

# Enfermedad de Kawasaki: serie de casos en la Clínica Universitaria Colombia, 2007-2009

Johanna María Bolaños<sup>1</sup>

Pablo Andrés Martínez<sup>2</sup>

Ana Calderón<sup>3</sup>, Angélica González<sup>3</sup>, Carolina Pérez<sup>3</sup>, Camilo Rincón<sup>3</sup>, Alexandra Sanabria<sup>3</sup>

## Resumen

**Antecedentes.** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de etiología desconocida, descrita por primera vez por Tomisaku Kawasaki en enero de 1961. Durante la década de los sesenta fue denominada “síndrome ocular mucocutáneo” o “síndrome mucocutáneo-ganglionar”. En 1974, Kawasaki publicó el primer reporte de 50 pacientes, a partir del cual la enfermedad fue renombrada con el epónimo actualmente en uso. La enfermedad de Kawasaki tuvo una presentación inicial de forma epidémica nacional, mientras actualmente ocurre en forma de brotes regionales. Es una entidad clínica poco diagnosticada en nuestro medio, lo cual puede atribuirse en parte al desconocimiento de los criterios diagnósticos por parte de los profesionales.

**Resumen de los casos.** Se revisaron las historias clínicas de los niños menores de cinco años que consultaron por síndrome febril o lesiones

## Abstract

**Background:** Kawasaki disease is a vasculitis of unknown etiology, first described by Tomisaku Kawasaki in January 1961. During the decade of the 1960s it was called “ocular mucocutaneous syndrome” or “mucocutaneous lymph-node syndrome”. In 1974 Kawasaki published the first report of 50 patients, from which the disease was renamed with the eponymous currently in use. Kawasaki’s disease had an initial presentation as a national epidemic, but currently occurs as regional outbreaks. It is a clinical entity poorly diagnosed in our setting, which can be attributed in part to limited knowledge about the diagnostic criteria by health professionals.

**Summary of cases:** We conducted a review of clinical records for the years 2007 to 2009 of children less than five years of age who had a feverish syndrome or exanthemata’s viral features, identifying four who were diagnosed as

1. Médica pediatra, Departamento de Pediatría, Clínica Universitaria Colombia, Fundación Universitaria Sanitas, Grupo de Investigación en Salud Infantil, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico pediatra; docente, Fundación Universitaria Sanitas, Grupo de Investigación en Gestión en Salud, Bogotá, D.C., Colombia

3. Estudiante, XII Semestre, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

exantemáticas de características virales, de los años 2007 a 2009, y se identificaron cuatro en quienes se llegó al diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre y alteraciones en orofaringe (100 % de los casos), alteraciones en palmas y plantas por eritema polimorfo (75 %), y por último, inyección conjuntival y adenopatía cervical (50 %). Dos de los pacientes presentaron alteraciones coronarias en los ecocardiogramas.

**Conclusión.** El uso adecuado de criterios clínicos es la herramienta más importante para el profesional de la salud para diagnosticar la enfermedad de Kawasaki y prevenir las complicaciones asociadas.

**Palabras clave:** enfermedad de Kawasaki, Tomisaku Kawasaki, inmunoglobulina, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá

Kawasaki disease. The most common clinical manifestations were fever and changes in the oropharynx (100% of the cases), alterations in palms and soles polymorphic erythema (75%), and conjunctival injection and cervical adenopathy (50%). Two of the patients presented echocardiograms coronary alterations.

**Conclusions:** The appropriate use of clinical criteria is the most important tool for the health professional to diagnose of Kawasaki disease and prevent associated complications.

