

Zur Nosologie und Ätiologie des Syndroma muco-cutaneo-oculare acutum Fuchs : syn. Ectodermosis erosiva pluriorificialis : Stevens-Johnson-Syndrom u.a.

Autor(en): **Kalkoff, K.W.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **23 (1967)**

PDF erstellt am: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307695>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Zur Nosologie und Ätiologie des Syndroma muco-cutaneo-oculare acutum Fuchs

(syn. *Ectodermosis erosiva pluriorificialis*; **Stevens-Johnson-Syndrom u. a.**)

K. W. KALKOFF, Freiburg/Br.

Zur Wahl dieses Themas haben mich folgende Gründe veranlaßt: 1. An dieser Krankheit wird nicht nur die enge Verflechtung der Dermatologie mit der inneren Medizin besonders deutlich, sondern es läßt sich auch die Bedeutung von Hauterscheinungen als diagnostisches Leitsymptom für krankhafte Veränderungen innerer Organe an diesem Modell besonders gut demonstrieren. Andererseits werden daran die Grenzen eines nosologischen Ordnungsprinzips sichtbar, das auf einer hochentwickelten optischen Analyse krankhafter Hauterscheinungen beruht. 2. Das Thema dürfte aber über die genannten Gründe hinaus interessieren, weil es derzeit auch besonders aktuell ist: einmal wegen der umstrittenen Auslösbarkeit dieser Krankheit durch Langzeitsulfonamide, zum andern wegen der möglichen ätiologischen Bedeutung von *Mycoplasma pneumoniae*.

Die Geschichte dieser Krankheit begann mit der Erkenntnis, daß auf Grund bestimmter Kriterien die Fülle möglicher Hautentzündungen auch ohne Kenntnis der Ursache nosologisch geordnet werden kann. Diese Leistung der alten Dermatologenschulen ist gar nicht so selbstverständlich, wenn man davon ausgeht, daß die Zahl der möglichen Ursachen für eine Entzündung der Haut Legion, die Zahl der Bausteine für den reaktiven Entzündungsprozeß aber sehr beschränkt ist.

Einige der möglichen Konstellationen reaktiver Prozesse der Haut, deren Analyse Voraussetzung für eine dermatologische Diagnostik ist, sollen an einem Schema demonstriert werden (Abb. 1). Ein entzündlicher Prozeß ist an die gefäßführende Gewebsschicht, also an die Lederhaut, gebunden, mit Gefäßerweiterung, mit Austritt ungeformter und geformter Blutbestandteile.

Allein die unterschiedliche Qualität und Quantität dieses Vorganges sowie Art und Grad der Bindegewebsteilnahme bedingen unterschiedliche klinische Bilder, deren endgültiges Aussehen aber erst dadurch geprägt wird, ob und in welcher Weise und in welchem Ausmaß sich die Epidermis, dieser kontinuierliche Strom von Zellen, am Krankheitsprozeß beteiligt. So kann die Reaktion auf einen primär im Corium angreifenden Reiz auf das Corium beschränkt bleiben (Abb. 1, II), aber auch sekundär die Epidermis in Mitleidenschaft ziehen (Abb. 1, I). Der Reiz kann primär in der Epidermis (Abb.

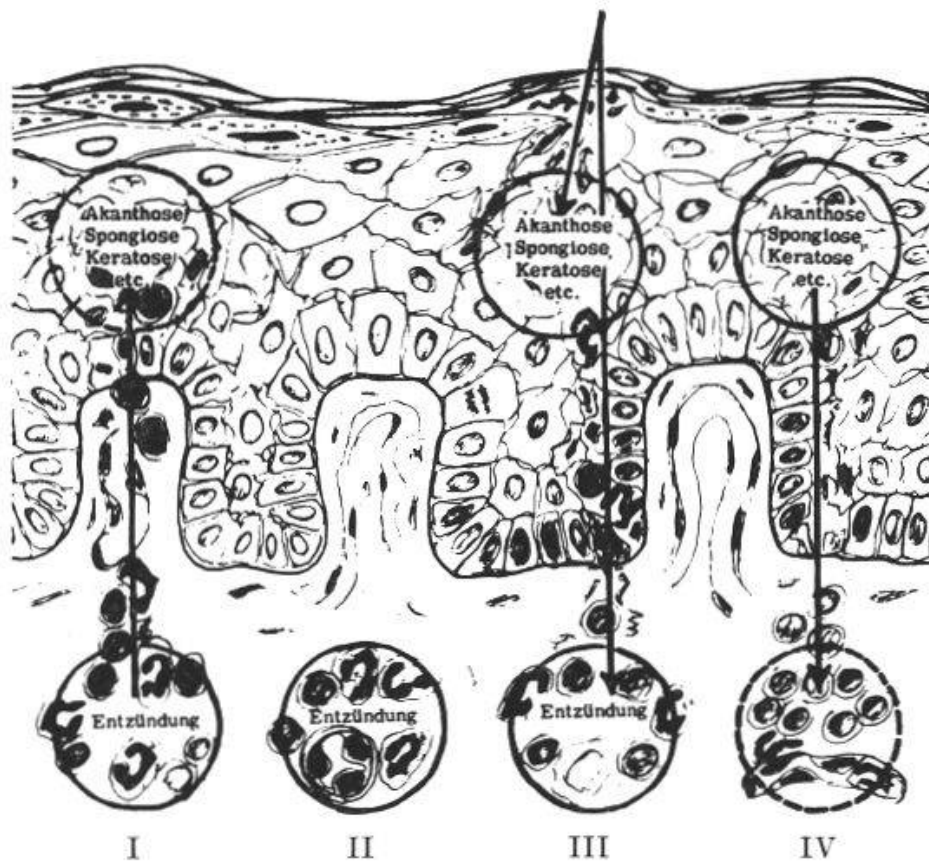


Abb. 1.

