Rundzellinfiltraten. Die Kupffer'schen Sternzellen sind granulär verfettet. Eine leichte granuläre bis feintropfige Verfettung findet sich ferner in den Tubulusepithelien der Niere, den Alveolarepithelien der Lunge und den Reticulumzellen der Milz. An mit Sudanschwarz B und Scharlachrot gefärbten Gefrierschnitten lassen sich in allen Organen in den größeren und mittleren Ästen der Arterien und Venen dichte, homogene, innenhautnah gelegene Fettsubstanzen nachweisen. An anderen Gefäßquerschnitten mit mittlerem und kleinem Kaliber erkennt man eine Durchmischung des Blutes mit fein- bis grobtropfigem als auch granulärem Fett, wobei die granulären Bestandteile sog. Chylomikronen entsprechen (Abb. 3 und 4). In allen Organen, vornehmlich jedoch in Lungen und weißer Substanz des Gehirns, sind überdies immer wieder Verschlüsse von Kapillaren mit Fett-

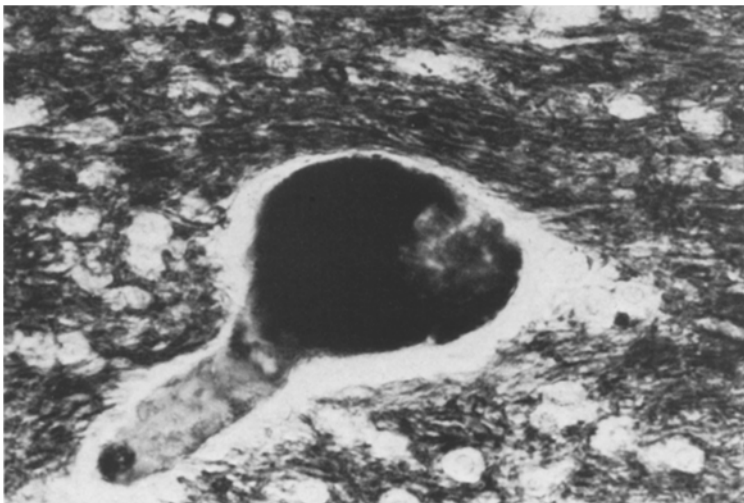


Abb. 3. Lipämie einer subcorticalen Markvene des Gehirns. Sudanschwarz B. 500 x. Ausschnittsvergrößerung 3,5

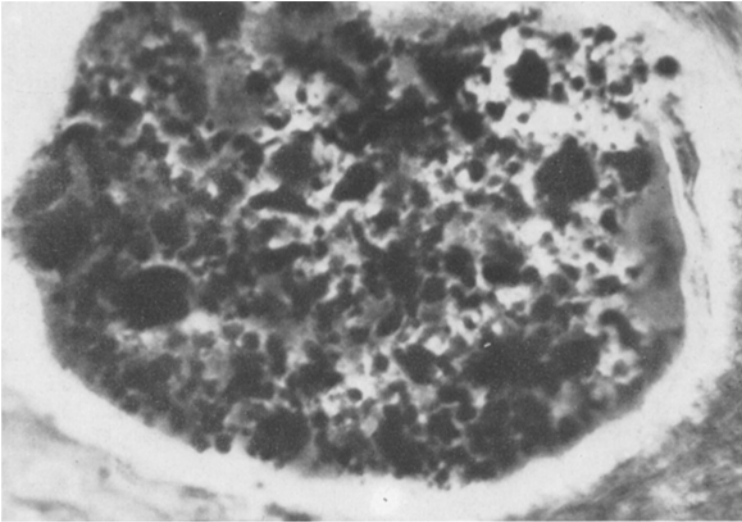


Abb. 4. Fein- bis grobtropfige Lipämie einer Markvene des Gehirns. Tröpfchen-
größe bis 12μ . Sudanschwarz B. 500 x. Ausschnittsvergrößerung 3,5

substanzen, wie bei kapillärer Fettembolie zu beobachten. Diese Verschlüsse unterscheiden sich deutlich von feindispersen Emulsionen, z.B. bei diabetischer Lipämie. Andere Kapillaren sind dagegen lediglich mit blasserem, unscharf begrenztem sudanophilem Blutplasma angefüllt. Die makroskopisch erkennbaren Unterbrechungen der Blutsäule von Meningealvenen (Abb. 1) erweisen sich im Häutchenpräparat und histologisch als durch Fettsubstanz bedingt. Schäden, die auf eine Hypoxie infolge von Durchblutungsstörungen zu beziehen wären, sind nicht vorhanden.

