

AFECTACIÓN HEPÁTICA DE ORIGEN INFECCIOSO NO RELACIONADO CON VIRUS HEPATOTROPOS

HEPATIC INVOLVEMENT OF INFECTIOUS ORIGIN NOT RELATED TO HEPATOTROPIC VIRUS

Gálvez Fernández RM, Rosales Zabal JM, García Gavilán MC

Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

Resumen

El hígado es un órgano implicado en múltiples funciones orgánicas. Debido a su localización anatómica y sobretodo a su anatomía vascular especial, con llegada a su parénquima de flujo venoso portal proveniente de intestino y bazo principalmente y de flujo arterial a través de la arteria hepática formando parte de la circulación sistémica, hace que el hígado esté especialmente expuesto a diferentes agentes patógenos, principalmente de origen viral, sin poder olvidar a las infecciones bacterianas, parasitarias y fúngicas. La importancia de este hecho hace que el gastroenterólogo cuando está evaluando a un paciente con hipertransaminasemia, además de descartar las principales causas de las misma, en función del contexto clínico y de los datos epidemiológicos, recuerde la necesidad de descartar causas infecciosas menos habituales que podría justificar una alteración del perfil hepático que en ocasiones puede representar cierta gravedad, sobretodo si no se diagnostica y se indica el correcto tratamiento específico que incluso, a veces, requiere de tratamientos invasivos o cirugía. Revisaremos las principales causas infecciosas que pueden producir daño hepático, sin considerar a los virus

hepatotropos, es decir, los virus no hepatotropos, bacterias, parásitos y hongos.

Palabras clave: daño hepático, hipertransaminasemia, afectación hepática, hepatopatía, virus no hepatotropos, bacterias, parásitos hepáticos, hongos.

Abstract

The liver is an organ involved in multiple organic functions. Due to its anatomical location and especially its special vascular anatomy, with its parenchyma of portal venous flow coming mainly from the intestine and spleen and arterial flow through the hepatic artery forming part of the systemic circulation, it makes the liver is especially exposed to different pathogens, mainly of viral origin, without forgetting bacterial, parasitic and fungal infections. The importance of this fact makes the gastroenterologist when evaluating a patient with hypertransaminasemia, in addition to ruling out the main causes of them, depending on the clinical context and epidemiological data, remember the need to rule out less common infectious causes that could justify an alteration of the liver profile that can sometimes represent a certain severity, especially if it is not diagnosed and the correct specific treatment is indicated that even, sometimes, requires invasive treatments or surgery. We will review the main infectious causes that can cause liver damage, without considering hepatotropic viruses, that is, non-hepatotropic viruses, bacteria, parasites and fungi.

CORRESPONDENCIA

Roque Miguel Gálvez Fernández
Hospital Costa del Sol, Marbella
29603 Marbella (Málaga)
roque_galfer5@hotmail.com

Fecha de envío: 18/11/2019

Fecha de aceptación: 17/01/2020

Keywords: liver injury, hypertransaminasemia, hepatopathy, nonhepatotropic virus, bacteria, liver parasites, liver fungi.

Introducción

La afectación hepática en el contexto de infecciones sistémicas es un problema clínico frecuente, debido a la localización y el tamaño del parénquima hepático, al papel activo del sistema retículo-endotelial en procesos infecciosos, así como al doble aporte sanguíneo, arterial y venoso, que recibe; y a la capacidad de recibir también gérmenes por vía linfática.

La lesión hepática puede ser producida por un daño directo, debido a la invasión del parénquima por el propio germen, o indirecto, por múltiples mecanismos, entre ellos debido a toxinas, reacción inmune o en el contexto de un fracaso multiorgánico, por ejemplo. El espectro clínico comprende desde reacciones hepáticas leves, con escasa o nula expresión clínica, hasta formas muy graves de hepatitis fulminante con alta mortalidad. Dicha variabilidad en cuanto a la expresión clínica va a depender de diferentes factores como la magnitud de la infección sistémica, el grado de virulencia y hepatotropismo del patógeno, así como a la respuesta inmune del paciente, y a la presencia o ausencia de daño hepático previo a la infección.

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el daño hepático no son motivo de esta revisión, de manera que se van a describir a continuación cuáles son los agentes patógenos que provocan daño hepático así como las particularidades de los mismos.

Afectación hepática por virus no hepatotropos

En la [tabla 1](#) se presentan, de manera resumida, los virus que más frecuentemente pueden producir alteraciones hepáticas.

Tabla 1. Principales virus sistémicos que provocan alteración hepática.	
Herpesvirus	Citomegalovirus (CMV), Virus Epstein-Barr (VEB) Otros: Herpes simple 1 y 2, Varicela-Zóster, Herpes virus humano 6 y 8 (HHV 6 y 8)
Otros virus	VIH, Sarampión, Rubeola, Coxackie, Echovirus, adenovirus, parvovirus B19, otros virus exóticos (fiebre amarilla, dengue, otras fiebres hemorrágicas como virus ébola o fiebre Marburg por ejemplo)

Herpesvirus.

La familia herpesvirus agrupa unas 150 especies de virus ADN, 8 de las cuales afectan a humanos. Los herpesvirus se caracterizan por presentar, tras una infección primaria más o menos sintomática, un periodo de latencia de por vida en ganglios nerviosos, glándulas secretoras o linfocitos, con reactivaciones posteriores

de frecuencia y gravedad variable. Estos virus pueden producir enfermedad mediante lesión tisular directa, por mediación inmune o, incluso, a través de transformación neoplásica.

Citomegalovirus (CMV)

La enfermedad congénita por citomegalovirus (CMV), también conocido como Virus Herpes Humano 5 (HHV-5), suele ser grave, con afectación multiorgánica y alta morbimortalidad. La infección perinatal suele ser asintomática, aunque se ha descrito que puede producir una hepatitis granulomatosa persistente e hipertensión portal. En el adolescente y el adulto joven inmunocompetentes, la primoinfección por CMV puede manifestarse en forma de mononucleosis infecciosa, generalmente en edades algo mayores que la asociada al VEB, y con fiebres más prolongadas. La afectación hepática es, en general, más leve, con elevaciones moderadas de transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina, pero más marcadas de GGT. La ictericia es rara. El diagnóstico es clínico y serológico. En la biopsia, son características las inclusiones intranucleares en ojo de búho. La inmunosupresión inducida por el propio virus, incrementa el riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias en estos pacientes. Por este motivo, actualmente se prioriza una profilaxis activa de la enfermedad por CMV, a través de dos posibles estrategias. Por un lado, puede realizarse una profilaxis universal, en todos los receptores seronegativos para CMV que reciben un injerto de un paciente seropositivo, mediante una pauta secuencial de (val)ganciclovir endovenoso y oral, durante 3 meses. Por otro lado, puede hacerse una profilaxis con (val)ganciclovir más selectiva y menos prolongada, sólo en aquellos que presentan datos de infección sin enfermedad, que se conoce como terapia anticipada. Esta última exige, sin embargo, una monitorización estrecha de la infección, que hoy día se realiza mediante PCR. La elección de una u otra estrategia puede individualizarse según el riesgo del paciente y los recursos de cada centro, pero los datos disponibles sugieren que ambas son eficaces. El tratamiento de la enfermedad establecida ha de realizarse con ganciclovir endovenoso, o foscarnet en caso de resistencias, entre 2-4 semanas^{1,2}.