1, IV) oder aber gleichzeitig in Epidermis und Corium (Abb. 1, III) angreifen und entsprechende Reaktionen auslösen. Akanthose, Spongiose, verschiedene Formen der Verhornungsstörung, degenerative Veränderungen sind die Ausdrucksmöglichkeiten einer epidermalen Schädigung. Diese ganz skizzenhaft angeführten corialen und epidermalen Phänomene können phasenhaft nacheinander ablaufen – oder sie können sich überlagern, so daß ein mehr polymorphes Bild entsteht. Dem Einordnen dieser für den Unerfahrenen so verwirrenden krankhaften Hautveränderungen geht nicht zuletzt die nur durch Übung zu erwerbende Fähigkeit voraus, das makroskopisch Erkennbare in den histologischen Bereich zu transponieren.

Unter den zahlreichen möglichen Konstellationen gibt es nun *einen* entzündlichen Krankheitsprozeß der Haut, der durch eine Effloreszenz seine charakteristische Prägung erfährt. Diese Effloreszenz ist einmal durch Gefäßerweiterung und eine besonders intensive Exsudation vor allem von Plasma, aber auch durch eine Beteiligung cellulärer Elemente gekennzeichnet, stellt also eine ödematöse Papel dar, zum anderen weist sie einen eigenartigen Ablauf dieses Entzündungsprozesses auf. Sie verbreitet sich nämlich peripher, während sie sich im Zentrum, wo sie entstanden ist, zurückbildet. Dadurch entstehen Iris- oder Kokardenformen, die ein besonderes Gepräge durch eine zentrale Blasenbildung erfahren können (Abb. 2). Die Beteiligung der Epidermis ist durch eine mehr oder weniger starke Nekrobiose gekennzeichnet. Je nachdem, ob sich ein solcher morphogenetisch



Abb. 2.



Abb. 3.

identischer Prozeß an der Haut, im Lippenrot oder an der Mundschleimhaut entwickelt, wird es infolge anatomischer und milieubedingter Unterschiede zu recht verschiedenartig aussehenden Krankheitserscheinungen kommen.

Unterschiede im klinischen Bild können sich beispielsweise durch eine dickere Hornschicht ergeben – wie in den Handinnenflächen (Abb. 3) – oder durch eine besonders dünne Hornschicht – wie im Bereich der Lippen –, wodurch die Entwicklung meist hämorrhagischer Krusten begünstigt wird (Abb. 4). Im Bereich der Mundschleimhaut ist dagegen eine Krustenbildung infolge des Speichels nicht möglich. Dafür beherrschen aber in diesem fast hornschichtfreien Terrain fibrinöse Beläge oft das Bild (Abb. 5).

Es ist das Verdienst der Wiener Schule (HEBRA, KAPOSÍ), Hautentzündungen mit dem Merkmal exsudativer kokardenförmiger Papeln als Erythema exsudativum multiforme und damit als nosologische Einheit abgegrenzt zu haben. Nun stellt eine Effloreszenz wie die irisförmige exsudative Papel zwar einen krankheitscharakteristischen Befund dar; sie kann aber, bevor sie ausgeprägt ist, in ihrer Entwicklung stecken bleiben oder auch eine darüber hinausgehende überstürzte Entwicklung zu wenig charakteristischen Blasen durchlaufen. Ist nun aber ein Erythema exsudativum multiforme auszuschließen, wenn diese krankheitscharakteristische Effloreszenz in ihrer Entwicklung steckengeblieben ist oder sich in eine andere Erscheinungsform weiterentwickelt hat? Um zu verstehen, warum ein auf morpho-



Abb. 4.

