

Colecistitis alitiásica: una forma infrecuente de presentación de fiebre Q

L. González Delgado^a, G. López Larramona^b, S. Santolaria Piedrafita^a, D. García Prats^c, M. Ferrero Cáncer^d y M. Montoro Huguet^a

^aSección de Aparato Digestivo. Hospital San Jorge. Huesca. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital San Jorge. Huesca. España.

^dServicio de Microbiología. Hospital San Jorge. Huesca. España.

RESUMEN

La colecistitis aguda alitiásica es una forma infrecuente de presentación de la fiebre Q. Se expone el caso clínico de un paciente varón de 38 años con un síndrome febril asociado a alteraciones en las pruebas de función hepática y un engrosamiento de la pared vesicular en la ecografía abdominal, que permitió establecer un diagnóstico inicial de colecistitis alitiásica. La falta de respuesta al tratamiento habitual, junto con la persistencia de la fiebre e hipertransaminasemia, motivó la realización de una biopsia hepática que mostró la presencia de granulomas de células epitelioides «en rosquilla» típicos de la hepatitis granulomatosa por fiebre Q. El diagnóstico se confirmó posteriormente mediante serología. El tratamiento con doxiciclina fue altamente efectivo, con rápida desaparición de la fiebre y normalización de las pruebas de función hepática.

Además, se realiza una revisión de los 8 casos de colecistitis aguda asociada a fiebre Q descritos en la bibliografía y se subraya el papel de la biopsia hepática en el diagnóstico etiológico de los cuadros de fiebre prolongada asociada a alteraciones en el perfil hepático.

ACALCULOUS CHOLECYSTITIS: AN UNCOMMON FORM OF PRESENTATION OF Q FEVER

Acute acalculous cholecystitis is a very rare clinical presentation of Q fever. We report the case of a 38-year-old man who presented with fever associated with elevation of liver enzyme levels and thickening of the gallbladder wall on abdominal ultrasonography and who was initially diagnosed with acute acalculous cholecystitis. Due to the persistence of fever and transaminase elevation despite antibiotic treatment, a liver biopsy was performed. Characteristic «dough-

nut» epithelioid granulomas were observed, suggesting a diagnosis of granulomatous hepatitis caused by Q fever, which was confirmed by serological methods. Treatment with doxycycline was commenced and the patient subsequently showed rapid clinical improvement, with disappearance of fever and normalization of liver enzyme levels.

We review 8 cases of acute cholecystitis associated with Q fever published in the literature and stress the importance of liver biopsy in the etiological diagnosis of patients with prolonged fever and abnormal liver function tests.

INTRODUCCIÓN

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por el patógeno *Coxiella burnetii*. La infección se caracteriza por la variabilidad de su espectro clínico, que abarca desde la infección subclínica, en más de la mitad de los casos, hasta cuadros graves. La enfermedad sintomática puede dividirse en formas agudas y crónicas. Las formas clínicas más frecuentes en la fiebre Q de presentación aguda son el síndrome febril aislado, la neumonía y la hepatitis. La afectación hepática puede presentarse de 3 formas distintas: *a*) similar a una hepatitis viral, que puede cursar sin ictericia; *b*) como una hepatitis con fiebre, y *c*) como fiebre de origen desconocido con granulomas característicos en la biopsia hepática¹⁻³.

Presentamos un caso de hepatitis granulomatosa por fiebre Q en el que inicialmente se estableció el diagnóstico de colecistitis aguda alitiásica, una forma de presentación clínica inusual de la fiebre Q aguda, y en el cual el diagnóstico etiológico se estableció tras realizar una biopsia hepática y observar los típicos granulomas de células epitelioides «en rosquilla».

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 38 años de edad, fumador de 20-40 cigarrillos/día, sin antecedentes médicos o quirúrgicos de interés, que acudió a urgencias por

Correspondencia: Dr. S. Santolaria Piedrafita.
Pasaje Burgos, 10, 3.º E. 22005 Huesca. España.
Correo electrónico: ssantolaria@able.es

Recibido el 23-7-2004; aceptado para su publicación el 13-10-2004.

presentar en los 8 días previos sensación distérmica con fiebre de hasta 40 °C acompañada de cefalea, hiporexia y sudación profusa. No refería sensación nauseosa, vómitos ni dolor abdominal. En la exploración física el abdomen era blando, depresible, no doloroso, y se palpaba un hígado aumentado de tamaño unos 2 cm por debajo del reborde costal. La auscultación cardiopulmonar era normal y no existían signos de irrita-

