

Enfermedad de Kawasaki

CLARA MARCELA JARAMILLO G.*

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, de origen desconocido que afecta primordialmente a niños menores de 5 años. Su diagnóstico es eminentemente clínico y los criterios son:

Fiebre de al menos 5 días de duración sin otra causa y al menos cuatro de los siguientes cinco:

1. Inyección conjuntival bilateral no supurativa.
2. Uno de los siguientes cambios en orofarínge:
 - a. Labios inyectados o fisurados.
 - b. Eritema faríngeo.
 - c. "Lengua en frambuesa".
3. Uno de los siguientes cambios en extremidades:
 - a. Eritema palmar o plantar.
 - b. Edema de manos o pies durante la fase aguda.
 - c. Descamación periungueal.
4. Exantema polimorfo.
5. Linfadenopatía cervical aguda no supurativa (> 1.5 cms).

* Dermatóloga CES. E-mail: jycjaramillo@epm.net.co

Se están encontrando con mayor frecuencia casos atípicos o incompletos, lo cual ocasiona grandes problemas. La importancia de su diagnóstico estriba en el compromiso coronario que produce y las secuelas que esto conlleva. Para el tratamiento adecuado la gamma globulina intravenosa (GGIV) no solo reduce la prevalencia de anomalías coronarias sino que previenen la formación de aneurismas gigantes la secuela más seria de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis

ABSTRACT

Kawasaki's disease (EK) is an acute vasculitis with unknown etiology affects infants and children. (< 5 years old). Diagnostic criteria:

Fever spiking to >39.4°C, lasting >5 days without other cause associated with four of five criteria:

1. Bilateral conjunctival injection.
2. At least one of following mucous membrane changes:
 - a. Injected or fissured lips.
 - b. Injected pharynx.
 - c. "Strawberry tongue".
3. At least one of following extremity changes:
 - a. Erythema of palms and soles.
 - b. Edema of hands and feet.
 - c. Generalized periungual desquamation.

4. Polymorphous exanthema.
5. Cervical lymphadenopathy (>1.5 cm in diameter)).

Atypical or incomplete cases are rising and diagnosis is delayed. Diagnosis should be made early and attention directed at prevention of the cardiovascular complications. High dose Intravenous Gamma Globulin may reduce risk of coronary artery aneurysms.

KEYWORDS

Kawasaki's Disease
Vasculitis

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, de origen desconocido, que afecta primordialmente a niños menores de 5 años. La importancia de su diagnóstico estriba en el compromiso coronario que produce, el cual puede prevenirse con tratamiento adecuado. Su diagnóstico es eminentemente clínico, para ello existen criterios elaborados desde su descripción inicial por el Comité de Investigación de la Enfermedad de Kawasaki.

HISTORIA

Fue descrita por primera vez en Japón, en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien reportó 50

casos de niños evaluados entre 1961 y 1967 en el Centro Médico de la Cruz Roja de Tokyo con una enfermedad caracterizada por fiebre, exantema, enantema, edema y eritema en las manos y los pies, y adenopatías cervicales, que fue catalogada como una patología benigna de la infancia e inicialmente se le dio el nombre de síndrome linfo-muco-cutáneo. ⁽¹⁾ La primera descripción en lenguaje inglés apareció en 1974 y el síndrome fue reportado por primera vez en Estados Unidos (EEUU) en 1976, por los doctores Melish, Hicks y Larson en un grupo de 12 niños de Honolulu vistos entre 1971 y 1973. Desde entonces la entidad ha sido reportada en varios grupos raciales en todo el mundo aunque hay una clara predominancia en los asiáticos. ^(2,3,4,5)

Si es realmente una enfermedad nueva o que simplemente tiene mayor prevalencia en las últimas décadas es controversial, pues la descripción de la autopsia de un niño de 7 años, fallecido en el Hospital San Bartolomé de Londres podría corresponder a la EK. ⁽³⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la EK se presenta en todo el mundo en niños de todas las razas es claramente más prevalente en Japón y en niños con ancestros japoneses. Es una enfermedad casi exclusiva de la infancia aunque hay algunos reportes en adultos, el primero de ellos en 1977; inicialmente se puso en duda el diagnóstico en adultos pues los casos fueron reclasificados como síndrome del shock tóxico, pero ahora se acepta claramente su presentación en ese grupo etáreo. ^(6,7) El 80% de los pacientes son menores de 5 años y tiene un pico de incidencia entre los 6 y 12 meses en Japón, y entre los 18 y 24 meses en EEUU y Europa. La razón por sexo es hombre a mujer de 1.4 : 1.

