

Exantemas escarlatiniformes en la infancia

Childhood scarlet fever-like exanthems

Natalia Mendoza¹, Juliana Lopera², Ana Milena Toro³.

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica, residente de primer año de Pediatría, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga; docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Resumen

Los exantemas son erupciones cutáneas de aparición súbita, generalmente asociadas a enfermedades sistémicas. Algunos de ellos comparten características clínicas con la fiebre escarlatina. Consideramos importante identificar las diferencias, principalmente de aquellas que amenazan la vida.

La presente revisión busca facilitar el diagnóstico diferencial de la fiebre escarlatina y exantemas similares como el síndrome de choque tóxico, el síndrome de piel escaldada y la enfermedad de Kawasaki, con el fin de dar un tratamiento adecuado y oportuno a cada uno según el caso.

PALABRAS CLAVE: exantema, escarlatina, síndrome mucocutáneo linfodular.

Summary

Exanthem is an abrupt onset rash, which is associated with a systemic disease. Some exanthems share clinical characteristics with scarlet fever. We consider important to identify their differences as few can be life-threatening. This review takes into consideration the differential diagnosis of scarlet fever such as, toxic shock syndrome, scalded skin syndrome and Kawasaki disease in order to make an opportune diagnostic and treatment.

KEY WORDS: Exanthema, scarlet fever, Kawasaki disease.

Correspondencia:

Natalia Mendoza

Email:

nataliamendozap@gmail.com

Recibido: 24 de abril de 2013.

Aceptado: 10 de junio de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Los exantemas son erupciones cutáneas de aparición súbita, que pueden manifestarse semiológicamente con máculas, pápulas, habones o vesículas. Generalmente, están asociadas a infecciones de tipo viral o bacteriano^{1,2}, aunque también pueden ser de origen idiopático o secundarios a medicamentos, vacunas o enfermedades autoinmunes.

Al tener múltiples causas y ser algunos de riesgo para la vida, es importante hacer un interrogatorio exhaustivo a los padres y un examen físico con el niño completamente desnudo, para establecer la morfología, la forma de aparición y la distribución de las lesiones. De

esta forma, se puede llegar a un diagnóstico temprano en la mayoría de los casos.

A continuación se revisan los exantemas escarlatiniformes de mayor importancia, dadas sus implicaciones clínicas y secuelas cuando no se diagnostican y tratan oportunamente, como la fiebre escarlatina, el síndrome de piel escaldada, el síndrome de choque tóxico y la enfermedad de Kawasaki.

Fiebre escarlatina

Es una infección generalmente leve, causada por cepas del estreptococo beta-hemolítico del grupo A, *Strepto-*



FIGURA 1. Fiebre escarlatina. Descamación acentuada en las palmas.

coccus pyogenes, que produce exotoxinas pirogénicas (eritrotoxinas) de tipo A, B o C. La importancia de esta infección radica en sus secuelas a largo plazo. Su período de incubación es de uno a tres días y si no se trata, el período de contagio puede tener una duración de 10 a 21 días.

La fuente de la infección es usualmente un foco faríngeo, pero también pueden ser fuentes de infección las heridas infectadas, las quemaduras, las infecciones pélvicas y la celulitis³.

En el pasado se reportaron epidemias de fiebre escarlatina por cepas productoras de exotoxina A, y a partir de los años 60 y 70, los casos han sido menos graves. Algunos autores atribuyen esto a la mejoría en las condiciones socioeconómicas, los cambios en el perfil toxigénico y el uso de antibióticos^{4,6,7}. La fiebre escarlatina hoy se considera una enfermedad de la era preantibiótica, cuya incidencia ha disminuido de manera importante, en parte por las mejores condiciones de vida.

Es endémica en todo el mundo y en el trópico son más frecuentes las formas subclínicas³. La mayoría de los casos son esporádicos, pero aún ocurren brotes. Además, recientemente se registró una nueva emergencia de esta enfermedad en la población española y, durante 2008 y 2009, se incrementaron las notificaciones en el Reino Unido^{5,6}.

Aunque un solo episodio confiere inmunidad permanente, las recurrencias pueden llegar a ser hasta del 2%, ya que en ocasiones hay reinfección por cepas distintas^{6,8}.

Ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 10 años, con un pico entre los cuatro y los ocho años. El cuadro clínico es de inicio abrupto, con fiebre y dolor de garganta, seguido de un exantema 12 a 48 horas des-

pués. Se acompaña también de cefalea, malestar general, mialgias, vómito y dolor abdominal^{3,4}.

Clínicamente, en el paladar se pueden observar máculas eritematosas puntiformes y brillantes, o petequias, conocidas como manchas de Forchheimer, y con frecuencia, la lengua presenta una membrana blanquecina por la cual protruyen las papilas eritematosas, aspecto descrito como “lengua en fresa blanca”. Posteriormente, a los cuatro a cinco días, dicha membrana se desprende, dejando la lengua roja y brillante, o “lengua en fresa roja”^{3,4}.

El exantema dura, aproximadamente, una semana y consiste en máculas, y, posteriormente, pápulas eritematosas puntiformes finas que confluyen formando placas eritematosas, que característicamente desaparecen con la digitopresión y que tienen una textura de papel de lija. Generalmente, se inicia en la parte superior del tronco y luego se distribuye con un patrón céfalo-caudal, respetando las palmas y plantas. Las lesiones son más acentuadas en las áreas de flexión y en los sitios de presión. En las áreas de flexión, se puede observar el signo de Pastia, que consiste en eritema y petequias en un patrón lineal, localizadas principalmente en los pliegues antecubitales y en las axilas^{3,8}. En la cara, usualmente, hay eritema con palidez perioral^{3,4}.

