

La enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico

Miriam Martínez Pérez,* Luisa Berenise Gámez González,**
Isabel Moribe Quintero,* Marco Antonio Yamazaki Nakashimada*

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad vasculítica en niños que ocasionalmente se ha asociado con infecciones por estreptococo o estafilococo. El síndrome de choque tóxico es una enfermedad multisistémica causada por superantígenos del estreptococo y el estafilococo. Los pacientes con enfermedad de Kawasaki pueden presentar un cuadro grave con choque, y frecuentemente este subgrupo de pacientes es difícil de diferenciar con el síndrome de choque tóxico.

Palabras clave: Síndrome de choque tóxico, enfermedad de Kawasaki, estreptococo, estafilococo, gammaglobulina endovenosa.

ABSTRACT

Kawasaki disease is a vasculitic disorder in children sometimes associated with staphylococcal and streptococcal infections. Toxic shock syndrome is a multisystemic disease caused by the release of superantigens by Streptococcus and Staphylococcus. Patients with Kawasaki disease can also present with shock, and this particular subgroup of patients is very difficult to differentiate from patients with TSS.

Key words: Toxic shock syndrome, Kawasaki disease, Streptococcus, Staphylococcus, intravenous immunoglobulins.

LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y EL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una entidad que algunos investigadores consideran que debería denominarse de manera más correcta «síndrome», por el hecho de que podría tener varios disparadores (probablemente de origen infeccioso) desembocando en una vía final común con un mismo cuadro clínico febril que involucra piel y mucosas, linfadenopatía y en ocasiones alteraciones coronarias. Recientemente, en la revista se publicó un caso clínico con el dilema diagnóstico entre enfermedad

(o síndrome) de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico.¹ El paciente, al final del día, correspondería más bien a un síndrome de choque por EK y no a un síndrome de choque tóxico, ya que no se documentó la presencia del estafilococo ni del estreptococo. En el presente artículo describimos la relación que existe entre la EK con el estreptococo, el estafilococo y el síndrome de choque tóxico.

SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO

El síndrome de choque tóxico es una enfermedad sistémica aguda con alto índice de morbimortalidad causa-

* Servicio de Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.

** Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

da por la toxinas de las bacterias Gram-positivas; *Staphylococcus aureus* o del *Streptococcus* del grupo A. El término fue acuñado por el Dr. James Todd en 1978, quien describió en la revista Lancet a siete pacientes pediátricos con fiebre, eritema conjuntival, exantema escarlatiniforme, edema subcutáneo, vómito, diarrea, anomalías hepáticas y renales y choque asociados a *Staphylococcus aureus* productores de toxina.² De forma interesante, varios de los pacientes reportados presentaban gangrena en los dedos de las extremidades. Esta complicación también ha sido reportada en la EK, observándose en pacientes graves y ocasionalmente con choque.^{3,4} Ya desde esta primera descripción, el Dr. Todd mencionaba la noción de que esta entidad pudiese estar relacionada con la EK desde el punto de vista fisiopatogénico.² De hecho, clínicamente el exantema se describe como eritodérmico macular seguido de una descamación de manos y pies después de 5 a 14 días, con inyección conjuntival, hiperemia de mucosa oral y genital, lengua en fresa, edema de manos y pies con pérdida de pelo y uñas de forma tardía, todos estos también datos característicos de la EK.² Más aún, seis años después en 1984 el propio Dr. Todd describe a siete pacientes menores de 10 años catalogados como síndrome de choque tóxico secundario a *Staphylococcus aureus*, y hace referencia a un paciente de siete años de edad que reunía tanto criterios de síndrome de choque tóxico como de EK, con desarrollo de aneurismas coronarios.^{5,6}

Posterior a la primera descripción del síndrome de choque tóxico, los casos descritos hacían referencia a mujeres que utilizaban tampones de gran absorción durante la menstruación, pero actualmente los casos más comunes son aquéllos no relacionados con tampones. Se considera que hay un subregistro porque muchas veces no se reconoce a la enfermedad y se cataloga como sepsis sin tomar en cuenta el papel de las toxinas superantigénicas en la génesis del choque.⁷ Las enfermedades que comprometen la integridad de la piel favorecen el desarrollo de la enfermedad (ej. varicela). Las asociaciones no menstruales más comunes son el parto, influenza, traqueítis, infecciones quirúrgicas, taponamientos nasales, anticonceptivos de barrera y cualquier infección por estafilococo localizada como las observadas en quemados.⁸ De hecho se han presentado casos de niños con quemaduras, infectados por *Staphylococcus aureus* quienes presentaron EK.⁹