En Japón la enfermedad se ha incrementado notablemente desde 1967 con una frecuencia actual de 5.000 a 6.000 casos por año con características endémicas. La incidencia endémica anual es de 67 casos por 100.000 y se han descrito 3 epidemias en 1979, 1982 y fines de 1985 remediando enfermedades de etiología viral. La mayor ocurrencia para las formas endémica y epidémica es a finales del invierno y durante la primavera, con un comportamiento similar en EEUU y Europa.

Poca evidencia apoya la transmisión persona a persona; sin embargo un estudio japonés encontró que el riesgo de un segundo caso en una misma familia era mayor que el de la población general, y que más de la mitad de los segundos casos se desarrollaban en los 10 días posteriores al primero, lo que sugiere un origen infeccioso en un individuo genéticamente susceptible. Se han realizado estudios de tipificación de HLA sin que hasta el momento haya asociación con tipos específicos.

La EK ocurre mas comúnmente en niños de estratos socioeconómicos medio y alto. ^(2,3)

ETIOLOGÍA

La etiología de la EK permanece incierta. Muchas características clínicas y epidemiológicas apuntan hacia un origen infeccioso: la naturaleza autolimitada, la incidencia estacional, los brotes con cierta distribución geográfica, la fiebre y la especial susceptibilidad de los niños sugiriendo que la inmunidad contra el agente se adquiere en la infancia; sin embargo los cultivos virales y bacterianos y los estudios serológicos no son concluyentes. Estudios realizados en Denver y Los Angeles encontraron una asociación estadís-

ticamente significativa entre la exposición a alfombras recientemente lavadas y la aparición de la enfermedad, esto no se ha podido establecer en otras localizaciones geográficas. Algunas investigaciones indican que los pacientes viven cerca de fuentes de agua, lo que podría ser un marcador de un artrópodo como vector o un reservorio animal.

Reportes de *Propionibacterium acnes*, *Rickettsia*,^(2,3) virus de Epstein-Barr no han sido confirmados.⁽⁸⁾

Debido a que durante la enfermedad se detectan anomalías inmunoregulatorias, algunos autores consideran que un agente linfotrópico como un retrovirus podría estar implicado, pero carecen de evidencias para corroborarlo.⁽²⁻⁶⁾

Actualmente la atención está dirigida hacia la posibilidad de que la enfermedad sea el resultado de una toxina del *Staphylococcus aureus* que es una variante de la toxina que produce el síndrome del shock tóxico con propiedades de superantígeno^(9,10,11) sin embargo se requieren mayores evidencias.

Otro grupo de investigadores detectó por reacción en cadena de polimerasa (PCR) parvovirus B19 y por ELISA antiparvovirus B19 de tipo IgM, hallazgo que necesita estudios posteriores.⁽²⁾

En síntesis, por las evidencias clínicas y epidemiológicas, podría afirmarse como hipótesis que la EK es causada por un agente infeccioso aún no ha identificado o confirmado, que conduce a un síndrome inmunológicamente mediado en ciertos individuos genéticamente susceptibles.^(2,3,12)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El curso clínico puede ser dividido en 3 fases:

Fase febril aguda: dura generalmente de 7 a 14 días, el paciente presenta como síntoma cardinal fiebre alta que generalmente alcanza 40°C asociada con una apariencia tóxica, inyección conjuntival, cambios en boca y labios, edema y eritema en manos y pies (Ver figura N° 1), exantema, linfadenopatía, meningitis aséptica, diarrea y disfunción hepática.

Figura N° 1



Fase subaguda: dura aproximadamente del día 10 al 24. En esta fase se resuelven la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía pero persisten la irritabilidad, la anorexia y la inyección conjuntival. Es durante esta período que se presentan la descamación periungueal, artritis y artralgias, la disfunción miocárdica y la trombocitosis.

Fase de convalecencia: dura aproximadamente 6 a 8 semanas después del inicio, desaparecen todos los síntomas pero persisten las alteraciones cardíacas. Ocasionalmente un paciente puede sufrir una recurrencia que está asociada con un riesgo mayor de enfermedad coronaria.