Entre cuatro a cinco días después de la erupción, se inicia una llamativa descamación, más acentuada en las palmas (**FIGURA 1**), plantas y áreas de flexión, mientras que en el tronco la descamación es extensa y fina^{3,4}. En los codos y rodillas puede ocurrir descamación en sacabocado.

Otros hallazgos incluyen linfadenopatías y, después de la fase aguda de la enfermedad, líneas de Beau y efluvio telógeno³.

Entre las complicaciones tempranas se han descrito neumonía, otitis media, bacteriemia y osteomielitis; las complicaciones tardías corresponden a glomerulonefritis (1,8 %) y fiebre reumática (0,6 %) ⁷. Sin embargo, su incidencia se ha reducido hoy en día gracias al tratamiento con antibióticos de amplio espectro⁵. Por otro lado, hay reportes de 14 casos de fiebre escarlatina asociada a hepatitis, generalmente leve y de resolución espontánea; se desconoce la frecuencia de esta asociación pero se considera que, aunque sea rara, debe tenerse en cuenta^{9,10}.

El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque tóxico, la mononucleosis infecciosa, la quinta enfermedad (parvovirus B19), la rubéola, la artritis reumatoide juvenil y las reacciones por medicamentos³.

El diagnóstico es clínico; se debe hacer cultivo de la secreción faríngea y medición de los títulos de ASTOS (anticuerpos antiestreptolisina O)⁴. Los niveles mayores

de 300 UI se consideran altos en la población pediátrica.

Antes de la era de los antibióticos, la mortalidad era del 20 %, aproximadamente. El antibiótico de primera elección sigue siendo la penicilina y, el de segunda elección, la eritromicina, en especial en pacientes alérgicos al primero⁸. Aunque *S. pyogenes* continúa siendo sensible a penicilina, puede presentarse falla terapéutica en 25 a 35 %, por lo cual se recomienda hacer cultivo para comprobar la erradicación del patógeno con el tratamiento^{4,8}.

La importancia del tratamiento no es solo mejorar los síntomas y acortar el período de transmisión, sino, también, evitar complicaciones tardías como la fiebre reumática y la glomerulonefritis posestreptocócica^{3,5}.

Síndrome de piel escaldada estafilocócica

Fue descrito por primera vez en 1878, por Ritter von Rittershain, y sólo hasta 1970 Melish y Glasgow descubrieron que el agente causal era *Staphylococcus aureus*¹¹. Es una enfermedad tratable, que rara vez recurre y que potencialmente puede comprometer la vida, especialmente en las formas extensas, alcanzando una mortalidad de 4 % por complicaciones debidas al desnudamiento cutáneo. Sin embargo, el pronóstico es bueno cuando se hacen un diagnóstico y tratamiento tempranos^{4,12}.

Staphylococcus aureus sintetiza dos toxinas exfoliativas o epidermolíticas. La de tipo A es codificada en el cromosoma bacteriano y se ha asociado más a impétigo ampolloso, mientras que la B está codificada en un plásmido y se ha relacionado en mayor proporción con síndrome de piel escaldada^{4,13}.

Al aislar *S. aureus* de niños con síndrome de piel escaldada, el 51 % produjo ambas toxinas, el 30 % solo la de tipo A y el 19 % solo la de tipo B¹⁴, aunque en otros reportes, la toxina exfoliativa de tipo A fue la más frecuentemente secretada, aislándose hasta en 89 %, la B en 4 % y ambas en 7 % de los casos^{12,15}. Estas toxinas actúan como proteasas de serina con especificidad por la desmogleína 1, llevando a la formación de ampollas intraepidérmicas¹⁶. Por otro lado, se les ha descrito un papel de superantígenos³.

La gravedad de la enfermedad está determinada por la cantidad y localización de las toxinas liberadas¹². Cuando el compromiso es localizado, la infección se manifiesta como impétigo ampolloso y, cuando hay diseminación hematogena de las toxinas, se desarrolla la forma generalizada o síndrome de piel escaldada^{3,12}.

La incidencia de esta enfermedad es mayor en recién

nacidos, en quienes se llamó pénfigo *neonatorum* de Ritter, y en menores de cinco años, por disminución en la depuración de las toxinas, falta de anticuerpos antitoxina o ambas cosas. Esta entidad rara vez afecta los adultos^{3,4,12,17}.

El foco más frecuente son las infecciones leves de las vías respiratorias superiores y, con menor frecuencia, de las conjuntivas, la región perioral, el ombligo, el peiné y el sistema urinario. Rara vez, las toxinas se derivan de una infección extracutánea, como neumonía, endocarditis o artritis séptica^{3,12,14}. También, se han descrito casos de brotes en guarderías y unidades de cuidados intensivos^{3,17}.

Los pródromos consisten en fiebre, dolor de garganta, irritabilidad y malestar general^{3,12}. Clínicamente se distinguen tres fases. La primera es la eritematosa, en la que se observa eritema peribucal y periorbitario, con conjuntivitis y edema palpebral o rinorrea purulenta, seguido por una erupción micropapular eritematosa escarlatiniforme que se caracteriza por hiperalgia cutánea y por ser más acentuada en las áreas de flexión y alrededor de orificios². En 24 a 48 horas se desarrolla la segunda fase o exfoliativa (**FIGURA 2, A Y B**), con aparición de costras y fisuras radiales peribucales aspecto característico a la hora de hacer el diagnóstico, conocido como “niño de cara sucia”. Pueden aparecer ampollas flácidas que se rompen, dejando erosiones húmedas y eritematosas^{3,18}. Aunque en las mucosas también hay desmogleína 1, la 3 es la predominante, por lo tanto, las mucosas se encuentran respetadas^{12,14}. Durante esta fase, el signo de Nikolsky y la gran sensibilidad de la piel, son esenciales para el diagnóstico^{3,4,12}. También es de resaltar que, a pesar de la apariencia clínica, el niño permanece en buenas condiciones generales¹².