El síndrome de choque tóxico también puede ser causado por otra bacteria, el estreptococo del grupo A, éste puede ser más fácil de reconocer en el sentido de que típicamente hay dolor en una extremidad y frecuentemente el dolor es desproporcionado a los hallazgos a la exploración física.⁹ Los hallazgos cutáneos son diversos y en ocasiones están ausentes. Un examen físico minucioso de la piel evidencia la infección cutánea con

edema y dolor o las bulas violáceas características de la fascitis necrotizante.⁹ En estos casos el manejo quirúrgico agresivo es fundamental.⁹

SÍNDROME DE CHOQUE POR ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Ya desde las primeras descripciones de la EK se sabía que podían presentar un cuadro grave con choque.¹⁰ En 2008 Domínguez y cols. reportaron 14 pacientes con EK con descompensación hemodinámica atendidos en terapia intensiva, enfatizando que inicialmente poseían erróneamente el diagnóstico de choque séptico o síndrome de choque tóxico.¹¹ Un año después Kaneyage y cols. proponen el término de síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki para diferenciar a estos pacientes.¹² A partir de entonces este grupo de pacientes se reconoce con mayor frecuencia, siempre con el dilema de la extrema similitud con el síndrome de choque tóxico.^{13,14}

RELACIÓN ENTRE EL ESTREPTOCOCO, EL ESTAFILOCOCO Y LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La sobreposición de manifestaciones clínicas de infección por el estreptococo o el estafilococo con la EK no es nueva. Desde el análisis de los primeros casos descritos por el Dr. Tomisaku Kawasaki se hacía notar la similitud con la fiebre escarlatina, particularmente en relación al exantema y la descamación.¹⁵

El espectro en la severidad de la EK es muy amplio, desde los casos reconocidos como EK sin fiebre, hasta las formas graves con choque y síndrome hemofagocítico.^{16,17} En este sentido, nos ha llamado la atención una enfermedad denominada eritema perineal tóxico recurrente, enfermedad benigna dermatológica asociada a toxinas de estreptococo y estafilococo con acción de superantígeno.¹⁸ Argumentamos que estos casos pudiesen ser considerados EK sin fiebre, ya que el eritema perineal se ha descrito como un dato bastante específico de la enfermedad y hoy sabemos que pueden existir casos de la EK en total ausencia de fiebre.¹⁶

Existen varios estudios relacionando a la EK con la infección por estreptococo.¹⁹⁻²⁴ Akiyama considera que el *Streptococcus pyogenes* juega un papel importante en la EK sustentado en los estudios en ratones y pacientes con la enfermedad demostrando reactividad celular importante hacia la exotoxina y estreptolisina.¹⁹ Melamed y cols. incluían a la EK dentro del mismo rubro de complicaciones por estreptococo en conjunto con la fiebre reumática y la glomerulonefritis.²⁴ En ese sentido sería parecido a lo observado en la púrpura de Henoch Schönlein, una vasculitis también frecuente en pediatría que de forma similar se ha asociado con infección

por estreptococo como disparador.²⁵ La Dra. Benseler y cols. reportaron una frecuencia de hasta 33% de infecciones concurrentes en 129 pacientes con EK clásico, y de aquéllos con infección confirmada la más frecuente fue amigdalitis por *Streptococcus* del grupo A (16 pacientes).²⁶ Otro reporte particularmente sorprendente, es el descrito en Australia de una familia en la que cuatro de sus integrantes presentaron datos de infección por estreptococo y EK.²⁷ Todos presentaban títulos elevados de antiestreptolisinas, el pequeño de cuatro años presentó aneurismas coronarios y el padre de 37 años fiebre, conjuntivitis, rash, linfadenopatía y descamación. Leahey y cols. reportan un paciente masculino de tres años con neumonía y empiema con *Streptococcus pyogenes* en el cultivo del líquido pleural, con fiebre persistente y marcadores de inflamación positivos con dilatación coronaria, eventualmente resolviéndose el cuadro con gammaglobulina endovenosa (GGIV) y presentando al final descamación.²⁸ También se han reportado casos de coexistencia entre el estafilococo y la EK. Recientemente se reportaron dos casos en niños, uno de siete meses con osteomielitis en la tibia y un segundo de cinco años que presentó cuadro de EK con cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* productores de enterotoxinas.²⁹ Estos mismos autores comentan la posibilidad de la participación de la bacteria por lo menos en algunos de los casos de la enfermedad. Cuatro pacientes con quemaduras infectados por estafilococo presentaron un cuadro clásico de EK.⁹