El 90% de los pacientes desarrollan un exantema localizado especialmente en tronco y extremidades proximales pero puede ser generalizado, toma múltiples formas macular, papular, morbiliforme, urticariforme, con lesiones en diana "como eritema multiforme", escarlatiniforme, eritrodermia y raramente puede ser vesicular, ampoloso o micropustular.

Uno de los signos mas tempranos y recientemente reconocido es la descamación perineal (ver figura N° 2) que aparece generalmente al 6° día como eritema en piel que blanquea a la digitopresión, la zona puede estar caliente y dolorosa y a las 48 horas comienza a descamar; se presenta en el 67% de los pacientes.

Figura N° 2



Un hallazgo cutáneo bastante característico es el eritema e induración del sitio de vacunación con BCG reciente que puede ser fugaz o durar mas de una semana. La fisiopatología no se conoce pero puede representar una reacción tipo Arthus.

La inyección conjuntival involucra especialmente la conjuntiva bulbar, no hay descarga purulenta, aparece poco tiempo después del inicio de la fiebre en el 90% de los pacientes y en el 87% de ellos se asocia con uveitis anterior.

Los cambios en la boca y los labios son muy típicos de la entidad y ocurren en casi todos los pacientes. Los labios están de color rojo cereza, secos y fisurados pero respeta la piel peribucal. La lengua es hiperémica y con papilas hipertróficas (frambuesa) pero sólo el 50% de los pacientes tienen este hallazgo. No hay úlceras intraorales ni costuras.

El edema y eritema en manos y pies que puede incluso producir alteración funcional, se presenta en casi todos los pacientes poco tiempo después del inicio de la fiebre y 10 a 20 días mas tarde comienzan a descamar por la región periungueal. Aproximadamente 1 a 2 meses después del inicio de la enfermedad aparecen surcos transversales en las uñas (líneas de Beau); los pacientes pueden presentar también efluvium telógeno.

La linfadenopatía es observada en el 50 – 75% de los pacientes. Generalmente consiste de un nódulo cervical de al menos 1.5 cm, firme, a veces dolorosa, no fluctuante; ocasionalmente puede ser bilateral. Algunos autores la han reportado como único hallazgo.

Otros hallazgos menos frecuentes incluyen artralgias o artritis especialmente de pequeñas articulaciones en el 30% de los pacientes especialmente las niñas, dos terceras partes de los pacientes tienen artritis pauciarticular con menos de 4 articulaciones afectadas; meningitis aséptica en el 25% de los pacientes, con un promedio de 25 a 100 leucocitos/mm³, con glucosa y proteínas normales, disfunción hepática con leve ictericia obstructiva y transaminasas séricas moderadamente elevadas; la distensión de la vesícula biliar sin cálculos (hidrops) es frecuente y autolimitada.

Otros síntomas son diarrea, vómito, dolor abdominal, uretritis estéril, parálisis de pares craneales y pérdida neurosensorial de la audición.

Las alteraciones cardíacas se presentan en el 20% de los pacientes y se manifiestan como pericarditis una semana después del inicio de la fiebre y posteriormente derrame pericárdico que los puede llevar a falla cardíaca congestiva, pero es raro que desarrollen taponamiento. En la fase subaguda la falla cardíaca puede aparecer como consecuencia de disfunción miocárdica secundaria a isquemia o infarto. ^(2,3,4,5,12,13)

Las manifestaciones clínicas en adultos son iguales a las de los niños, sin embargo por los casos reportados parecen tener mayor riesgo de secuelas cardiológicas. ^(6,14) Es imprescindible descartar un síndrome del shock tóxico por la similitud de los signos y síntomas, afortunadamente en la mayoría de estos se tienen cultivos positivos para *Staphylococcus aureus*. ^(6,7)

DIAGNÓSTICO

En vista de que no se tienen pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad, este se establece por criterios elaborados desde su descripción inicial.

Criterios Diagnósticos:

Fiebre de al menos 5 días de duración sin otra causa que la explique y al menos cuatro de los siguientes 5 criterios:

1. Inyección conjuntival bilateral no supurativa.
2. Uno de los siguientes cambios en la orofaringe:
 - a. Labios inyectados o fisurados.
 - b. Eritema faríngeo.
 - c. "Lengua en frambuesa".

3. Uno de los siguientes cambios en extremidades:
 - a. Eritema de palmas o plantas.
 - b. Edema de manos o pies durante la fase aguda.
 - c. Descamación periungueal.
4. Exantema polimorfo.
5. Linfadenopatía cervical aguda no supurativa (> 1.5 cm de diámetro).

