

Staphylococcal scalded skin syndrome (Dermatitis exfoliativa neonatorum)

von

W. HANDRICK, T. LIETZ, L. BERGMANN und W. WITTE

Kinderklinik des Bereiches Medizin der Karl-Marx-Universität, Leipzig
und Institut für Experimentelle Epidemiologie, Wernigerode, DDR

Eingegangen am 11. Januar 1978

Am Beispiel von zwei eigenen Fällen von Dermatitis exfoliativa neonatorum werden in einer Literaturübersicht Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes erläutert. Insbesondere wird auf die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen ähnlich verlaufenden Erkrankungen eingegangen.

RITTER VON RITTERSHAIN beschrieb 1878 ein Krankheitsbild, das er »Dermatitis exfoliativa neonatorum« nannte. Er beobachtete im Laufe von 10 Jahren in einer Prager Findelanstalt 297 Fälle. Bald danach stellte man eine Beziehung dieser Erkrankung zu Staphylokokkeninfektionen fest, doch blieb dies bis in die neueste Zeit umstritten. Einen Fortschritt brachten Untersuchungen am Tiermodell (Baby-Maus) und das Auffinden eines exfoliativen Toxins bei Staphylokokkenstämmen, die von Patienten mit Impetigo und Dermatitis exfoliativa isoliert worden waren. Wichtig war die Feststellung, daß es sich vorrangig um Stämme handelte, die mit Phagen der Lysogruppe II reagieren (Zusammenfassung bei [1]).

Unabhängig voneinander beschrieben 1956 LYELL und Mitarb. [10] sowie LANG und WALKER das Krankheitsbild der »toxischen epidermalen

Nekrolyse« (TEN) bzw. »Epidermolysis acuta toxica« [4]. LYELL und Mitarb. [10] unterschieden dabei 4 Komplexe: 1. allergisch-toxische epidermale Nekrolyse, 2. staphylogene toxische epidermale Nekrolyse, 3. sekundäre toxische epidermale Nekrolyse bei verschiedenen Grundkrankheiten und 4. idiopathische toxische epidermale Nekrolyse [5]. Wahrscheinlich können die beiden letzteren Formen der ersten oder zweiten Gruppe zugeordnet werden [5, 17].

Lange Zeit betrachteten viele die durch Staphylokokken bedingten Erkrankungen, in der angloamerikanischen Literatur unter dem Begriff »Staphylococcal scalded skin syndrome« (SSSS) zusammengefaßt, nur als infantile Verlaufsformen der TEN. Erst nach und nach kam man auf Grund klinischer und morphologischer Untersuchungen zu der Erkenntnis, daß es sich um verschiedene Krank-

heitsbilder handelt. Bei beiden kommt es zur Ablösung von Hautpartien, wobei große Wundflächen entstehen. Die eigentliche TEN wird bei Erwachsenen beobachtet. Es kann infolge Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißverlustes tödlich enden. Die Pathogenese ist nicht klar. Häufig geht der Erkrankung die Einnahme eines oder mehrerer Arzneimittel voraus. Ein immunologischer Mechanismus wird diskutiert [4].

Das SSSS dagegen kommt hauptsächlich bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren vor. Die Letalität ist gering. Eine Beziehung zu einer Infektion durch Staphylokokken der Phagengruppe II gilt als sicher. Man weiß heute, daß die TEN und das SSSS nicht allein durch das Alter der betroffenen Patienten voneinander differenziert werden können. Wenn auch selten, so kommt es doch auch bei Erwachsenen zum SSSS und bei Kindern zur TEN [3, 9, 10].

EIGENE FÄLLE

Fall 1. K., Andreas. Die Geburt erfolgte 12 Wochen vor dem errechneten Termin (1710 g, 41 cm). Bis auf eine diskrete Atemnotsymptomatik war der postnatale Verlauf zunächst unauffällig. Es erfolgten die bei Frühgeborenen üblichen Maßnahmen (Neugeborenen-Intensivstation, dann Frühgeborenenstation).