Virus Epstein-Barr (VEB)

El virus de Epstein-Barr (EBV) o herpesvirus humano 4 (HHV-4) es el agente causal de la mononucleosis infecciosa, que afecta de manera preferente a adolescentes y adultos jóvenes. Este agente infeccioso se ha asociado también con el desarrollo de diversas neoplasias (linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, otros tipos de linfoma, y carcinoma nasofaríngeo). La prevalencia mundial de seropositividad al virus, en grupos de edad avanzada, es mayor del 90%. La infección se transmite por contacto físico estrecho o transfusión. Tras un periodo de incubación de 1-3 semanas, se inicia una fase prodrómica con cefalea, odinofagia, astenia y fiebre errática.

El cuadro típico florido se acompaña de adenopatías cervicales, tonsilitis, esplenomegalia, exantema, aparición de anticuerpos heterófilos (test de Paul-Bunnell) y leucocitosis con una gran proporción de linfocitos atípicos. Entre 70-90% de los pacientes presenta elevaciones moderadas y transitorias de transaminasas. En algo menos de la mitad de los casos puede desarrollarse una hepatitis evidente, con elevación de transaminasas entre 10-20 veces el límite superior de la normalidad y, más raramente hepatomegalia (10-25%). La ictericia puede objetivarse en menos del 10% de los casos, y puede también deberse a hemólisis autoinmune concomitante.

Se observa de manera casi constante una importante elevación de LDH y, algo menor, de fosfatasa alcalina, que junto a la elevación de transaminasas, constituyen la tríada bioquímica típica.

Para el diagnóstico suele bastar la presencia de los síntomas descritos, las alteraciones hematológicas y bioquímicas y la positividad de anticuerpos heterófilos y de la serología específica.

El tratamiento es sintomático. La administración de aciclovir o ganciclovir es ineficaz.

El pronóstico es, en la inmensa mayoría de casos, excelente, con recuperación espontánea en 6-12 semanas. En ciertos casos, puede persistir durante meses una astenia de intensidad variable. Las formas hepáticas agudas graves son extremadamente raras en pacientes inmunocompetentes. Se han descrito casos de hepatitis graves en pacientes inmunocomprometidos con ciertas enfermedades linfoproliferativas. La hepatitis mononucleósica puede actuar como desencadenante de una hepatitis autoinmune^{3,4}.

Otros Herpesvirus

Los VHS tipo 1 y 2 son herpesvirus humanos ubicuos que pueden afectar todos los tejidos. La enfermedad visceral en el adulto inmunocompetente es excepcional, pero tanto en el periodo neonatal, como en embarazadas y adultos inmunodeprimidos, puede ser muy grave. En estos casos, el diagnóstico precoz es esencial, ya que la hepatitis herpética es una de las pocas causas de hepatitis aguda grave tratable. El diagnóstico ha de basarse en la sospecha clínica y en una confirmación mediante serología, PCR y/o biopsia. El tratamiento de elección es el aciclovir, y su empleo empírico hasta la confirmación diagnóstica debe considerarse en casos de hepatitis aguda grave.

El virus de la varicela-zóster (VVZ), causa afectación hepática casi exclusivamente en pacientes gravemente inmunocomprometidos. Generalmente, se trata de una hepatitis leve concomitante a un brote cutáneo, aunque se han descrito casos de hepatitis fulminante. El tratamiento de los casos graves ha de hacerse con aciclovir.

La primoinfección por herpesvirus humano 6 (HHV-6) se puede manifestar en forma de hepatitis aguda, en algunos casos grave. El HHV-8 es el agente causal del sarcoma de Kaposi, y se ha relacionado también con la enfermedad de Castleman. En pacientes receptores de trasplante de donantes infectados se han descrito casos de hepatitis graves.

Otros Virus

La afectación hepática en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente. Se ha demostrado la presencia de RNA del virus en hepatocitos, células de Kupffer y células del endotelio hepático, tanto en la primoinfección como en fases avanzadas de la enfermedad. La forma de enfermedad hepática por VIH más característica ha sido tradicionalmente la colangiopatía esclerosante crónica, aunque desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), es infrecuente. La afectación directa por el virus puede dar lugar también a una hepatitis

concomitante, con necrosis focal, inflamación portal, granulomas e incluso peliosis⁵.

En el sarampión pueden objetivarse elevaciones moderadas de transaminasas (sobre todo en adultos jóvenes), aunque la hepatitis clínicamente significativa es rara.

El virus de la rubéola se asocia con infecciones congénitas graves, que pueden cursar con hepatoesplenomegalia importante, ictericia y marcada elevación de enzimas colestásicas. En niños y adultos jóvenes, la afectación hepática es rara.

Los enterovirus no-poliovirus son responsables de síndromes febriles exantemáticos en niños y adultos jóvenes. Uno de estos virus, el virus coxsackie, especialmente el tipo B, se ha asociado con hepatitis fulminantes en neonatos y niños. En adultos, se han descrito ocasionalmente casos de hepatitis colestásica. Los tipos B4 y B5, por su parte, se han asociado también con el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

El adenovirus es una causa importante de hepatitis grave con alta mortalidad en niños con inmunodeficiencias congénitas. También se han descrito casos graves en el curso de inducciones quimioterápicas en leucemia aguda. En inmunocompetentes, la afectación hepática es rara.

Respecto al parvovirus B19, el típico cuadro de anemia aplásica con el que se relaciona puede acompañarse de necrosis hepatocelular masiva y hepatitis fulminante.

