

# Endoftalmitis endógena asociada a absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae*. Descripción de tres casos y revisión de la literatura

María Clara Jaramillo-Aristizábal<sup>1</sup>, James Eduardo Jaramillo-Lozano<sup>1</sup>, Miguel Cuevas- Peláez<sup>2</sup>

## RESUMEN

Se presentan los casos de tres pacientes con endoftalmitis endógena asociada a absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae*, atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, de Medellín. Esta complicación forma parte del síndrome de absceso hepático criptogénico invasor por *K. pneumoniae*, entidad descrita hace 25 años y cuya prevalencia parece ir en aumento. Para cada paciente se describen los síntomas y signos, el aislamiento microbiológico, el tratamiento, la evolución y el desenlace visual. Es la primera vez que se informa esta enfermedad en Colombia.

## PALABRAS CLAVE

*Absceso Hepático; Endoftalmitis Endógena; Klebsiella Pneumoniae*

## SUMMARY

**Endogenous endophthalmitis associated with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. Description of three cases and literature review**

We describe three patients with endogenous endophthalmitis associated with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess, treated at *Hospital Universitario San Vicente Fundación* (Medellín, Colombia). This complication is part of a syndrome described 25 years ago, whose prevalence seems to be rising: cryptogenic invasive *K. pneumoniae* liver abscess. Symptoms and signs, microbiological isolates, treatment, evolution and visual outcome are described for each patient. It is the first report of this disease in Colombia.

## KEY WORDS

*Endogenous Endophthalmitis; Klebsiella Pneumoniae; Liver Abscess*

---

<sup>1</sup> Residente de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Oftalmólogo, subespecialista en Inmunología y Superficie ocular, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

Correspondencia: María Clara Jaramillo Aristizábal; maclaja@hotmail.com

Recibido: abril 23 de 2015

Aceptado: agosto 3 de 2015

Cómo citar: Jaramillo-Aristizábal MC, Jaramillo-Lozano JE, Cuevas- Peláez M. Endoftalmitis endógena asociada a absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae*. Descripción de tres casos y revisión de la literatura. *Iatreia*. 2016 Abr-Jun;29(2):228-236. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n2a11.

## RESUMO

### Endoftalmite endógena associadas com abscesso hepático por *Klebsiella Pneumoniae*. Descrição de três casos e revisão de literatura

Apresenta o caso de três pacientes com endoftalmite endógena associadas com abscesso hepático por *Klebsiella pneumoniae* tratados no Hospital Universitário San Vicente Fundación, de Medellín. Esta complicação faz parte da síndrome, abscesso hepático criptogênica invasora por *K. Pneumoniae*, entidade descrita há 25 anos e cuja prevalência parece estar aumentando. Para cada paciente descreve os sintomas e sinais, o isolamento microbiológico, o tratamento, a evolução e o resultado visual. Esta é a primeira vez que se informa dessa doença na Colômbia.

## PALAVRAS CHAVE

*Abscesso Hepático; Endoftalmite Endógena; Klebsiella pneumoniae*

## INTRODUCCIÓN

El término endoftalmitis hace referencia a la inflamación de tejidos y líquidos intraoculares, usualmente de etiología infecciosa; se la clasifica como exógena cuando el microorganismo es inoculado al globo ocular desde el exterior (ejemplo: por trauma o cirugía), o endógena, cuando el microorganismo invade el globo ocular desde el torrente sanguíneo; esta última representa entre 2 % y 5 % del total de las endoftalmitis (1-3). En el presente artículo se describen tres pacientes con endoftalmitis endógena asociada a absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* y se hace una revisión completa de la literatura.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

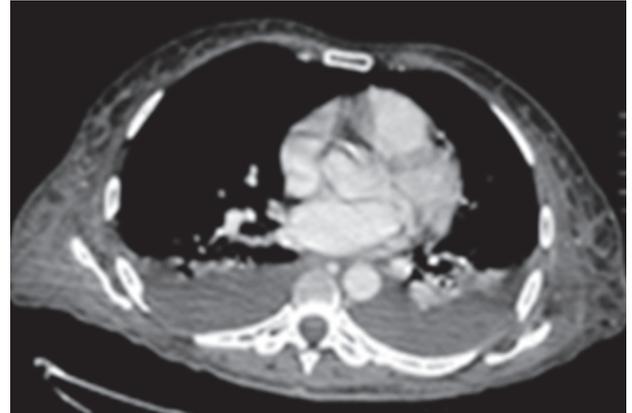
Mujer de 69 años, con antecedente personal de diabetes mellitus tipo 2 para la que requería insulina.