Die chemisch-toxikologische Untersuchung der asservierten Körperflüssigkeiten, Organteile und des Mageninhalts auf Giftstoffe und Fremdstoffen verlief negativ. Die Alkoholbestimmung ergab am Femoralisblut 0,11 % bei einem Wassergehalt von 71 %.

DISKUSSION

Im Vordergrund des morphologischen Bildes steht eine hochgradige Lipämie, die in den größeren Gefäßen (Arterien und Venen), physikalisch bedingt, wandständig in Erscheinung tritt, in den Gefäßen mittleren und kleinen Kalibers den fein- bis grobtropfigen Charakter erkennen läßt, und in den Kapillaren zu fettembolieartigen Verschlüssen führt. Folgt man der histologischen Einteilung sudanophiler, intravasaler Substanzen von BSCHOR (1961), so handelt es sich hier überwiegend um Neutralfett. Dieser ausgeprägten Lipämie steht nur eine leichte Verfettung der Zellen des RES und der Tubulusepithelien der Nieren bei gleichzeitiger hochgradiger Verfettung der Leberparenchymzellen gegenüber.

Die gefundenen intravasalen Fett-Tröpfchen und Verschlüsse wurden nach Ausmaß und Lokalisation bisher nur bei Fällen mit traumatischer Fettembolie und im Tierexperiment bei Fettinfusionen (SCHUBERT *et al.* 1962, ELSTER 1963, HUPE 1966, GRIEM 1967) beobachtet. Ähnliche histologische Bilder mit Fettemboliën der Lunge und geringer Lipämie fanden DURLACHER *et al.* (1957), BSCHOR (1961, 1963) und THALER (1962) bei plötzlichem Tod in Verbindung mit chronischem Alkoholismus und Fettleber. BSCHOR (1961) und ELSTER (1963) beschreiben die typischen wandständigen Lipidablagerungen in den größeren und mittleren Gefäßen. Die genannten tierexperimentellen Untersuchungen ließen zusätzlich starke intracelluläre Verfettungen, vorwiegend der Zellen des RES, erkennen. Die von uns beobachtete leichte Verfettung der Zellen des RES, insbesondere der Sternzellen, im Gegensatz zu Lipämien anderer Genese, kann in Zusammenhang mit dem passageren Charakter der Lipämie bei ZIEVE-Syndrom gesehen werden. Nach HOFFHEINZ (1933) ist bei einer Lipämie meist erst durch postmortale Prozesse eine Fett-Tröpfchenbildung zu erwarten, die dann das Bild einer Fettembolie vortäuschen kann. SEVITT (1962) und WEHNER (1968) lehnen in ihren Monographien eine Fettembolie bei endogener Hyperlipämie ab, wobei WEHNER (1968) Fälle von Fettembolie bei verschiedenen Vergiftungen (u.a. Alkohol) referiert. Das Sektionsbild des von uns beobachteten Falles entspricht den schwersten Formen der Lipämie, insbesondere bei Diabetes, wie HUEBSCHMANN (1926) zusammenfassend darstellt. HUEBSCHMANN (1926) weist hierbei besonders auf die Bedeutung der erhöhten Viscosität des lipämischen Blutes und die dadurch in den Kapillaren verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit hin. BOSCH *et al.* (1963) konnten an Kaninchen 90 Minuten nach i.v. Injektion von Fettemulsion und Heparin eine Somnolenz und konvulsive Krämpfe feststellen. Bei einigen Fällen von Fettembolie bei chronischem Alkoholismus und Fettleber, die von THALER (1962) mitgeteilt werden, trat der Tod unter Krämpfen ein. Möglicherweise handelt es sich bei einigen der beschriebenen Fälle von Fettembolie bei chronischem Alkoholismus um eine ZIEVE-Syndrom, das gerade wegen seines passageren Charakters nicht in seiner wirklichen Häufigkeit erkannt wird. Nach klinischen Untersuchungen besteht beim ZIEVE-Syndrom überwiegend eine Erhöhung der Neutralfette, des Cholesterins und der Phosphatide, wobei auch der intraerythrocytäre Lipidgehalt vermehrt ist. In dem hier beschriebenen Fall mit ZIEVE-Syndrom, Anamnese und Befunde sprechen gegen die Annahme lediglich einer Hyperlipämie bei Alkoholismus, erscheint uns bei der hochgradigen Lipämie, die makroskopisch zu größeren Unterbrechungen der roten Blutsäule der Meningealvenen und mikroskopisch zu kapillären Fettverschlüssen führte, die Diskussion einer hypoxischen Permeabilitätsstörung und erheblichen passageren Zirkulationsstörung mit den