Numerosas especies de virus denominados exóticos, con prevalencias variables en países tropicales y subtropicales, que se manifiestan generalmente en forma de síndromes febriles sistémicos, pueden expresar también afectación hepática. En sus formas más graves, pueden dar lugar a un síndrome de coagulación intravascular diseminada con diátesis hemorrágicas, y fallo multivisceral. En este contexto, puede darse una hepatitis secundaria y, en ocasiones, insuficiencia hepática aguda grave. En el caso específico del virus de la fiebre amarilla, es característica la presencia de una marcada esteatosis hepática, en ocasiones con hallazgos patológicos característicos, como los cuerpos de Councilman (inclusiones citoplasmáticas) o los de Torres (intranucleares).

Afectación hepática por bacterias (Tabla 2)

La afectación hepática es una complicación común dentro de las infecciones sistémicas de origen bacteriano. Su frecuencia varía en función de la gravedad del proceso. En un tercio de los pacientes que presentan bacteriemia se van a poder observar elevaciones, por lo general de carácter leve, en las enzimas de colestasis y bilirrubina, mientras que esta afectación se ve de manera prácticamente universal en los casos de shock séptico, con elevaciones mucho más acusadas de las enzimas de colestasis y transaminasas. Esta afectación tiene un carácter multifactorial. Tienen un papel importante la hipoperfusión hepática secundaria al estado de shock, la endotoxemia o bacteriemia y la invasión directa de la vía biliar o el parénquima hepático. Al cuadro clínico característico del proceso infeccioso subyacente, se suma la ictericia que, de prolongarse en el tiempo, es un marcador de mal pronóstico. La afectación histológica incluye una hepatitis de carácter inespecífico, a la que puede sumarse un variable

Tabla 2. Afectación hepática por bacterias.

ENTIDAD PATOLÓGICA	AGENTE ETIOLOGICO	TIPO AFECTACION HEPÁTICA	TRATAMIENTO
Absceso hepático piógeno	Polimicrobianos/ monomicrobianos E. coli > K. Pneumoniae	Fase aguda: necrosis solida/ liquida Fase crónica: HTPortal con trombosis portal	Drenaje percutáneo +Antibioterapia amplio espectro. Drenaje quirúrgico: de rescate
Neumonías bacterianas	Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae o Legionella pneumophila	Infiltrado inflamatorio periportal, colestasis y necrosis focal	Antibioterapia agente etiológico. Sepsis: tratamiento soporte UCI
Sífilis	Treponema pallidum	Hepatitis clínicamente sintomática, en ocasiones hepatitis colestásica grave. Sífilis 3ª: gomas sífilíticas	Penicilina G benzatina. Alergia B-lactámicos: doxiciclina o macrólidos
Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis	Chlamydia trachomatis >Neisseria gonorrhoeae >virus coxackie	Perihepatitis: "signo cuerda de violín"	Combinación de cefalosporinas de tercera generación y doxiciclina
Leptospirosis	Leptospira	Forma anictérica Forma icterica o Sd. Weil: colestasis, ocasionalmente esteatosis y mínima necrosis focal	Penicilina G endovenosa o Doxiciclina
Borreliosis	Borrelia burgdorferi, borrelia recurrentis	Enf Lyme: hepatoesplenomegalia y elevación moderada de transaminasas. Fiebre recurrente: hepatoesplenomegalia que puede llegar a ocasionar fallo hepático grave	Tetraciclinas y/o amoxicilina
Enterobacterias	E. coli, salmonella, shigella, campylobacter	En contexto de endotoxemia y shock séptico. Hepatitis colestasicas leves-moderadas. Salmonella paratiph: colangitis supurativa	Agente etiológico
Fiebre Q	Coxiella burneti	Hepatitis granulomatosa: anillo central de necrosis fibrinada, rodeada por un infiltrado de linfocitos e histiocitos. "Signo donuts"	Doxiciclina, macrólidos, fluorquinolonas
Enfermedad arañazo gato	Bartonella henselae	Hepatosplenomegalia. Peliosis hepática	Doxiciclina + Eritromicina o rifampicina
Brucelosis	Brucella melitensis	Hepatitis intersticial con granulomas no caseificantes. Abscesos hepáticos voluminosos o brucelomas	combinación de doxiciclina, estreptomycin y rifampicina
Listeriosis	Listeria monocytogenes	Absceso hepático solitario, abscesos hepáticos múltiples, hepatitis difusa con elevación muy marcada de transaminasas, que se puede acompañar o no de granulomas	Ampicilina + aminoglicosidos
Tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis	Hepatosplenomegalia. Hepatitis granulomatosa caseificante: tuberculomas. Colangitis caseificantes.	Tuberculostáticos

grado de necrosis de predominio periportal. En los casos más graves se observa una marcada colestasis intrahepática. El cuadro clínico descrito es funcional y reversible una vez que se controla la infección subyacente.

A continuación se van a desarrollar someramente las principales causas bacterianas de afectación hepática

Absceso hepático piógeno

En las últimas décadas, la forma de presentación, la etiología y la historia natural de los abscesos hepáticos han variado notablemente, todo ello fruto en gran medida del avance en los métodos diagnósticos y terapéuticos, pero también del desarrollo y creciente empleo de potentes fármacos inmunosupresores en una población cada vez más envejecida. La incidencia de los abscesos hepáticos se estima en torno a 2,3 por cada 100.000 habitantes/año en EE. UU., siendo más frecuentes en hombres en la sexta década de la vida y su mortalidad ha disminuido notablemente, situándose

entre un 10-30%. En un 40% de los casos, el desarrollo de abscesos hepáticos responde a la presencia de alteraciones a nivel de la vía biliar. Sin embargo, y a pesar de los avances en el diagnóstico tanto microbiológico como de imagen de este tipo de colecciones, en un porcentaje no desdeñable de casos, que en algunas series llega hasta el 50%, no se logra identificar un mecanismo patogénico subyacente. Estos abscesos denominados criptogénicos son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y, en los últimos años, se ha descrito su asociación con una patología colorrectal benigna y maligna.

El agente etiológico puede variar dependiendo del foco inicial de infección y del estado inmune del enfermo. Así, en los abscesos asociados a patología biliar, es frecuente aislar más de un organismo, mientras que los abscesos secundarios a sepsis suelen ser monomicrobianos. Clásicamente, el agente aislado con mayor frecuencia ha sido E. coli, aunque en la última década se ha producido un incremento en el número de casos secundarios a K. pneumoniae, especialmente en pacientes diabéticos y de edad avanzada⁶.