Am 5. Lebenstag kam es, beginnend im Nasolabialbereich, zu einer sich innerhalb weniger Stunden entwik-

kelnden Epidermolysis (positives Nikolsky-Phänomen). Blasen wurden nicht beobachtet. Noch am selben Tag beobachteten wir eine nahezu vollständige Ablösung der oberflächlichen Hautschichten an Händen, Füßen, Brust und Rücken. Neben anderen Erregern konnte aus Abstrichen von 5 verschiedenen Hautstellen und im Nasensekret auch Staph. aureus (Lysogruppe II, Lysisbild 71) nachgewiesen werden. Trotz Antibiotika- und symptomatischer Therapie kam es zu einem septischen Geschehen, das nicht beherrscht werden konnte. Pathologisch-anatomischer Befund: Sepsis, Dermatitis exfoliativa Ritter (histologisch).

Fall 2. P., Sven. Dieses Kind wurde zwei Tage nach dem oben beschriebenen in derselben Klinik geboren. Am 6. Lebenstag wurden erstmals mehrere eitrig belegte Hautareale sowie Hauterosionen (Nasolabialregion, Axillen, Windelbereich) beobachtet. Am folgenden Tag kam es zu großlamellösen Hautablösungen am ganzen Körper. Es erfolgte die Verlegung von der Neugeborenenstation der Entbindungsanstalt in unsere Klinik. Bei Aufnahme fanden sich zahlreiche oberflächliche Hauterosionen, Blasen und Krusten. Das Nikolsky-Phänomen war positiv. Aus Abstrichen von Nase und Nabel konnte Staph. aureus gezüchtet werden (Lysogruppe II, Lysisbild 71). Unter Antibiotika- sowie entsprechender symptomatischer Therapie besserte sich der Zustand bald und das Kind konnte nach 2 Wochen in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

DISKUSSION

Wie bereits ausgeführt, besteht an der ätiologischen Rolle der Staphylokokken der Phagen-Gruppe II (insbesondere Stämme mit dem Lysisbild 71) kein Zweifel mehr. Dies ist insofern bemerkenswert, als die Vertreter dieser Staphylokokken-Gruppe insgesamt nur einen kleinen Anteil der bakteriologisch nachgewiesenen Staphylokokken ausmachen [9, 17]. Neuere Untersuchungen [7] weisen daraufhin, daß auch Stämme, die mit Phagen der Gruppen I und III reagieren, Impetigo und Rittersche Krankheit hervorrufen können und exfoliatives Toxin bilden.

Die Entwicklung eines Tiermodells unter Verwendung neugeborener Mäuse [12, 13] brachte neue Erkenntnisse über die Pathogenese des SSSS. Neugeborene Mäuse, denen lebende Staphylokokken der Phagengruppe II injiziert wurden, entwickelten binnen 24 Stunden eine exfoliative Dermatitis, die klinisch und histologisch nicht vom SSSS des Menschen unterschieden werden konnte. Mit Staphylokokken anderer Phagengruppen konnte diese Reaktion nicht induziert werden.

Durch die Untersuchungen dieser und anderer Autoren konnte in der folgenden Zeit eine kausale Beziehung zwischen einem extrazellulären Toxin dieser Erreger und den verschiedenen Manifestationen des SSSS hergestellt werden. Für dieses Toxin existieren mehrere Bezeichnungen: Exfoliatin, exfoliatives Toxin, epidermolytisches Toxin, Epidermolysin. Für die Induktion des SSSS bei neugeborenen Mäu-

sen genügt es, wenn lediglich das Toxin appliziert wird. Das Toxin ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 24,000–33,000. Bei Stämmen, die mit Phagen der Gruppe II reagieren, ist das Toxin wärmestabil, bei anderen Stämmen wärmelabil [7].