Ingresó a la institución el 4 de septiembre del 2013 remitida de otro hospital donde se encontraba desde el 30 de agosto por crisis hiperglicémica hiperosmolar desencadenada por una infección. Allí le hicieron hemocultivos en los que creció *K. pneumoniae* multisensible. Durante la hospitalización presentó dolor en el ojo derecho, ojo rojo, edema bpalpebral, proptosis y disminución de la agudeza visual, posteriormente dolor en el hipocondrio derecho. Al ingreso el ojo derecho presentaba agudeza visual (AV) de no percepción de la luz (NPL), quemosis, hipertonia pétreo, secreción purulenta abundante en los fondos de saco, restricción total de los movimientos oculares, córnea opaca e hipopión del 100 %. Los resultados de laboratorio fueron: leucocitos 21.500/ $\mu$ L con neutrófilos 92,4 %; plaquetas 158.000/ $\mu$ L, hemoglobina 10,9 g/dL, bilirrubina total 1,27 mg/dL, bilirrubina directa 0,74 mg/dL, AST 76 UI/L, ALT 118 UI/L, GGT 198 UI/L, FA: 267 UI/L, PCR 14,72 mg/L, VSG: 115 mm en una hora, HbA1C: mayor de 20.

En la tomografía toracoabdominal se encontraron una colección hepática (figura 1), derrame pleural y zonas necróticas en el parénquima pulmonar (figura 2). En los cultivos del material del absceso hepático (obtenido por drenaje), los hemocultivos y el material del ojo derecho (después de la evisceración) se obtuvo crecimiento de *K. pneumoniae* sensible a amikacina, ciprofloxacina, ertapenem, cefepime, cefoxitina, gentamicina, imipenem, meropenem, ceftazidima y piperacilina/tazobactam, no productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE negativa). Recibió tratamiento intravenoso con antibióticos, inicialmente piperacilina + tazobactam y posteriormente se redujo el espectro según la sensibilidad a cefotaxime + metronidazol durante 28 días y adicionalmente 5 días de amikacina. El tratamiento tópico ocular se hizo con moxifloxacina, oxitetraciclina, prednisolona y atropina. Se decidió hacer la evisceración del ojo derecho por el compromiso grave y porque en la resonancia magnética (RM) de la órbita se halló perforación ocular.