En 2000 se discute un caso en una conferencia clínicopatológica de una paciente de siete años que cumplía criterios de síndrome de choque tóxico y de EK.³⁰ Aunque en este caso particular no se documentó germen, se consideró síndrome de choque tóxico por la situación

de que la EK es considerada una enfermedad de exclusión. Bosland presenta dos casos con neumonía con cultivos positivos para estreptococo del grupo A, choque y concluyendo en uno el diagnóstico de EK.³¹ Hoare y cols. reportan tres casos de EK con sobreposición con infección por estreptococo, incluyendo uno con choque (cultivos positivos en los tres) (Figura 1).³²

Odièvre introduce el concepto de «síndrome de choque tóxico sin choque» cuando reporta una paciente de tres años con fiebre, exantema, queilitis, linfadenopatía y descamación en manos con absceso por *Staphylococcus aureus* productor de superantígeno, aunque también consideró el diagnóstico de probable EK catalogándola como «atípica».³³

Saha y cols. recientemente presentan un paciente femenino de 13 años de edad, quien al presentar fiebre, aumento de volumen en cuello, eritema conjuntival, vómito y choque, inicialmente fue diagnosticada como choque tóxico; sin embargo, al presentar datos meníngeos, aneurismas coronarios y derrame pericárdico fue finalmente diagnosticada con síndrome de choque por EK.³⁴ Se han presentado casos de pacientes que cumplen tanto los criterios de síndrome de choque tóxico como de EK. De forma interesante, los casos reportados con estas características son adolescentes y hay evidencia de infección por estafilococo.³⁴⁻³⁶ Saha y cols. recomiendan que en todo paciente con diagnóstico de síndrome de choque tóxico se debe realizar un ecocardiograma.³⁵ Gamillscheg describe a un lactante de siete meses con fiebre, convulsiones, un exantema inespecífico con choque y con hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* diagnosticado como síndrome de choque tóxico. En la autopsia se identifica vasculitis en múltiples órganos, con pericarditis, infarto del miocardio y trombosis

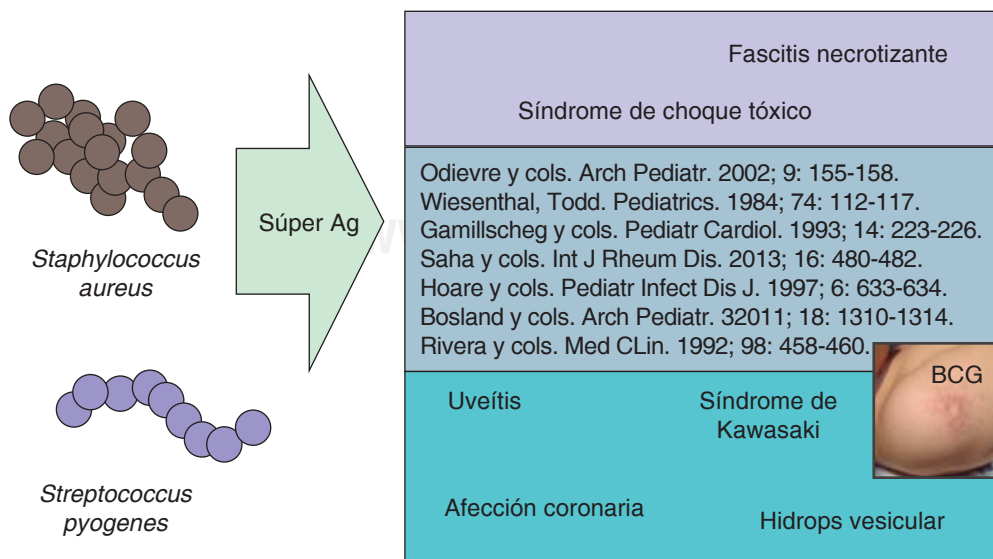


Figura 1.