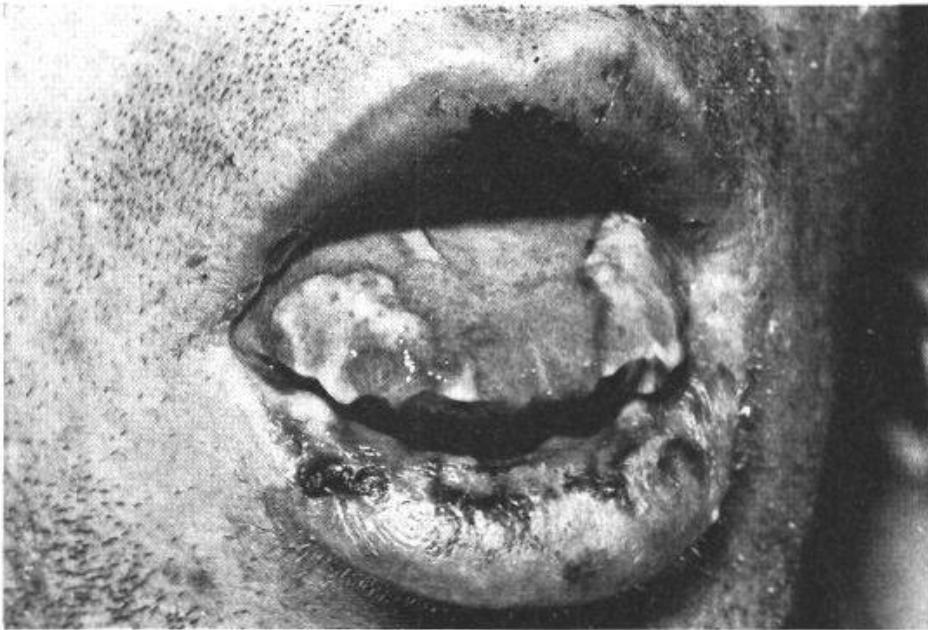


Abb. 5.

logischen Kriterien aufgebautes nosologisches Ordnungsprinzip keine starren Grenzen haben kann und deshalb umstritten sein muß, muß man sich einmal mit diesen elementaren Fragen auseinandergesetzt haben. Wir sind einfach vom Methodischen her überfordert, wenn wir vom Morphologischen her die Grenzen des Erythema exsudativum multiforme festlegen und beispielsweise entscheiden sollen, ob das durch schwere Krankheitserscheinungen, hohes Fieber, Beteiligung von Auge, Mundschleimhaut, Genitalschleimhaut, durch Bronchitis und Pneumonie charakterisierte, mit den charakteristischen Effloreszenzen des Erythema exsudativum multiforme einhergehende hier zur Diskussion stehende Syndrom eine Krankheit sui generis



Abb. 6.

oder aber nur ein schweres Erythema exsudativum multiforme darstellt (Abb. 6 und 7).

Damit komme ich zu dem Syndrom, das von mir für diese Tagung als Stevens-Johnson-Syndrom angemeldet wurde und von unserem verehrten Tagungsleiter als Ectodermosis pluriorificialis in das Programm genommen wurde. Deshalb einige Worte zur Nomenklatur dieses Syndroms.

Mein Fachkollege PROPPE hat 1949 in Anerkennung der ältesten meisterlichen Darstellung durch den Ophthalmologen FUCHS (1876) als Syndroma muco-cutaneo-oculare acutum Fuchs (S.m.c.o.) unter verschiedenen Namen beschriebene, aber zweifellos identische Krankheitsbilder zusammengefaßt, und zwar die Ectodermosis erosiva pluriorificialis, das Stevens-Johnson-Syndrom, die Dermatostomatitis Baader und die Conjunctivitis et Stomatitis pseudomembranacea der Ophthalmologen. Ob das Lyell-Syndrom (vgl. A. FRANCESCETTI u. Mitarb. 1965) eine Extremvariante des S.m.c.o. ist, erscheint mir wenig wahrscheinlich. Die Frage, ob das S.m.c.o. eine Krankheit sui generis oder aber ein schweres Erythema exsudativum multiforme darstellt, vielleicht ein schweres *symptomatisches* Erythema exsudativum multiforme – wenn man ein idiopathisches Erythema exsudativum multiforme von einem symptomatischen abgrenzen will –, ist immer wieder diskutiert worden (CASTELLO 1948; GREITHER 1954, 1956; JORDAN u. Mitarb. 1957).



Abb. 7.

Vor einer Reihe von Jahren hat mein Mitarbeiter HEITE (1958) auf Grund einer häufigkeitsanalytischen Auswertung im Schrifttum niedergelegter 988 Fallberichte die erheblichen Unterschiede zwischen dem klassischen ausgeprägten S.m.c.o. und dem Erythema exsudativum multiforme herausgestellt. Sie betreffen die Geschlechtsverteilung, die Altersverteilung, die Krankheitsdauer usw. Zwischen diesen Extremen gibt es aber so zahlreiche Übergangsfälle, daß auf Grund dieser statistischen Auswertung von Krankheitssymptomen eine nosologische Trennung doch nicht möglich erschien. Bis zur ätiopathogenetischen Abklärung sollte deshalb auf Vorschlag von HEITE ein nur auf die Haut beschränktes Erythema exsudativum von einem vollständig ausgeprägten S.m.c.o., einem unvollständigen S.m.c.o. und einem Bisymptomenkomplex mit auf Haut und Mundschleimhaut beschränkten Erscheinungen unterschieden werden. Damit sind wir bei dem Stand, der in Unkenntnis der Ätiologie auf Grund der morphologischen Analyse der Krankheitserscheinungen und vor allem der Hauterscheinungen erreichbar ist.