**Figura 1. TAC de abdomen del caso 1. Evidencia de absceso hepático**



**Figura 2. TAC de tórax del caso 1. Se observan derrame pleural y zonas de necrosis en el parénquima pulmonar**

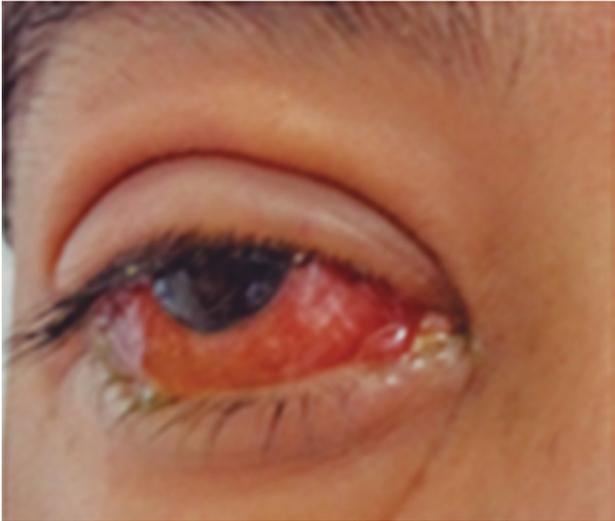
## Caso 2

Mujer de 50 años, sin antecedentes personales de importancia, que ingresó a la institución el 29 de julio del 2014 por fiebre y dolor intenso en el ojo derecho. Había consultado 7 días antes por visión borrosa en dicho ojo sin otros síntomas y se la había estudiado ambulatoriamente como posible panuveítis; recibió tratamiento oral con trimetoprim-sulfametoxazol y clindamicina, y tratamiento tópico con prednisolona y atropina. Dos días después del ingreso informó dolor en el hipocondrio derecho. En el examen de ingreso presentaba AV de movimiento de manos (MM) en el ojo derecho, que se deterioró días después a percepción luminosa (PL), quemosis y vitreítis grave (figura 3). Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: leucocitos  $30.300/\mu\text{L}$  con neutrófilos 87,5 %, plaquetas  $746.000/\mu\text{L}$ , VSG 120 mm en una hora, PCR 5,76 mg/L, hemocultivos negativos. En la tomografía abdominal se observó una colección hepática (figura 4). En el cultivo del material del absceso hepático, obtenido por drenaje, se aisló *K. pneumoniae* sensible a amikacina, ciprofloxacina, ertapenem, cefepime, cefoxitina, gentamicina, imipenem, meropenem, ceftazidima y piperacilina/tazobactam, BLEE negativa; en muestra tomada del vítreo se observaron bacilos gramnegativos y leucocitos, pero no hubo crecimiento en el cultivo. La paciente recibió tratamiento antibiótico intravenoso inicialmente con metronidazol + ertapenem y posteriormente con ceftriaxona; se le hicieron además tres

aplicaciones intravítreas de antibiótico separadas por 48 horas (la primera con vancomicina y ceftazidima y las siguientes con ceftazidima) y se le hizo vitrectomía posterior. El tratamiento tópico ocular se hizo con moxifloxacina, prednisolona y atropina. Posterior al alta se llevó a cabo retinopexia con silicón más lensectomía. En la última evaluación se encontraron AV de NPL y desprendimiento de retina en embudo.

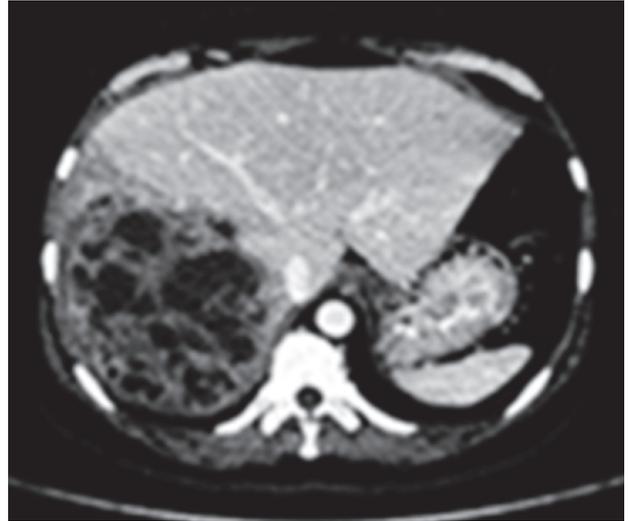
## Caso 3

Hombre de 75 años, sin antecedentes personales de importancia, admitido a la institución el 31 de diciembre del 2014 por fiebre y escalofríos de 9 días de evolución con posterior aparición de miodesopsias y pérdida progresiva de la visión por el ojo izquierdo; además, ojo rojo, edema bpalpebral y dolor intenso. Al examen de ingreso se encontró el ojo izquierdo con AV PL, secreción purulenta en fondos de saco, hipopión y opacidad de medios. Los resultados de laboratorio fueron como sigue: leucocitos  $17.100/\mu\text{L}$  con neutrófilos 84,4 %, Hb 15,5 g/dL, plaquetas  $451.000/\mu\text{L}$ , VSG 114 mm en una hora; uroanálisis: piuria y bacterias abundantes; hemocultivos negativos; AST 45/UI/L, ALT 58/UI/L, GGT 243/UI/L, FA 154/UI/L, bilirrubina directa 0,63 mg/dL. En la tomografía abdominal se encontró una colección hepática (figura 5). En los cultivos del material del absceso hepático, obtenido por drenaje, la orina y el vítreo se obtuvo crecimiento de *K. pneumoniae* sensible



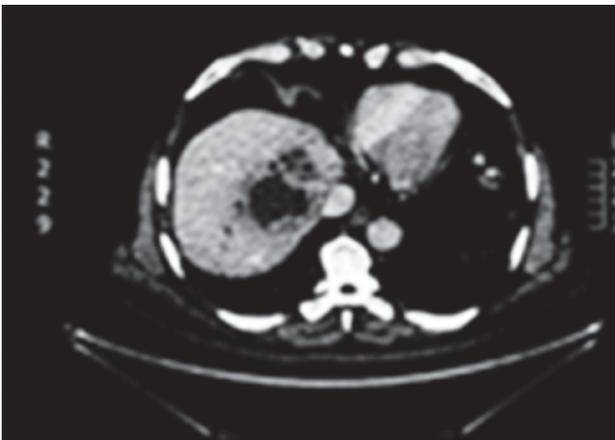
**Figura 3. Fotografía ocular del caso 2.** Hay quemosis y secreción purulenta

a amikacina, ciprofloxacina, ertapenem, cefepime, ceftazidima, gentamicina, imipenem, meropenem, ceftazidima y piperacilina/tazobactam, BLEE negativa. Recibió tratamiento intravenoso con antibióticos inicialmente piperacilina + tazobactam, luego se redujo el espectro según la sensibilidad a ceftriaxona. Se hizo vitrectomía y recibió dos aplicaciones