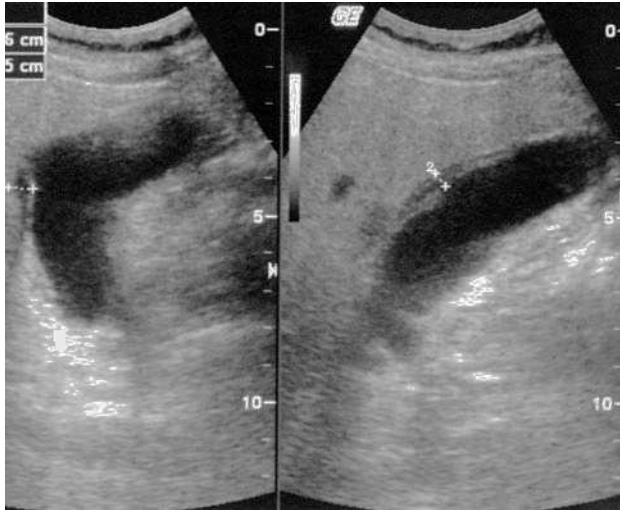


Fig. 1. Ecografía abdominal en la que se observa una vesícula biliar con engrosamiento y «estratificación» de la pared.

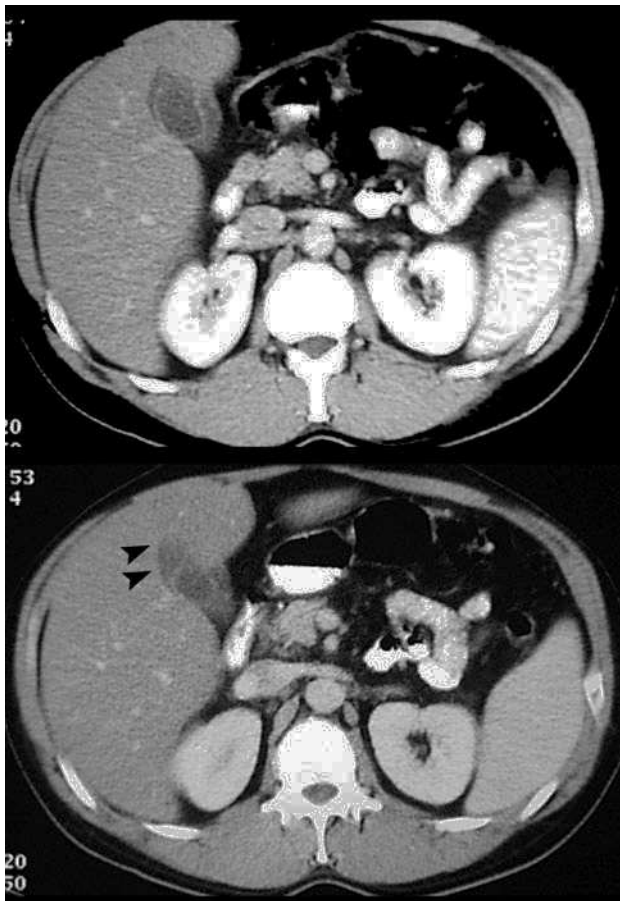


Fig. 2. Tomografía computarizada abdominal. Se aprecian una vesícula biliar con pared engrosada y una zona de hipodensidad localizada en el parénquima hepático adyacente que se interpretó como líquido perivesicular (flechas).

ción meníngea. Los estudios de laboratorio realizados mostraron trombopenia (86.000 plaquetas/l), elevación del fibrinógeno (503 mg/dl), alteraciones del perfil hepático, con elevación de bilirrubina (2 mg/dl), gammaglutamiltranspeptidasa (246 U/l) y aminotransferasas (alaninaaminotransferasa [ALT]/aspartatoaminotransferasa [AST]: 143/88 U/l), y fosfatasa alcalina normal. En el hemograma la serie roja (hematocrito del 47%; hemoglobina de 16,5 g/dl) y la serie blanca (5.300 leucocitos/l) fueron normales. Los hemocultivos seriados, urocultivos y la serología para *Brucella* resultaron negativos. En urgencias se realizó además una radiografía de tórax que no mostró hallazgos de interés, así como una ecografía abdominal en la que se observó una vesícula biliar alitiásica, con engrosamiento de la pared (5-7 mm) y una fina capa de líquido en su interior; el signo de Murphy ecográfico fue negativo (fig. 1). Además se apreciaron un aumento difuso de la ecogenicidad hepática y esplenomegalia (14 cm).