Sobreposición de ambas entidades, actuando como desencadenante, el superantígeno en el síndrome de choque tóxico y probablemente en las formas graves de la enfermedad de Kawasaki.

de la arteria coronaria anterior descendente izquierda concluyendo el diagnóstico de EK atípico.³⁷

En 1986 Michels enfatizaba la sobreposición entre ambas entidades. Michels reportó un caso de un adulto de 25 años con escalofríos, vómito, diarrea, exantema, eritema conjuntival, fisuras de labios, lengua en fresa, linfadenopatía cervical, y edema de manos y pies con eventual descamación, todo ello compatible con el diagnóstico de EK; sin embargo, por la rareza de la enfermedad en adultos, el autor concluía que muchos casos reportados como EK en el adulto eran pacientes con síndrome de choque tóxico (*Cuadro I*).³⁸ Milgrom y cols reportan inicialmente en 1980 un paciente femenino adulto de 26 años con EK, y un año después en 1981, posterior a un reinterrogatorio, proponen el diagnóstico de síndrome de choque tóxico por tampones.^{39,40} Así, muchos de los pacientes adultos inicialmente reportados como EK en el adulto fueron considerados como casos de síndrome de choque tóxico y no EK realmente.⁴¹

Zulian y cols. reportan 10 pacientes con EK con abdomen agudo como manifestación clínica inicial.⁴² De forma interesante, cuatro de ellos tenían el diagnóstico inicial de síndrome de choque tóxico. En nuestra experiencia en los casos de choque por EK hemos observado que las manifestaciones abdominales son una constante, fenómeno presente también en el síndrome de choque tóxico.⁴³

Diversos estudios han mostrado evidencia de la participación de superantígenos en la patogénesis de la EK. La marcada activación de los linfocitos-T y monocitos/macrófagos encontrados durante la fase aguda de la EK se observa también en las enfermedades por superantígeno. Las enterotoxinas estafilocócicas y las exotoxinas estreptocócicas son superantígenos prototipo que estimulan grandes poblaciones de linfocitos T dependientes

de MHC clase II pero de manera irrestricta. Los superantígenos se unen directamente a las moléculas de MHC clase II y selectivamente estimulan a los linfocitos-T que expresan segmentos de gen TCR cadena-beta variable. Tanto las enterotoxinas estafilocócicas como las toxinas eritrogénicas estreptocócicas son potentes inductores de IL-1 y TNF alfa de los monocitos.⁴⁴⁻⁴⁶ A diferencia de los antígenos convencionales, estos antígenos no requieren procesamiento. En ese sentido, Leung y cols. encontraron que los linfocitos-T de los pacientes con EK son V β 2+, de forma similar a los pacientes con síndrome de choque tóxico. Estos mismos investigadores encontraron mayor colonización por bacterias productoras de superantígeno en los pacientes con EK, particularmente en el tracto gastrointestinal.^{45,46}

Se ha hipotetizado que la poca frecuencia de EK en lactantes es debida a la presencia de anticuerpos maternos en ellos, y en ese sentido se ha detectado menor cantidad de anticuerpos anti toxina de síndrome de choque tóxico en madres de pacientes con Kawasaki menor a seis meses comparado con controles.⁴⁷

En un intento de poder diferenciar entre el síndrome de choque tóxico y el choque por la EK, se realizó un estudio en el que revisaron los casos atendidos en Terapia Intensiva con síndrome de choque tóxico y los de síndrome de choque por EK, concluyendo que el ecocardiograma, la trombocitosis y la anemia servían para distinguir entre ambas enfermedades.⁴⁸ El péptido cerebral natriurético (BNP) se encuentra elevado en los pacientes con EK como reflejo del sufrimiento miocárdico y ha sido propuesto como marcador de la enfermedad; sin embargo, en pacientes gravemente infectados con choque séptico también hay una elevación de dicho marcador, por lo que pierde su utilidad para discriminar entre ambas enfermedades.^{49,50} La creatinina fosfoquinasa (CPK) se encuentra elevada de forma característica en el síndrome de choque tóxico; sin embargo, la EK pudiese complicarse con infarto del miocardio que eleva CK-MB y también se ha descrito la elevación de CPK en el síndrome de choque por EK.³⁷ Inclusive se han descrito casos de EK con miositis y CPK elevada.⁵¹ Es un hecho que a pesar de todo, es todavía muchas veces imposible poder diferenciar clínica o laboratorialmente estas dos enfermedades. En los criterios para el diagnóstico de síndrome de choque tóxico, todas las características son datos que pudiesen encontrarse en el paciente con EK con choque; inclusive se mencionan la fiebre, el eritema conjuntival no purulento, la lengua en fresa, exantema y descamación.⁵² En relación al tratamiento, en ambas entidades se encuentra indicada la gammaglobulina endovenosa, siendo la diferencia de que en el síndrome de choque tóxico es necesario incluir antibióticos. La clindamicina ha demostrado inhibir la producción de superantígeno por el estafilococo y el estreptococo *in vitro*.⁵³⁻⁵⁵ En re-