Die weitere Entwicklung unserer Kenntnisse läßt sich auf eine nicht recht gewürdigte, schon ältere Erkenntnis zurückführen, daß nämlich beim S.m.c.o. relativ häufig innere Komplikationen vorliegen, die meist die Lungen betreffen (vgl. SCHUPPLI). Wahrscheinlich läßt sich diese Lungenbeteiligung häufiger nachweisen, wenn systematisch, vor allem auch röntgenologisch, nach ihr geforscht wird. Vielleicht wird man sich dann dazu entschließen müssen, von einem Syndroma muco-cutaneo-oculo-pulmonale zu sprechen. Einiges spricht dafür, daß diese Lungenveränderungen häufig – vielleicht auch immer – solche im Sinne einer primär atypischen Pneumonie sind. Diese Pneumonie tritt offenbar mit ihrem diskreten physikalischen

Lungenbefund bei wenig ausgedehnter Lungeninfiltration gegenüber den so eindrucksvollen hochgradigen Haut- und Schleimhautveränderungen bei schwerem, mit den Haut- und Schleimhautveränderungen schon erklärbarem allgemeinem Krankheitszustand im Gesamtbild oft ganz zurück.

Bekanntlich ist Ende der dreißiger Jahre die atypische Pneumonie von der lobären Pneumokokken-Pneumonie unterschieden und abgetrennt worden. Ein weiterer Schritt in der Entwicklung war nun der Nachweis von Kälteagglutininen bei primär atypischen Pneumonien. EATON hat 1944 bei primär atypischer Pneumonie mit Kälteagglutininen ein filtrierbares Agens, zunächst vermeintlich ein Virus, festgestellt. Diesen Keim haben CHANOCK u. Mitarb. in den Jahren 1961–1963 als *Mycoplasma* identifiziert, als Erreger der kälteagglutininpositiven, primär atypischen Pneumonie gesichert und als *Mycoplasma pneumoniae* bezeichnet. Mit der Kultivierbarkeit dieses Erregers wurde es möglich, ein Antigen zu gewinnen und eine Komplementbindungsreaktion zu entwickeln. Seitdem, d. h. etwa seit 1964, kann die Diagnose einer primär atypischen Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae* nicht nur durch den technisch schwierigen Erregernachweis, sondern auch durch den Nachweis hoher Antikörperwerte bzw. – was noch wichtiger ist – einer Titerbewegung im Patientenserum, gesichert werden. Das in der Zwischenzeit sehr umfangreiche, vor allem angloamerikanische Schrifttum über *Mycoplasma pneumoniae* vermag ich nicht zu übersehen. Im deutschsprachigen Schrifttum haben uns zuerst WITZLEB u. Mitarb. aus Erfurt im März 1966 und die Schweizer Mikrobiologen KRECH und MODDE aus St. Gallen im Sommer 1966 und BASSERMANN im Herbst 1966 auf der Deutschen Tuberkulose-Tagung in Mainz über Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* berichtet. Aus diesen Arbeiten sei zusammenfassend zitiert:

1. Infekte mit *Mycoplasma pneumoniae* sind überaus häufig und in 10 bis 20% aller akuten Luftweginfektionen die Ursache.

2. 50% der atypischen Pneumonien beruhen auf derartigen Infekten, während die übrigen durch echte Viren verschiedener Art verursacht sind.

3. Es finden sich bei derartigen Infekten in einem hohen Prozentsatz Kälteagglutinine. Diese können aber auch fehlen, sowie andererseits auch bei Viruspneumonien vorkommen.

4. Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* führen nur in 3 bis 10% der Fälle zu einer Pneumonie. Meist geht der Infekt nur mit geringer Symptomatik, wie Bronchitis, Laryngitis u. a., einher. Er kann auch symptomlos verlaufen und lediglich serologisch nachgewiesen werden.

5. Trotz der hohen Kontagiosität kommen manifeste Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* vorwiegend als Solitärfälle oder als kleine Endemien zur Beobachtung, und zwar mit einem Gipfel der Erkrankungszahl im Herbst.

Retrospektiv läßt sich also sagen, daß die atypischen Pneumonien früherer Zeit zum großen Teil Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* gewesen sind und daß dies besonders für die Fälle mit Kälteagglutininen zutrifft. Eine von GSELL stammende Darstellung, die ich der Differentialdiagnose



Abb. 8.

innerer Krankheiten von HEGGLIN (S. 469) entnommen habe, zeigt die Häufigkeit der Erreger atypischer Pneumonien bei Erwachsenen nach Untersuchungen von PARROT in Washington.

Ich möchte den Hinweis nicht unterlassen, daß schon 1949 W. HUBER in der Schweiz. Medizinischen Wochenschrift und O. SELVAAG im skandinavischen Schrifttum auf das Vorkommen von Kälteagglutininen beim S.m.c.o. hingewiesen haben. Wenn nun aber bei diesem Syndrom Kälteagglutinine vorkommen, wenn sich weiterhin bei der primär atypischen Pneumonie in einem hohen Prozentsatz Kälteagglutinine finden, und zwar besonders häufig in Fällen, in denen Mykoplasmen die Erreger der Pneumonie sind, so erscheint ein Zusammenhang zwischen der Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* und diesem Syndrom sehr naheliegend.

Es nimmt deshalb nicht wunder, daß mit der neu gewonnenen Möglichkeit, Mycoplasmainfektionen serologisch zu sichern, über entsprechende Befunde berichtet wurde. So haben LUDLAM u. Mitarb. aus Leeds in England 1964 über die Assoziation von Stevens-Johnson-Syndrom und Antikörper für Mycoplasmapneumonie in drei sicheren und zwei wahrscheinlichen Fällen berichtet. Uns war diese Arbeit ebensowenig bekannt wie die aus dem Jahre 1966 stammenden Arbeiten von KRECH und MODDE sowie die von REINHART aus der Klinik MOESCHLIN, als uns ein 14jähriger Patient mit einem klassischen S.m.c.o. in die Klinik eingewiesen wurde (Abb. 8 und 9).