Man nimmt an, daß das Toxin am Ort der Staphylokokken-Infektion (z. B. einer Konjunktivitis, Otitis, Angina) gebildet wird und hämatogen die Haut erreicht, um hier erst wirksam zu werden. Für diesen Mechanismus sprechen das symmetrische Auftreten des Erythems, das Fehlen von polymorphkernigen Leukozyten in den Hautveränderungen [10] und die Tatsache, daß der Inhalt intakter Hautblasen gewöhnlich steril ist. Ein Nachweis von Staphylokokken von der entzündeten Haut ist sehr wahrscheinlich auf Sekundärinfektionen der freiliegenden Wundflächen zurückzuführen.

Das Vorkommen des SSSS praktisch nur im frühen Kindesalter erklärt man sich durch die größere Kapazität der Erwachsenen, gebildetes Toxin abzubauen. Kommt es bei Erwachsenen zum SSSS, so diskutiert man neben einer Beeinträchtigung des Stoffwechsels auch eine solche der Immunabwehr [3].

Histologisch kommt es beim SSSS zu einer Ablösung im Bereich des unteren Stratum granulosum («intraepidermale» Ablösung), wobei Entzündungszeichen fehlen [3, 4]. Das Koriolum liegt also nicht frei, die Basalzellschicht hat noch einen gewissen Schutz vor Infektionen sowie einem zu massiven Wasser-, Elektrolyt- und

Eiweißverlust [5]. Vielleicht ist diese »hoch« liegende Ablösungszone dafür verantwortlich, daß die Heilung relativ schnell und ohne Narbenbildung erfolgt [9].

Die heute vorliegenden Befunde sprechen dafür, daß es sich um einen extrazellulären nicht zytotoxischen Prozeß handelt. Es wurde mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen festgestellt, daß es zu einer Spaltung der Desmosomen zwischen den Zellen des Stratum granulosum kommt [8]. Bei der »adulten« TEN ist dagegen die Basalzellschicht der Epidermis betroffen (»subepidermale« Ablösung) [5]. Inwieweit es sich hierbei tatsächlich um einen allergischen Prozeß handelt, ist noch ungeklärt.

Das SSSS wird zunehmend häufiger beobachtet [3, 9, 10, 15]. Vor allem sind Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder betroffen. Nicht selten werden mehrere Fälle gleichzeitig oder hintereinander gesehen [2, 6, 15] bzw. die Kinder kommen aus denselben Entbindungskliniken [14]. Neugeborene erkranken nicht selten erst nach Entlassung aus der Klinik [16]. Familienangehörige von am SSSS erkrankten Kindern können Staphylokokken vom Typ II/71 auf Haut oder Schleimhaut beherbergen [15].

Das klinische Bild des SSSS umfaßt ein Spektrum von Erkrankungen der Haut, das von rein lokalisierten Formen (bullöse Impetigo) bis zur generalisierten Exfoliation reicht. Die Erkrankung kann mit einer Konjunktivitis, einem Infekt der oberen Luftwege, einer Angina oder Otitis beginnen. Nicht selten besteht Fieber. Nach

1—4 Tagen treten die Hautsymptome auf [3, 14, 15, 17]. Am beeindruckendsten ist die generalisierte Form der Erkrankung: fleckiges scarlatiniformes Exanthem, positives Nikolsky-Phänomen, Blasenbildung, spontane Hautablösungen. Es entsteht eine feuchtglänzende rote Fläche (das Bild erinnert an eine Verbrühung), die etwa binnen 48 Stunden trocken wird. Danach kommt es zu einer Abschuppung. 7—10 Tage nach Auftreten des Erythems ist der Prozeß, ohne Narben zu hinterlassen, abgeheilt.

Die lokalisierte Form äußert sich als bullöse Impetigo. Hautveränderung und Infektion finden (anders als bei der generalisierten Form) am gleichen Ort statt [8, 13].

Scarlatiniforme Exantheme können Ausdruck eines abortiv verlaufenden SSSS sein [13, 14]. Der Prozeß entwickelt sich hierbei nicht bis zur Blasenbildung und Exfoliation weiter.