**Figura 4. TAC de abdomen del caso 2.** Se observa absceso hepático

intravítreas de vancomicina y ceftazidima y una dosis de ceftazidima intracameral; el tratamiento tópico ocular se efectuó con moxifloxacina, vancomicina, ceftazidima, oxitetraciclina, prednisolona y atropina; sin embargo, por falta de respuesta y progresión del compromiso ocular (figura 6) se evisceró el ojo izquierdo.



**Figura 5. TAC de abdomen del caso 3.** Evidencia de absceso hepático



**Figura 6. Fotografía ocular ocular del caso 3.** Hay quemosis, absceso corneal, secreción purulenta

## REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DISCUSIÓN

Las infecciones por *K. pneumoniae* son frecuentes en la práctica clínica y pueden ser nosocomiales o adquiridas en la comunidad (4); estas últimas han aumentado en años recientes y representan el 41 % de todas las causadas por este germen en los Estados Unidos y el 68 % en Taiwán (5).

Entre las infecciones en que se ha implicado a esta bacteria se encuentra el absceso hepático, que puede ser polimicrobiano o monomicrobiano (6). La prevalencia de *K. pneumoniae* como agente causal de absceso hepático piógeno ha venido en aumento en los últimos años, primero en países orientales (7-10) y más recientemente en los occidentales (11-14). Es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en esta enfermedad.

Desde 1986 se ha descrito el síndrome de absceso hepático criptogénico invasor por *Klebsiella pneumoniae* (CIKPLA, por la sigla en inglés de *cryptogenic invasive Klebsiella pneumoniae liver abscess*) (15-17); consiste en la presencia de un absceso hepático primario/criptogénico (sin enfermedad hepatobiliar subyacente) (18) con siembras infecciosas secundarias; suele ser una infección adquirida en la comunidad que se presenta con mayor frecuencia en personas diabéticas (19-21) o con otros trastornos asociados con inmunosupresión como insuficiencia renal y malignidad (22). Este cuadro clínico se ha informado principalmente en países asiáticos (4) como Taiwán (9,23), Singapur (24,25), Corea (26) y Japón (27,28), con una gran diferencia en cuanto a la prevalencia respecto a los países occidentales, en los que se cuenta exclusivamente con reportes de casos aislados en España (29), Suecia (30), Estados Unidos (2,31), islas del Caribe (32), Bélgica (33) e Italia (34).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de este síndrome es la infección por cepas de *K. pneumoniae* más virulentas, que presentan mayor resistencia a la fagocitosis y a la muerte intracelular mediada por complemento, neutrófilos y macrófagos (35-37), y que se caracterizan por tener fenotipo hiper mucoviscoso y serotipo capsular K1 y K2 (38-40). El 63 % de los aislamientos hechos en material de abscesos hepáticos por *K. pneumoniae* corresponden al serotipo K1 y esta proporción aumenta al 85 % en los casos asociados con endoftalmitis (41). Se han descrito dos genes

en relación con las cepas de *K. pneumoniae* que producen enfermedad invasiva: el *rmpA* (regulador del fenotipo mucoide A), que regula la síntesis del polisacárido extracapsular (8,42), y el *magA* (asociado a la mucoviscosidad A), que codifica para una proteína de membrana, esencial para la formación de un exopolisacárido protector, y que se ha detectado en 24 % de las cepas con fenotipo hiper mucoviscoso (4,5,43-45). El gen *magA* se encuentra únicamente en las cepas del serotipo K1 y corresponde a la variante genotípica específica para esta cepa del gen *Wzy*, que codifica para la polimerasa capsular (2,41,46). Se han reportado también algunos serotipos no K1 ni K2 que tienen virulencia similar, y que se caracterizan por la expresión de un sideróforo, la aerobactina (4,47). Las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en este síndrome suelen tener alta sensibilidad a antibióticos, con frecuencia son resistentes únicamente a la ampicilina (5,20,48).