La clínica más frecuente, presente en un 90% de los enfermos, es la fiebre, seguida de dolor en el hipocondrio derecho, náuseas y vómitos. En ocasiones, el cuadro clínico puede tener un comienzo inespecífico e insidioso, lo que condiciona frecuentes retrasos en el diagnóstico. Esto es especialmente frecuente en el caso de abscesos piógenos únicos criptogénicos en pacientes de edad avanzada. La ictericia se presenta en uno de cada cuatro pacientes, y puede desarrollarse tarde en el curso de la enfermedad, en ausencia de una patología biliar subyacente. Una complicación tardía e importante, que debe ser reconocida de manera precoz, es el desarrollo de hipertensión portal secundaria a la presencia de trombosis portal.

Los hallazgos de laboratorio son los propios de un proceso infeccioso bacteriano con leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva. La fosfatasa alcalina está aumentada en la mayor parte de los casos, y se puede asociar con elevaciones moderadas en las transaminasas. La confirmación diagnóstica se debe realizar mediante técnicas de imagen. En este sentido, la ecografía abdominal permite discriminar entre lesiones sólidas y líquidas y es a su vez útil para la filiación etiológica de la lesión mediante punción aspiración guiada por este medio. Esta técnica va a alcanzar cultivos positivos en hasta un 90% de los casos, lo cual es de especial importancia en aquellos casos en los que los hemocultivos hayan sido negativos. En caso de duda, son útiles también tanto la tomografía computadorizada (TC) como la resonancia magnética (RM)⁷.

El tratamiento de los abscesos hepáticos ha mejorado notablemente gracias al desarrollo de diferentes técnicas de drenaje percutáneo guiado por ecografía que permiten la aspiración del contenido del absceso, no solo con fines diagnósticos sino también terapéuticos. En la mayor parte de los casos, el empleo de esta técnica, junto con una antibioterapia de amplio espectro será suficiente para resolver el caso, habiendo sido relegado a un segundo papel el drenaje quirúrgico⁸. Aunque similares en cuanto a seguridad, el drenaje mediante catéter parece ofrecer unas mejores tasas de respuesta frente a la aspiración con aguja. En los casos en los que los abscesos sean múltiples, por norma general se recomienda el drenaje del de mayor tamaño y los de menor tamaño pueden llegar a resolverse con antibioterapia. Debe perseguirse en todos los casos un correcto diagnóstico del agente causal que guíe el uso de antibióticos⁹. En los últimos años, con mayor frecuencia se presentan infecciones polimicrobianas o por bacterias gramnegativas multirresistentes. El tratamiento en estos casos debe ser multidisciplinar. Por lo general, el tratamiento con antibióticos intravenosos se debe prolongar al menos 3 semanas. Otra opción aceptada es el empleo de antibióticos intravenosos durante 2 semanas, seguidos de 4 semanas de antibioterapia por vía oral¹⁰. En los casos en los cuales el absceso sea secundario a patología obstructiva de la vía biliar, se debe recurrir, como primera opción, a su resolución temprana mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)¹¹. Merecen mención especial los abscesos hepáticos estériles que pueden describirse en pacientes más jóvenes afectados por enfermedad inflamatoria intestinal, por lo general enfermedad de Crohn. Aunque en estos pacientes no son infrecuentes los abscesos piógenos por bacterias de origen intestinal, se han descrito a su vez abscesos estériles que con frecuencia se acompañan de abscesos a nivel esplénico. El tratamiento antibiótico aislado no va a ser efectivo en estos pacientes, que van a necesitar tratamiento corticoideo y drenaje del absceso¹².

Afectación hepática en neumonías bacterianas

En el curso de una neumonía, aunque no de manera frecuente, puede observarse una elevación de las transaminasas, así como de las enzimas de colestasis. Estos hallazgos se producen fundamentalmente en casos de bacteriemia, sepsis y fracaso multiorgánico. La ictericia en este contexto debe plantear siempre un diagnóstico diferencial entre un origen colestásico o hemolítico. La histología hepática es inespecífica, y muestra generalmente un infiltrado inflamatorio periportal, colestasis y necrosis focal. El tratamiento será el del agente etiológico causal, siendo los más frecuentes en nuestro medio *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*^{13,14}.

Afectación hepática por infecciones de transmisión sexual

Afectación hepática por sífilis

La sífilis es una infección sistémica de transmisión sexual ocasionada por la bacteria *Treponema pallidum*. La afectación hepática es constante en todas las fases de la infección, lo cual incluye también la forma congénita.

La fase de sífilis secundaria, en la que característicamente se produce el cuadro de fiebre y exantema, la afectación hepática es en forma colestásica, estando característicamente elevada la fosfatasa alcalina. Es menos frecuente la presentación como hepatitis clínicamente sintomática, aunque en ocasiones puede existir una hepatitis colestásica grave¹⁵.

La histología hepática muestra cambios no específicos, con una infiltración inflamatoria por linfocitos y polimorfonucleares que se puede acompañar ocasionalmente de focos de necrosis tanto portal como centrolobulillar. Si se emplean tinciones adecuadas, las espiroquetas pueden llegar a visualizarse en el tejido hepático.

En la sífilis terciaria, la lesión característica son las gomas sífilíticas que pueden presentarse también a nivel hepático, sobre todo en el lóbulo hepático derecho. Estas lesiones suelen ser asintomáticas desde el punto de vista hepático, y se diagnostican de manera incidental. Se han descrito casos en los que el efecto compresivo de las gomas sífilíticas a nivel de las venas suprahepáticas han desencadenado un síndrome de Budd-Chiari¹⁶.

En todas las fases de la enfermedad, el tratamiento de elección es la penicilina G benzatina, o bien doxiciclina o macrólidos en casos de alergia a betalactámicos. En la segunda semana de tratamiento puede desarrollarse un cuadro de ictericia englobado en una reacción idiosincrásica al tratamiento antibiótico, conocida como reacción de Jarisch-Herxheimer¹⁷.

Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis

El síndrome de Fitz-Hugh-Curtis hace referencia a una perihepatitis que se produce, por lo general, en mujeres jóvenes con conductas sexuales de riesgo y que es secundaria a una infección genital por *Chlamydia trachomatis* o, menos frecuentemente, *Neisseria gonorrhoeae*. En alguna ocasión se ha relacionado con virus coxackie. En la patogenia de la enfermedad, lo que se produce es

una peritonitis localizada en el hemiabdomen superior y secundaria a una diseminación hematógena. Esta peritonitis va a provocar dolor en el hipocondrio derecho, fiebre y hepatomegalia. Aunque la confirmación diagnóstica se realiza mediante laparoscopia, una TC abdominal con contraste permite también demostrar la presencia de un exudado fibrinoso y purulento a nivel de la cápsula hepática que genera unas adherencias que dan una imagen característica en «cuerdas de violín». El tratamiento es el mismo que en la enfermedad inflamatoria pélvica, e incluye una combinación de cefalosporinas de tercera generación y doxiciclina^{18,19}.