Finalmente, aparece una tercera fase con descamación prominente en palmas y plantas. No obstante, cuando el tratamiento es precoz se puede pasar de la fase eritematosa a la descamativa. Además, en la mayoría de los casos, la piel se regenera en 10 días, sin dejar cicatriz (**FIGURA 2, C Y D**)¹².

Hay una forma abortiva de la enfermedad, conocida como variante o síndrome escarlatiniforme, en la que no se forman ampollas. En esta el exantema generalizado es más intenso en los pliegues y con descamación; se diferencia de la escarlatina en que no se produce palidez perioral³.

Las complicaciones se deben a la alteración de la barrera cutánea y consisten en sepsis, infecciones secundarias, alteraciones hidroelectrolíticas e hipotermia³.

El diagnóstico es clínico y se confirma al cultivar *S. aureus* del foco de infección. La bacteriemia es infrecuente en niños. El diagnóstico no es fácil en la fase prodró-



FIGURA 2. Síndrome de piel escaldada. A. Eritema periorbitario, costras y fisuras peribucales. B. Erosiones en vulva, periné y región perianal. C y D. Regeneración de la piel después del tratamiento.

mica, pues comparte signos y síntomas con otras entidades como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque tóxico, la necrólisis epidérmica tóxica, la fiebre escarlatina y el impétigo^{11,14}.

El principal diagnóstico diferencial es la necrólisis epidérmica tóxica debido a su alta tasa de mortalidad. Se pueden diferenciar histológicamente si hay duda. La necrólisis epidérmica tóxica causa necrosis masiva de los queratinocitos con separación en la unión dermoepidérmica, mientras que en el síndrome de piel escaldada la ampolla se forma en la capa granulosa y no hay necrosis¹⁴.

El tratamiento del síndrome de piel escaldada requiere hospitalización con aislamiento de contacto y vigilancia de electrolitos, temperatura y parámetros

hemodinámicos, como pulso, llenado capilar, gasto urinario y presión arterial, entre otros. En la fase aguda se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos. La piel afectada se puede manejar aplicando apósitos y evitando al máximo la manipulación. Los antibióticos deben iniciarse empíricamente luego de tomar la muestra para cultivos, con penicilina resistente a penicilinasas, como la oxacilina, en dosis de 50 a 100 mg/kg al día y, en pacientes alérgicos a la penicilina, cefuroxime o claritromicina^{14,19}.

Los pacientes en condiciones graves deben ser tratados en la unidad de quemados. El primer paso es la reanimación básica con líquidos intravenosos y solicitar: hemocultivos, cuadro hemático completo, pruebas de coagulación, proteína C reactiva, pruebas de función

hepática y renal, electrolitos séricos y cultivos de fosas nasales para descartar un estado de portador¹⁴.

Los niños en malas condiciones podrían beneficiarse de plasma fresco congelado (10 ml/kg), ya que es muy probable que contenga anticuerpos contra las toxinas. Se puede administrar una segunda dosis si no hubo mejoría con la primera, pero debe ser de un donante diferente. En caso de no obtenerse remisión, puede considerarse el uso de inmunoglobulina G a dosis de 0,4 g/kg al día durante cinco días, con el fin de neutralizar las exotoxinas. Se ha descrito el uso de plasmaféresis en casos graves. También, es relevante mencionar que los corticoides están contraindicados^{11,12,14}. El pronóstico es usualmente bueno en los niños y reservado en los infantes. La mortalidad es menor de 5 %, pues la mayoría de los casos responde bien al tratamiento con remisión completa en dos a tres semanas³.

Síndrome de choque tóxico

Es una enfermedad causada por las toxinas de *S. aureus* y *S. pyogenes* que actúan como superantígenos, llevando a falla multiorgánica, fiebre y exantema. Es la enfermedad más grave atribuida a estas bacterias, por lo cual se requiere un diagnóstico y un tratamiento temprano, con el fin de evitar un curso fulminante. Ambas entidades son menos frecuentes en niños que en adultos. Paradójicamente, la primera descripción de la enfermedad se hizo en 1978 en cinco niños y fue ocasionada por *S. aureus*. Luego, hacia 1980, se reportó una epidemia asociada al uso de tampones en mujeres jóvenes, pero sólo desde 1987 se encuentran reportes de casos causados por estreptococo. Hacia 1993, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) establecieron por primera vez los criterios diagnósticos para el síndrome de choque tóxico estreptocócico. Estos se han venido modificando mediante diferentes consensos a lo largo de los años²⁰.

Las toxinas de *S. aureus* son la TSST-1, que es responsable del 70 % de los casos, y las enterotoxinas A, B, C, D y E²¹. Estas son liberadas usualmente en sitios donde se produce colonización más que infección²², pero también, en heridas quirúrgicas, quemaduras, vagina (tampones) e infecciones respiratorias. *Streptococcus pyogenes* libera las exotoxinas A, B, C, F, G, H y J en la vagina, en la faringe y en traumas no aparentes en la piel. Al actuar como superantígenos, se unen directamente a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2, llevando a una activación masiva de linfocitos T; activan 5 a 30 % de toda la población de linfocitos T, mientras que un antígeno normalmente solo activa de 0,01 a 1 %. La importancia de esto es la liberación intensa de citocinas como el

FNT- α , IL-6, IL-2 y IFN γ , a su vez responsables de la fiebre, la hipotensión y el daño de los tejidos²³.

Síndrome de choque tóxico estafilocócico

En un estudio descriptivo en Estados Unidos, en el que se analizaron 5.296 reportes de casos entre 1979 y 1996, se encontró que solo 50 de los casos ocurrieron en niños menores de cinco años; más de la mitad de estos eran menores de dos años y 61,7 % estaban asociados a infecciones cutáneas no quirúrgicas. Además, la mortalidad en los niños fue de 5 %²⁴.