Se ha propuesto que la siembra de la bacteria en el hígado se hace a partir del tracto gastrointestinal (4), por lo que la colonización intestinal por *K. pneumoniae*, sobre todo del fenotipo hiper mucoviscoso, es un factor de riesgo para el desarrollo de absceso hepático (49); la frecuencia de colonización intestinal por este microorganismo se ha reportado entre el 19 % y el 38 % en países europeos y el 75 % en Taiwán, lo que podría explicar al menos en parte la mayor prevalencia del síndrome en países asiáticos (50).

Las complicaciones infecciosas secundarias descritas incluyen: endoftalmitis, que es la más frecuente, se presenta hasta en 60 % de los casos; bacteriemia (4), absceso pulmonar (40 %), meningitis (25 %), fascitis necrosante (4 %), y otros de menor frecuencia como osteomielitis, prostatitis, absceso muscular y artritis séptica. La mortalidad por este síndrome se estima en 11 % (5,51).

Los siguientes son los principales síntomas: fiebre, escalofríos y dolor abdominal; usualmente hay leucocitosis y elevación de la PCR y puede haber además trombocitopenia y alteración en las pruebas de función hepática. En los casos asociados con endoftalmitis los síntomas oculares suelen aparecer antes del diagnóstico de absceso hepático (52), pero también pueden manifestarse varios días después; son típicos el dolor ocular, el ojo rojo, el edema palpebral, la visión borrosa, la inflamación de la cámara anterior y el hipopión, la elevación de la presión intraocular, el

edema corneal, la disminución o pérdida del reflejo rojo y la dificultad para visualizar el fondo de ojo por la opacidad de los medios (53).

El pronóstico visual es malo en los casos de endoftalmitis (53): más del 85 % de los pacientes quedan con déficit visual grave a pesar de recibir tratamiento intensivo con antibióticos sistémicos e intravítreos (20,50,54,55) y se describen tasas de evisceración y enucleación entre 20 % y 100 % (56,57); la evolución es mejor si se hacen tempranamente el diagnóstico y el tratamiento con antibióticos (4) y depende también de la AV inicial (58).

El tratamiento recomendado es el drenaje de las colecciones y la administración sistémica de antibióticos elegidos según el antibiograma; en los casos de endoftalmitis se recomienda particularmente el uso de ceftriaxona ya que tiene buena penetración demostrada a los humores acuoso y vítreo (20,59); en estos casos se requieren además la aplicación intravítrea de antibióticos (generalmente una cefalosporina de tercera generación como cefotaxime o ceftazidima) y la vitrectomía, según el criterio del médico tratante. Cuando se aislen microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido, se debe recurrir a un carbapenémico, pero esta situación es muy rara. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y de la resolución del absceso documentada por imágenes.

Algunos autores recomiendan serotipificar todas las cepas de *K. pneumoniae* aisladas de abscesos hepáticos para predecir el riesgo de síndrome invasor, y buscar la presencia de absceso hepático en los casos de meningitis y bacteriemia por *K. pneumoniae* (20).

Nuestros casos, similares a los reportados en la literatura internacional en cuanto al aislamiento de *K. pneumoniae* multisensible que produce absceso hepático primario y siembras infecciosas secundarias, apoyan la tendencia descrita de aumento de esta entidad en países occidentales. No se hizo en nuestros casos serotipificación del microorganismo ni detección de los genes *magA* o *impA*. Entre las infecciones secundarias una paciente presentó afectación pulmonar y bacteriemia; en los otros dos casos hubo únicamente endoftalmitis. El pronóstico del síndrome es bueno en cuanto a la resolución de la infección sistémica, pero es malo cuando hay compromiso ocular, a

pesar de la sensibilidad del microorganismo a los antibióticos. En la mayoría de los pacientes se presenta deterioro visual grave a pesar de recibir tratamiento antibiótico apropiado sistémico e intravítreo como en el caso de nuestros pacientes, en dos de los cuales hubo que eviscerar el ojo y el otro terminó sin percepción luminosa, a pesar de conservar el globo ocular. Es importante considerar que en los tres casos la AV al ingreso era muy mala (NPL, PL y MM) lo cual es un factor determinante para el desenlace visual, por lo que es de suma importancia que estos pacientes sean evaluados por el servicio de oftalmología desde el momento en que se hace el diagnóstico de absceso hepático por *K. pneumoniae*. Las series más grandes de casos de endoftalmitis endógena por *K. pneumoniae* se han reportado en países orientales: en Singapur, en una serie de 10 pacientes, la AV fue de NPL en el 50 %, en ninguno fue mejor de MM y 20 % requirieron evisceración (56). En una serie de 27 pacientes en China 89 % tuvieron AV final PL o peor y 41 % requirieron evisceración o enucleación (60). En una serie de 53 casos en Taiwán solo el 35,8 % lograron AV final cuentadedos o mejor (58).