Cuadro I. Definición de caso de Centers for Disease Control de síndrome de choque tóxico.

Fiebre (temperatura 38.9 °C)
Exantema (eritrodermia macular difusa)
Descamación una a dos semanas de la aparición de la enfermedad particularmente palmas y plantas
Hipotensión
Involucro de tres o más de los siguientes sistemas:
Gastrointestinal (vómito o diarrea al debut)
Muscular (mialgias severas o CPK más del doble de lo normal)
Mucosas (vaginal, orofaríngea o hiperemia conjuntival)
Renal (BUN o Cr más del doble de lo normal, más de 5 leucocitos en ausencia de infección urinaria)
Hepático (bilirrubinas y transaminasas más del doble de lo normal)
Sistema nervioso central (desorientación o alteraciones en la conciencia sin focalización en ausencia de fiebre e hipotensión)
Estudios negativos para fiebre de las montañas rocallosas, leptospirosis y sarampión
Aislamiento de <i>Staphylococcus aureus</i>

Cuadro II. Tabla comparativa entre ambas entidades, destacan las similitudes más que las diferencias.

	Síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki	Síndrome de choque tóxico
Edad (predominante)	Niños <5 años	Niños, adultos > 10 años
Predominio de género	Masculino	Femenino
Fiebre	+++	+++
Exantema	Variado	Eritrodermia
Eritema conjuntival	Presente	Presente (por <i>Staphylococcus aureus</i>)
Eritema palmoplantar	Presente	Puede estar presente
Labios fisurados	Presente	Presente
Lengua en fresa	Presente	Presente
Eritema perineal	Presente	No
Linfadenopatía	Frecuente	Infrecuente
Reacción BCG	Presente	Ausente
Descamación palmoplantar una a dos semanas del inicio	Presente	Presente
Hidrops vesicular	Presente	Ausente
Alteraciones coronarias	Presente	Infrecuente
Afección renal y SNC	Ocasional	Frecuente
Afección hepática	Presente	Presente
Plaquetas	Elevadas o bajas	Bajas
Foco infeccioso identificable	Ocasional	Obligado
Respuesta a GGIV	Presente	Presente (más antibiótico)
Mortalidad	0.2-10%	30-70%

lación al uso de esteroides está documentada su utilidad en la EK, por otro lado en el síndrome de choque tóxico éstos también pudiesen tener un papel en el tratamiento.^{56,57} En el *cuadro II* se muestran similitudes y diferencias entre ambas enfermedades, observándose que hay más coincidencias. Ahora bien; ¿cómo podríamos diferenciar una entidad de la otra? De forma general, en todo paciente con el cuadro clínico de fiebre, exantema y choque es necesario obtener cultivos de forma exhaustiva (incluyendo vagina y mucosa nasal) y antiestreptolisinas, además sugerimos realizar evaluación oftalmológica, ultrasonido abdominal y ecocardiograma, ya que la presencia de uveítis, hidrocolecisto y aneurismas coronarios inclinarían la balanza hacia el diagnóstico de EK.^{35,58,59}

CONCLUSIONES

La presencia de estreptococo o estafilococo en un paciente no se contraponen con el diagnóstico de EK. De hecho dichas bacterias ocasionalmente pudiesen actuar