**Keywords:** Kawasaki's disease; Tomisaku Kawasaki; immunoglobulin; Clínica Universitaria Colombia; Bogotá

# Enfermedad de Kawasaki

## Introducción

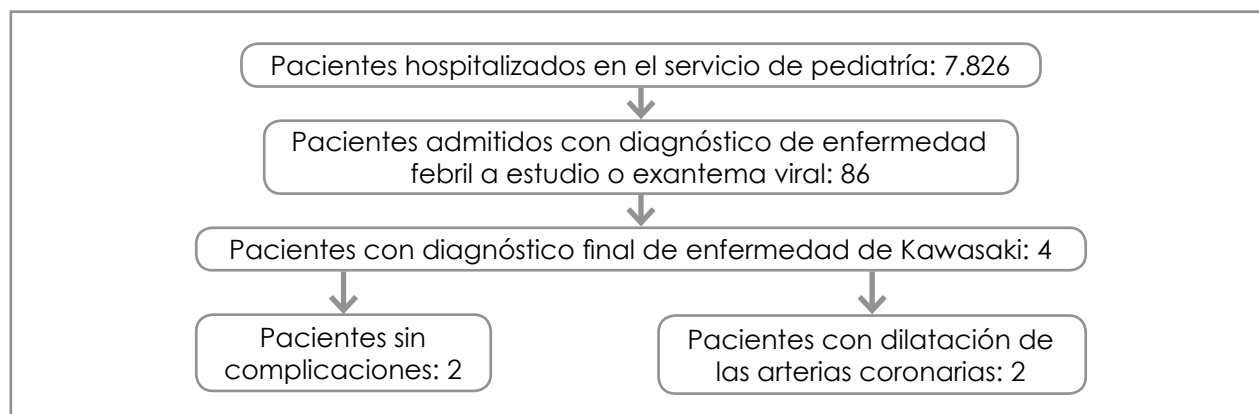
La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de etiología desconocida, descrita por primera vez por Tomisaku Kawasaki en enero de 1961. Durante la década de los sesenta fue denominada como “síndrome ocular mucocutáneo” y “síndrome mucocutáneo-ganglionar”. En 1974, Kawasaki publicó el primer reporte de 50 pacientes, a partir del cual la enfermedad fue renombrada con el epónimo actualmente en uso<sup>1</sup>.

En Japón se hace seguimiento al comportamiento de la enfermedad desde 1970. El número de pacientes diagnosticados ha alcanzado más de 10.000 niños al año, y la tasa de incidencia anual llegó a ser de 181,1 por 100.000 niños hasta los cuatro años de edad en 2006, más alta que las reportadas en 1979 y 1986, cuando se llegó a considerar como auténtica epidemia nacional<sup>1</sup>. La enfermedad ha sido diagnosticada en más de sesenta países y las tasas de incidencia más altas son, además de la de Japón, las de otros países asiáticos como China, Taiwán y Corea del Sur. En el Reino Unido la incidencia anual es de 8,1 por 100.000 y en Estados Unidos es de 17,1 por 100.000<sup>1</sup>.

El objetivo de este artículo es reportar la prevalencia de la enfermedad de Kawasaki en la Clínica Universitaria Colombia de Bogotá, en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2009. Se reportan cuatro casos diagnosticados, dos de los cuales presentaron cambios en las arterias coronarias. También, se hace una revisión de las propuestas sobre la causa de la condición, sus características clínicas, las complicaciones y el manejo.

## Descripción de los casos

La Clínica Universitaria Colombia es una institución prestadora de servicios (IPS) de tercer nivel de complejidad ubicada en Bogotá, que cuenta con servicios de consulta externa, hospitalización y urgencias para la población infantil. Se hizo un escrutinio de la base de datos de historias clínicas de esta institución para el periodo de 2007 a 2009, seleccionando las que correspondieran a menores de cinco años evaluados en el servicio de urgencia y luego hospitalizados en la institución, con diagnóstico de síndrome febril en estudio o exantema de posible origen viral, y confirmación posterior de enfermedad de Kawasaki. El proceso y los hallazgos de búsqueda se presentan en la figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de flujo para la búsqueda de los casos de enfermedad de Kawasaki en la Clínica Universitaria Colombia, 2007-2009

En el periodo de estudio se hospitalizaron 7.826 pacientes en el Servicio de Pediatría de la Clínica Universitaria Colombia. De estos, 86 ingresaron con diagnóstico de síndrome febril o lesiones exantemáticas de posible origen viral. En cuatro pacientes se hizo diagnóstico clínico de enfermedad de Kawasaki, con cambios en las arterias coronarias en dos de ellos.

**Caso 1.** Se trata de un paciente de dos años de edad que fue llevado a consulta de urgencias por un cuadro clínico de 48 horas de evolución, de fiebre cuantificada entre 39 y 39,6 °C, asociada a descamación en palmas y plantas y vómito de contenido alimentario dos veces al día. Refirió exantema polimorfo desde ocho días antes y un episodio un mes antes. Negaba antecedentes relevantes.