Actualmente se están encontrando con mayor frecuencia casos atípicos o incompletos, lo cual ocasiona grandes problemas en vista de la gravedad de las secuelas de la enfermedad y de que incluso puede causar muerte súbita, lo que obliga a estudiar la enfermedad para detectar su agente etiológico. ^(1,2,3,4,5,12)

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Son inespecíficos; durante la fase aguda desarrollan leucocitosis con desviación a la izquierda, anemia normocítica normocrómica sin signos de hemólisis, trombocitosis que alcanza su pico máximo en la 3ª a 4ª semana y puede llegar a cifras de hasta 2 millones/mm³, elevación de la eritrosedimentación que persiste después de que la fiebre ha desaparecido, hallazgo que es casi universal y puede ayudar a distinguir la EK de enfermedades virales. Otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y la alfa 1 antitripsina sérica también están elevados y persisten por 6 a 8 semanas. No se detectan anticuerpos en el suero de los pacientes a pesar de la activación policlonal de células B; el factor reumatoideo y los anticuerpos antinucleares son negativos.

Los cambios electrocardiográficos están presentes en la mitad de los pacientes en la fase aguda e incluyen PR prolongado, hipertrofia del ventrículo izquierdo, ondas Q anormales, arritmias ventriculares y cambios inespecíficos de la onda T. Se sugiere realizar una ecocardiografía de base y repetirla a las 3 a 5 semanas. ^(2,3)

PATOGENESIS

Durante la fase aguda de la enfermedad se observan claras alteraciones en el sistema inmune, lo que sugiere que la activación de este sistema juega un papel importante en la fisiopatología aunque los mecanismos no son del todo claros. La distribución de células T muestra un aumento de las células T activadas (CD4, helper) y disminución tanto en porcentaje como en números absolutos de las células T supresoras (CD8). Estos cambios persisten en la fase subaguda y podrían ser un factor en el desarrollo subsecuente de alteraciones coronarias; estas alteraciones se modifican con el uso de Gamaglobulina intravenosa lo que podría explicar en parte la utilidad de esta.

El receptor de la célula T está compuesto de una cadena α y una β , esta estructura es responsable del reconocimiento antigénico, cada cadena consiste de una región constante, una región variable ($V\alpha - V\beta$) y una región hipervariable. La región hipervariable se une a un determinante antigénico específico. Se han planteado 2 hipótesis acerca de la respuesta de los linfocitos T en la EK. La primera sugiere que la célula responde a un antígeno convencional, la 2ª que la célula responde a un superantígeno secretado por un agente infeccioso. Los superantígenos son proteínas virales o bacterianas que se unen a la región variable $V\beta$, sin necesidad de presentación antigénica previa y conduciendo a activación

policlonal de las células T. Cada superantígeno activa aproximadamente el 20% de las células T mientras que un antígeno convencional activa menos del 0.1% de la población total de células T. ^(9,11)

La EK comparte características clínicas con el síndrome del shock tóxico, el cual es mediado por un superantígeno estafilococcico, la toxina del síndrome del shock tóxico (TSST-1) lo que apoya la segunda hipótesis. Se ha visto además que dicha toxina activa las células portadoras de la región variable $V\beta 2$ y los pacientes con este síndrome tienen expansión de estas células. Recientemente se ha reportado este mismo fenómeno en los pacientes con EK, además se cultivó una forma inusual de *Staphylococcus aureus* secretante de toxina en 11 de 16 pacientes con EK y no en controles sanos. Sin embargo los estudios son contradictorios ya que no se ha encontrado expresión de receptores para IL - 2 (indicador de activación celular) en la superficie de células T en los pacientes con EK.

Estudios histopatológicos de coronarias y de piel han demostrado la presencia de células T especialmente CD4, macrófagos y células HLA-DR (+), pero los estudios en sangre periférica no corroboran dichos hallazgos; la explicación que trata de darse es que estos marcadores solo se expresan en forma transitoria para luego desaparecer. Otros indicadores de activación celular como el marcador CD45RO se encontró significativamente elevado en linfocitos CD8, esto esta mas acorde con la teoría del superantígeno como factor etiológico, ya que estos activan tanto CD4 como CD8.