como disparadores de la enfermedad. El síndrome de choque tóxico y el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki son muy difíciles de diferenciar, particularmente la forma asociada al *Staphylococcus aureus*. En todo paciente con síndrome de choque tóxico debería realizarse evaluación oftalmológica, ecocardiograma y ultrasonido abdominal, ya que la presencia de uveítis, aneurismas coronarios o hidrocolecisto orientan al diagnóstico de EK. Probablemente en ambas entidades exista un factor desencadenante similar de tipo superantígeno y en ocasiones correspondan a una misma enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Del Monte ME, González LR, García DM, Yamazaki NM, Huerta LJ. Síndrome de choque tóxico por enfermedad de Kawasaki; reporte de un caso en paciente de 10 meses de edad. *Alergia Asma Inmunol Pediatr*. 2016; 25: 30-33.
- Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 *Staphylococci*. *Lancet*. 1978; 2: 1116-1118.
- Teixeira OH, Pong AH, Vlad P. Amputatin gangrene in Kawasaki disease. *Can Med Assoc J*. 1982; 127: 132-134.
- Tomita S, Chung K, Mas M, Gidding S, Shulman ST. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis*. 1992; 14: 121-126.
- Wiesenthal AM, Todd JK. Toxic shock syndrome in children aged 10 years or less. *Pediatrics*. 1984; 74: 112-117.
- Todd JK. Toxic shock syndrome. *Clin Microb Rev*. 1988; 1: 432-446.
- Curtis N. Toxic shock syndrome: under-recognised and under-treated? *Arch Dis Child*. 2014; 99: 1062-1064.
- Drage L. Life-threatening rashes: dermatologic signs of four infectious diseases. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 68-72.
- Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Okada E, Matsuura H et al. Mimicking Kawasaki disease in burned children: report of four cases. *Burns*. 2009; 35: 594-549.
- Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr*. 1975; 86: 892-898.
- Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glode MP. Kawasaki disease in a Pediatric Intensive Care Unit: A Case-control study. *Pediatrics*. 2008; 122 (4): 786-790.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009; 123: 783-789.
- Yim D, Ramsay J, Kothari D, Burgner D. Coronary artery dilatation in toxic shock-like syndrome: the Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31: 1232-1235.
- Prieto MB, Bartolomé SM, Sebastián MM, López-Herce Cid J. Shock as initial presentation of Kawasaki disease. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 372-374.
- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54: 271e6.
- Saltiger SP, Garrido GL, Camacho RL, Soto AK, Yamazaki NM. Enfermedad de Kawasaki. ¿La fiebre debe ser un criterio obligatorio? *Rev Alerg Mex*. 2008; 55: 176-179.