Bei den seltenen Fällen der adulten Form des SSSS handelt es sich fast immer um eine bullöse Impetigo, also um die lokalisierte Form des SSSS, wobei in den intakten Blasen Staphylokokken nachgewiesen werden können. Typische generalisierte Verlaufsformen sind bei Erwachsenen nicht beobachtet worden.

Wahrscheinlich sind die sog. »bullösen« Varizellen dadurch bedingt, daß es zu einer Superinfektion der Varizelleneffloreszenzen durch Staphylokokken vom Typ II/71 kommt [11, 18]. Wird die Superinfektion durch andere Staphylokokken hervorgerufen, kommt es lediglich zu einer Impetigo.

Zu Beginn des Krankheitsprozesses ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung des SSSS von anderen Hautaffektionen schwierig: Sonnenbrand, ekzematöse Dermatitis, M. Leiner Erythema exsudativum multiforme, Scharlach u. a. können ein ähnliches Bild zeigen. Im fortgeschrittenen Stadium erfolgt die Abgrenzung von anderen bullösen Hautprozessen durch die Empfindlichkeit der Haut, durch die Neigung zur Ausdehnung auf große Flächen und zur Exfoliation (intakte Blasen werden nur selten gesehen) [3].

Die Unterscheidung von »allergischer« TEN und SSSS ergibt sich in den meisten Fällen aus dem Alter der Patienten, dies gilt aber nicht absolut. Im Zweifelsfall wird eine histologische (Bestimmung des Ortes des Ablösungsprozesses in der Epidermis) bzw. zytologische Untersuchung (akantholytische Keratinozyten beim SSSS oder Entzündungszellen, zellulärer Debris und basale Keratinozyten bei nichtstaphylogener TEN) empfohlen [3]. Blasen und Erosionen der Mundschleimhaut sprechen eher für eine TEN und gegen ein SSSS [9, 15]. Die Hautveränderungen des Stevens-Johnson-Syndroms sind vorwiegend im Bereich der Körperöffnungen zu finden. Das Nikolsky-Phänomen ist negativ.

Die Unterscheidung des scarlatiniformen Exanthems als abortive Verlaufsform des SSSS vom echten Scharlachexanthem kann zunächst schwierig sein. Es fehlen aber die Rötung des Gaumens und die typische »Himbeerzunge«. Die Hautschuppen sollen wesentlich größer sein als beim Schar-

lach, sie entstehen bereits binnen 4 Tagen nach Auftreten des Erythems [13, 14].

Die Mehrzahl der von SSSS-Patienten isolierten Staphylokokken ist gegenüber Penizillin resistent. Daher werden heute zur Therapie penizillinnasefeste Penizilline empfohlen, um die Toxinproduktion in einem möglichst frühen Stadium zu unterbinden [3, 5].

Mittels des Tiermodells konnte festgestellt werden, daß Meticillin das SSSS verhinderte, wenn es frühzeitig gegeben wurde. Erfolgte die Antibiotika-Gabe erst nach Beginn der Exfoliation, wurde der Krankheitsverlauf nicht mehr beeinflusst [12, 14]. Steroide gelten heute als kontraindiziert (Aggravation des SSSS bei neugeborenen Mäusen, Auslösung des SSSS bei Zugabe von Steroiden sogar bei adulten Mäusen). Zur Therapie des SSSS gehört selbstverständlich die Substitution des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißverlusts.

Die Behandlung der Hautflächen erfolgt wie bei Verbrennungen. Die Prognose ist im allgemeinen gut, jedoch kann es, insbesondere bei Neugeborenen, zum Exitus letalis kommen [3, 9].

Was unsere eigenen Fälle betrifft, fällt auf, daß beide Kinder aus derselben Entbindungsklinik kamen und fast zur gleichen Zeit erkrankten. Trotz adäquater Therapie konnte bei dem einen Kind, einem Frühgeborenen, eine septische Allgemeininfektion, deren Eintrittspforte zweifellos die Hautläsionen waren, nicht verhindert werden.