Con la presunción diagnóstica de síndrome febril secundario a colecistitis alitiásica, el paciente ingresó en la Unidad de Aparato Digestivo y se inició tratamiento antibiótico con cefotaxima (1 g/8 h) y metronidazol (500 mg/8 h), ambos por vía intravenosa, a pesar de lo cual continuó presentando picos febriles vespertinos. Por este motivo se decidió repetir la ecografía abdominal y realizar una tomografía computarizada (TC) abdominal. Ambas exploraciones permitieron documentar el engrosamiento de la pared vesicular y la existencia de líquido perivesicular, hallazgos que parecían confirmar el diagnóstico de colecistitis aguda alitiásica (fig. 2). En la TC se observaron también hepatosplenomegalia y una disminución de la densidad hepática. Además, ante la posibilidad de una infección sistémica se realizó un Mantoux que fue negativo, así como estudios serológicos para hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, *Brucella*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Mycoplasma* y *Legionella*. Dada la persistencia de

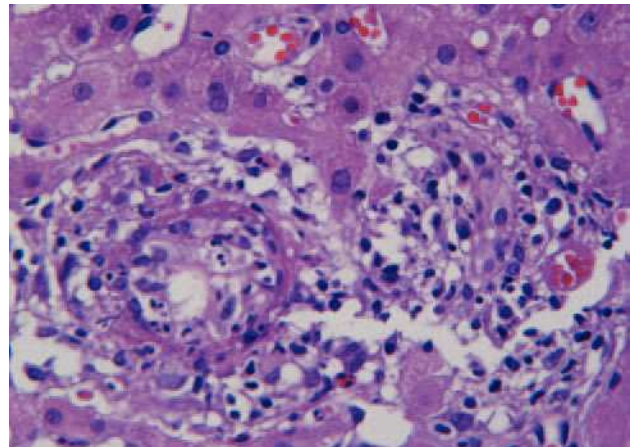


Fig. 3. Granulomas de células epiteloides centrados por una vacuola grasa delimitada por un anillo de fibrina, la cual incluye histiocitos y células inflamatorias (hematoxilina eosina, 400).

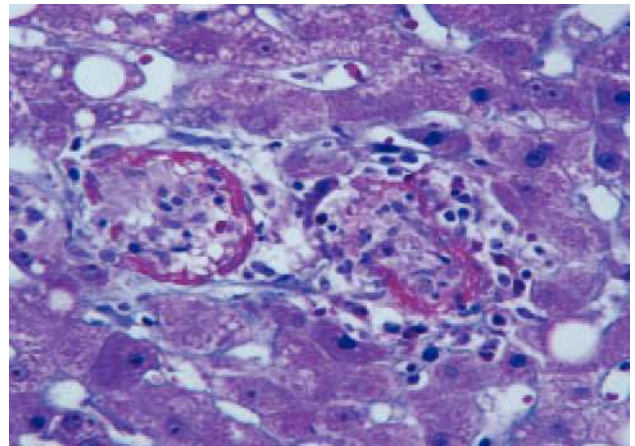


Fig. 4. Con la técnica de Masson, se demuestra que el anillo perivascular es de fibrina y no de colágeno (Masson, 450).

la fiebre y el deterioro del estado general observado tras 15 días de ingreso hospitalario, y a la espera del resultado de las serologías solicitadas que precisaban determinar la existencia de una seroconversión a algún agente infeccioso, se decidió realizar una biopsia hepática bajo control ecográfico.

El examen histológico de los cilindros obtenidos en la biopsia hepática mostró un tejido hepático con arquitectura distorsionada por la presencia de gran cantidad de granulomas epitelioides, constituidos por una o varias vacuolas grasas rodeadas de un anillo de fibrina con histiocitos y células inflamatorias, entre las que destacaban polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos y abundantes eosinófilos (granulomas «en rosquilla») (figs. 3 y 4). También se observaron cambios grasos en forma de esteatosis macrogotular, necrosis leve de hepatocitos (cuerpos acidófilos) y dilatación sinusoidal. Los hallazgos histológicos descritos permitieron establecer el diagnóstico de hepatitis granulomatosa compatible morfológicamente con fiebre Q.