Folgen von Bewußtlosigkeit und Krämpfen gerechtfertigt. Das Fehlen eines morphologischen Substrates für hypoxämische Durchblutungsstörungen spricht dafür, daß es sich hier nur um vorübergehende Fettverschlüsse der Kapillaren handelt, im Gegensatz zu der traumatischen Fettembolie. In dem mitgeteilten Fall kann der Tod im hypoxischen Krampfstadium eingetreten sein, wahrscheinlicher ist jedoch ein überwiegendes Herz- Kreislauf-Versagen unter den Zeichen der geschilderten akuten Atemnot. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen Todesursache und ZIEVE-Syndrom wird hierbei zusätzlich über eine Ausschlussdiagnose gesichert. So haben wir uns in diesem Fall für die Annahme eines natürlichen Todes in Zusammenhang mit einem ZIEVE-Syndrom entschlossen.

LITERATUR

- BLASS, J.P., DEAN, H.M.: The relation of hyperlipemia to hemolytic anemia in an alcoholic patient. *Amer. J. Med.* 40, 283-289 (1966)
- BOSCH, J. v.d., BILLIAU, A.: Convulsive syndrome in rabbits injected with fat emulsion and heparin. *J. exp. Med.* 118, 515-526 (1963)
- BSCHOR, FR.: Über Fettstoffe in Schwellkörpergefäßen der Nasenmuscheln bei Hyperlipämie. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 51, 538-549 (1961)
- BSCHOR, FR.: Fettleber und Fettembolie. ERgänzende Bemerkungen zum Beitrag von H. Tahler in dieser Wochenschrift 87, 1207 (1962). *Dtsch. med. Wschr.* 88, 1112-1113 (1963)
- BSCHOR, FR.: Organschäden bei chronischem Alkoholismus und plötzlichem Tod. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 59, 227-235 (1967)
- DALMAU-CIRIA, M: Zieve's Syndrome. *Med. Clin. (Barc)* 39, 310-313 (1962)
- DURLACHER, S.H., MEIER, J.R., FISHER, R.S., LOVITT, W.V.: Sudden death due to pulmonary fat embolism in chronic alcoholics with fatty liver. *Acta med. lëg. soc. (Liège)* 11, 229-230 (1957)
- ELSTER, K.: Morphologisches Bild bei Fettinfusionen. *Med. u. Ernähr.* 4, 61-67 (1963)
- FEKETE, T., JOOB, S.: Az un. Zieve syndromáról *Orv. Hetil.* 105, 1577-1578 (1964)
- FUKUDA, R., OMOTO, T., TAMIYA, K.: A case of alcoholic fatty liver with Zieve's syndrome. *J. Jap. Soc. Intern. Med.* 52, 1495-1501 (1964)
- GITLIN, N.: Zieve's syndrome and porphyrinuria in an alcoholic. *Brit. med. J.* 1, 96-98, (1969)
- GRIEM, W.: Histochemische Untersuchungen von Lipidablagerungen nach intravenöser Fettinfusion. *Anaesthesist* 16, 128-132 (1967)
- HABER, J.: Syndrome de Zieve. *Acta gastro-ent. Belg.* 24, 251-256 (1961)
- HECK, J., KEITEL, K., GEHRMANN, G.: Zwischenbilanz des Zieve-Syndroms. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2058-2062 (1970)
- HOFFHEINZ, S.: Die Luft- und Fettembolie. Stuttgart: F. Enke 1933
- HUEBSCHMANN, P.: Fremde Blutbeimengungen. Lipämie. *In: Handb. der spez. path. Anat. u. Histol.* I/1, 128-141, Berlin: Springer 1926
- HUPE, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Abbau i.v. injizierten Fettes im Kurzversuch. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 316, 597-602 (1966)
- KESSEL, L.: Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in chronic alcoholics (Zieve's syndrome). *Amer. J. Med.* 32, 747-757 (1962)
- KUHN, D., MEISER, J., WAGNER, A., NEUBER, G.: Passagere hämolytische Anämie bei Hyperlipämie und Leberschädigung infolge Alkoholismus (Zieve-Syndrom). *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1634-1640 (1966)