Es importante entonces, en pacientes con endoftalmitis endógena, hacer adecuados estudios de extensión considerando la posibilidad de absceso hepático como fuente de la infección, y en pacientes con absceso hepático por *K. pneumoniae*, principalmente si son diabéticos, podría ser útil serotipificar las cepas aisladas para conocer el riesgo de síndrome invasor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaziri K, Schwartz SG, Kishor K, Flynn HW Jr. Endophthalmitis: state of the art. Clin Ophthalmol. 2015 Jan;9:95-108. DOI 10.2147/OPHT.S76406.
2. Kashani AH, Elliott D. The emergence of Klebsiella pneumoniae endogenous endophthalmitis in the USA: basic and clinical advances. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013 Feb;3(1):28. DOI 10.1186/1869-5760-3-28.
3. Guber J, Saeed MU. Presentation and outcome of a cluster of patients with endogenous endophthalmitis: a case series. Klin Monbl Augenheilkd. 2015 Apr;232(4):595-8. DOI 10.1055/s-0034-1396328.

4. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012 Nov;12(11):881-7. DOI 10.1016/S1473-3099(12)70205-0.
5. Braiteh F, Golden MP. Cryptogenic invasive Klebsiella pneumoniae liver abscess syndrome. *Int J Infect Dis.* 2007 Jan;11(1):16-22.
6. Chang FY, Chou MY. Comparison of pyogenic liver abscesses caused by Klebsiella pneumoniae and non-K. pneumoniae pathogens. *J Formos Med Assoc.* 1995 May;94(5):232-7.
7. Yeoh KG, Yap I, Wong ST, Wee A, Guan R, Kang JY. Tropical liver abscess. *Postgrad Med J.* 1997 Feb;73(856):89-92.
8. Lok KH, Li KF, Li KK, Szeto ML. Pyogenic liver abscess: clinical profile, microbiological characteristics, and management in a Hong Kong hospital. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008; 41(6):483-90.
9. Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, Eom JS, et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype Klebsiella pneumoniae in Korea. *J Infect.* 2007 Jun;54(6):578-83.
10. Li J, Fu Y, Wang JY, Tu CT, Shen XZ, Li L, et al. Early diagnosis and therapeutic choice of Klebsiella pneumoniae liver abscess. *Front Med China.* 2010 Sep;4(3):308-16. DOI: 10.1007/s11684-010-0103-9.
11. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec;39(11):1654-9.
12. Pastagia M, Arumugam V. Klebsiella pneumoniae liver abscesses in a public hospital in Queens, New York. *Travel Med Infect Dis.* 2008 Jul;6(4):228-33. DOI 10.1016/j.tmaid.2008.02.005.
13. Ali AH, Smalligan RD, Ahmed M, Khasawneh FA. Pyogenic liver abscess and the emergence of Klebsiella as an etiology: a retrospective study. *Int J Gen Med.* 2013 Dec;7:37-42. DOI 10.2147/IJGM.S54448.
14. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on Klebsiella pneumoniae as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):322-31.
15. Chou FF, Kou HK. Endogenous endophthalmitis associated with pyogenic hepatic abscess. *J Am Coll Surg.* 1996 Jan;182(1):33-6.
16. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. Klebsiella pneumoniae liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med.* 1986 Oct;146(10):1913-6.
17. Chiu CT, Lin DY, Liaw YF. Metastatic septic endophthalmitis in pyogenic liver abscess. *J Clin Gastroenterol.* 1988 Oct;10(5):524-7.
18. Enani MA, El-Khizzi NA. Community acquired Klebsiella pneumoniae, K1 serotype. Invasive liver abscess with bacteremia and endophthalmitis. *Saudi Med J.* 2012 Jul;33(7):782-6.
19. Margo CE, Mames RN, Guy JR. Endogenous Klebsiella endophthalmitis. Report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology.* 1994 Jul;101(7):1298-301.
20. Fung CP, Chang FY, Lee SC, Hu BS, Kuo BI, Liu CY, et al. A global emerging disease of Klebsiella pneumoniae liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut.* 2002 Mar;50(3):420-4.
21. Lee JY, Kim KH. Endogenous endophthalmitis complicated by pyogenic liver abscess: a review of 17 years' experience at a single center. *Digestion.* 2014;90(2):116-21. DOI 10.1159/000367649.
22. Yin W, Zhou H, Li C. Endogenous Klebsiella pneumoniae endophthalmitis. *Am J Emerg Med.* 2014 Oct;32(10):1300.e3-5. DOI 10.1016/j.ajem.2014.03.038.
23. Wang JH, Liu YC, Lee SS, Yen MY, Chen YS, Wang JH, et al. Primary liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in Taiwan. *Clin Infect Dis.* 1998 Jun;26(6):1434-8.
24. Ang LP, Lee HM, Au Eong KG, Yap EY, Lim AT. Endogenous Klebsiella endophthalmitis. *Eye (Lond).* 2000 Dec;14(Pt 6):855-60.
25. Chee SP, Ang CL. Endogenous Klebsiella endophthalmitis--a case series. *Ann Acad Med Singapore.* 1995 May;24(3):473-8.
26. Lim HW, Shin JW, Cho HY, Kim HK, Kang SW, Song SJ, et al. Endogenous endophthalmitis in the Korean population: a six-year retrospective study. *Retina.* 2014 Mar;34(3):592-602. DOI 10.1097/IAE.0b013e3182a2e705.
27. Ohmori S, Shiraki K, Ito K, Inoue H, Ito T, Sakai T, et al. Septic endophthalmitis and meningitis associated with Klebsiella pneumoniae liver abscess. *Hepatol Res.* 2002 Apr;22(4):307-312.