El cuadro clínico es de inicio súbito con fiebre, escalofríos, malestar general, dolor muscular, vómito, diarrea, mareo o síncope, pero también, puede ocurrir confusión, somnolencia, irritabilidad y agitación; posteriormente, en 24 a 48 horas, aparece un exantema macular difuso con acentuación en zonas de flexión. También, se puede observar hiperemia conjuntival, hemorragias conjuntivales y mucosas eritematosas. Una a dos semanas luego del inicio de la enfermedad, hay descamación de predominio palmo-plantar²³.

En los exámenes de laboratorio se puede observar trombocitopenia, anemia, presencia de bandas, coagulación intravascular diseminada, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de creatinina, alteraciones en las pruebas hepáticas, hipocalcemia, hipoproteinemia y elevación de la creatinina- fosfoquinasa (CPK). Los hemocultivos son positivos en menos de 5 % de los pacientes, mientras que los cultivos del sitio de infección son usualmente positivos²⁵.

Según la revisión del 2005, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) establecieron los siguientes criterios clínicos para el síndrome de choque tóxico estafilocócico:

1. Temperatura mayor o igual a 38,9 °C (102,0 °F)
2. Brote, eritrodermia macular difusa
3. Descamación una a dos semanas después de la aparición de los síntomas, principalmente en palmas y plantas
4. Hipotensión menor al quinto percentil para la edad en niños menores de 16 años, o caída ortostática de la presión arterial diastólica mayor o igual a 15 mm Hg después de sentar al paciente desde la posición decúbito, síncope o mareo ortostático.
5. Compromiso multisistémico (tres o más de los siguientes): gastrointestinal, vómito o diarrea al inicio de la enfermedad; muscular, mialgias o niveles de CPK mayores al doble del límite superior; membranas mucosas, en vagina, orofaringe

o hiperemia conjuntival; renal, nitrógeno ureico o creatinina sérica mayores al doble del límite superior o sedimento urinario con cinco o más glóbulos rojos por campo de alto poder, en ausencia de infección urinaria; hepático, niveles de bilirrubina total, AST o ALT mayores al doble del límite superior; hematológico, número de plaquetas menor de 100.000 por mm³; sistema nervioso central, desorientación o alteraciones de la conciencia sin focalizaciones.

6. Resultados negativos de los siguientes exámenes de laboratorio: hemocultivos (aunque pueden ser positivos para *S. aureus*), cultivos de líquido cefalorraquídeo o tejido faríngeo, serología para fiebre de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión.

Un caso se clasifica como probable, si cumple cinco de los criterios mencionados, y como confirmado, si están presentes los seis, incluyendo la descamación.

Síndrome de choque tóxico estreptocócico

Entre 1995 y 1999, se hizo una encuesta en cinco poblaciones diferentes de Estados Unidos, la cual mostró que solo el 2,7 % de los casos correspondía a niños menores de 10 años. También se han reportado brotes aislados, uno de ellos en tres niños pertenecientes a la misma familia, lo que demuestra el riesgo de transmisión entre los contactos. Se sabe que este riesgo aumenta en los menores de edad y cuando la duración de la exposición es mayor de cuatro horas al día. Sin embargo, el uso de profilaxis en este grupo no está claro²³.

En varios estudios se ha reportado que la población pediátrica es menos propensa a desarrollar síndrome de choque tóxico estreptocócico y que tiene una menor tasa de mortalidad que va del 5 al 10 %, comparada con la tasa en adultos, que es del 30 al 80 %. No obstante, la mortalidad asociada al síndrome de choque tóxico estreptocócico es mucho más alta que la del estafilocócico y puede llegar a ser de 80 % cuando se asocia con miositis²⁶.

La mayoría de los niños no tienen enfermedad, ni foco infeccioso que los predisponga; sin embargo, cerca de 15 % de aquellos con enfermedad invasiva por *S. pyogenes* tenían antecedentes de haber tenido varicela en el mes previo. También, se ha reportado asociación con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), posiblemente por alterar la función de los granulocitos²³. Cuando se detecta un foco infeccioso, generalmente corresponde a uno generado en los tejidos blandos, como celulitis, fascitis necrosante o miositis²⁶.

Debe tenerse en cuenta que los niños son menos propensos que los adultos a desarrollar fascitis necrosante y que solo se presenta en, aproximadamente, el 4 % de ellos. Es de resaltar que hasta 80 % de la población adulta tiene antecedentes de una infección profunda de tejidos blandos, a partir de una lesión inicial no llamativa²⁶, que puede progresar y requerir desbridamiento quirúrgico, fasciotomía o amputación²³. En ellos, el dolor intenso de inicio súbito es el síntoma más sugestivo de síndrome de choque tóxico.

La presentación inicial es inespecífica en la mayoría de los casos. Solo el 20 % de los pacientes presenta síntomas gripales, como escalofríos, mialgias, náuseas, vómito, diarrea y fiebre. Este último es el signo más temprano. Algunos presentan confusión, irritabilidad o coma²³. Los CDC definieron claramente en el 2005 un caso clínico definitivo o probable de síndrome de choque tóxico estreptocócico, según los siguientes criterios:

1. Aislamiento de estreptococo B-hemolítico del grupo A de:
 - a. Tejido o fluido estéril (por ejemplo, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal), o
 - b. Tejido o fluido no estéril (de garganta, esputo o de vagina).
2. Signos clínicos de gravedad:
 - a. Hipotensión, presión arterial sistólica menor del quinto percentil para la edad.
 - b. Dos o más de los siguientes signos: compromiso renal, nivel de creatinina mayor o igual al doble del límite superior para la edad; coagulopatía, número de plaquetas menor de 100.000 por mm³ o coagulación intravascular diseminada; compromiso hepático, niveles de ALT, AST o bilirrubina total mayores o iguales al doble del límite superior para la edad; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; brote macular, eritematoso y generalizado que puede descamar; y necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis necrosante, miositis o gangrena.