17. Gámez-González LB, Rivera-Rodríguez L, García-Pavon S, Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada M. Kawasaki disease without fever: a mild disease? *Ann Paediatr Rheum*. 2015; 4: 70-75.
18. Manders SM, Heymann WR, Atilasoy E, Kleeman J, Schlievert PM. Recurrent toxin-mediated perineal erythema. *Arch Dermatol*. 1996; 132: 5.
19. Akiyama T, Yashiro K. Probable role of *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 82-92.
20. Anderson D, Warner G, Barlow E. Kawasaki disease associated with streptococcal infection within a family. *J Paediatr Child Health*. 1995; 31: 355-357.
21. Barton M, Melbourne R, Morais P, Christie C. Kawasaki syndrome associated with group A streptococcal and Epstein-Barr virus co-infections. *Ann Trop Paediatr*. 2002; 22: 257-260.
22. Cox F, Foshee W, Miller J Jr, Moore S. Simultaneous Kawasaki disease and group A streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993; 32: 48-50.
23. Rider LG, Mendelman PM, French J, Sherry DD. Group A streptococcal infection and Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1991; 337: 1100-1101.
24. Melamed I, Diamant S, Fattal A, Spierer Z. Kawasaki disease with serological evidence of streptococcal infection. *Infection*. 1986; 14: 91-92.
25. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 366-370.
26. Benseler S, McCrindle B, Silverman E, Tyrrell P, Wong J, Yeung RS. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics*. 2005; 116: e760-e766.
27. Anderson DG, Warner G, Barlow E. Kawasaki disease associated with streptococcal infection within a family. *J Paediatr Child Health*. 1995; 31: 355-357.
28. Leahy TR, Cohen E, Allen UD. Incomplete Kawasaki disease associated with complicated *Streptococcus pyogenes* pneumonia: a case report. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012; 23: 137-139.
29. Hall M, Hoyt L, Ferrieri P, Schlievert PM, Jenson HB. Kawasaki syndrome-like illness associated with infection caused by enterotoxin B-secreting *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 586-589.
30. Chan L, Chinnock B. Clinicopathological conference: multisystem failure in a child. *Acad Emerg Med*. 2000; 7 (2): 169-173.
31. Bosland A, Arlaud K, Rousset-Rouvière C, Fouilloux V, Paut O, Dubus JC, et al. *Streptococcal* toxic shock syndrome or Kawasaki disease? Two case studies of children with group A streptococcal pneumonia empyema. *Arch Pediatr*. 2011; 12: 1310-1314.
32. Hoare S, Abinun M, Cant AJ. Overlap between Kawasaki disease and group A streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 633-634.
33. Odièvre MH, Valdès L, Billiard M, Weill C, Michot AS, Olivier C. *Staphylococcal* toxic syndrome, atypical presentation of Kawasaki syndrome or staphylococcal skin syndrome? *Arch Pediatr*. 2002; 9: 155-158.
34. Saha A, Khalili S, Kapoor K, Gupta A, Dubey NK. Kawasaki shock syndrome presenting as toxic shock syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2013; 4: 480-482.
35. Davies HD, Kirk V, Jadavji T, Kotzin BL. Simultaneous presentation of Kawasaki disease and toxic shock syndrome in an adolescent male. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 1136-1138.
36. Rivera JM, Garcia-Bragado F, Jimenez P, Rodriguez J, Lozano-Gutierrez F, Grilo A. Síndrome de choque tóxico frente a síndrome de Kawasaki del adulto. Dificultades diagnósticas. *Med Clin*. 1992; 98: 458-460.
37. Gamillscheg A, Zobel G, Karpf EF, Dacar D, Beitzke A, Stein JI et al. Atypical presentation of Kawasaki disease in an infant. *Pediatr Cardiol*. 1993; 14: 223-226.
38. Michels TC. Mucocutaneous lymph node syndrome in adults. Differentiation from toxic shock syndrome. *Am J Med*. 1986; 80: 724-728.
39. Milgrom H, Palmer EL, Slovin SF, Morens DM, Freedman SD, Vaughan JH. Kawasaki disease in healthy young adult. *Ann Intern Med*. 1980; 92: 467-470.
40. Milgrom H, Palmer EL, Slovin SF, Morens DM, Freedman SD, Vaughan JH. Toxic shock syndrome or Kawasaki disease. *Ann Intern Med*. 1981; 94: 138.
41. Butler DF, Hough DR, Friedman SJ, Davis HE. Adult Kawasaki syndrome. *Arch Dermatol*. 1987; 123: 1356-1361.
42. Zulian F, Falcini F, Zancan L, Martini G, Secchieri S, Luzzatto C, Zacchello F. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2003; 142: 731-735.
43. Gámez-González LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 337-342.
44. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A streptococcus and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20: 298-303.
45. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet*. 1993; 342: 1385-1388.
46. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, Leung DY. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 4066-4070.
47. Nomura Y, Yoshinaga M, Masuda K, Takei S, Miyata K. Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 2002; 185: 1677-1680.
48. Lin YJ, Cheng MC, Lo MH, Chien SJ. Early differentiation of Kawasaki disease shock syndrome and toxic shock syndrome in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 1163-1167.
49. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5 (4): e006703.
50. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care*. 2014; 18 (3): R94.
51. Wiesenthal AM, Ressler M, Caston SA, Todd JK. Toxic shock syndrome. Clinical exclusion of other syndromes by strict screening definition. *Am J Epidemiol*. 1985; 122: 847-856.
52. Gama C, Breeden K, Miller R. Myositis in Kawasaki disease. *Pediatr Neurol*. 1990; 6 (2): 135-136.
53. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (6): 851-7. doi: 10.1093/cid/ciu449. Epub 2014 Jun 13.
54. Srisikandan S, McKee A, Hall L, Cohen J. Comparative effects of clindamycin and ampicillin on superantigenic activity of *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40 (2): 275-277.

55. Herbert S, Barry P, Novick RP. Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2001; 69 (5): 2996-3003.
56. Son MB, Newburger JW. Management of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *Lancet*. 2012; 379: 1571-1572.
57. Krakauer T, Buckley M. Dexamethasone attenuates staphylococcal enterotoxin B-induced hypothermic response and protects mice from superantigen-induced toxic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 391-395.
58. Thabet F, Bafaqih H, Al-Mohaimed S, Al-Hilali M, Al-Sewairi W, Chehab M. Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 941-943.
59. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CC, Chen MR, Chiu NC. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015; 48: 43-50.

Dirección para correspondencia:
Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada
Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530,
Ciudad de México, México.
E-mail: yzki71@yahoo.com.mx