Afectación hepática por espiroquetas

Leptospirosis y síndrome de Weil

La leptospirosis es una zoonosis transmitida principalmente a través de ratas. La leptospira se elimina por la orina de los animales infectados, pudiendo permanecer en el medio, principalmente en el agua, durante meses. El paciente se va a infectar, por tanto, bien por el contacto directo con el animal o bien a través de aguas contaminadas. Durante el periodo de incubación, que oscila entre 2 y 14 días, la leptospira se disemina a diferentes órganos, especialmente al hígado, riñones, músculos y pulmones.

Existen dos formas típicas de infección: la anictérica, que es más frecuente y de curso más benigno, y la ictérica, de mayor gravedad y denominada síndrome de Weil. El síndrome de Weil constituye el 5-10% de los casos de leptospirosis, consistente en fiebre alta, hipertransaminasemia moderada con hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal, compromiso cardiovascular y complicaciones hemorrágicas por la formación de inmunocomplejos. Debido a estas últimas, es característica la presencia en estos pacientes de sufusión conjuntival, equimosis, epistaxis y hemorragia pulmonar o digestiva. La histología hepática es inespecífica, mostrando un grado variable de colestasis, ocasionalmente esteatosis y mínima necrosis focal. El gold standard para el diagnóstico de la infección es el test microscópico de aglutinación, que se realiza generalmente en laboratorios microbiológicos de referencia. También es de utilidad la detección de anticuerpos específicos mediante técnicas de inmunofluorescencia o ELISA. El tratamiento de elección es mediante Penicilina G intravenosa, aunque las formas más leves pueden tratarse con doxiciclina^{20,21}.

Borreliosis y enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme es una infección por *Borrelia burgdorferi* que se transmite a través de la picadura de una garrapata. Característicamente, la enfermedad se divide en tres estadios. Un estadio primario que se caracteriza por el desarrollo de una erupción macular progresiva conocida como eritema migrans; en el estadio secundario, que se desarrolla semanas después, a los síntomas más característicos cardiológicos y neurológicos se puede sumar una hepatitis que, por lo general, es subclínica y que se va a manifestar en forma de hepatoesplenomegalia y elevación moderada de transaminasas. En el estadio terciario no se presenta afectación hepática. El tratamiento se basa en el uso de tetraciclinas y/o amoxicilina.

La infección por *Borrelia recurrentis* causa la fiebre recurrente que cursa característicamente con hepatoesplenomegalia

y que puede llegar a ocasionar fallo hepático en sus formas más graves. Al contrario de *Borrelia burgdorferi*, que se encuentra de manera endémica en amplias áreas de América y Europa, *Borrelia recurrentis* se encuentra limitada a zonas concretas dentro del continente africano²².

Afectación hepática por otras bacterias

Enterobacterias

Las bacterias Gram-negativas entéricas representan en su conjunto la principal causa de absceso hepático, cuyas particularidades se han comentado con anterioridad. En la sepsis por *E. coli* u otras enterobacterias, la presencia de grados variables de afectación hepática no es infrecuente, y está ligada esencialmente a la presencia de endotoxemia y shock. La infección por *Salmonella typhi* cursa como una enteritis febril que, con relativa frecuencia, se acompaña de hepatomegalia y hepatitis reactiva leve o moderada. La infección por *Salmonella paratyphi* puede ocasionar también una colangitis supurativa. Las enteritis por *Shigella* y *Campylobacter* pueden asociar también hepatitis concomitante, aunque la ictericia es rara.

Rickettsias

Fiebre Q: Esta es una infección producida por *Coxiella burnetii*. Aunque la afectación predominante es la pulmonar, es posible encontrar síntomas superponibles a una hepatitis anictérica. El cuadro característico es de fiebre de origen desconocido y el aumento de transaminasas, encontrando en la biopsia hepática una hepatitis granulomatosa. Estos granulomas presentan un anillo central de necrosis fibrinada, rodeada por un infiltrado de linfocitos e histiocitos. En el centro del granuloma se aprecia un área clara, lo que le confiere a la lesión una característica apariencia de “donuts”. El diagnóstico de la infección es serológico, y el tratamiento incluye doxiciclina, macrólidos o fluorquinolonas²³.

Enfermedad por arañazo de gato: Está producida por *Bartonella henselae*. La afectación característica del hígado es en forma de peliosis, una alteración vascular proliferativa en forma de angiomatosis. Se manifiesta como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, elevación de la fosfatasa alcalina, trombocitosis o pancitopenia. Mediante el TC se constata dicha visceromegalia junto con lesiones hipodensas en el parénquima hepático y linfadenopatías abdominales y mediastínicas. El tratamiento debe incluir doxiciclina junto con eritromicina o rifampicina²⁴.

Brucelosis

Es una zoonosis de afectación sistémica y amplia distribución geográfica mundial producida por la bacteria *Brucella melitensis*. El espectro clínico de manifestaciones es muy variable, pudiendo ocasionar afectación hepática hasta en la mitad de los casos que, por norma general, es en forma de citolisis discreta con aumento de fosfatasa alcalina. Ocasionalmente pueden presentarse abscesos hepáticos voluminosos denominados brucelomas, aunque lo más frecuente es encontrar una histología hepática en forma de hepatitis intersticial con granulomas no caseificantes. El diagnóstico de la enfermedad en ocasiones se demora debido a la inespecificidad

de los síntomas, tendiendo la enfermedad a la cronicidad. Este se realiza mediante serología o cultivo directo en medio de Ruiz-Castañeda. El tratamiento consiste en la combinación de doxicilina, estreptomycin y rifampicina²⁵.

Listeriosis

La afectación hepática en los casos de infección por *Listeria monocytogenes* son infrecuentes, y se ven generalmente en pacientes inmunodeprimidos, enfermos trasplantados, pacientes de edad avanzada, y embarazadas. La afectación hepática puede presentarse en tres formas: como absceso hepático solitario, como abscesos hepáticos múltiples o como hepatitis difusa con elevación muy marcada de transaminasas, que se puede acompañar o no de granulomas. De estas, la tasa de mortalidad más elevada se ve en los pacientes con abscesos múltiples. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la visualización del microorganismo en el cultivo, siendo las pruebas serológicas muy poco concluyentes. El tratamiento de elección es la ampicilina en combinación con aminoglucósidos²⁶.