Un caso que cumpla los criterios 1a, 2a y 2b puede considerarse definitivo o confirmado; si solo cumple los criterios 1b, 2a y 2b, es un caso probable.

Los hemocultivos son positivos en 60 % de los casos, mientras que los cultivos del sitio de infección son usualmente positivos²³.

El manejo inicial del síndrome de choque tóxico es similar al del choque hipovolémico, con líquidos intravenosos y soporte inotrópico en caso de ser necesario. Los antibióticos se deben iniciar en forma empírica dentro de la primera hora, luego de la toma de los he-

mocultivos, con cubrimiento de *S. aureus* y de *S. pyogenes*, con el fin de prevenir la síntesis de más toxinas y disminuir la carga bacteriana; por lo tanto, también es obligatorio buscar el foco infeccioso. Si hay heridas quirúrgicas, se deben inspeccionar aunque no tengan signos clínicos de infección. En las mujeres se sugiere hacer especuloscopia vaginal para verificar la presencia o no de tampones. Los abscesos deben ser drenados y, en caso de fascitis necrosante, se requiere fasciotomía con desbridamiento urgente. Asimismo, es importante estar atento a la detección y tratamiento precoz de las complicaciones²³.

Una vez identificado el microorganismo causal, se puede instaurar el antibiótico de elección. Para *S. aureus* sensible a la meticilina, la primera elección de tratamiento es oxacilina o cefazolina intravenosa más clindamicina intravenosa, y para el *S. pyogenes*, penicilina G intravenosa más clindamicina. A pesar de la sensibilidad de *S. pyogenes* a la penicilina, puede ser inefectiva dado que los inóculos pasan a fases de crecimiento estacionario, disminuyendo a su vez la expresión de las proteínas de unión a penicilina (*Penicillin Binding Protein*, PBP), que son el blanco de este antibiótico. Es por esta razón que se recomienda asociarla con clindamicina, la cual no se ve afectada por el tamaño del inóculo y no actúa contra las PBP, sino que altera la síntesis de proteínas (entre ellas, toxinas y proteína M antifagocítica); además, tiene un efecto “posantibiótico” más prolongado. Sin embargo, no se puede administrar sola, pues 1 a 2 % de los casos son resistentes a clindamicina²³.

En cuanto a la gammaglobulina intravenosa, su uso se basa en que puede bloquear in vitro la activación de los linfocitos T por superantígenos de estafilococo y estreptococo²⁶. A partir de 1990 se han publicado diferentes estudios sobre el uso de la gammaglobulina intravenosa como adyuvante en el tratamiento del síndrome de choque tóxico estreptocócico con resultados controversiales; en algunos se ha encontrado disminución de la mortalidad, en otros no^{25,27}.

Enfermedad de Kawasaki

Descrita en los años 60 en Japón por Tomisaku Kawasaki, la enfermedad de Kawasaki es un síndrome linfocutáneo asociado a vasculitis sistémica, que predomina en niños y que afecta particularmente las arterias coronarias^{4,28,29}. Sin tratamiento, aproximadamente, el 25 % desarrolla alteraciones en las coronarias. Actualmente se reconoce como la causa principal de enfermedad cardíaca adquirida en niños de los países desarrollados³⁰. Sin embargo, se considera de buen pronóstico en general y solo 1 a 2 % muere agudamente por infarto de

miocardio. Además, se debe tener en cuenta que puede alcanzar tasas de recurrencia hasta de 3 a 4%^{4,28,31,32}

La enfermedad de Kawasaki tiene distribución mundial, afectando, al menos, 10 a 20 niños de cada 100.000 por año, aunque su prevalencia depende de la raza³². La edad de presentación más frecuente es entre los seis meses y los cinco años, con pico entre los 9 y 11 meses. La proporción hombre:mujer es de 1,4:1. Se calcula que el riesgo de desarrollar la enfermedad es diez veces mayor en los hermanos y dos veces mayor en los hijos^{4,28,33,34}.

Su causa sigue siendo desconocida, pero se han logrado avances en la comprensión de su patogénesis. Es muy probable que la autoinmunidad juegue un rol importante, pero no como causa primaria²⁸. Las bases genéticas de la enfermedad de Kawasaki se fundamentan en su alta incidencia en la población asiática, además que el riesgo persiste cuando viven en países occidentales. Además, los hermanos y los hijos de los enfermos tienen un riesgo aumentado de padecer la enfermedad. Es muy probable que la sensibilidad sea poligénica y se han identificado polimorfismos de asociación significativa. Uno de ellos está localizado en el gen que codifica la inositol 1,4,5 trifosfato 3-cinasa C (*Inositol-Trisphosphate 3-Kinase C*, ITPKC), la cual regula en forma negativa la activación de los linfocitos T. Así, los pacientes pueden tener disminución de la actividad de este polimorfismo, lo que lleva a una respuesta inflamatoria exagerada^{35,36}.

Se han identificado otros genes de sensibilidad en la población caucásica, como *CAMK2D*, *CSMD1*, *LNX1*, *NAALADL2* y *TCP1*. La transcripción de estos genes está disminuida en la fase aguda de la enfermedad y tres de ellos tienen funciones relevantes en la inflamación, la apoptosis y la patología cardiovascular. Sin embargo, en este estudio no se identificó el gen de la ITPKC ni otros genes que se habían reportado previamente, como el de la IL-4, el factor de crecimiento endotelial vascular, el receptor 5 de quimiocinas (CCR5) ni la proteína C³⁷.