Tras iniciar tratamiento con doxiciclina a la dosis de 100 mg/12 h por vía oral, desaparecieron la fiebre y la cefalea, con mejoría progresiva del estado general y normalización de las pruebas de función hepática. La serología de la fiebre Q, realizada con un método cuantitativo de inmunofluorescencia indirecta con antígeno en fase II (*Coxiella burnetii*-spot IF, BioMérieux, Francia), fue positiva en los 2 sueros y se recibió 5 días después del diagnóstico histológico. El primer suero mostró un título de anticuerpos de 1/250, y el segundo suero presentó un aumento de los títulos de anticuerpos superiores a 1/2.048, lo que confirmó el diagnóstico de fiebre Q. Dada la seroconversión observada, no se realizó la confirmación mediante fijación del complemento. El tratamiento con doxiciclina se mantuvo durante 14 días. Dos meses después del alta hospitalaria, el paciente se encontraba asintomático, sin apreciar signos de citólisis ni de colestasis en el perfil hepático.

DISCUSIÓN

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial, causada por el microorganismo *C. burnetii*, actualmente ubicado dentro de la familia de las proteobacterias. La infección se contrae por inhalación de aerosoles o ingestión de leche fresca contaminada procedente de animales infectados que actúan como reservorio (ganado vacuno y bovino, gatos, perros, conejos, aves y artrópodos como la garrapata)¹. La prevalencia es variable (en nuestro país se han descrito seroprevalencias de entre el 5 y el 60%), con importantes diferencias entre zonas geográficas y entre zonas urbanas y rurales³⁻⁷. Dado que la mayoría de los casos cursan como un síndrome febril autolimitado de rápida resolución, es difícil estimar la incidencia real de la fiebre Q. En un estudio epidemiológico realizado en la zona norte de Huelva (con una seroprevalencia del 5,1%), en el que se estudiaron de forma prospectiva todos los casos atendidos en el hospital y los remitidos desde los distintos centros de salud, se observó una incidencia de 12,7 casos por 100.000 habitantes y año³.

La presentación clínica de la fiebre Q es muy variable y es posible que muchos casos cursen de forma subclínica. La enfermedad sintomática puede dividirse en formas agudas y crónicas. La infección aguda aparece tras un período de incubación de 20 días y puede presentarse como un síndrome febril autolimitado asociado a un cuadro pseudogripal (cefalea, mialgias, astenia), neumonía y/o hepatitis¹. En un estudio epidemiológico realizado en Francia en el que se identificó a 1.383 pacientes con serología positiva durante un período de 14 años, se observó un 77% de formas agudas, de las cuales un 40% se manifestaron como hepatitis, un 20% como neumonía asociada a hepatitis, un 17% como neumonía y un 17% como síndrome febril⁸. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron meningoencefalitis (1%), miocarditis (1%), peri-

carditis (1%) y meningitis (0,7%)⁸. También se han descrito casos de exantema maculopapular o purpúrico, neuritis óptica, pancreatitis aguda, eritema nodoso, epididimitis, anemia hemolítica, linfadenopatía mesentérica y tiroiditis asociados a la fiebre Q¹. Se ha observado una distribución geográfica en las formas de presentación de la infección. En nuestro país, por ejemplo, se ha descrito una mayor prevalencia de las formas respiratorias en el norte y de las formas hepáticas en el sur^{7,9}. La infección crónica es menos frecuente (en el sur de Francia representa un 0,2% de todos los pacientes con infección por *C. burnetii*), aparece después de 6 meses de la infección aguda y suele afectar a huéspedes inmunodeprimidos, pacientes con enfermedad valvular cardíaca y mujeres embarazadas; la endocarditis es la forma más frecuente y grave¹.

La afectación hepática puede presentarse en 3 formas: a) similar a una hepatitis viral (aunque puede cursar sin ictericia), generalmente con hepatomegalia; b) hepatitis asociada a fiebre (la cual tampoco es un signo raro en una hepatitis aguda viral), y c) fiebre de origen desconocido con granulomas característicos en la biopsia hepática¹. La hepatitis, con una elevación moderada de AST y ALT (2 a 3 veces sus concentraciones normales), junto con fiebre es quizá la forma más frecuente de afectación hepática. En un estudio retrospectivo realizado en la provincia de Huelva, en el que se analizó a 109 pacientes con afectación hepática por fiebre Q, un 96% de los casos correspondía a esta forma clínica¹⁰. La forma de presentación en nuestro paciente podríamos clasificarla dentro del grupo de hepatitis asociada a fiebre, con la particularidad de que el diagnóstico inicial que se estableció sobre la base de los hallazgos de la ecografía fue el de colecistitis aguda alitiásica.