La activación de linfocitos B ha sido descrita, durante la fase aguda hay expresión de anticuerpos (Ac) incluyendo anticardiolipina, anticitoplasma

de neutrófilos y anticélulas endoteliales. Se presentan también complejos inmunes circulantes en el 48 – 88% de los pacientes y activación de la vía clásica del complemento.

La activación de los macrófagos se expresa por aumento en la producción de citoquinas como FNT- α , IL-1, IL-6 e IFN γ .^(2,3)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EK tiene características compatibles con infección, reacciones de hipersensibilidad o exposición a toxinas ambientales. En la diagnostico diferencial deben incluirse fiebre escarlatina, síndrome de piel escaldada estafilocócica, síndrome del shock tóxico, exantema viral, fiebre de las montañas rocosas, leptospirosis, poliarteritis nodosa infantil, intoxicación por mercurio, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y artritis reumatoidea juvenil.

PATOLOGÍA

Fujiwara y Hamashima han clasificado la patología en 4 estadios:

1. Estadio 1 (0 – 9 días)
 - Perivasculitis de coronarias con daño y activación endotelial.
 - Pericarditis, miocarditis e inflamación del sistema de conducción A-V.
 - Endocarditis con valvulitis.
2. Estadio 2 (12 – 28 días).
 - Panvasculitis coronaria.
 - Trombosis y aneurismas coronarios.

- Miocarditis y endocarditis de menor intensidad.
3. Estadio 3 (28 – 45 días).
 - Inflamación subaguda de coronarias.
 - Aneurismas coronarios establecidos.
 4. Estadio 4 (> 50 días).
 - Cicatrización y calcificación coronarias.
 - Estenosis coronaria.
 - Fibrosis miocárdica.^(3,5)

TRATAMIENTO

La terapia está enfocada en la reducción de síntomas y complicaciones.

Para las manifestaciones mucocutáneas el manejo es con emolientes y antihistamínicos para el prurito, teniendo en cuenta que estos últimos no sean cardiotoxicos.

Durante la fase aguda se administra ácido acetil salicílico a dosis de 80 – 100 mg/kg dividido en 4 dosis, hasta el día 14 cuando se reduce a 3 – 5 mg/Kg en dosis única, se suspende a las 6 a 8 semanas después de comprobar por ecocardiografía la ausencia de anomalías coronarias. En algunos estudios han añadido dipiridamol 1 mg/kg/día para inhibir la agregación plaquetaria.

Los estudios han demostrado que la gamma globulina intravenosa (GGIV) no solo reduce la prevalencia de anomalías coronarias sino que previenen la formación de aneurismas gigantes, la secuela más seria de la enfermedad, por lo tanto se recomienda administrar 2 gr/Kg de peso en dosis única, en infusión durante 12 horas, en la fase aguda. Este medicamento produce además

resolución más rápida de la fiebre y disminuye costos y duración de la hospitalización. Una minoría de pacientes tiene fiebre persistente por 48 horas después de la infusión, otros pacientes presentan fiebre después de haber permanecido afebril por 24 horas o más; en ambos casos se recomienda aplicar una 2ª dosis. Estudios comparando dosis única de GGIV versus 4 dosis han mostrado superioridad con el régimen único. ⁽¹⁵⁾ El mecanismo de acción de la GGIV no se conoce; se han planteado la modulación de una toxina microbiana o la regulación de la secreción de citoquinas por activación endotelial, este último es el más aceptado. ^(15,16) Se recomienda retardar por lo menos 11 meses la aplicación de la vacuna MMR después de la aplicación de la GGIV. ⁽²⁾

El uso de diuréticos y digitálicos está reservado para los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva; el grupo que más problemas plantea es el de los pacientes que desarrollan rápidamente obstrucción coronaria por trombosis o estenosis, ya que algunos requieren terapia trombolítica intravenosa o intracoronaria con resultados variables. Hay poca experiencia con angioplastia.