Existen dos teorías en cuanto a la etiología infecciosa, una que consiste en la acción de toxinas bacterianas, y la otra que es viral⁴. La primera se basa en que los pacientes comparten similitudes con los que padecen fiebre escarlatina y síndrome de choque tóxico, como la descamación periférica. Sin embargo, este hallazgo no es específico de enfermedades mediadas por superantígenos. En otros estudios que no se han podido reproducir, se ha demostrado expansión específica de las regiones V beta de los receptores de los linfocitos T en sangre periférica. En contra de esta teoría está el hecho de que las enfermedades mediadas por superantígenos paralizan la respuesta inmunitaria adaptativa y esto no se observa en la enfermedad de Kawasaki²⁸.

En relación con la etiología viral, mediante microscopía de luz y electrónica se han evidenciado cuerpos



FIGURA 3. Enfermedad de Kawasaki. A. Lengua en fresa. B. Placas de aspecto de habón, eritematosas, generalizadas y confluentes.

de inclusión citoplásmica consistentes en agregados de proteínas virales y ácidos nucleicos. Estos no tienen la subestructura característica de los cuerpos de inclusión bacterianos. Además, la coloración de verde de metilpironina reveló ARN, pero no ADN. Por tanto, se ha formulado la hipótesis de que el agente etiológico podría ser un virus ARN con pocos virus homólogos o sin ellos²⁸. Por esta razón, los datos actuales sugieren que un agente agresor lleva a una infección asintomática en muchos individuos, y ocasiona la enfermedad en un grupo de ellos, los genéticamente predispuestos³⁴.

De su patogénesis se sabe que, durante la fase aguda, las paredes de los vasos, especialmente de los de mediano calibre, son infiltrados por neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Esto lleva a debilidad estructural de la pared, con dilatación o formación de aneurismas con riesgo de trombosis. Posteriormente, las lesiones se vuelven fibróticas y estenóticas⁴. Además, en estudios de autopsias de casos fatales se ha demostrado el compromiso inflamatorio de múltiples órganos y sistemas, como la piel, el sistema cardiovascular, el respiratorio, el cardiovascular, el urinario, el nervioso y el linforreticular³⁴. Se han descrito cuatro estadios en el curso de la angeítis. El primero aparece una a dos semanas después del inicio, y se caracteriza por vasculitis y perivasculitis aguda de la microvasculatura, venas y arterias de pequeño calibre (*vasa vasorum* de las arterias coronarias), sin evidencia de aneurismas ni estenosis. El segundo estadio ocurre dos a cuatro semanas después y se caracteriza por disminución de la inflamación vascular, pero con persistencia de panvasculitis focal en las arterias. Se pueden observar aneurismas, trombos y estenosis, especialmente en las coronarias. En el tercer estadio, cuatro a siete semanas después del inicio, hay reincidencia de la inflamación en los capilares, venas y pequeñas arterias. Finalmente, después de las siete semanas se presenta cicatrización y engrosamiento de la

íntima, con formación de aneurismas, trombos y estenosis en arterias de mediano calibre⁴.

Los criterios diagnósticos incluyen fiebre persistente (de cinco o más días) más cuatro de las siguientes cinco características: conjuntivitis no purulenta, cambios en labios y cavidad oral, linfadenopatías cervicales, cambios en las manos y los pies, y exantema polimorfo difuso generalizado (**FIGURA 3**)^{33,38}. Sin embargo, los infantes pueden presentar una forma incompleta de la enfermedad con fiebre y 3 o menos de las otras características si se evidencian aneurismas en la ecocardiografía o angiografía^{4,39}. Siempre debe considerarse en aquellos casos de fiebre prolongada de origen desconocido, especialmente si son infantes, con descamación en la punta de los dedos, inyección conjuntival o palidez perioral y labios rojos⁴⁰. Ambas formas de la enfermedad pueden asociarse a aneurismas coronarios, infarto de miocardio y muerte súbita³⁸.

La fiebre prolongada o recurrente entre 38 a 40 °C, es el factor pronóstico más importante para el desarrollo de anomalías en las arterias coronarias³⁸. Esta puede ser continua o intermitente, no se asocia con síntomas prodromáticos y tiene una duración promedio de una a dos semanas en los pacientes no tratados⁴.

Los cambios en las extremidades periféricas son distintos y aparecen en los primeros cinco días de iniciados los síntomas. Consisten en eritema, edema brillante indurado o ambos, en palmas y plantas. Estos cambios desaparecen en la mayoría de los casos al mejorar la fiebre. Entre los 10 y 15 días ocurre una descamación membranosa que se origina en el hiponiquio y se extiende por toda la superficie palmar hasta la muñeca.

Del primero al quinto día desde el inicio de la fiebre, puede aparecer un exantema polimorfo generalizado, con lesiones que aumentan progresivamente de tamaño, confluyen y pueden ser de tipo urticaria, morbiliforme o, en casos raros, lesiones en diana que simulan

un eritema multiforme. No hay vesículas ni ampollas, excepto en el sitio de vacunación con BCG. El 5 % de los pacientes puede presentar pústulas asépticas en rodillas y glúteos. También, puede haber descamación perianal, en manos y en pies⁴⁴.

Dos a cuatro días después de iniciado el cuadro, aparece inyección conjuntival bilateral sin exudado que, generalmente, se resuelve en una a dos semanas. En algunos casos se puede observar uveítis anterior mediante el examen con la lámpara de hendidura. Los cambios en la cavidad oral consisten en eritema, xerosis, fisuras, descamación y sangrado de los labios. También hay eritema difuso de la orofarínge y lengua en fresa sin formación de seudomembrana, aftas ni úlceras. El eritema de los labios puede durar hasta dos a tres semanas después de la desaparición de todos los síntomas³³.

Las adenopatías cervicales aparecen simultáneamente con la fiebre o un día antes de su inicio; se presentan en 50 a 70 % de los pacientes, mientras que otros signos lo hacen en el 90 %. Su diámetro es variable, entre 1,5 y 5 cm; se caracterizan por ser dolorosas, firmes, no fluctuantes y pueden ser unilaterales o bilaterales. Otros hallazgos menos frecuentemente descritos son artritis, meningitis aséptica, colitis, uretritis y edema de la vesícula biliar³³.