Tuberculosis

La afectación hepática por *Mycobacterium tuberculosis* se puede producir en las siguientes formas: como parte de una tuberculosis miliar o bien como una infección localizada, sin compromiso extrahepático evidente. De manera excepcional, la afectación hepática puede ser causa de fallo hepático fulminante. La lesión histológica característica es el granuloma, que se encuentra con frecuencia a nivel hepático tanto en las formas de tuberculosis pulmonar como en las extrapulmonares. Excepcionalmente pueden observarse lesiones pseudotumorales conocidas como tuberculomas. Estas lesiones pueden llegar a ser múltiples y están formadas por un absceso caseificante, con áreas de necrosis que pueden presentar calcificaciones en su interior, y rodeado de una cápsula fibrosa. La colangitis tuberculosa es también excepcional y puede presentar como complicación posterior una estenosis residual de la vía biliar.

La forma de presentación clínica es paucisintomática, frecuentemente como fiebre de origen desconocido con sudoración nocturna y pérdida de peso. Excepcionalmente, una afectación masiva a nivel hepático puede cursar con un cuadro de hepatoesplenomegalia e ictericia que derive en un fallo hepático fulminante. Los hallazgos analíticos son también inespecíficos. Por lo general, existe una elevación muy acentuada de la fosfatasa alcalina y la ratio albúmina/globulina se encuentra disminuida. Por todo lo anterior, llegar al diagnóstico de tuberculosis hepática es con frecuencia complicado.

Las manifestaciones extrapulmonares pueden no ser evidentes y las lesiones hepáticas en forma de granulomas o tuberculomas pueden tener un comportamiento radiológico inespecífico que plantee el diagnóstico diferencial con un carcinoma primario o secundario o un linfoma. Es por este motivo, que la biopsia hepática tiene un papel crucial en el diagnóstico diferencial de estas lesiones. Mediante la tinción de Ziehl-Neelsen se consigue llegar al diagnóstico en menos de un 15% de los casos, mediante el cultivo en un poco más del 30% y a través de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en algo más del 50%. En muchas ocasiones el diagnóstico microbiológico no es posible y, por tanto, en los casos en los que exista una alta sospecha diagnóstica, estará indicado el inicio empírico de tratamiento con fármacos antituberculosos.

El tratamiento de la tuberculosis hepática es el mismo que en las formas de tuberculosis extrapulmonar, lo que incluye cuatro agentes antituberculosos los primeros dos meses (Rifampicina, isociacida, pirazinamida y etambutol) de tratamiento, seguidos de dos fármacos los siguientes cuatro meses^{27,28}.

Afectación hepática por parásitos

Existen numerosos parásitos que pueden provocar afectación hepática. A continuación se van a describir los 4 que con más frecuencia pueden producir daño hepático en nuestro medio.

Hidatidosis

La parasitosis hepática más frecuente en nuestro medio es la hidatidosis, provocada por el parásito *Equinococcus granulosus*. Como la mayoría de parásitos, *E. granulosus* tiene un ciclo vital complejo en el que participa el huésped definitivo, que será el que posea la forma adulta del gusano, y otro huésped intermedio donde se desarrolla el gusano en forma de larva (quiste hidatídico). El ser humano es un huésped accidental, que se va a infectar bien por la ingesta de alimentos contaminados con huevos de *E. granulosus*, o bien por el contacto directo con animales infectados, generalmente perros (huésped definitivo) o ganado ovino (huésped intermediario).

Las manifestaciones a nivel hepático dependen de la capacidad de extensión y crecimiento de los quistes, por lo que en la primera etapa de la enfermedad, que puede llegar a ser de años, la infección puede ser completamente asintomática y pasar desapercibida. En otras ocasiones, los quistes van a provocar dolor a nivel del hipocondrio derecho, náuseas y vómitos. Excepcionalmente, por el efecto expansivo, se puede desarrollar un cuadro de colestasis, hipertensión portal o un síndrome de Budd-Chiari. En fases tardías de la infección, la clínica depende de las potenciales complicaciones de los quistes hepáticos y de su diseminación a otros órganos. Dentro de las posibles complicaciones destacan:

- Ruptura de los quistes, que da lugar a su diseminación por la cavidad peritoneal, lo que ocasiona una clínica de dolor abdominal y puede provocar un cuadro de obstrucción intestinal. Si la ruptura implica a la vía biliar, se puede observar un cuadro de ictericia colestásica y colangitis.
- Infección de los quistes, con la formación de abscesos piógenos que van a tener como consecuencia la muerte del parásito.
- Reacción alérgica, que puede provocar episodios recurrentes de urticaria o incluso shock anafiláctico.
- Glomerulonefritis membranosa secundaria a los depósitos glomerulares de antígenos hidatídicos²⁹.

El diagnóstico de la enfermedad se basa inicialmente en técnicas de imagen, en primer lugar la ecografía abdominal y en caso de duda diagnóstica TC o RM. Las alteraciones analíticas son inespecíficas, con una eosinofilia periférica que puede estar ausente y un variable grado de colestasis, como hallazgos más frecuentes. La confirmación del diagnóstico se obtiene mediante

serología. El contenido líquido de los quistes hidatídicos posee gran cantidad de antígenos que al entrar en contacto con el huésped van a desencadenar la formación de anticuerpos específicos, que se pueden detectar hasta en un 85% de los casos mediante ELISA.

El tratamiento se puede dividir en tres apartados: tratamiento médico, drenaje percutáneo y cirugía.

- El tratamiento médico no es un tratamiento definitivo sino un tratamiento adyuvante del drenaje o la cirugía. El fármaco de elección es albendazol por su mejor absorción a nivel del quiste.
- El drenaje percutáneo guiado por ecografía es una técnica segura y efectiva. La técnica incluye aspiración del contenido, inyección de una solución esclerosante (generalmente alcohol al 95%) y reaspiración del contenido. Se debe prestar especial atención a los casos en los que exista una comunicación del quiste con la vía biliar, pues las soluciones esclerosantes pueden ocasionar un cuadro de colangitis secundario y, por lo tanto, están contraindicadas.
- Cirugía: reservada para quistes grandes, generalmente mayores de 10 cm, complicados o extendidos a otros órganos³⁰.