En el examen físico se encontraron fisuras en los labios y orofaringe congestiva, así como descamación palmo-plantar. Los exámenes de laboratorio revelaron un cuadro hemático con leucocitosis de 19,000 células/mm<sup>3</sup>, con neutrofilia de 78,8% y plaquetas en 475,000/mm<sup>3</sup>, creatina fosfoquinasa (CPK) de 27,5 U/L, CPK-MB de 18,5 U/L y troponina de menos de 0,019 ng/ml. En el ecocardiograma se observó una arteria coronaria izquierda dilatada sin trombos ni aneurismas, insuficiencia pulmonar.

**Caso 2.** Se trata de un paciente de un año de edad que fue llevado a consulta por fiebre de 39 °C de cinco días de evolución, exantema en palmas y plantas, y fisura en los labios desde el día anterior. Negaba antecedentes relevantes.

En el examen físico se encontró edema y fisura en labios, adenopatía cervical pequeña no dolorosa a la palpación y exantema en palmas y plantas que no cedía a la presión digital. En

el hemograma se encontraron 3.540 leucocitos por mm<sup>3</sup>, con 81,5% de neutrófilos. Las transaminasas fueron ALAT de 54,4 u/L y ASAT 98,8 u/L. El ecocardiograma reportó diámetro coronario en el límite superior normal con datos de vasculitis en la coronaria izquierda, función ventricular normal y ausencia de hipertensión pulmonar.

**Caso 3.** Se trata de un paciente de tres años de edad que fue llevado a consulta por “brote” de cinco días de evolución en las plantas de los pies que posteriormente se generalizó, asociado a fiebre de 38,5 °C y, desde cuatro días antes, descamación de labios, edemas de párpados, inyección conjuntival, deposiciones blandas y disminución del apetito. No había otros síntomas ni antecedentes de importancia.

En el examen físico se encontraron eritema y descamación de los labios, edema en palmas y plantas, y lesiones papulares eritematosas generalizadas. Los exámenes paraclínicos (hemograma, velocidad de sedimentación globular y ecocardiograma) se consideraron normales.

**Caso 4.** Se trata de un paciente de un año de edad que fue llevado a consulta por cuadro de tres días de fiebre cuantificada en 39 °C, asociada a brote maculo-papular eritematoso en las piernas. Recibió 5 ml de acetaminofén cada seis horas, sin ninguna mejoría.

En el examen de ingreso se encontró eritema conjuntival, faringe edematosa y edema en boca, una adenopatía cervical izquierda, y exantema polimorfo y edema en manos y pies. En el cuadro hemático se informó 3.830 leucocitos/mm<sup>3</sup> con neutrófilos de 31%, linfocitos de 55% y 113.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. El ecocardiograma fue normal.

# Enfermedad de Kawasaki

En la tabla 1 se resume la frecuencia de los hallazgos clínicos en los cuatro casos reportados.

Tabla 1	
Características clínicas en cuatro pacientes con enfermedad de Kawasaki en la Clínica Universitaria Colombia, 2007-2009	
Características clínicas	Porcentaje
Fiebre	100
Inyección conjuntival	50
Cambios en orofaringe	100
Alteración de palmas y plantas	75
Eritema polimorfo	75
Adenopatía cervical	50

## Discusión

### Epidemiología.

La incidencia de la enfermedad de Kawasaki en Japón es de 120 a 150 casos por 100.000 niños menores de cinco años. Si bien su presentación inicial en ese país tuvo la forma de una epidemia nacional, actualmente ocurre en forma de brotes regionales. Cada año se presentan entre 5.000 y 6.000 casos nuevos en niños menores de cinco años. La enfermedad es 1,5 veces más común en hombres, 85% de los casos presentados. La tasa de repetición es baja, cercana a 4%. Desde 1984, se instituyó en Japón un sistema de vigilancia que funciona en los diferentes estados del país, a través de los llamados Centros para el Control de Enfermedad y la Prevención<sup>1</sup>. Como se mencionó antes, la condición es más frecuente en Asia que en los Estados Unidos o el Reino Unido.