Del 50 al 70 % de los aneurismas coronarios usualmente involucionan entre el primero y el segundo año después de iniciada la enfermedad, lo cual es más probable en los de menor tamaño. Los que no se resuelven tienen riesgo de estenosis, trombosis coronaria o ambas, y el infarto de miocardio es la principal causa de muerte con el mayor riesgo durante el primer año. La ruptura es rara, aunque puede ocurrir en los primeros meses. Los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas son: sexo masculino, edad menor de un año o mayor de cinco años, fiebre persistente o resistente al tratamiento, anemia, hipoalbuminemia y proteína C reactiva inicial alta⁴².

Entre las ayudas diagnósticas, la ecocardiografía es la técnica de primera elección para el diagnóstico y seguimiento⁴². Se debe practicar en forma temprana durante la hospitalización⁴³, para evidenciar o descartar la presencia de aneurismas coronarios, trombos murales o en la luz, válvulas cardíacas regurgitantes, disfunción miocárdica o derrame pleural. Se debe repetir a las dos semanas, y entre la sexta y la octava semanas. Cuando se detecte alguna anomalía, se debe repetir al año. Por otro lado, la angiografía brinda poca información sobre el flujo coronario, mientras que la tomografía axial en espiral y la resonancia magnética tienen una resolución limitada³².

Es de resaltar la utilidad del electrocardiograma en la fase aguda, para evaluar la presencia de bloqueos o mio-

carditis. Las alteraciones en el segmento S-T y las arritmias o alteraciones del voltaje, son signos tempranos de miocarditis. Se ha sugerido, además, una fase crónica de miocarditis que puede ser evidenciada por índices ventriculares anormales. También, se ha reportado bloqueo de rama derecha, especialmente en adolescentes en la fase crónica⁴⁴.

Los hallazgos en los exámenes de laboratorio son inespecíficos. Se puede encontrar moderada o marcada leucocitosis con desviación a la izquierda, elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva), trombocitosis y piuria aséptica, especialmente en la etapa subaguda de la enfermedad⁴⁵.

Los avances en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki son notables, a pesar de que no se conoce el agente causal y que es una enfermedad de resolución espontánea. Para el tratamiento de la fase aguda, los primeros estudios demostraron la eficacia de la gammaglobulina intravenosa en cuatro a cinco dosis diarias. Sin embargo, en estudios posteriores se demostró la superioridad de una dosis única alta de gammaglobulina intravenosa (2 g/kg en 10 a 12 horas) en combinación con altas dosis diarias de aspirina (80-100 mg/kg) divididas en cuatro tomas^{30,46,47}. El mecanismo de acción de estos medicamentos se desconoce; no obstante, se propone que se debe a sus propiedades antiinflamatorias, ya que reducen los niveles circulantes de citocinas³⁸.

El tratamiento temprano con aspirina y gammaglobulina intravenosa en los primeros 10 días de la enfermedad, disminuye la incidencia de daño en las arterias coronarias de 30 a 5 %^{33,38,46,47}. El 85 a 95 % de los pacientes tratados presenta mejoría de las manifestaciones inflamatorias durante las 48 horas siguientes a la finalización de la infusión, y es por esto que deben permanecer hospitalizados hasta que estén afebriles y estables por, al menos, 24 horas, para garantizar que no requieran un nuevo tratamiento^{43,46}.

En un metaanálisis que reunió ensayos clínicos estadounidenses y japoneses, se encontró que la afección coronaria se relaciona directamente con la dosis total por kilo de gammaglobulina intravenosa y se confirmó que una dosis menor de 2 g/kg es menos efectiva, pero que dicha afección era independiente de la dosis de aspirina, cuando se comparaba una dosis de 30-50 mg/kg contra una de 80-100 mg/kg³⁴.

En los estudios para evaluar la adición de corticoesteroides a la terapia primaria como tratamiento de primera línea, no se encontró ningún beneficio. En el ensayo clínico más importante en población estadounidense, se concluyó que no había diferencia entre los pacientes tratados con metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg) asociada al tratamiento estándar con gammaglobulina

intravenosa más ácido acetilsalicílico, con respecto a los que recibieron únicamente el tratamiento estándar. Por lo tanto, se requieren más estudios³⁴.

Cerca de 5 a 15 % de los pacientes no responden a una dosis única de 2 g/kg de gammaglobulina intravenosa más ácido acetilsalicílico. Estos pacientes, llamados no respondedores, continúan presentando fiebre y elevación de los reactantes de fase aguda, y tienen más riesgo de desarrollar anomalías coronarias que aquellos que responden al tratamiento inicial^{34,38,48}. Otro grupo de pacientes puede presentar una aparente remisión inicial, pero posteriormente tienen recurrencia de la fiebre después de un corto período de tiempo afebril. En ellos es muy importante hacer control frecuente de la temperatura y ecocardiografías seriadas. Infortunadamente, no se ha determinado cuál es el tratamiento óptimo. No obstante, se ha reportado que el 80 % de los pacientes que presentan remisión o presentan remisión parcial con la primera dosis, pueden mejorar con una segunda dosis de gammaglobulina intravenosa de 2 g/kg³⁸.

La metilprednisolona intravenosa también ha demostrado ser efectiva en casos resistentes, pero aún faltan estudios para confirmarlo. El protocolo de tratamiento de una universidad japonesa incluye metilprednisolona (30 mg/kg al día por tres días), seguida de prednisolona (1 mg/kg al día por siete días) como opción de tratamiento de segunda línea⁴⁹.