Fascioliasis

Se trata de una enfermedad causada por dos tipos de parásitos: Fasciola hepática y Fasciola giganta, siendo más frecuente en nuestro medio la primera. Se adquiere característicamente por la ingesta de berros contaminados. Desde el intestino penetran en la cavidad abdominal atravesando la pared intestinal, desde donde alcanzan el hígado y al árbol biliar a través de la cápsula hepática.

Las manifestaciones clínicas se pueden dividir en tres fases:

- Fase aguda: comienza aproximadamente a las 10 semanas de la ingesta. Se caracteriza por fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y dolor en hipocondrio derecho que se acompañan de hepatomegalia e ictericia. Analíticamente existe una marcada eosinofilia. Puede complicarse en forma de hemobilia y hematomas subcapsulares del hígado.
- Fase crónica o latente: generalmente asintomática, se produce por la llegada de las metacercarias a los conductos biliares. Puede durar meses o años.
- Fase crónica obstructiva: la clínica se debe a la obstrucción de la vía biliar extrahepática y ocasiona un dolor tipo cólico que se asocia a colangitis e ictericia obstructiva.

El diagnóstico se realiza en la fase aguda mediante pruebas serológicas (ELISA, fijación de complemento y hemaglutinización) y en las fases latente y crónica con la visualización del parásito en heces, aspirado duodenal o bilis.

El tratamiento con triclabendazol alcanza unas tasas de curación cercanas al 90% en la fase aguda. Alternativamente se puede emplear praziquantel y bitionol³¹.

Esquistosoma

Existen dos especies de esquistosoma que afectan fundamentalmente al hígado: *Schistosoma mansoni* y *S. japonicum*. La infección se produce de forma directa por el paso del microorganismo a través de la piel. El parásito llega al torrente circulatorio en pocos minutos, y desde ahí a los diferentes órganos (hígado y corazón).

Las manifestaciones clínicas se dividen en tres fases:

- Fase migratoria: caracterizada por un exantema papular pruriginoso secundario al paso de las cercarias a la circulación.
- Fase aguda: producida sobre todo por *S. japonicum*, cursa con fiebre, urticaria, hepatoesplenomegalia y eosinofilia.
- Fase crónica: Donde destaca la esquistosomiasis hepatoesplénica, que se produce al quedarse atrapados los gusanos adultos en el árbol biliar, creando fibrosis periportal y granulomas, lo cual conducirá finalmente a un hipertensión portal de tipo presinusoidal.

El tratamiento de elección es praziquantel³².

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una parasitosis producida por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular de distribución mundial que se estima ha infectado a un tercio de la población mundial. Existen tres vías de transmisión fundamentales: oral (por ingesta de carne de cerdo o cordero que contenga quistes o bien a través de vegetales con ooquistes procedentes de heces de gato), transplacentaria (diseminación hematológica durante el embarazo) y nosocomial (transfusión sanguínea o trasplante de órganos).

La afectación hepática se produce por diseminación hematológica en el contexto de una enfermedad diseminada grave, generalmente en pacientes inmunodeprimidos. La biopsia hepática muestra una necrosis hepatocelular focal con visualización del parásito. Las pruebas serológicas (elevación en más de cuatro veces del título de IgG o positividad de IgM) y la positividad de la PCR constituyen hoy en día los pilares en el diagnóstico de la infección.

El tratamiento se basa en la combinación de sulfadiazida y pirimetamina³³.

Afectación hepática fúngica

El hígado es diana frecuente en las infecciones fúngicas sistémicas. Sin embargo, la expresión clínica de dicha afectación suele quedar en segundo plano respecto a las manifestaciones de la enfermedad en otros órganos como el pulmón y el sistema nervioso central. Las infecciones fúngicas sistémicas son muy infrecuentes en pacientes inmunocompetentes. Por otro lado, cabe destacar que los hongos también pueden producir enfermedad hepática de manera indirecta, mediante la producción de toxinas hepatotóxicas. El caso paradigmático es el de la aflatoxina, producida por distintas especies de *Aspergillus*. Esta toxina penetra en el organismo a través de la ingestión de alimentos contaminados, y tiene una alta capacidad

de producir daño hepático agudo y crónico. En este apartado se revisarán someramente las infecciones fúngicas con expresión hepática más relevantes.

Candidiasis

La *Candida* sp. es el hongo que más frecuentemente produce afectación hepática. La especie más frecuentemente identificada es *C. albicans*, aunque en los últimos años ha aumentado la importancia relativa en nuestro medio de otras especies presentes con frecuencia en unidades de cuidados intensivos. La *Candida* suele estar presente como microorganismo saprófito en la mucosa oral, digestiva alta o genital de individuos sanos. Por ello, la mayoría de infecciones por *Candida* se dan en estas localizaciones.

La diseminación aguda suele presentarse en forma de sepsis grave, indistinguible de las de origen bacteriano. En tales casos, la afectación hepática suele quedar en un segundo plano. En otras ocasiones, la enfermedad por *Candida* se presenta de manera más tórpida, con afectación hepatoesplénica predominante en relación al desarrollo de lesiones parenquimatosas de carácter granulomatoso con escasos hongos, que tienden a necrosarse, confluir y originar abscesos. Esta forma hepatoesplénica suele manifestarse clínicamente en forma de síndrome febril prolongado inespecífico. En ocasiones hay hepatoesplenomegalia, no siendo infrecuente la aparición de hepatitis bioquímica o episodios de colangitis. Sin embargo, lo más frecuente es que no haya datos clínicos que orienten a una localización hepática del hongo, lo que hace difícil su diagnóstico etiológico. La identificación de factores predisponentes, y la mala respuesta a los antibióticos empíricos, debe despertar la sospecha el origen fúngico.

La elevación de fosfatasa alcalina es constante, y puede persistir durante meses. Las pruebas de imagen (ecografía, TC, RM) son claves en el diagnóstico, y permiten objetivar múltiples abscesos hepáticos y/o esplénicos. La afectación concomitante de hígado y bazo, que aparece en más de dos tercios de los casos, así como la apariencia en “rueda dentro de rueda” de los abscesos, deben orientar hacia esta etiología. El diagnóstico puede confirmarse mediante cultivo microbiológico y/o biopsia.

El tratamiento de elección suele consistir en una terapia secuencial basada en la administración de anfotericina B intravenosa seguida de fluconazol oral. Como alternativas, pueden utilizarse nuevos antifúngicos (voriconazol, caspofungina), aunque hay menor experiencia con su uso^{34,35}.