- LOSOWSKI, M.S., JONES, D.P., DAVIDSON, C.S., LIEBER, C.S.: Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism. *Amer. J. Med.* 35, 794-803 (1963)
- NONAMI, K.: My memo to remember: Zieve's syndrome. *Clin. All Round (Osaka)* 13, 921-926 (1964)
- OLDERSHAUSEN, H.-F.: Betrachtungen zum Zieve-Syndrom. *In: Beck, K. (Hrsg.), Ikterus, S. 219-225 Stuttgart-New York: Schattauer 1968*
- PICKARDT, R., STAHLHEBER, H.: Zieve-Yndrom. Zwei weitere Fälle. *Med. Klin.* 64, 1982-1987 (1969)
- SCHUBERT, G.E., KRÜGER, G.A.: Morphologische Befunde bei parenteraler Zufuhr feintropfiger Fettemulsionen. *Z. ges. exp. Med.* 135, 505-523 (1962)
- SEVITT, S.: *Fat embolism.* London: Butterworth 1962
- SMITH, J.A., LONERGAN, E.T., STERLIN, K.: Spur-cell anemia. Hemolytic anemia with red cells resembling acanthocytes in alcoholic cirrhosis. *New Engl. J. Med.* 271, 396-398 (1964)
- STRÖM, J. Zieve's syndrome. Report of a case. *Acta med. scand.* 174, 219-222 (1963)
- THALER, H.: Fettleber und Fettembolie. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 1207 (1962)
- WEHNER, W.: *Die Fettembolie.* Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit (1968)
- WESTERMAN, M.P., BALCERZAK, S.P., HEINLE, E.W.: Red cell lipids in Zieve's syndrome: Their relation to hemolysis and to red cell osmotic fragility. *J. Lab. clin. Med.* 72, 663-669 (1968)
- WHITCOMB, H.C., JOB, J.H.: Zieve's syndrome: a case report. *Rocky Mtn. med. J.* 57, 49-51 (1960)
- ZIEVE, L.: Jaundice, Hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann. int. Med.* 48, 471-496 (1958)
- ZIEVE, L., HILL, E.: Hemolytic anemia in cirrhosis. *Sth. med. J. (Bgham, Ala.)* 52, 903-911 (1959)
- ZIEVE, L., HILL, E.: Two varieties of hemolytic anemia in cirrhosis. *Sth. med. J. (Bgham, Ala.)* 54, 1347-1352 (1961)

Dr. med. G. WEILER
Institut für Rechtsmedizin
am Klinikum der Universität Essen
- Gesamthochschule -
D - 4300 Essen 1, Hufelandstr. 55
Bundesrepublik Deutschland