Debido a que los pacientes en fase aguda tienen elevación del FNT- α , especialmente aquellos que desarrollan anomalías coronarias, se ha postulado que el infliximab podría ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, solo se han hecho estudios en pacientes no respondedores. Un ensayo clínico en que se comparó la gammaglobulina intravenosa con el infliximab, se demostró seguridad, tolerancia y remisión en ambos grupos⁵⁰. Otras alternativas de tratamiento reportadas incluyen la plasmaféresis y la ciclofosfamida⁴³.

Conclusión

El diagnóstico diferencial de los exantemas escarlatiniformes es importante debido a que algunas de estas enfermedades pueden poner en riesgo la vida. De ahí que el diagnóstico temprano, además del tratamiento adecuado y oportuno, tengan un impacto significativo en el pronóstico y en la prevención de las secuelas.

Agradecimientos

A los doctores Juan Esteban Arroyave y Lina Vélez por fotos.

Referencias

1. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood –infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:309-16.
2. Albisu Y. Atlas de dermatología pediátrica. Segunda edición. Enfermedades exantemáticas de la infancia. Madrid: Ergon; 2009. p. 201-31.
3. Berk DR, Bayliss SJ. MRSA, staphylococcal scalded skin syndrome, and other cutaneous bacterial emergencies. *Pediatr Ann.* 2010;39:627-33.
4. Harper J, Orange A, Prose N. Textbook of pediatric dermatology. Second edition. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. p. 394-418.
5. Lamden KH. An outbreak of scarlet fever in a primary school. *Arch Dis Child.* 2011;96:394-7.
6. Sanz JC, Bascones M de LA, Martín F, Sáez-Nieto JA. Recurrent scarlet fever due to recent reinfection caused by strains unrelated to *Streptococcus pyogenes*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:388-9.
7. Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of poststreptococcal illness. *Am Fam Physician.* 2005;71:1949-54.
8. Mahajan VK, Sharma NL. Scarlet fever. *Indian Pediatr.* 2005;42:829-30.
9. Gidarís D, Zafeiriou D, Mavridis P, Gombakis N. Scarlet fever and hepatitis: A case report. *Hippokratia.* 2008;12:186-7.
10. Gómez-Carrasco JA, Lassaletta A, Ruano D. Acute hepatitis may form part of scarlet fever. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:382-3.
11. Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome: Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:165-75.
12. Marina SS, Bocheva GS, Kazanjieva JS. Severe bacterial infections of the skin: Uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23:621-9.
13. Brewer JD, Hundley MD, Meves A, Hargreaves J, McEvoy MT, Pittelkow MR. Staphylococcal scalded skin syndrome and toxic shock syndrome after tooth extraction. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:342-6.
14. Blyth M, Estela C, Young AER. Severe staphylococcal scalded skin syndrome in children. *Burns.* 2008;34:98-103.
15. Kikuchi K, Takahashi N, Piao C, Totsuka K, Nishida H, Uchiyama T. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease in neonatal and perinatal wards. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3001-6.
16. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:244-52.
17. Neylon O, O'Connell NH, Slevin B, Powell J, Monahan R, Boyle L, et al. Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: Clinical and outbreak containment review. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1503-9.
18. Kress DW. Pediatric dermatology emergencies. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:403-6.
19. Hubiche T, Bes M, Roudiere L, Langlaude F, Etienne J, Del Giudice P. Mild staphylococcal scalded skin syndrome: An underdiagnosed clinical disorder. *Br J Dermatol.* 2012;166:213-5.

20. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA*. 1993;269:390-1.
21. Takahashi N. Neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease (NTED). *Pediatr Int*. 2003;45:233-7.
22. Takahashi N, Nishida H, Kato H, Imanishi K, Sakata Y, Uchiyama T. Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet*. 1998;351:1614-9.
23. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7:11-25.
24. Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic shock syndrome in the United States: Surveillance update, 1979-1996. *Emerging Infect Dis*. 1999;5:807-10.
25. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, *et al*. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333-40.
26. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:281-90.
27. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1369-76.
28. Rowley AH. Kawasaki disease: Novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med*. 2011;62:69-77.
29. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967;16:178-222.
30. Puri V, Kanitkar M. Atypical Kawasaki disease. *Indian J Pediatr*. 2012 Fecha de consulta: 18 de junio de 2012. Mar;80(3):267-8.
31. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 1991;119:279-82.
32. Khubchandani RP, Viswanathan V. Pediatric vasculitides: A generalist approach. *Indian J Pediatr*. 2010;77:1165-71.
33. Yeung RSM. Kawasaki disease: Update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:551-60.
34. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:197-203.
35. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, *et al*. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*. 2008;40:35-42.
36. Macian F. NFAT proteins: Key regulators of T-cell development and function. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:472-84.
37. Burgner D, Davila S, Breunis WB, Ng SB, Li Y, Bonnard C, *et al*. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000319.
38. Rowley AH, Shulman ST. Recent advances in the understanding and management of Kawasaki disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:96-102.
39. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:563-5.
40. Gómez-Moyano E, Vera A, Camacho J, Sanz A, Crespo-Erchiga V. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:e74-5.
41. Ducos MH, Taïeb A, Sarlangue J, Perel Y, Pedespan JM, Hehunstre JP, *et al*. Cutaneous manifestations of Kawasaki disease. Apropos of 30 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120:589-97.
42. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, Cokkinos DV. How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques. *Int J Cardiol*. 2008;124:27-31.
43. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, *et al*. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33.
44. Crystal MA, Syan SK, Yeung RSM, Dipchand AI, McCrindle BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol*. 2008;24:776-80.
45. Lee K-Y, Rhim J-W, Kang J-H. Kawasaki disease: Laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J*. 2012;53:262-75.
46. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, *et al*. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633-9.
47. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, *et al*. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-7. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:463-4.
48. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2008;93:142-6.
49. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, *et al*. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153:833-8.