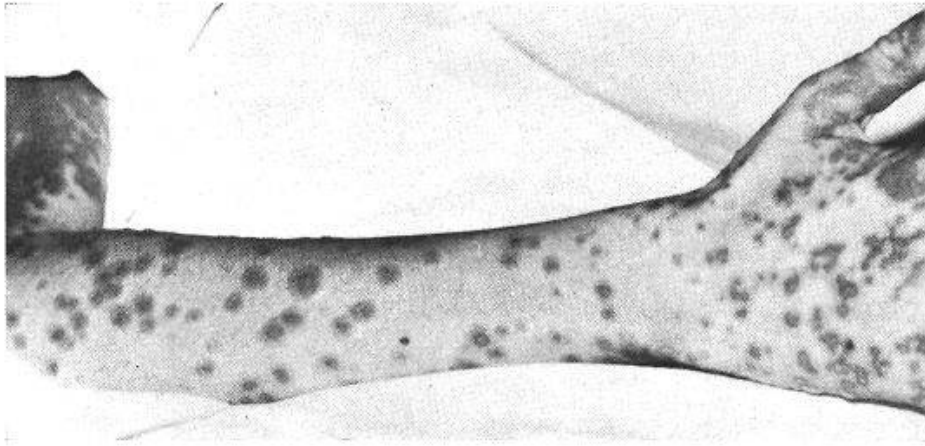


Abb. 9.

Der Junge war am 30. Okt. 1966 mit Husten und Halsschmerzen erkrankt. Zwei Tage später verstärktes Krankheitsgefühl im Sinne eines grippalen Infektes. Schüttelfrost. Temperatur auf $40,5^{\circ}$ ansteigend. Ab 2. Nov. täglich 1 Tablette Durenat, insgesamt 8 Tabletten. Schweres Krankheitsgefühl, Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Am 10. Krankheitstage Flecken an den Oberarmen. Ausdehnung des Exanths auf Gesicht und im Laufe der nächsten Tage auf den ganzen Körper. Entwicklung von Kokardenformen. Beginnendes Exanthem.

Auf Grund der Zusammenarbeit mit H. SCHUBOTHE (Medizinische Universitätsklinik Freiburg/Br.), in dessen Laboratorium die Kälteagglutinine bei unserem Patienten bestimmt wurden, hat mein Mitarbeiter CONRATHS wegen des häufigen Vorkommens von Kälteagglutininen bei Infekten mit *Mycoplasma pneumoniae* gezielt auf eine solche Infektion untersuchen lassen. Im Hygienischen Institut der Universität Freiburg (Prof. HAAS) wurde ein hoher Titer der Komplementbindungsreaktion von 1:320 am 20. Krankheitstag, ein Anstieg auf 1:1280 am 31. Krankheitstag, ein weiterer Anstieg auf 1:2560 am 39. Krankheitstag und ein Abfall auf 1:320 zwei Monate nach Krankheitsbeginn festgestellt. Es besteht deshalb kein Zweifel an einer Mycoplasmainfektion zur Zeit dieses S.m.c.o.

Ich betonte schon, daß uns zur Zeit dieser Untersuchungen wie auch noch zur Zeit der Anmeldung dieses Vortrages die im August 1966 in der Schweiz. Medizinischen Wochenschrift erschienene Arbeit von REINHART nicht bekannt war. Sie stellt das klinische Gegenstück zu den Untersuchungen über Häufigkeit und Bedeutung von Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* von KRECH und MODDE dar. REINHART berichtet über eine Endemie primär atypischer Pneumonien durch *Mycoplasma pneumoniae*, wobei von 7 in Solothurn stationär behandelten Patienten in 2 Fällen ein vollständiges S.m.c.o. und in 1 Fall ein unvollständiges beobachtet wurde. Vielleicht hätte ich in Kenntnis dieser Arbeit ein anderes Thema gewählt. Da aber auch in Fachkreisen die Tatsache kaum bekannt ist, daß in einigen Fällen ein Zusammenhang zwischen S.m.c.o. und einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* gesichert werden konnte, obwohl seit der unseres Wissens ersten diesbezüglichen Mitteilung von LUDLAM u. Mitarb. schon über 2 Jahre ver-

gangen sind, dürfte die Mitteilung unserer Beobachtung doch von Interesse sein, vor allem deshalb, weil zu erwarten ist, daß bei systematischen Untersuchungen ein solcher Zusammenhang häufig gefunden wird.