El uso de esteroides ha sido bastante controversial, desde estudios que definitivamente los contraindican ^(2,3,4) hasta otros recientes que nuevamente los añaden al arsenal terapéutico en forma de pulsos de metilprednisolona de 30mg/Kg de peso/día por 3 o 4 días en aquellos pacientes que no responden a la gammaglobulina sola. ⁽¹⁷⁾

Actualmente se están evaluando nuevas posibilidades terapéuticas entre las que se encuentra la pentoxifilina. ⁽¹⁸⁾

CURSO Y PRONÓSTICO

La mayor morbilidad de la EK está relacionada con las alteraciones coronarias, el 20 – 25% de los pacientes no tratados las desarrollan. Reportes iniciales indicaban una tasa de mortalidad de 1 – 2%, cifra que ha disminuido según estudios japoneses al 0.14% como resultado del diagnóstico y tratamiento precoz. ⁽²⁾

La complicación más precoz ocurre en los primeros 10 días e incluye miocarditis con falla cardíaca congestiva o shock cardiogénico, pericarditis con derrame, insuficiencia mitral o aórtica y arritmias. Estos hallazgos se resuelven gradualmente pero la arteritis coronaria puede conducir a la formación de aneurismas que pueden resolverse o permanecer hasta la vida adulta y algunos pacientes desarrollan estenosis coronaria, cambios que pueden explicar el origen de algunos infartos de miocardio en adultos jóvenes. ^(10,19,20)

Los pacientes que desarrollan aneurismas coronarios gigantes (diámetro máximo interno de al menos 8 mm) tienen el mayor riesgo de trombosis, estenosis e infarto de miocardio. Otros factores que predicen enfermedad coronaria son: fiebre de más de 16 días, recurrencia de fiebre después de un período de 48 horas afebril, arritmias diferentes al bloqueo de primer grado, el sexo masculino, la edad menor de 1 año y la cardiomegalia.

Otras anormalidades cardíacas como insuficiencia valvular severa que requiere reemplazo pueden aparecer pero por fortuna son menos frecuentes al igual que isquemia periférica severa que conduce a gangrena.

Se han reportado también alteraciones del metabolismo de los lípidos durante y después de la EK, hallazgos que requieren estudios posteriores. ^(2,3,19)

Finalmente, conociendo el curso y las complicaciones de esta entidad, la dificultad para su diagnóstico y la necesidad del tratamiento precoz debemos sospecharla ante:

1. Todo exantema que recordando alguna enfermedad eruptiva, no cumpla con los criterios de ésta.
2. Exantema cambiante.
3. Eritema del pañal intenso, febril y de instauración rápida.⁽²⁰⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kawasaki T, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febril mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271 – 81.
2. Shulman S, De Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. En *Pediatric Clinics of North America* 1995; 42(5): 1205 – 1222.
3. Leung D, Lucky A. Kawasaki disease. En Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K et al: *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 1993. p. 2689 – 97.
4. Cassidy J. Kawasaki disease. En Kelley W. *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1997. P. 1255 – 7.
5. Melish M. Kawasaki syndrome: A new infectious disease? *J Infect Dis* 1981; 143: 317 – 24.
6. Butler DF, Hough DR, Friedman SJ, Davis HE. Adult Kawasaki syndrome. *Arch Derm* 1987; 123: 1356 – 61.
7. Michels TC. Mucocutaneous lymph node syndrome in adults: differentiation from toxic shock syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 724 – 8.
8. Okano M, Hase N, Sakiyama Y et al. Long term observation in patients with Kawasaki syndrome and their relation to Epstein Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 139 – 41.
9. Snellen M, Fauci A. Pathogenesis of vasculitis syndromes. En *Medical Clinics of North America* 1997; 81(1): 236 – 7.
10. Skov L, Baadsgaard O. Superantigens. Do they have a role in skin diseases? *Arch Derm* 1995; 131: 829 – 31.
11. Lung DYM, Meissner HC, Fulton DR et al. Toxic shock syndrome toxin secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1385.
12. Cuttica R. Kawasaki disease. En Larralde de Luna. *Dermatología neonatal y pediátrica*. 1st ed. Argentina: Edimed; 1995. P 290 – 1.
13. Kato H, Inoue O, Kawasaki T et al. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992; 340:1127- 9.
14. McIlroy M, Fisher E, Saravolatz L et al. Aseptic meningitis complicating adult Kawasaki disease: Case report and review of the literature. *Am J Med* 1989; 87: 106 – 10.
15. Newburger J, Takahashi M, Beiser A 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.
16. Furusho K, Kamiya T, Nakano H et al. High dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055 – 8.
17. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128:146-9
18. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y et al. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 663-7
19. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF et al. Kawasaki Disease: A Brief history. *Pediatrics* 2000; 106(2): 27
20. Del Castillo F. Enfermedad de Kawasaki: Una enfermedad olvidada en nuestro país? *Piel* 1996; 11: 333 – 5.