Otros hongos

La afectación hepática en la histoplasmosis por *H. capsulatum* es frecuente en las zonas endémicas (continente americano, India). El hongo es eliminado en los excrementos de los murciélagos y otras aves, y el hombre se contagia por vía respiratoria. Desde el pulmón, la diseminación ocurre preferentemente por vía linfática. Aunque la infección suele ser asintomática o autolimitada, en caso de exposición masiva puede presentarse en forma de síndrome febril pulmonar agudo. Suele ser necesario un cierto grado de compromiso de la respuesta inmune. En general, se presenta en forma de síndrome febril prolongado, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. En sus formas graves, puede

evolucionar a shock y fallo hepático y renal. En hígado, la lesión fundamental es el granuloma centrado en el hongo. La confirmación puede hacerse mediante cultivo o métodos serológicos. El tratamiento de las formas graves es la anfotericina B.

En las *aspergilosis*, *blastomicosis* y *coccidiosis sistémicas*, suele predominar la afectación pulmonar. En todas ellas puede haber daño hepático con granulomas y microabscesos, cuya expresividad clínica queda en segundo plano.

Conclusiones

- El hígado puede verse afectado por numerosos y variados agentes patógenos.
- El daño hepático puede ir desde una leve hipertransaminasemia autolimitada hasta una hepatitis aguda grave fulminante, pudiendo ocasionar, en ocasiones, afectación hepática crónica.
- Es importante realizar una buena anamnesis y exploración física que permita detectar factores predisponentes para agentes patógenos que puedan hacer sospechar el diagnóstico.
- El diagnóstico de muchos de estos agentes infecciosos hepáticos es difícil por sus largos periodos de latencia y clínica de evolución tórpida.
- Realizar un diagnóstico precoz de la infección permitirá administrar un tratamiento adecuado de manera temprana y evitará una mayor morbimortalidad al paciente.

Bibliografía

1. Bosch W, Heckman MG, Diehl NN, Shalev JA, Pungpapong S, Hellinger WC. Association of Cytomegalovirus Infection and Disease With Death and Graft Loss After Liver Transplant in High-Risk Recipients. *Am J Transplant* 2011.
2. Linares L, Sanclemente G, Cervera C, Hoyo I, Cofán F, Ricart MJ et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients. *Transplant Proc* 2011; 43:2145-8.
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010(27); 362:1993-2000.
4. Casafont F. Profilaxis de las infecciones víricas y fúngicas en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27:101-6.
5. Poles MA, Dieterich DT. Infections of the liver in HIV-infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:741-759.
6. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(11):1654-9.

7. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on Klebsiella pneumoniae as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *American J Gastroenterol.* 2005;100(2):322-31.
8. Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now secondline treatment. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(6):975-83.
9. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin YX, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and metaanalysis. 2015; 17(3):195-201.
10. Yaita K, Sameshima I, Takeyama H, Matsuyama S, Nagahara C, Hashiguchi R, et al. Liver abscess caused by multidrugresistant Pseudomonas aeruginosa treated with colistin; a case report and review of the literature. *Intern Med.* 2013; 52(12):1407-12.
11. Lam YH, Wong SK, Lee DW, Lau JY, Chan AC, Yiu RY, et al. ERCP and pyogenic liver abscess. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50(3):340-4.
12. Andre M, Aumaitre O, Papo T, Kemeny JL, Vital-Durand D, Rousset H, et al. Disseminated aseptic abscesses associated with Crohn's disease: a new entity? *Dig Dis Sci.* 1998; 43(2):420-8.
13. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2008; 12(1):151-72.
14. Tugwell P, Williams AO. Jaundice associated with lobar pneumonia. A clinical, laboratory and histological study. *Q J Med.* 1977; 46(181):97-118.
15. Tiliakos N, Shamma'a JM, Nasrallah SM. Syphilitic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1980; 73(1):60-1.
16. Maincent G, Labadie H, Fabre M, Novello P, Derghal K, Patriarche C, et al. Tertiary hepatic syphilis. A treatable cause of multinodular liver. *Dig Dis Sci.* 1997; 42(2):447-50.
17. Dayan L, Ooi C. Syphilis treatment: old and new. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6(13):2271-80.
18. Huang HH, Tsai CM, Tyan YS. Unusual cause should be kept in mind of abdominal pain in female patient. Fitz-Hugh-Curtis syndrome. *Gastroenterology.* 2011; 140(3):e7-8.
19. Gray-Swain MR, Peipert JF. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18(5):503-10.
20. Charan J, Saxena D, Mulla S, Yadav P. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int J Prev Med.* 2013; 4(5):501-10.
21. Palaniappan RU, Ramanujam S, Chang YF. Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(3):284-92.
22. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. 2012; 379(9814):461-73.
23. Wielders CC, Wuister AM, de Visser VL, de Jager-Leclercq MG, Groot CA, Dijkstra F, et al. Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands. *PloS One.* 2014; 9(3):e91764.
24. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebek S, Matsumura M, Sabouni A, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and metaanalysis. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(10):e811-9.
25. Barutta L, Ferrigno D, Melchio R, Borretta V, Bracco C, Brignone C, et al. Hepatic brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(11): 987-93.
26. Scholing M, Schneeberger PM, van den Dries P, Drenth JP. Clinical features of liver involvement in adult patients with listeriosis. Review of the literature. *Infection.* 2007; 35(4):212-8.
27. Mourad MM, Liosis C, Algarni A, Kumar S, Bramhall SR. Primary hepatic tuberculosis in immunocompetent adults: a UK case series. *Oxf Med Case Reports.* 2014; 2014(9):148-50.
28. Toptas T, Ilhan B, Bilgin H, Dincses E, Ozdogan O, Kaygusuz-Atagunduz I, et al. Miliary tuberculosis induced acute liver failure. *Case Rep Infect Dis.* 2015; 2015:759341.
29. Akhan O, Yildiz AE, Akinci D, Yildiz BD, Ciftci T. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short term follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37(6):1568-74.
30. Ramia JM, Poves I, Castellon C, Diez-Valladares L, Loinaz C, Serrablo A, et al. Radical laparoscopic treatment for liver hydatidosis. *World J Surg.* 2013;37(10):2387-92.
31. Rowan SE, Levi ME, Youngwerth JM, Brauer B, Everson GT, Johnson SC. The variable presentations and broadening geographic distribution of hepatic fascioliasis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(6):598-602.
32. Shaker Y, Samy N, Ashour E. Hepatobiliary Schistosomiasis. *J Clin Transl Hepatol.* 2014; 2(3):212-6.
33. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(11):805-14.
34. Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:505-12.
35. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:485-506.