Das geht aus folgender Überlegung hervor, bei der ich meinem Mitarbeiter CONRATHS folge, der sich bei uns mit diesem Fragenkomplex besonders beschäftigt hat: Wenn bei primär atypischen Pneumonien bis zu 60% mit Mycoplasma als Erreger zu rechnen ist, so wird man mindestens in 60% der Fälle von S.m.c.o. mit Lungenerscheinungen Mycoplasma pneumoniae als Infektionserreger erwarten müssen. Da aber Infekte mit Mycoplasma pneumoniae – offenbar auch was die Lungen anbelangt – sehr symptomarm verlaufen können, ist die Zahl von Fällen, in denen das S.m.c.o. durch Mykoplasmen ausgelöst wird, vielleicht noch größer. Auf die Bedeutung des Herpes-simplex-Virus für das «postherpetiforme» Erythema exsudativum multiforme sei in diesem Zusammenhang verwiesen (NASEMANN 1964). Deshalb sollten auch Patienten mit Erythema exsudativum multiforme in engem Sinne auf das etwaige Vorliegen einer Infektion mit Mycoplasma pneumoniae systematisch untersucht werden.

Das S.m.c.o. hat aber mit der vermuteten ätiologischen Bedeutung von Langzeitsulfonamiden einen weiteren aktuellen Aspekt. Unsere Beobachtung läßt hierzu eine Aussage zu, die dem Ergebnis einer gerade erfolgten Umfrage meines Mitarbeiters HEITE entspricht.

Anfang 1966 hat die oberste amerikanische Überwachungsbehörde auf dem Arzneimittelsektor, die «Food and Drug Administration», die amerikanischen Herstellerfirmen von Langzeitsulfonamiden veranlaßt, in ihren Merkblättern, Packungsprospekten usw. einen Hinweis aufzunehmen, daß unter der Behandlung mit Langzeitsulfonamiden – wenn auch nur selten – tödlich verlaufende Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom auftreten können. Ähnliche Hinweise enthielt ein sogenannter «Drug Warning Letter», der an alle Ärzte versandt werden mußte.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hat daraufhin im Deutschen Ärzteblatt vom 1. Okt. 1966 darum gebeten, das Auftreten des Krankheitsbildes des S.m.c.o. mit näheren Angaben über die vorausgegangene Medikation zu melden.

Als Beitrag zu dieser Frage hat H.-J. HEITE die 130 Fälle von Erythema exsudativum multiforme einschließlich des S.m.c.o. heraussuchen lassen, die in den letzten 10 Jahren in der Universitäts-Hautklinik Freiburg/Br. beobachtet worden sind. Die einweisenden Ärzte sind in einem Rundschreiben gebeten worden, uns aus ihren Aufzeichnungen mitzuteilen, welche Medikamente vor dem Ausbruch der Hauterscheinungen gegeben worden sind. In den inzwischen eingegangenen 72 Antwortbriefen finden sich alle erdenklichen Medikamente, vorzugsweise Antirheumatica, Analgetica und Vitaminpräparate. Mehrfach wurde auf eine Pockenschutzimpfung hingewiesen. Die Langzeitsulfonamide (Durenat, Lederkyn, Madribon, Pallidin und Palliopen) wurden nicht genannt. Auffallend ist die Häufung von Analgetica (Butazolidin, Thomapyrin, Treupel-Tabletten), Antibiotica (Penicillin, Chloramphenicol). Wesentlich seltener wurden Kurzzeitsulfonamide, ferner sogenannte «Halstabletten» (Siogeno, Doreticin, Melrosum-Hustensaft, Otriven-Nasentropfen, Endrine-Nasentropfen), aber auch Vitaminpräparate (Vitamin C, Vitamin-B-Komplex) angegeben.

Die Häufigkeitsverteilung der vor einem Erythema exsudativum multiforme bzw. S.m.c.o. verordneten Medikamente in der von HEITE durchgeführten Rundfrage spricht gegen eine Bedeutung von Langzeitsulfonamiden

für die Auslösung schwerer Fälle von Erythema exsudativum multiforme bzw. S.m.c.o.

Bei unserem 14jährigen Patienten, der ab 3. Krankheitstag täglich eine Tablette Durenat nahm, hatte die Mycoplasmainfektion schon 3 Tage vor der Durenat-Gabe zu den Erscheinungen geführt, wie sie das S.m.c.o. einleiten. Das Langzeitsulfonamid ist in unserem Falle zur Behandlung des schon im Gang befindlichen S.m.c.o. angewandt worden und kann deshalb nicht die Ursache dieses Syndroms sein, auch wenn Hauterscheinungen bei Beginn der Durenat-Gabe noch nicht vorhanden waren.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Möglichkeit einer ursächlichen Klärung des S.m.c.o. mit den Fortschritten der Diagnostik von Mycoplasmainfektionen besser geworden ist. Es sollte in sämtlichen Fällen von S.m.c.o. versucht werden, eine Infektion durch Mycoplasma pneumoniae zu bestätigen oder auszuschließen. Möglich ist das mit Hilfe des Erregernachweises, der Bestimmung von Kälteagglutininen, vor allem aber mit der wiederholten Durchführung der Komplementbindungsreaktion auf Mycoplasma pneumoniae. Die Untersuchungen sollten auch auf das Erythema exsudativum multiforme ausgeweitet werden. Von entsprechenden systematischen Untersuchungen ist zu erwarten, daß wir demnächst wesentlich mehr über diese Krankheiten wissen, denen auf Grund morphologischer Kriterien, vor allem wegen krankheitscharakteristischer Effloreszenzen, eine nosologische Sonderstellung eingeräumt wurde. Eine ursächliche Bedeutung von Langzeitsulfonamiden für das S.m.c.o. scheint uns wenig wahrscheinlich.