28. Naito T, Kawakami T, Tsuda M, Ebe T, Sekiya S, Isonuma H, et al. [A case of endophthalmitis and abscesses in the liver and the lung caused by *Klebsiella pneumoniae*]. *Kansenshogaku Zasshi*. 1999 Sep;73(9):935-8. Japanese.24.
29. Casanova C, Lorente JA, Carrillo F, Pérez-Rodríguez E, Núñez N. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med*. 1989 Jun;149(6):1467.
30. Sobirk SK, Struve C, Jacobsson SG. Primary *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess with Metastatic Spread to Lung and Eye, a North-European Case Report of an Emerging Syndrome. *Open Microbiol J*. 2010 Mar;4:5-7. DOI 10.2174/1874285801004010005.
31. Saccente M. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess, endophthalmitis, and meningitis in a man with newly recognized diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 1999 Dec;29(6):1570-1.
32. Barton EN, Daisley H, Gilbert DT, Roberts L. Diabetes mellitus and *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in adults. *Trop Geogr Med*. 1991 Jan-Apr;43(1-2):100-4.
33. Couez D, Libon E, Wasteels M, Derue G, Gilbeau JP. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess with septic endophthalmitis. The role of computed tomography. *J Belge Radiol*. 1991;74(1):41-4.
34. Giobbia M, Scotton PG, Carniato A, Cruciani M, Farnia A, Daniotti E, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia with meningitis and endophthalmitis in Italy. *Int J Infect Dis*. 2003 Sep;7(3):234-5.
35. Nassif X, Sansonetti PJ. Correlation of the virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobactin. *Infect Immun*. 1986 Dec;54(3):603-8.
36. Lin JC, Chang FY, Fung CP, Yeh KM, Chen CT, Tsai YK, et al. Do neutrophils play a role in establishing liver abscesses and distant metastases caused by *Klebsiella pneumoniae*? *PLoS One*. 2010 Nov;5(11):e15005. DOI 10.1371/journal.pone.0015005.
37. Pomakova DK, Hsiao CB, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Keynan Y, et al. Clinical and phenotypic differences between classic and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: an emerging and under-recognized pathogenic variant. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jun;31(6):981-9. DOI 10.1007/s10096-011-1396-6.
38. Yeh KM, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung CP, Lin JC, et al. Capsular serotype K1 or K2, rather than *magA* and *rmpA*, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2007 Feb;45(2):466-71.
39. Fang CT, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug;45(3):284-93.
40. Fung CP, Siu LK. Virulence of *Klebsiella pneumoniae* serotype K2 should not be underestimated in *K. pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec;45(11):1530-1.
41. Yeh KM, Chang FY, Fung CP, Lin JC, Siu LK. *magA* is not a specific virulence gene for *Klebsiella pneumoniae* strains causing liver abscess but is part of the capsular polysaccharide gene cluster of *K. pneumoniae* serotype K1. *J Med Microbiol*. 2006 Jun;55(Pt 6):803-4.
42. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Huang CK, et al. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep;47(5):642-50. DOI 10.1086/590932.
43. Lee HC, Chuang YC, Yu WL, Lee NY, Chang CM, Ko NY, et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. *J Intern Med*. 2006 Jun;259(6):606-14.
44. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med*. 2004 Mar;199(5):697-705.
45. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee HC, Ke DS, Lee CC, et al. Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2006 May;42(10):1351-8.
46. Turton JF, Englender H, Gabriel SN, Turton SE, Kaufmann ME, Pitt TL. Genetically similar isolates of *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 causing liver abscesses in three continents. *J Med Microbiol*. 2007 May;56(Pt 5):593-7.
47. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee CC, Lai CC, Chuang YC. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between

- isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Sep;62(1):1-6. DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.007.
48. Maruno T, Ooiwa Y, Takahashi K, Kodama Y, Takakura S, Ichiyama S, et al. A liver abscess deprived a healthy adult of eyesight: endogenous endophthalmitis associated with a pyogenic liver abscess caused by serotype K1 *Klebsiella pneumoniae*. *Intern Med*. 2013;52(8):919-22.
49. Fung CP, Lin YT, Lin JC, Chen TL, Yeh KM, Chang FY, et al. *Klebsiella pneumoniae* in gastrointestinal tract and pyogenic liver abscess. *Emerg Infect Dis*. 2012 Aug;18(8):1322-5. DOI 10.3201/eid1808.111053.
50. Soon WC, Pouncey A, Ashley E, Bowen EF. *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Virulent Cause of Visual Loss. *Case Rep Ophthalmol*. 2014 Dec;5(3):468-73. DOI 10.1159/000370145.
51. Lin JC, Chang FY. Pyogenic liver abscess associated with septic pulmonary embolism. *J Chin Med Assoc*. 2008 Dec;71(12):603-4. DOI 10.1016/S1726-4901(09)70001-2.
52. Park IH, Jun CH, Wi JW, Park SY, Lee WS, Jung SI, et al. Prevalence of and risk factors for endogenous endophthalmitis in patients with pyogenic liver abscesses. *Korean J Intern Med*. 2015 Jul;30(4):453-9. DOI 10.3904/kjim.2015.30.4.453.
53. Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM, Stanford MR. Endogenous bacterial endophthalmitis: a 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol*. 2003 Jul-Aug;48(4):403-23.
54. Liao HR, Lee HW, Leu HS, Lin BJ, Juang CJ. Endogenous *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis in diabetic patients. *Can J Ophthalmol*. 1992 Apr;27(3):143-7.
55. Chung KS, Kim YK, Song YG, Kim CO, Han SH, Chin BS, et al. Clinical review of endogenous endophthalmitis in Korea: a 14-year review of culture positive cases of two large hospitals. *Yonsei Med J*. 2011 Jul;52(4):630-4. DOI 10.3349/ymj.2011.52.4.630.
56. Tan YM, Chee SP, Soo KC, Chow P. Ocular manifestations and complications of pyogenic liver abscess. *World J Surg*. 2004 Jan;28(1):38-42.
57. Sridhar J, Flynn HW Jr, Kuriyan AE, Dubovy S, Miller D. Endophthalmitis caused by *Klebsiella* species. *Retina*. 2014 Sep;34(9):1875-81. DOI 10.1097/IAE.000000000000162.
58. Sheu SJ, Kung YH, Wu TT, Chang FP, Horng YH. Risk factors for endogenous endophthalmitis secondary to *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: 20-year experience in Southern Taiwan. *Retina*. 2011 Nov;31(10):2026-31. DOI 10.1097/IAE.0b013e31820d3f9e.
59. Sharir M, Triester G, Kneer J, Rubinstein E. The intravitreal penetration of ceftriaxone in man following systemic administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Oct;30(10):2179-83.
60. Yang CS, Tsai HY, Sung CS, Lin KH, Lee FL, Hsu WM. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis associated with pyogenic liver abscess. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):876-80.