### Etiología y fisiopatología.

La causa de la enfermedad de Kawasaki es desconocida. Algunos autores han propuesto la existencia de un agente infeccioso de tipo viral,

ya que la condición presenta picos estacionales en verano e invierno, con diseminación geográfica y resolución espontánea<sup>2,3</sup>. La estimulación inmunitaria por superantígenos bacterianos es otra propuesta etiológica. Las toxinas de bacterias como estreptococos y estafilococos podrían fijarse, estimulando la activación de la respuesta inmunitaria, con liberación de citocinas proinflamatorias en altas concentraciones (TNF  $\alpha$ , IL-1 e IL-2, entre otras) y activación de células asesinas naturales (*natural killer*) y linfocitos B, que producen lesión endotelial<sup>2</sup>. También, se ha propuesto una respuesta oligoclonal de IgA en la fase aguda de la enfermedad, ya que se ha detectado en las paredes arteriales de algunos pacientes<sup>4</sup>. La presentación tan alta en la raza asiática ha llevado a postular una predisposición mediada por polimorfismos genéticos<sup>4</sup>.

La enfermedad de Kawasaki se caracteriza por la generación de vasculitis generalizada que afecta primordialmente las arterias de mediano calibre, en especial las coronarias<sup>2</sup>. En estas se presentan cambios inflamatorios en la túnica media, con edema y necrosis de las células

musculares que se extienden a otras capas del vaso, haciéndolo propenso a la formación de trombos, estenosis, calcificación y aneurismas<sup>4</sup>. Los hallazgos inmuno-histoquímicos recientes sugieren que varios factores de crecimiento vascular juegan un papel importante en la formación de las lesiones en las arterias coronarias, asociados al incremento en la activación de células T supresoras y citotóxicas, de las interleucinas<sup>1,2,4</sup>, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y el interferón-gamma, y a la disminución de linfocitos CD8 supresores<sup>4</sup>. La respuesta inmunitaria se inicia con la activación de neutrófilos que migran hacia los vasos sanguíneos, respuesta que posteriormente cambia por un infiltrado de células mononucleares, linfocitos T y linfocitos B productores de inmunoglobulina A<sup>5</sup>.

Aparte de la respuesta celular, se piensa que en la fase aguda de la enfermedad enzimas como las metaloproteinasas (MMP), principalmente las MMP-3 y MMP-9, juegan un papel importante en el daño vascular, por un desequilibrio entre estas enzimas y los factores tisulares inhibidores de metaloproteinasas (TIMP). A pesar del aumento de estas enzimas séricas encontrado en varios estudios, todavía no es claro su papel en el desarrollo de las lesiones de las arterias coronarias debido a que las MMP pueden exhibir actividad proteolítica en otras lesiones locales<sup>6</sup>. Sin embargo, el estudio de la actividad real de estas enzimas en la enfermedad de Kawasaki es importante para futuros tratamientos.

#### **Criterios de diagnóstico clínico y de laboratorio.**

La enfermedad de Kawasaki se puede diagnosticar clínicamente acorde con los criterios señalados en la tabla 2. En ocasiones, se puede presentar de forma atípica, con manifestaciones en sistemas como el neurológico, el renal,

el músculo-esquelético, el gastrointestinal o el tegumentario, entre los descritos<sup>4,5,7</sup>, y con alteraciones en los exámenes paraclínicos (hemograma, química sanguínea, ecocardiograma). Sin embargo, la enfermedad de Kawasaki sigue siendo subdiagnosticada.

#### **Manejo clínico y seguimiento.**

El tratamiento óptimo para la enfermedad de Kawasaki es la inmunoglobulina intravenosa, a dosis única de 2 g/kg en infusión, acompañada de dosis altas de ácido acetilsalicílico, 80 a 100 mg/kg al día, durante la fase febril aguda de la enfermedad. Posteriormente, se disminuye la dosis a 3-5 mg/kg al día, hasta que los ecocardiogramas indiquen la ausencia de anomalías coronarias. Cuando este tratamiento se instaure en los primeros diez días del comienzo de la enfermedad, se reduce la incidencia de anomalías coronarias entre 20 y 25%<sup>8</sup>. Se administra una segunda dosis de inmunoglobulina cuando los niños tratados no responden a la dosis inicial y experimentan fiebre persistente durante 48 o 72 horas. También, pueden persistir o reaparecer otras manifestaciones clínicas de inflamación, como la inyección conjuntival y la erupción cutánea.