Zusammenfassung

Vor allem auf Grund einer besonderen Ausdrucksform entzündlicher Hauterscheinungen mit einer kokardenförmigen Effloreszenz als krankheitscharakteristischem Merkmal, wurde von der Wiener Schule (HEBRA, KAPOSI) eine Krankheitseinheit (Erythema exsudativum multiforme) aufgestellt, deren Grenzen umstritten sind und bis zur Erkenntnis der Ursachen umstritten sein müssen. An Modellen aus der Dermatologie wird versucht, die Grenzen einer nosologischen Ordnung auf Grund morphologischer Kriterien aufzuzeigen. Das Syndroma muco-cutaneo-oculare, dessen Stellung zum Erythema exsudativum multiforme umstritten ist, kann mit einer kälteagglutininpositiven, primär atypischen Pneumonie einhergehen. Da die primär atypische Pneumonie in etwa 60% auf einer Infektion mit Mycoplasma pneumoniae beruhen soll und derartige Infektionen auch symptomarm verlaufen können, erscheint ein zahlenmäßig ins Gewicht fallender ursächlicher Zusammenhang zwischen Syndroma muco-cutaneo-oculare (vielleicht auch mit Erythema exsudativum multiforme?) und Mycoplasmainfektion möglich. Entsprechende Einzelbeobachtungen liegen vor (LUDLAM u. Mitarb.; KRECH und MODDE; REINHART). Eine eigene entsprechende Beobachtung eines typischen Syndroma muco-cutaneo-oculare bei einem 14jährigen Jungen mit Kälteagglutininen und Titeranstieg während der

Krankheit und Titerabfall nach Abklingen der Krankheitserscheinungen wird mitgeteilt. Gezielte Untersuchungen in größerem Umfange zum Nachweis bzw. zum Ausschluß einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* erscheinen wünschenswert. Für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Langzeitsulfonamiden und dem Syndroma muco-cutaneo-oculare ließ sich auf Grund einer Umfrage aus unserer Klinik (HEITE) kein Anhalt gewinnen. Das bei unserem Patienten verabfolgte Langzeitsulfonamid Durenat hat wohl nur die Bedeutung eines post hoc, aber nicht eines propter hoc für das durch eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* bedingte Syndroma muco-cutaneo-oculare.

Résumé

C'est en se basant sur une manifestation cutanée particulière sous l'image d'efflorescence en forme de cocarde, que l'école viennoise (HEBRA, KAPOSÍ) a isolé une maladie, l'érythème exsudatif multiforme, dont les limites sont discutables, et doivent rester discutables jusqu'à la preuve de son agent morbide. En se basant sur des tableaux dermatologiques, l'on essaie de déterminer une nosologie en partant de critères morphologiques. Le syndrome muco-cutané-oculaire, dont la parenté avec l'érythème exsudatif multiforme est très discutée, peut débiter par une pneumonie primaire atypique, avec des agglutinines précipitant au froid. Comme l'on admet que dans le 60% des cas de pneumonie primaire atypique il s'agit d'une infection par le *mycoplasma pneumoniae*, et que de telles infections peuvent avoir une évolution pauvre en symptômes, il est possible de considérer que le syndrome muco-cutané-oculaire (et peut-être aussi l'érythème exsudatif multiforme) est causé par une infection de *mycoplasma*. Des observations cliniques ont déjà paru à ce sujet (LUDLAM et coll.; KRECH et MODDE; REINHART). L'auteur décrit ensuite une observation personnelle d'un cas typique de syndrome muco-cutané-oculaire chez un jeune garçon de 14 ans, avec augmentation des agglutinines au froid pendant la maladie et diminution du titre après évolution vers la guérison. Il serait souhaitable de faire des recherches sur une grande échelle pour essayer de prouver ou d'infirmer l'existence d'infection par le *mycoplasma pneumoniae*. Une relation de cause à effet entre l'application d'un sulfonamide à effet tardif et l'apparition d'un syndrome muco-cutané-oculaire n'a pu être mise en évidence dans l'enquête que nous avons faite dans notre clinique (HEITE). Le rôle du Durenat, sulfonamide à effet prolongé appliqué à notre malade, n'est sûrement qu'un post hoc et non un propter hoc dans l'apparition du syndrome muco-cutané-oculaire au cours d'une infection par le *mycoplasma pneumoniae*.