La colecistitis alitiásica es una enfermedad necroinflamatoria de la vesícula biliar que representa aproximadamente el 10% del total de las colecistitis agudas. Habitualmente se presenta como una enfermedad que complica la evolución de pacientes críticamente enfermos e incrementa de forma notable su morbimortalidad. En ellos suelen coexistir alguno o varios de los factores de riesgo que se han implicado en su patogenia (sepsis, inmunodepresión, nutrición parenteral total, politraumatismos, grandes quemaduras, diabetes mellitus, ventilación mecánica, tratamiento con opiáceos y politransfusiones). Sin embargo, también puede aparecer en pacientes no críticos. En estos casos, la etiopatogenia suele estar en relación con una infección primaria. En los huéspedes inmunocompetentes, como nuestro paciente, se han descrito casos de colecistitis aguda alitiásica en relación con la fiebre tifoidea, leptospirosis y las infecciones por *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia* y *Vibrio cholerae*^{11,12}.

La fiebre Q también se ha asociado con colecistitis alitiásica, si bien es poco frecuente y únicamente hemos encontrado 8 casos descritos en la bibliografía (tabla I)¹³⁻¹⁵. En todos ellos la forma de presentación fue como dolor abdominal agudo y fiebre, apareciendo con frecuencia hipertransaminasemia, leucocitosis y ocasionalmente trombopenia. El diagnóstico se realizó siempre mediante eco-

TABLA I. Características clínicas de los pacientes con colecistitis aguda y fiebre Q descritos en la bibliografía y nuestro caso

	Blanch et al ¹³	Modol et al ¹⁴	Rolain et al ¹⁵							Nuestro caso
			1	2	3	4	5	6	7	
Edad (años)	39	69	31	40	74	40	47	71	38	38
Sexo	M	M	V	V	V	V	V	V	V	V
Dolor abdominal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Fiebre	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Leucocitos > 10.000/ l	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
Plaquetas < 150.000/ l		+	-	+	+	-	-	+	-	+
Hipertransaminasemia	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Esplenomegalia		-	+	-	-	-	-	-	-	+
Diagnóstico de colecistitis	Eco/TAC	Eco	Eco	Eco	Eco	Eco	Eco	Eco	Eco	Eco/TC
Diagnóstico de fiebre Q	H/S	H/S	S	S	S	H/S	H/S	H/S	H/S	H/S
Colelitiasis	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Colecistectomía	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No

M: mujer; V: varón; Eco: ecografía abdominal; TC: tomografía computarizada abdominal; H: examen histológico hígado; S: serología.

grafía abdominal y en los 6 pacientes en los que se realizó una colecistectomía se observó una vesícula macroscópicamente normal, y un infiltrado inflamatorio con predominio de macrófagos en el examen microscópico. En todos los pacientes intervenidos se observó un hígado aumentado de tamaño con presencia de esteatosis y los típicos granulomas «en rosquilla». El dolor abdominal en el hipocondrio derecho descrito en estos casos se ha atribuido a la distensión de la cápsula de Glisson como consecuencia de la esteatosis y de la hepatitis granulomatosa, la cual podría ser también la responsable del engrosamiento de la pared vesicular observado en la ecografía abdominal. Nuestro paciente, a diferencia del resto de los casos descritos, no presentó dolor abdominal; sin embargo, el engrosamiento de la pared vesicular se confirmó en 2 ecografías abdominales (fig. 1) y en la TC abdominal, en la cual se observó además una imagen hipodensa indicativa de líquido perivesicular (fig. 2). Las alteraciones en el perfil hepático, en ausencia de una obstrucción biliar, pueden ser un hallazgo común en los pacientes con colecistitis alitiásica¹¹, por lo que la hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia observadas en nuestro paciente podrían haber estado relacionadas con este síndrome.

Aunque el diagnóstico inicial fue el de colecistitis alitiásica, algunos signos clínicos permitieron sospechar la posibilidad de una infección sistémica asociada: ausencia de dolor abdominal, persistencia de la fiebre a pesar del empleo de antibióticos de amplio espectro (cefotaxima y metronidazol), recuento y fórmula dentro de la normalidad, la trombopenia y, por último, la evidencia de esplenomegalia en la ecografía abdominal. Algunos de estos signos, como la asociación de trombopenia con un recuento y fórmula normales, en un paciente con elevación moderada de AST y ALT y fiebre prolongada, podrían haber hecho pensar además en el diagnóstico de fiebre Q¹.