LITERATUR

1. ARBUTHNOT, J. P., FREER, J. H., MCVIVEN, A. C.: The role of extracellular products of phage-group II staphylococci in toxic epidermal necrolysis. In: E. Jeljaszewicz (ed.) *Staphylococci and Staphylococcal Infections*, Warschau 1973.
2. BENSON, P. F., RANKIN, G. L. S., RIPPEY, J. J.: An outbreak of exfoliative dermatitis of the newborn (Ritter's disease) due to *Staphylococcus aureus* phage type 55/71. *Lancet* **1**, 999 (1962).
3. ELIAS, P. M., FRITSCH, P., EPSTEIN, H.: Staphylococcal scalded skin syndrome. Clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. *Arch. Derm.* **113**, 207 (1977).
4. EPSTEIN, E. H., FLYNN, P., DAVIS, R. S.: Adult toxic epidermal necrolysis with fatal staphylococcal septicemia. *J. Amer. med. Ass.* **229**, 425 (1974).
5. FREUDENBERG, V., WOLF, H.: Toxische epidermale Nekrolyse im Kindesalter. *Pädiat. Prax.* **17**, 489 (1976).
6. GILLESPIE, W. A., POPE, R. C., SIMPSON, K.: Pemphigus neonatorum caused by *Staphylococcus aureus* type 71. *Brit. med. J.* **1**, 1044 (1957).
7. KONDO, J., SAKURAI, S., SARAI, Y.: New type of exfoliatin obtained from staphylococcal strains belonging to phage groups other than group II, isolated from patients with impetigo and Ritter's disease. *Infect. Immun.* **10**, 851 (1974).
8. LILLIBRIDGE, C. B., MELISH, M. E., GLASGOW, L. A.: Site of action of exfoliative toxin in the staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediatrics* **50**, 728 (1972).
9. LONEY, E. D., BAUBLIS, J. V., KREYE, G. M., HARRELL, E. R., MCKENZIE, A. R.: The scalded skin syndrome in children. *Arch. Derm.* **95**, 359 (1967).
10. LYELL, A., DICK, H. M., D'ALEXANDER, J. O.: Outbreak of toxic epidermal necrolysis associated with staphylococci. *Lancet* **1**, 787 (1969).
11. MELISH, M. E.: Bullous varicella: its association with the staphylococcal scalded skin syndrome. *J. Pediat.* **83**, 1019 (1973).
12. MELISH, M. E., GLASGOW, L. A., TURNER, M. D.: Staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediat. Res.* **4**, 378 (1970).
13. MELISH, M. E., GLASGOW, L. A.: The staphylococcal scalded skin syndrome: development of an experimental mouse model. *New Engl. J. Med.* **282**, 1114 (1970).
14. MELISH, M. E., GLASGOW, L. A.: The staphylococcal scalded skin syndrome. The expanded clinical syndrome. *J. Pediat.* **78**, 958 (1971).
15. RASMUSSEN, J. E.: Toxic epidermal necrolysis: a review of 75 cases in children. *Arch. Derm.* **111**, 1135 (1975).
16. RYCHECK, R. R., TAYLOR, P. M.: Epidemic staphylococcal pyoderma associated with Ritter's disease and the appearance of phage type 3B/71. *New Engl. J. Med.* **269**, 332 (1963).
17. SCHALKHÄUSER, R., TRUCKENBRODT, H.: Zur Ätiologie der Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom). *Klin. Pädiat.* **186**, 71 (1974).
18. WALD, E. R., LEVINE, M. M., TOGO, Y.: Concomitant varicella and staphylococcal scalded skin syndrome. *J. Pediat.* **83**, 1017 (1973).

Dr. med. W. HANDRICK,
 Kinderklinik der Karl-Marx-Universität,
 Oststr. 21–25
 DDR-705 Leipzig,