Riassunto

Basandosi su una caratteristica speciale di manifestarsi delle infiammazioni cutanee con eruzioni a forma di coccarda quale caratteristica tipica del morbo, la scuola viennese (HEBRA, KAPOSÍ) presentò un'entità di malattia

(l'eritema exsudativum multiforme) i cui limiti sono e dovranno rimanere controversi fino alla scoperta della sua causa. Prendendo esempi dalla dermatologia, si cercano di determinare i limiti di un ordine nosologico, basandosi su dei criteri morfologici. La sindrome muco-cutaneo-oculare, la cui posizione in rapporto all'eritema exsudativum multiforme è discussa, può essere combinata con una polmonite atipica primaria con emoagglutinine a fresco positive. Dato che la polmonite atipica primaria dovrebbe essere causata in 60% dei casi da un'infezione da *mycoplasma pneumoniae* e che tali infezioni possono anche essere povere di sintomi, sembra possibile che esista una relazione di una certa significanza fra la sindrome muco-cutaneo-oculare (eventualmente anche fra l'eritema exsudativum multiforme) e l'infezione da *mycoplasma*. Alcune osservazioni in merito furono già pubblicate (LUDLAM e coll.; KRECH e MODDE; REINHART). Nel presente lavoro viene comunicata una osservazione analoga: un giovane di 14 anni con una sindrome muco-cutaneo-oculare tipica, con emoagglutinine a fresco positive, aumento della loro concentrazione durante la malattia e diminuzione una volta scomparsi i sintomi del morbo. Estese ricerche specifiche in questo campo per dimostrare, rispettivamente escludere un'infezione da *mycoplasma pneumoniae* ci sembrano indicate. Basandosi su un'inchiesta nella nostra clinica (HEITE) non sembra esistere una relazione di causa fra sulfamidi ad azione prolungata e la sindrome muco-cutaneo-oculare. Il sulfamide ad azione prolungata Durenat somministrato al nostro paziente, è possibile che abbia per la sindrome sopracitata, causata da un'infezione da *mycoplasma pneumoniae*, l'importanza di un post hoc, non però di un propter hoc.

Summary

On the grounds of the appearance of inflammatory skin conditions with a cockade-shaped efflorescence as characteristic symptom, the Vienna school (HEBRA, KAPOSI) has defined a clinical picture (erythema exsudativum multiforme), the limits of which are disputed and must remain undecided until the causes are known. From models from dermatology, it is attempted to draw the limits of a nosological order on the basis of morphological criteria. The syndroma muco-cutaneo-oculare (m.c.o.), whose position with regard to erythema exsudativum multiforme is disputed, may occur together with a cold agglutinin positive, primarily atypical pneumonia. Since the primarily atypical pneumonia in about 60% of cases seems to depend on an infection with *mycoplasma pneumoniae*, and such infections can be poor in symptoms, there appears to be a possible causal connection between syndroma m.c.o. (perhaps also erythema exsudativum multiforme?) and the *mycoplasma* infections. Single observations in this sense are known (LUDLAM et al., KRECH and MODDE, REINHART). Such an observation of the author of a typical syndroma m.c.o. in a 14-year-old youth, with cold agglutinins and rise in titer during the illness and fall in titer after disappearance of the symptoms, is reported. It would seem desirable to make a greater number

of directed investigations to prove the presence or absence of an infection with *Mycoplasma pneumoniae*. For a causal connection between long-term sulfonamides and syndrome m.c.o., no support could be won from a questionnaire in our clinic (HEITE). The administration of long-term sulfonamides to our patients is of post hoc but not propter hoc significance for syndrome m.c.o. caused by an infection with *Mycoplasma pneumoniae*.

BASSERMANN F. J.: Die Mycoplasmen (PPL-Organismen und ihre klinische Bedeutung). 1967 (im Druck). – CASTELLO A.: N.Y. St. J. Med. 1948, 2481. – CHANOCK R. M., HAYFLICK L. und BARLIE M. F.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 48, 41 (1962). – CHANOCK R. M.: Science 140, 662 (1963). – EATON M. D., MEIKLEJOHN G. und VAN HERICK W.: J. exp. Med. 79, 649 (1944). – FRANCESCHETTI A., RICCI A. und DIALLINAS N.: Bull. Soc. franç. Opht. (Paris) 78, 339 (1965). – FUCHS E.: Klin. Mbl. Augenheilk. 14, 333 (1876). – GREITHER A.: Hautarzt 5, 49 (1954); Med. Klin. 1956, 1769. – GSELL O.: Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild. 13, 1 (1965). – HEGGLIN R., in: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme, Stuttgart 1966. – HEITE H.-J., IHL M. und WEBER M.: Arch. klin. exp. Derm. 207, 354 (1958). – HUBER W.: Schweiz. med. Wschr. 79, 342 (1949). – JORDAN P., BURKHARDT R. und NASEMANN TH.: Arch. klin. exp. Derm. 204, 604 (1957). – KRECH U. und MODDE H.: Dtsch. med. Wschr. 91, 1013 (1966). – LUDLAM G. B., BRIDGES J. B. und BENN E. C.: Lancet 1964 (May), 958. – NASEMANN TH.: Hautarzt 15, 346 (1964). – PROPPE A.: Arch. Derm. Syph. 187, 393 (1949). – REINHART U.: Schweiz. med. Wschr. 96, 1027 (1966). – SCHUPPLI R.: Erythema exsudativum multiforme. In: Hdb. Haut- u. Geschlechtskrh. (hrsg. von J. JADASSOHN), Ergänzungswerk II/2, S. 57–77. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1965. – SELVAAG O.: Acta med. scand. 135, 34 (1949). – WITZLEB W., SPRÖSSIG M., ANGER G. und HEIDLER S.: Dtsch. med. Wschr. 91, 429 (1966).

Adresse des Verfassers: Prof. Dr. K. W. Kalkoff, Universitätshautklinik, Hauptstraße 7, 78 Freiburg i. Br.