El diagnóstico de fiebre Q se realiza habitualmente por serología. El método de referencia habitualmente usado para el diagnóstico serológico es la inmunofluorescencia. La seroconversión suele aparecer a los 7-15 días y se observan los títulos máximos a las 4-8 semanas, para posteriormente apreciarse un descenso gradual en los siguientes 12 meses. Si bien los valores de corte pueden variar entre diferentes áreas geográficas, se puede considerar

diagnóstica de fiebre Q aguda la presencia de anticuerpos antifase II inmunoglobulina G mayores de 1/200 e inmunoglobulina M mayores de 1/50. Cuando la determinación de anticuerpos se realiza por un método cuantitativo, como fue nuestro caso, la seroconversión o una elevación de los títulos de anticuerpos por encima de 4 veces su valor normal puede considerarse diagnóstica de fiebre Q¹⁶. En nuestro paciente la serología confirmó el diagnóstico de fiebre Q al observar una seroconversión de los títulos de anticuerpos, que pasaron a ser superiores a 1/2.048 a los 15 días, por lo que no se consideró necesario enviar muestras a un laboratorio de referencia para efectuar una determinación de anticuerpos antifase I y II mediante técnicas de fijación del complemento o enzimoninmunoanálisis. El inconveniente que tiene la determinación serológica cuantitativa es que requiere, en la mayoría de los casos, esperar más de 15 días desde la toma inicial para poder confirmar la seroconversión, lo cual puede retrasar el diagnóstico, como sucedió en nuestro paciente. En los pacientes que presentan factores de riesgo para fiebre Q crónica (enfermedad valvular cardíaca, inmunodepresión o mujeres embarazadas) se recomienda realizar serología con una periodicidad mensual durante 6 meses. En el caso de persistir títulos de anticuerpos antifase I elevados (inmunoglobulina G > 1/800) a pesar del tratamiento, se deberá sospechar una fiebre Q crónica. Otros métodos diagnósticos nuevos empleados en el diagnóstico de fiebre Q incluyen la determinación de autoanticuerpos, presentes frecuentemente en la enfermedad, pero de significado clínico poco conocido, o la determinación de microorganismos en muestras tisulares por reacción en cadena de la polimerasa o cultivo¹⁶. Debido a que muchos casos de fiebre Q cursan de forma subclínica o se autolimitan sin precisar tratamiento ni asistencia médica, es muy probable que la infección por *C. burnetii* sea una enfermedad infradiagnosticada¹.

En nuestro paciente, el diagnóstico se estableció inicialmente mediante biopsia hepática. Su indicación se realizó debido a la persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento antibiótico, el deterioro del estado general del paciente y la hipertransaminasemia asociada. Es posible que si en nuestro laboratorio de microbiología se hubiera realizado la determinación de anticuerpos antifase II, al recibir la

primera muestra se hubiera establecido el diagnóstico sin necesidad de esperar a la segunda determinación ni practicar la biopsia hepática, ya que los títulos que posteriormente resultaron fueron diagnósticos (1/250).

La biopsia hepática percutánea es una técnica invasiva con múltiples indicaciones, entre las que destacan la evaluación del paciente que presenta fiebre prolongada de origen desconocido. Cuando en estos pacientes se asocian alteraciones de las pruebas de función hepática, la biopsia hepática tiene una alta rentabilidad diagnóstica: permite establecer un diagnóstico etiológico hasta en el 90% de estos pacientes^{17,18}. En nuestro paciente, la biopsia hepática permitió establecer el diagnóstico de fiebre Q varios días antes de obtener la confirmación serológica, con lo cual se pudo iniciar antes el tratamiento. Respecto a los hallazgos histopatológicos, la hepatitis por fiebre Q produce típicamente enfermedad granulomatosa; es característica la presencia de granulomas «en donuts» o «en rosquilla» debido a su disposición con una vacuola lipídica central que se rodea de un anillo fibrinoide, y un infiltrado inflamatorio con predominio de macrófagos con morfología epitelioides y células gigantes multinucleadas. Además, pueden observarse otras lesiones menos específicas como hiperplasia de células de Kupffer, cambios grasos moderados y áreas con necrosis hepatocelular focal e infiltrados celulares compuestos por macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares¹⁹.