Para el seguimiento de los pacientes, la *American Heart Association* ha establecido unas guías con diferentes niveles de riesgo, según los hallazgos coronarios y la probabilidad de infarto miocárdico<sup>9,10</sup>.

- *Nivel de riesgo I.* Paciente con arterias coronarias normales, sin cambios en el ecocardiograma. En estos casos se recomienda tratamiento contra la agregación plaquetaria, durante seis a ocho semanas después del comienzo de la enfermedad. No se limita la actividad física y debe hacerse seguimiento cada cinco años.

## Enfermedad de Kawasaki

**Tabla 2**

Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki

**Fiebre mayor de 38 °C por, al menos, cinco días, resistente al tratamiento antibiótico y que responde parcialmente a los antipiréticos, acompañada de, al menos, cuatro de los siguientes signos y síntomas:**

- Inyección conjuntival bulbar bilateral no supurativa
- Cambios en la mucosa de la orofaringe: hiperemia, lengua de fresa; cambios en los labios (inflamación, fisuras verticales, eritema, sangrado)
- Cambios en manos y pies: eritema, edema, induración y descamación de palmas y plantas.
- Eritema polimorfo inicialmente en el tronco y que se extiende a cara, extremidades y periné.
- Adenopatía cervical no dolorosa (1,5 cm diámetro), no supurativa, unilateral, generalmente en el triángulo cervical anterior.
- Fiebre no explicada por otra enfermedad conocida.

- *Nivel de riesgo II.* Paciente con ectasia transitoria de las arterias coronarias o dilatación que se resuelve dentro de las ocho semanas después del inicio de la enfermedad. En estos casos se recomienda tratamiento contra la agregación plaquetaria durante seis a ocho semanas después del comienzo de la enfermedad. Se deben dar recomendaciones y consejería sobre factores de riesgo cardiovascular, con seguimiento cada tres a cinco años.

- *Nivel de riesgo III.* Paciente con presencia de un aneurisma de 3 a 6 mm en las arterias coronarias. Se debe administrar ácido acetil-salicílico a bajas dosis más allá de las ocho semanas, hasta que se evidencie reducción del tamaño del aneurisma. No es necesario limitar la actividad física de los niños en la primera década de la vida. Se recomienda hacer un seguimiento anual con ecocardiograma y electrocardiograma, y practicar pruebas de estrés con perfusión miocárdica cada dos años en los mayores de 10 años. La angiografía se reserva para casos con anomalías en las pruebas de estrés.

- *Nivel de riesgo IV.* Paciente con aneurismas mayores de 6 mm o con múltiples aneurismas sin obstrucción. En estos casos se recomienda tratamiento a largo plazo con antiagregantes plaquetarios, así como el uso de warfarina o heparina de bajo peso molecular ante la presencia de aneurismas gigantes. Se debe recomendar la limitación de la actividad física de mediano y alto esfuerzo. Es necesario practicar ecocardiograma y electrocardiograma cada seis meses, así como pruebas de estrés con perfusión miocárdica anualmente. La cateterización cardiaca se reserva para cuando el riesgo de isquemia es elevado o el ecocardiograma no muestra resultado definitivo. En caso de ser necesario, este examen debe practicarse 6 a 12 meses después de la aparición de la enfermedad.

- *Nivel de riesgo V.* Paciente con compromiso de arterias coronarias con múltiple aneurismas, acompañado de obstrucción documentada por angiografía. Las recomendaciones son similares a las de riesgo IV, pero se adicionan  $\beta$ -bloqueadores para disminuir el consumo miocárdico de oxígeno. Se debe

practicar cateterismo cardiaco como medio para evaluar el tratamiento trombolítico, así como para valorar la posibilidad de hacer un puente (*bypass*) coronario. Se deben evitar los deportes de alto impacto y recomendar actividad física que no implique riesgos para el niño.