La fiebre Q aguda es usualmente una enfermedad leve que se resuelve espontáneamente en unas 2 semanas, por lo que es difícil evaluar la eficacia de las pautas de tratamiento antibiótico. Las tetraciclinas son el tratamiento de elección. El tratamiento recomendado hoy día para la fiebre Q aguda es la doxiciclina a la dosis de 200 mg/día, por vía oral, durante 14 días. Sus ventajas frente a la tetraciclina son las mejores propiedades farmacocinéticas así como la menor tasa de intolerancia gástrica. Otros fármacos que han mostrado su eficacia en el tratamiento de la fiebre Q aguda son el ofloxacino (400 mg/día) y el pefloxacino (400 mg/día). En niños y mujeres embarazadas en los que existe contraindicación para el empleo de las quinolonas y tetraciclinas, podrían emplearse como alternativa los macrólidos, si bien se han comunicado casos resistentes en pacientes con neumonía¹. En nuestro paciente, se realizó tratamiento con doxiciclina a la dosis indicada, y desde el inicio se observó una respuesta clínica espectacular con rápida desaparición de la fiebre, mejoría del estado general y posteriormente normalización de las pruebas de función hepática.

En resumen, se trata de un caso de hepatitis granulomatosa y colecistitis alitiásica por fiebre Q, en el cual el diagnóstico se estableció de un modo temprano gracias a los hallazgos observados en la biopsia hepática, una exploración cuya rentabilidad diagnóstica debe ser firmemente considerada en todo paciente con fiebre de origen no

acclarado, en particular cuando se asocia a hepatomegalia o alteraciones en el perfil hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12: 518-53.
- Bolaños M, Santana OE, Pérez-Arellano JL, Ángel-Moreno A, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:20-3.
- Lepe JA, Guerrero FJ, Ruiz-Calderón A, Del Castillo E, Gómez-Salvago S, Jiménez MA, et al. Epidemiología de la fiebre Q en la zona norte de Huelva. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1999;17:65-8.
- Nebreda T, Contreras E, Jesús Merino F, Dodero E, Campos A. Brote de fiebre Q y seroprevalencia en una población rural de la provincia de Soria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001;19:57-60.
- Pascual-Velasco F, Montes M, Marimón JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain). Int J Epidemiol. 1998;27:142-5.
- Sanzo JM, García-Calabuig MA, Audicana A, Dehesa V. Q fever: prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in the Basque Country. Int J Epidemiol. 1993;22:1183-8.
- Suárez-Estrada J, Rodríguez-Barbosa JI, Gutiérrez-Martín CB, Castaneda-López MR, Fernández-Marcos JM, González-Llamazares OR, et al. Seroepidemiological survey of Q fever in Leon province, Spain. Eur J Epidemiol. 1996;12:245-50.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore). 2000; 79:109-23.
- Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C. Q fever in the Basque Country 1981-1984. Rev Infect Dis. 1985; 7:700-1.
- Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Benavente A, Menchero A, De la Iglesia A. Hepatitis aislada como forma de presentación de la fiebre Q: características clínicas y epidemiológicas en 109 pacientes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:193-5.
- Afdhal NH. Acalculous cholecystitis. En: Rose BD, editor. UpToDate 2003. Version 11.3. Welleley. p. 1-5.
- Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. Am Surg. 1998;64:471-5.
- Blanch L, Mancebo J, Domingo P, Martínez R. Hepatitis por fiebre Q simulando colecistitis aguda. Med Clin (Barc). 1985; 84:841-2.
- Modol JM, Llamazares JF, Mate JL, Troya J, Sabria M. Acute abdominal pain and Q fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18:158-60.
- Rolain JM, Lepidi H, Harle JR, Allegre T, Dorval ED, Khayat Z, et al. Acute acalculous cholecystitis associated with Q fever: report of seven cases and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:222-7.
- Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol. 1998;36:1823-34.
- Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001;344:495-500.
- Montoro MA, Bruguera M. La hepatomegalia. ¿Cómo evaluarla? En: Montoro MA, editor. Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia. Madrid: Jarpyo; 2002. p. 497-510.
- Pellegrin MG, Delsol JC, Auvergnat J, Familiades H, Faure M, Guiu M, et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. Hum Pathol. 1980;11:51-7.