En este estudio, los casos encontrados corresponden a niños de edades entre uno y tres años. Según las estadísticas en Estados Unidos, la tasa de hospitalización por enfermedad de Kawasaki en niños menores de cinco años en 2006 fue de 20,8 por 100.000, correspondiente al 95% de los diagnosticados, siendo más elevada en el sexo masculino que en el femenino (24,2 y 16,8, respectivamente), así como en aquellos de origen racial asiático. La mayor parte de las hospitalizaciones fueron de menores de tres años, siendo escasas antes de los dos meses de edad<sup>11</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico, con ciertas alteraciones paraclínicas que coinciden con las diversas fases de la enfermedad. Entre estos hallazgos, se encuentran los siguientes:

- Hemograma: anemia normocítica, normocrómica, leucocitosis con neutrofilia y presencia de leucocitos inmaduros (cayados). Las plaquetas permanecen normales en la primera semana y aumentan posteriormente hasta cifras que pueden ser de 1.000.000/mm<sup>3</sup>.
- Química sanguínea: elevación moderada de transaminasas y bilirrubinas, así como hipoalbuminemia. En ocasiones, hay elevación de la CPK, la CPK-MB y la troponina.
- Reactantes de fase aguda: aumento de la velocidad de sedimentación globular y elevación de la proteína C reactiva y de la alfa-1 antitripsina.
- Ecocardiograma: no es de utilización rutinaria. Se practica para descartar otras enfermedades cardiacas, así como en el seguimiento posterior ante cambios en las arterias coronarias<sup>5</sup>.

Los casos reportados se relacionan con los criterios diagnósticos planteados, todos incluyendo el criterio mayor que es la fiebre, y tres de ellos presentaron alteraciones paraclínicas. La importancia de diagnosticar y tratar de manera temprana esta enfermedad, radica en evitar la dilatación de las arterias coronarias, lo cual sucedió en dos de los pacientes que ingresaron a nuestra clínica.

En el manejo de primera línea, las inmunoglobulinas han demostrado ser muy eficaces en la reducción de síntomas de la enfermedad o de su gravedad, reduciendo el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. El ácido acetilsalicílico se utiliza en primer lugar, por sus características antiinflamatorias a dosis altas y por su efecto antiembólico a bajas dosis en las semanas posteriores<sup>10</sup>.

## Conclusiones

Durante el periodo comprendido entre los años 2007 y 2009, en la Clínica Universitaria Colombia fueron diagnosticados cuatro pacientes con enfermedad de Kawasaki, lo cual corresponde a una prevalencia de 51 por 100.000 del total de la población hospitalizada. Junto a la fiebre, las características clínicas más frecuentes fueron cambios de aspecto en la orofaringe, eritema nudoso y alteraciones en pies y palmas. Ante un paciente pediátrico con fiebre superior a 38,5 °C de cinco o más días de duración y presencia de los signos clínicos ya mencionados, se debe considerar la enfermedad de Kawasaki.



## Enfermedad de Kawasaki

Un diagnóstico oportuno permitirá el tratamiento adecuado, disminución de complicaciones y reducción de la mortalidad.

### Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado con la supervisión académica de Johanna María Bolaños

Macías y Pablo Andrés Martínez Silva, a quienes expresamos nuestra más sincera gratitud por brindarnos la oportunidad de trabajar bajo su supervisión en nuestro proyecto de investigación. Gracias a su apoyo, sugerencias y dedicación, se hizo posible la realización oportuna y adecuada de este proyecto de investigación (reporte de casos).

### Referencias

1. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, *et al.* Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics*. 2000; 06:e27.
2. Castro de Aparecida P, Carvalho I, Ferreira L. Kawasaki disease. *An Bras Dermatol*. 2009;84:317-31.
3. Parrillo JS. Emedicine. *Pediatrics*, Kawasaki disease. Emedicine 2010. Fecha de consulta: 15 de septiembre de 2010. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/804960-overview>.
4. Dong SK. Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2006;47:759-72.
5. Scheinfeld SN, Jones EL. Kawasaki disease. Emedicine. 2011. Fecha de consulta: 15 de septiembre de 2010. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/965367-overview>.
6. Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: Role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child*. 2006;91:847-85.
7. Burns CJ. The riddle of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:659-61.
8. Freeman A, Stanford S. Kawasaki disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician*. 2006;74:1141-8.
9. Ocampo DP, Santacoloma G, Jaramillo F. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18:48-50.
10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LL, Burn 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. *Circulation*. 2004;110:2747-71.
11. Hollman RC, Belay E, Christensen KY, Folkema AM, Steiner C, Schongberger L. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483-8.